



HU000229664B1

(19) **HU****MAGYARORSZÁG**
Szellemi Tulajdon Nemzeti Hivatala(11) Lajstromszám: **229 664**(13) **B1**

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: **P 01 04774**(22) A bejelentés napja: **1999. 12. 20.**(40) A közzététel napja: **2002. 04. 29.**(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlöny és Védjegyértéktőben: **2014. 04. 28.**(51) Int. Cl.: **C12N 15/31** (2006.01)**A61K 39/09** (2006.01)**C12N 15/62** (2006.01)**C07K 143/15** (2006.01)

(86) A nemzetközi (PCT) bejelentési szám:

PCT/CA 99/01218

(87) A nemzetközi közzétételi szám:

WO 0039299

(30) Elsőbbségi adatok:

60/113,800**1998. 12. 23.****US**

(72) Feltaláló(k):

Brodeur, Bernard R., Sillery, Québec (CA)**Hamel, Josée, Sillery, Québec (CA)****Pineau, Isabelle, Sainte-Foy, Québec (CA)****Martin, Denis, St-Augustin--DesMaures, Québec (CA)****Rioux, Clément, Ile Bizard, Québec (CA)****Charland, Nathalie, Charny, Québec (CA)**

(73) Jogosult(ak):

**ID Biomedical Corporation of Quebec, Laval,
Quebec (CA)**

(74) Képviselő:

**DANUBIA Szabadalmi és Jogi Iroda Kft.,
Budapest**

(54)

Sztreptokokkusz antigének

(57) Kivonat

Sztreptokokkusz fehérjéket és azokat kódoló polinukleotidokat tárunk fel. A fehérjék antigenikusak és ezáltal alkalmas oltóanyag-komponensek sztreptokokkusz-fertőzés állapotokban történő megelőzésére és kezelésére. Protein antigének előállítására szolgáló rekombináns eljárásokat, valamint sztreptokokkusz bakteriális fertőzés kimutatására szolgáló diagnosztikai eljárásokat is feltárunk.

SZTREPTOKOKKUSZ ANTIGÉNEK

A jelen találmány tárgyát antigének képezik, közelebbről *Streptococcus pneumoniae* kórokozó fehérje-antigénjei, amelyek terápias és/vagy kórmegelőző oltóanyag-komponensként alkalmazhatók.

A *S. pneumoniae* egy fontos emberi kórokozó, különösen gyerekek, idősök és immunhiányos személyek között. Ez a baktérium gyakran izolálható invazív betegségekkel rendelkező páciensekből, mint például bacteremia/septicaemia, tüdőgyulladás, agyhártyagyulladás, amelyek nagy morbiditási és mortalitási az egész világon. Pneumokokkusz-fertőzések még megfelelő antibiotikum-kezeléssel is sok halálesetet okoznak. Habár az antimikrobiális gyógyszerek bevezetése csökkentette a pneumokokkusz-betegségek általános mortalitását, a rezisztens pneumokokkuszok jelenléte jelentős problémává vált a világban napjainkra. Hatásos pneumokokkusz-oltóanyagok jelentős hatással lennének a *S. pneumoniae* betegségekkel kapcsolatos morbiditásra és mortalitásra. Ilyen oltóanyagok feltehetően hasznosak lennének a középfülgyulladás megelőzésére is csecsemők és fiatal gyermekek körében.

A pneumokokkusz-oltóanyagok kifejlesztésére való törekvések általában a pneumokokkusz burkfehérje elleni immunválasz kialakítására koncentráltak. Több mint 80 pneumokokkusz szerotípust határoztak meg az antigenikus különbségek alapján. A jelenleg elérhető pneumokokkusz oltóanyagnak, amely a 23 leggyakrabban betegséget okozó burk-poliszaharidot tartalmazza, szignifikáns hiányosságai vannak elsősorban bizonyos burk-poliszaharidok gyenge immunogenitása, a szerotípusok különbözősége és a szerotípusok időbeli, térbeli és korcsoportok szerinti megoszlása miatt. Különösen az ösztönzi további *S. pneumoniae* komponensek vizsgálatát, hogy a jelenleg rendelkezésre álló és fejlesztés alatt oltóanyagok és konjugált vakcinák alkalmatlannak bizonyultak fiatal gyermekek minden szerotípus elleni védelmére. Habár a burk-poliszaharidok immunogenitása növelhető, a szerotípus-specifitás továbbra is jelentős korlátozást fog jelenteni a poliszaharid-alapú oltóanyagok számára. Az antigenikusan megőrzött immunogén pneumokokkusz-fehérjeantigén alkalmazása, akár önmagában vagy egyéb komponensekkel együtt, lehetőséget nyújt fehérjealapú pneumokokkusz-oltóanyag előállítására.

A WO98/18930 számú, 1998. május 7-én közzétett PCT-bejelentés, amelynek a címe „*Streptococcus pneumoniae* antigének és oltóanyagok”, leír bizonyos polipeptideket, amelyek állítólag antigenikus hatásúak. Azonban ezen polipeptidek biológiai aktivitása nem mutatható ki.

Mindezidáig tehát megmaradt az igény olyan *Streptococcus pneumoniae* antigén iránt, amely oltóanyag-komponensként a sztreptokokkusz-fertőzés megelőzésére és/vagy kezelésére használható.

A találmány egy megvalósítási módja egy elkülönített polimukleotid, amely a következők közül kiválasztott polipeptidet kódol:

(a) aminosav-szekvencia, amely legalább 95%-ban azonos a SEQ ID NO: 4, 58, 60, 61, 63, 73-75, vagy 79 szerinti aminosav-szekvenciájú második polipeptiddel; vagy

(b) aminosav-szekvencia, amely több mint 99%-ban azonos a SEQ ID NO: 14, 67, vagy 68 szerinti aminosav-szekvenciájú második polipeptiddel;

ahol a polipeptid *Streptococcus* elleni immunválaszt vált ki alanyban beadva.

Egy másik megvalósítási mód szerint a találmány tárgyát képezik vektorok, melyek a találmány szerinti

polinukleotidokat tartalmazzák expressziós szabályzó régiókhoz működőképesen kapcsolva, valamint gazdasejtek, melyek ezen vektorokkal vannak transzfektálva, továbbá eljárások polipeptidek előállítására, amelyek során ezen gazdasejteket tenyésztjük expresszió számára kedvező feltételek között.

Egy további megvalósítási mód szerint a találmány tárgyát képezik a találmány szerinti polinukleotidok által kódolt polipeptidek.

Az alábbiakban röviden ismertetjük a leíráshoz tartozó ábrákat:

1. ábrán a BVH-3-gén DNS-szekvenciáját mutatjuk be (1. azonosítószámú szekvencia).
2. ábrán a BVH-3-fehérje aminosav-szekvenciáját mutatjuk be (2. azonosítószámú szekvencia).
3. ábrán a BVH-11-gén DNS-szekvenciáját mutatjuk be (3. azonosítószámú szekvencia).
4. ábrán a BVH-11-fehérje aminosav-szekvenciáját mutatjuk be (4. azonosítószámú szekvencia).
5. ábrán a BVH-28-gén DNS-szekvenciáját mutatjuk be (5. azonosítószámú szekvencia).
6. ábrán a BVH-28-fehérje aminosav-szekvenciáját mutatjuk be (6. azonosítószámú szekvencia).
7. ábrán a BVH-3A-gén DNS-szekvenciáját mutatjuk be, amely a BVH-3 gén 5' végével egyezik meg (7. azonosítószámú szekvencia).
8. ábrán a BVH-3A-fehérje aminosav-szekvenciáját mutatjuk be (8. azonosítószámú szekvencia).
9. ábrán a BVH-3B-gén DNS-szekvenciáját mutatjuk be, amely a BVH-3 gén 3' végével egyezik meg (9. azonosítószámú szekvencia).
10. ábrán a BVH-3B-fehérje aminosav-szekvenciáját mutatjuk be (10. azonosítószámú szekvencia).
11. ábrán a *S. pneumoniae* WU2, RX1, JNR.7/87, SP64, P4241 és A66 törzseiben található BVH-3 nyílt leolvasási fázis megjósolt aminosav szekvenciájának összehasonlítását mutatjuk be a MacVector szekvencia analízis program Clustal W moduljának (6.5-ös verzió) segítségével. A szekvenciák alatt egy konszenzusvonal található, amely * és . karakterekkel jelöli az azonos, illetve hasonló aminosavakat.
12. ábrán a *S. pneumoniae* WU2, RX1, JNR.7/87, SP64, P4241, A66 és SP63 törzseiben található BVH-11 nyílt leolvasási fázis megjósolt aminosav szekvenciájának összehasonlítását mutatjuk be a MacVector szekvencia analízis program Clustal W moduljának (6.5-ös verzió) segítségével. A szekvenciák alatt egy konszenzusvonal található, amely * és . karakterekkel jelöli az azonos, illetve hasonló aminosavakat.
13. ábrán különféle *S. pneumoniae* törzsek BVH-11-fehérjéjének megjósolt aminosav szekvenciájának összehasonlítását mutatjuk be. Az azonoság („I”) és hasonlóság („S”) mértékét a MacVector szekvencia analízis program Clustal W moduljával (6.5-ös verzió) határoztuk meg.
14. ábrán egy DNS-szekvenciát mutatunk be, amely tartalmazza a teljes BVH-3-gént (nyílt leolvasási fázis, a továbbiakban: „ORF”, az 1777. és 4896. nukleotidok között)(11. azonosítószámú szekvencia).
15. ábrán egy DNS-szekvenciát mutatunk be, amely tartalmazza a teljes BVH-11-gént (ORF a 45. és 2567. nukleotidok között)(12. azonosítószámú szekvencia).
16. ábrán egy DNS-szekvenciát mutatunk be, amely tartalmazza a teljes BVH-11-2-gént (ORF a 114. és 2630. nukleotidok között)(13. azonosítószámú szekvencia).
17. ábrán a BVH-11-2-fehérje aminosav-szekvenciáját mutatjuk be (14. azonosítószámú szekvencia).
18. ábrán az SP63 BVH-3-gén DNS-szekvenciáját mutatjuk be (15. azonosítószámú szekvencia).

19. ábrán az SP63 BVH-3-fehérje aminosav-szekvenciáját mutatjuk be (16. azonosítószámú szekvencia).
20. ábrán a BVH-3M-fehérje aminosav-szekvenciáját mutatjuk be (55. azonosítószámú szekvencia).
21. ábrán a BVH-3AD-fehérje aminosav-szekvenciáját mutatjuk be (56. azonosítószámú szekvencia).
22. ábrán az L-BVH-3-AD-fehérje aminosav-szekvenciáját mutatjuk be (57. azonosítószámú szekvencia).
23. ábrán a NEW12-fehérje aminosav-szekvenciáját mutatjuk be (58. azonosítószámú szekvencia).
24. ábrán a BVH-3C-fehérje aminosav-szekvenciáját mutatjuk be (59. azonosítószámú szekvencia).
25. ábrán a BVH-11M-fehérje aminosav-szekvenciáját mutatjuk be (60. azonosítószámú szekvencia).
26. ábrán a BVH-11A-fehérje aminosav-szekvenciáját mutatjuk be (61. azonosítószámú szekvencia).
27. ábrán a BVH-11B- (más néven New13-) fehérje aminosav-szekvenciáját mutatjuk be (62. azonosítószámú szekvencia).
28. ábrán a BVH-11C-fehérje aminosav-szekvenciáját mutatjuk be (63. azonosítószámú szekvencia).
29. ábrán a NEW1-fehérje aminosav-szekvenciáját mutatjuk be (64. azonosítószámú szekvencia).
30. ábrán a NEW2-fehérje aminosav-szekvenciáját mutatjuk be (65. azonosítószámú szekvencia).
31. ábrán a NEW3-fehérje aminosav-szekvenciáját mutatjuk be (66. azonosítószámú szekvencia).
32. ábrán a NEW4-fehérje aminosav-szekvenciáját mutatjuk be (67. azonosítószámú szekvencia).
33. ábrán a NEW5-fehérje aminosav-szekvenciáját mutatjuk be (68. azonosítószámú szekvencia).
34. ábrán a NEW6-fehérje aminosav-szekvenciáját mutatjuk be (69. azonosítószámú szekvencia).
35. ábrán a NEW7-fehérje aminosav-szekvenciáját mutatjuk be (70. azonosítószámú szekvencia).
36. ábrán a NEW8-fehérje aminosav-szekvenciáját mutatjuk be (71. azonosítószámú szekvencia).
37. ábrán a NEW9-fehérje aminosav-szekvenciáját mutatjuk be (72. azonosítószámú szekvencia).
38. ábrán a BVH-11-2M-fehérje aminosav-szekvenciáját mutatjuk be (73. azonosítószámú szekvencia).
39. ábrán a NEW10-fehérje aminosav-szekvenciáját mutatjuk be (74. azonosítószámú szekvencia).
40. ábrán a NEW11-fehérje aminosav-szekvenciáját mutatjuk be (75. azonosítószámú szekvencia).
41. ábrán a NEW12-gén DNS-szekvenciáját mutatjuk be (76. azonosítószámú szekvencia).
42. ábrán a NEW14-fehérje aminosav-szekvenciáját mutatjuk be (77. azonosítószámú szekvencia).
43. ábrán a NEW15-fehérje aminosav-szekvenciáját mutatjuk be (78. azonosítószámú szekvencia).
44. ábrán a NEW16-fehérje aminosav-szekvenciáját mutatjuk be (79. azonosítószámú szekvencia).
45. ábrán a GBS BVH-71-gén DNS-szekvenciáját mutatjuk be (80. azonosítószámú szekvencia).
46. ábrán a GBS BVH-71-fehérje aminosav-szekvenciáját mutatjuk be (81. azonosítószámú szekvencia).
47. ábrán a GAS BVH-71-gén DNS-szekvenciáját mutatjuk be (82. azonosítószámú szekvencia).
48. ábrán a GAS BVH-71-fehérje aminosav-szekvenciáját mutatjuk be (83. azonosítószámú szekvencia).

A találmány egy megvalósítási módja egy elkülönített polimukleotid, amely egy olyan polipeptidet kódol, amely legalább 95%-ban azonos egy második polipeptiddel, ami a 4., 58., 60., 61., 63., 73-75. vagy 79. azonosítószámú szekvenciáknak, vagy azok fragmenseinek, analógjainak vagy származékainak bármelyikét tartalmazza.

A találmány egy megvalósítási módja egy elkülönített polinukleotid, amely egy olyan polipeptidet kódol, amely legalább 95%-ban azonos egy második polipeptiddel, ami a 4. azonosítószámú szekvenciát, vagy fragmenseit, analógjait vagy származékait tartalmazza.

A találmány egy megvalósítási módja egy elkülönített polinukleotid, amely egy olyan polipeptidet kódol, amely legalább 95%-ban azonos egy második polipeptiddel, ami a 14. azonosítószámú szekvenciát, vagy fragmenseit, analógjait vagy származékait tartalmazza.

A találmány egy megvalósítási módja egy elkülönített polinukleotid, amely egy olyan polipeptidet kódol, amely legalább 95%-ban azonos egy második polipeptiddel, ami a 58. azonosítószámú szekvenciát, vagy fragmenseit, analógjait vagy származékait tartalmazza.

A találmány egy megvalósítási módja egy elkülönített polinukleotid, amely egy olyan polipeptidet kódol, amely legalább 95%-ban azonos egy második polipeptiddel, ami a 60. azonosítószámú szekvenciát, vagy fragmenseit, analógjait vagy származékait tartalmazza.

A találmány egy megvalósítási módja egy elkülönített polinukleotid, amely egy olyan polipeptidet kódol, amely legalább 99%-ban azonos egy második polipeptiddel, ami a 67. azonosítószámú szekvenciát, vagy fragmenseit, analógjait vagy származékait tartalmazza.

A találmány egy megvalósítási módja egy elkülönített polinukleotid, amely egy olyan polipeptidet kódol, amely legalább 99%-ban azonos egy második polipeptiddel, ami a 68. azonosítószámú szekvenciát, vagy fragmenseit, analógjait vagy származékait tartalmazza.

A találmány egy megvalósítási módja egy elkülönített polinukleotid, amely egy olyan polipeptidet kódol, amely legalább 95%-ban azonos egy második polipeptiddel, ami a 74. azonosítószámú szekvenciát, vagy fragmenseit, analógjait vagy származékait tartalmazza.

A találmány egy megvalósítási módja polipeptidek, amelyek aminosav-szekvenciája a 4., 58., 60., 61., 63., 73-75., 79. azonosítószámú szekvenciáknak, vagy azok fragmenseinek, analógjainak vagy származékainak bármelyike.

A találmány egy megvalósítási módja polipeptidek, amelyek aminosav-szekvenciája a 14., 67., 68. azonosítószámú szekvenciáknak, vagy azok fragmenseinek, analógjainak vagy származékainak bármelyike.

A találmány egy megvalósítási módja polipeptidek, amelyek aminosav-szekvenciája a 4., 14., 60., 73. azonosítószámú szekvenciáknak, vagy azok fragmenseinek, analógjainak vagy származékainak bármelyike.

A találmány egy megvalósítási módja polipeptidek, amelyek aminosav-szekvenciája a 4., 14., 58., 60-63., 67., 68., 73-75., 77., 79. azonosítószámú szekvenciák bármelyike.

A találmány egy megvalósítási módja polipeptidek, amelyek a 4. azonosítószámú szekvenciát, vagy fragmenseit, analógjait vagy származékait tartalmazzák.

A találmány egy megvalósítási módja polipeptidek, amelyek a 14. azonosítószámú szekvenciát, vagy fragmenseit, analógjait vagy származékait tartalmazzák.

A találmány egy megvalósítási módja polipeptidek, amelyek az 58. azonosítószámú szekvenciát, vagy fragmenseit, analógjait vagy származékait tartalmazzák.

A találmány egy megvalósítási módja polipeptidek, amelyek a 67. azonosítószámú szekvenciát, vagy fragmenseit, analógjait vagy származékait tartalmazzák.

A találmány egy megvalósítási módja polipeptidek, amelyek a 68. azonosítószámú szekvenciát, vagy

fragmenseit, analógjait vagy származékait tartalmazzák.

A találmány egy további megvalósítási módja kiméra-poliipeptidek is, amelyek a bejelentésben leírt egy vagy több poliipeptidnek, vagy fragmenseinek, analógjainak vagy származékainak bármelyikét tartalmazzák.

A találmány egy további megvalósítási módja kiméra poliipeptidek is, amelyek a bejelentés ábráiban meghatározott egy vagy több poliipeptidnek, vagy fragmenseinek, analógjainak vagy származékainak bármelyikét tartalmazzák.

A találmány egy további megvalósítási módja kiméra poliipeptidek is, amelyek a 4., 14., 56-63., 67-75., 77. vagy 79. azonosítószámú szekvenciák, vagy azok fragmensei, analógjai vagy származékai közül kettőt vagy többet tartalmazznak, feltéve, hogy a poliipeptideknek, vagy azok fragmenseinek, analógjainak vagy származékainak az összekapcsolódása kiméra poliipeptidet eredményez.

Egy további megvalósítási mód szerint a kiméra poliipeptidek a 58., 60., 62., 67., 68., 69., 72., 74. vagy 77. azonosítószámú szekvenciák, vagy azok fragmensei, analógjai vagy származékai közül kettőt vagy többet tartalmazznak, feltéve, hogy a poliipeptideknek, vagy azok fragmenseinek, analógjainak vagy származékainak az összekapcsolódása kiméra poliipeptidet eredményez.

Egy további megvalósítási mód szerint a kiméra poliipeptidek a 58., 60., 62., 67., 68., 74. vagy 77. azonosítószámú szekvenciák, vagy azok fragmensei, analógjai vagy származékai közül kettőt vagy többet tartalmazznak, feltéve, hogy a poliipeptideknek, vagy azok fragmenseinek, analógjainak vagy származékainak az összekapcsolódása kiméra poliipeptidet eredményez.

Egy további megvalósítási mód szerint a kiméra poliipeptidek a 62., 67., 68., 74. vagy 77. azonosítószámú szekvenciák, vagy azok fragmensei, analógjai vagy származékai közül kettőt vagy többet tartalmazznak, feltéve, hogy a poliipeptideknek, vagy azok fragmenseinek, analógjainak vagy származékainak az összekapcsolódása kiméra poliipeptidet eredményez.

Egy további megvalósítási mód szerint a kiméra poliipeptid 2-5 poliipeptidet tartalmaz.

Egy további megvalósítási mód szerint a kiméra poliipeptid 2-4 poliipeptidet tartalmaz.

Egy további megvalósítási mód szerint a kiméra poliipeptid 2-3 poliipeptidet tartalmaz.

Egy további megvalósítási mód szerint a kiméra poliipeptid 2 poliipeptidet tartalmaz.

Egy további megvalósítási mód szerint adott az (I) általános képlettel jellemezett kiméra poliipeptid:



amelyben:

m értéke 0 vagy 1,

n értéke 0 vagy 1,

A jelentése a 14., 4., 56-63., 67-75., 77, 79. azonosítószámú szekvenciáknak, vagy azok fragmenseinek, analógjainak vagy származékainak bármelyike,

B jelentése a 14., 4., 56-63., 67-75., 77, 79. azonosítószámú szekvenciáknak, vagy azok fragmenseinek, analógjainak vagy származékainak bármelyike,

C jelentése a 14., 4., 56-63., 67-75., 77, 79. azonosítószámú szekvenciáknak, vagy azok fragmenseinek, analógjainak vagy származékainak bármelyike,

D jelentése a 14., 4., 56-63., 67-75., 77, 79. azonosítószámú szekvenciáknak, vagy azok fragmenseinek,

analógjainak vagy származékainak bármelyike, ahol a polipeptid *Streptococcus* elleni immunválaszt vált ki alanynak beadva.

Egy további megvalósítási mód szerint A jelentése az 58. azonosítószámú szekvenciának, vagy fragmenseinek, analógjainak vagy származékainak bármelyike.

Egy további megvalósítási mód szerint A jelentése a 62. azonosítószámú szekvenciának, vagy fragmenseinek, analógjainak vagy származékainak bármelyike.

Egy további megvalósítási mód szerint A jelentése a 67. azonosítószámú szekvenciának, vagy fragmenseinek, analógjainak vagy származékainak bármelyike.

Egy további megvalósítási mód szerint A jelentése a 68. azonosítószámú szekvenciának, vagy fragmenseinek, analógjainak vagy származékainak bármelyike.

Egy további megvalósítási mód szerint A jelentése a 74. azonosítószámú szekvenciának, vagy fragmenseinek, analógjainak vagy származékainak bármelyike.

Egy további megvalósítási mód szerint A jelentése a 77. azonosítószámú szekvenciának, vagy fragmenseinek, analógjainak vagy származékainak bármelyike.

Egy további megvalósítási mód szerint B jelentése az 58. azonosítószámú szekvenciának, vagy fragmenseinek, analógjainak vagy származékainak bármelyike.

Egy további megvalósítási mód szerint B jelentése a 67. azonosítószámú szekvenciának, vagy fragmenseinek, analógjainak vagy származékainak bármelyike.

Egy további megvalósítási mód szerint B jelentése a 68. azonosítószámú szekvenciának, vagy fragmenseinek, analógjainak vagy származékainak bármelyike.

Egy további megvalósítási mód szerint B jelentése a 74. azonosítószámú szekvenciának, vagy fragmenseinek, analógjainak vagy származékainak bármelyike.

Egy további megvalósítási mód szerint B jelentése a 77. azonosítószámú szekvenciának, vagy fragmenseinek, analógjainak vagy származékainak bármelyike.

Egy további megvalósítási mód szerint C jelentése az 58. azonosítószámú szekvenciának, vagy fragmenseinek, analógjainak vagy származékainak bármelyike.

Egy további megvalósítási mód szerint C jelentése a 62. azonosítószámú szekvenciának, vagy fragmenseinek, analógjainak vagy származékainak bármelyike.

Egy további megvalósítási mód szerint C jelentése a 67. azonosítószámú szekvenciának, vagy fragmenseinek, analógjainak vagy származékainak bármelyike.

Egy további megvalósítási mód szerint C jelentése a 68. azonosítószámú szekvenciának, vagy fragmenseinek, analógjainak vagy származékainak bármelyike.

Egy további megvalósítási mód szerint C jelentése a 74. azonosítószámú szekvenciának, vagy fragmenseinek, analógjainak vagy származékainak bármelyike.

Egy további megvalósítási mód szerint C jelentése a 77. azonosítószámú szekvenciának, vagy fragmenseinek, analógjainak vagy származékainak bármelyike.

Egy további megvalósítási mód szerint D jelentése az 58. azonosítószámú szekvenciának, vagy fragmenseinek, analógjainak vagy származékainak bármelyike.

Egy további megvalósítási mód szerint D jelentése a 62. azonosítószámú szekvenciának, vagy

fragmenseinek, analógjainak vagy származékainak bármelyike.

Egy további megvalósítási mód szerint **D** jelentése a 67. azonosítószámú szekvenciának, vagy fragmenseinek, analógjainak vagy származékainak bármelyike.

Egy további megvalósítási mód szerint **D** jelentése a 68. azonosítószámú szekvenciának, vagy fragmenseinek, analógjainak vagy származékainak bármelyike.

Egy további megvalósítási mód szerint **D** jelentése a 74. azonosítószámú szekvenciának, vagy fragmenseinek, analógjainak vagy származékainak bármelyike.

Egy további megvalósítási mód szerint **D** jelentése a 77. azonosítószámú szekvenciának, vagy fragmenseinek, analógjainak vagy származékainak bármelyike.

Egy további megvalósítási mód szerint **m** értéke 0.

Egy további megvalósítási mód szerint **n** értéke 0.

Egy további megvalósítási mód szerint **m** és **n** értéke 0.

A leírás szerinti értelemben az összes polipeptidet vagy kiméra polipeptidet kódoló nukleotid a találmány oltalmi körébe tartozik.

A találmány egy további megvalósítási módja szerint a polipeptidek és kiméra polipeptidek antigén hatásúak.

A találmány egy további megvalósítási módja szerint a polipeptidek és kiméra polipeptidek egy egyénben immunválaszt válthatnak ki.

Egy további megvalósítási mód szerint a találmány tárgyát képezik olyan polipeptidek is, amelyek az előzőekben meghatározott polipeptidekhez és kiméra polipeptidekhez specifikusan kötődő ellenanyagok termelésére alkalmasak.

A „specifikusan kötődő” ellenanyag az, amely felismeri és köti a kiválasztott polipeptidet, azonban lényegében nem ismer fel és nem köt más molekulákat a mintában, például egy biológiai mintában, amely természetes körülmények között tartalmazza a peptidet. A specifikus kötődés ELISA vizsgálati eljárással mérhető, amelyben a kiválasztott polipeptidet mint antigént alkalmazzuk.

Amennyiben másként nem definiáljuk, minden alkalmazott műszaki és tudományos kifejezés jelentése a szakterületen járatos szakember által ismerttel egyezik meg. Minden említett közlemény, szabadalmi bejelentés, szabadalom és egyéb hivatkozás teljes egészében a kitanítás részét képezi. Ellentmondás esetén a jelen leírás, beleértve a definíciókat is, az irányadó. Az anyagok, eljárások és példák kizárólag szemléltető jellegűek és nem korlátozó szerepűek.

A találmány szerinti polipeptidek „fragmensei”, „származékai” és „analógjai” azokat a polipeptideket tartalmazzák, amelyekben egy vagy több aminosav-oldallánc konzervált vagy nem konzervált (előnyösen konzervált) aminosav-oldalláncal van helyettesítve, és amelyek lehetnek természetesek vagy mesterségesek. Egy megvalósítási mód szerint a polipeptidek származékai vagy analógjai 70%-ban azonosak az ábrákon bemutatott szekvenciákkal vagy azok fragmenseivel, azaz az aminosav-oldalláncok 70%-a ugyanaz. Egy további megvalósítási mód szerint a polipeptidek 75%-nál nagyobb mértékű homológiát mutatnak. Egy további megvalósítás szerint a polipeptidek több mint 80%-nál nagyobb mértékű homológiát mutatnak. Egy további megvalósítás szerint a polipeptidek több mint 85%-nál nagyobb mértékű homológiát mutatnak. Egy további megvalósítási mód sze-

rint a polipeptidek több mint 90%-nál nagyobb mértékű homológiát mutatnak. Egy további megvalósítási mód szerint a polipeptidek több mint 95%-nál nagyobb mértékű homológiát mutatnak. Egy további megvalósítási mód szerint a polipeptidek több mint 99%-nál nagyobb mértékű homológiát mutatnak. Egy további megvalósítási mód szerint a polipeptidek származékaiiban vagy analógjaiban kevesebb, mint körülbelül 20 oldallánc-helyettesítés, módosítás vagy delécio található, előnyösebben kevesebb, mint 10. Előnyösek a szakirodalomban ismert konzervatív helyettesítések, azaz a helyettesített csoportok fizikai vagy kémiai tulajdonságai, mint például hidrofobitás, méret, töltés vagy funkció csoportok, hasonlóak.

A leírás szerinti értelemben a polipeptidek lehetnek mind polipeptidek, mind kiméra polipeptidek.

Polipeptidek lehetnek más vegyületekkel fuzionáltak is, amelyek megváltoztatják a polipeptidek biológiai vagy farmakológiai tulajdonságait, például a polietilén-glikol (PEG) a féléletidő megnövelésére; vezető vagy szekréciós aminosav-szekvencia a tisztítás elősegítésére; prepro- vagy proszekvenciák; és polisacharidok.

Továbbá, azokban az esetekben, amikor az aminosav-régiók polimorfok, kívánatos lehet egy vagy több aminosavat megváltoztatni azért, hogy hatásosabban utánozzuk a különböző sztreptokokkus törzsek eltérő építépjait.

Ezen felül a találmány szerinti polipeptidek módosíthatók a láncvégi NH_2 -csoport acilálásával (például acetilálás, tioglikolsavas amidálás, láncvégi karboxi-amidálás, például ammóniával vagy metilaminnal) stabilizációt, megnövelt hidrofobitást biztosítva a felszínhez vagy más molekulához való kapcsolás vagy kötés számára.

A találmány szerinti polipeptidek közé tartoznak továbbá a polipeptid fragmenseinek, származékainak és analógiainak hetero- és homo-polipeptid multimerjei. Ezek a polimer alakok lehetnek például egy vagy több polipeptid, amelyek keresztkötéssel, mint például avidin/biotinnal, glutaraldehiddel vagy dimetil-szuperimidáttal lettek keresztkötve. Ilyen polimer alakok szintén lehetnek két vagy több, egyenes vagy fordított folyamatos szekvenciát tartalmazó polipeptidek, amelyeket rekombináns-DNS-technológiával készített polisztronos mRNS-ről termeltettek. A találmány szerinti polipeptid fragmense, származéka vagy analógja előnyösen legalább egy antigén régiót, azaz legalább egy epitópot tartalmaz.

Az antigén polimerek (szintetikus multimeriek) kialakulásának előéréséhez biszhaloacetil-csoportokat, nitroarilhalidokat, és hasonlókat tartalmazó polipeptidek alkalmazhatók, amelyekben a reagens a tiolcsoportokra specifikus. Következésképpen a különböző peptidok két merkaptocsoportja közti kapcsolat lehet egyetlen kötés vagy egy kapcsoló csoport, amely legalább kettő, jellemzően legalább négy, és nem több mint 16, de általában nem több mint 14 szénatomból áll.

Egy előnyös megvalósítási mód szerint a polipeptid fragmensei, származékai és analógiái nem tartalmaznak metionin (Met) kezdő csoportot. A polipeptidek előnyösen nem tartalmaznak vezető vagy szekréciós szekvenciát (szignálszekvencia). A találmány szerinti polipeptid szignálszakasza bevált molekuláris biológiai módszerek alapján állapítható meg. A kérdéses polipeptid általában sztreptokokkus-tenyészetből izolálható, azt követően szekvenálható az érett fehérje kezdőcsoportjának, következésképpen a polipeptid szekvenciájának a meghatározására.

Egy más megvalósítási mód oltóanyag készítmények, amelyek a találmány tárgyát képező egy vagy több sztreptokokkus polipeptidet tartalmaznak gyógyszerészetileg elfogadható hordozó oldattal vagy adjuvánnal keverve. Megfelelő adjuvánok lehetnek olajok, például Freund-féle komplett és nem komplett adjuváns; sók, például $\text{AlK}(\text{SO}_4)_2$, $\text{AlNa}(\text{SO}_4)_2$, $\text{AlNH}_4(\text{SO}_4)_2$, szilikát, kaolin, szén polinukleotidok, például

poli-IC és poli-AU. Előnyös adjuvánsok közé tartoznak a *QuilA* és *Alhydrogel*. A találmány szerinti oltóanyagok bejuttathatók injekcióval, gyors infúzióval, orron, bőrön vagy szájon át történő felszívódással. A tetanus-toxoid szintén gyógyszerészetileg elfogadható hordozó.

A találmány szerinti oltóanyag-készítmények alkalmazhatók a sztreptokokkusz-fertőzések és/vagy a sztreptokokkusz-fertőzések által közvetített betegségek és tünetek kezelésére és megelőzésére, az alábbi publikációban ismertetettek szerint: P.R. Murray (főszerkesztő), E.J. Baron, M.A. Pfaller, F.C. Tenover és R.H. Tenover, „Manual of Clinical Microbiology”, 1482. oldal, kiad.: ASM Press, Washington, D.C. Hatodik kiadás, (1995), ami hivatkozás útján a kitanítás részét képezi. Egy megvalósítási mód a találmány szerinti oltóanyag készítmények alkalmazása agyhártyagyulladás, középfülgyulladás, bacteremia vagy tüdőgyulladás kezelésére vagy megelőzésére. Egy megvalósítási mód a találmány szerinti oltóanyag alkalmazása a sztreptokokkusz-fertőzések és/vagy a sztreptokokkusz-fertőzések - különösen a *S. pneumoniae*, A típusú sztreptokokkuszok (pirogének), B típusú sztreptokokkuszok (GBS vagy *agalactiae*), *dysgalactiae*, *uberis*, *nocardia*, valamint *Staphylococcus aureus* - által közvetített betegségek és tünetek kezelésére és megelőzésére. Egy további megvalósítási mód szerint a sztreptokokkusz fertőzés okozója *S. pneumoniae*.

Egy előnyös megvalósítási mód az oltóanyagok beadása sztreptokokkusz-fertőzés veszélyének kitétt egyéneknek, mint például csecsemők, idősök és immunhiányos egyének.

A leírás szerinti értelemben az „egyének” kifejezés alatt emlősöket értünk. Egy további megvalósítási mód szerint az emlős ember.

Az oltóanyag-készítmények előnyösen 0,001-100 µg/kg (ellenanyag/testtömeg), előnyösebben 0,01-10 µg/kg, és legelőnyösebben 0,1-1 µg/kg egységdózisúak, és 1-3 alkalommal, az immunizálás között 1-6 hét időköznel adandók be.

A találmány egy másik megvalósítási módja polinukleotidok, amelyek olyan polipeptideket kódolnak, amelyek a 4., 14., 58., 60., 61., 63., 73-75., 77., 79. azonosítószámú szekvenciáknak, vagy azok fragmenseinek, analógjainak vagy származékainak bármelyike.

Egy másik megvalósítási mód a találmány szerinti polipeptideket kódoló, a 12., 13., 76. azonosítószámú szekvenciákkal bemutatott polinukleotidok, amelyek tartalmazhatnak nyílt leolvasási fázist(ORF). Magától értetődő módon, az ábrákon bemutatott polinukleotid-szekvenciák degenerált kodonokkal megváltoztathatók, és még mindig a találmány szerinti polipeptidet kódolják. A találmány tárgya továbbá a fent leírt polinukleotid-szekvenciákhoz vagy azok komplementeréhez hibridizáló polinukleotidok, amelyekben 50% az azonosság a szekvenciák között. Egy megvalósítási mód szerint 70% az azonosság a szekvenciák között. Egy megvalósítási mód szerint 75% az azonosság a szekvenciák között. Egy megvalósítási mód szerint 80% az azonosság a szekvenciák között. Egy megvalósítási mód szerint 85% azonosság áll fenn a szekvenciák között. Egy megvalósítási mód szerint 90% az azonosság a szekvenciák között. Egy további megvalósítási mód szerint a polinukleotidok sztringens körülmények között hibridizálhatóak, azaz legalább 95%-ban azonosak. Egy további megvalósítási mód szerint legalább 97%-ban azonosak.

Egy másik megvalósítási mód a találmány szerinti polipeptideket kódoló, a 3., 12., 13., 76. azonosítószámú szekvenciákkal szemléltetett polinukleotidok.

Egy másik megvalósítási mód a találmány szerinti polipeptideket kódoló, a 3. azonosítószámú szekvenciával szemléltetett polinukleotidok.

Egy másik megvalósítási mód a találmány szerinti polipeptideket kódoló, a 12. azonosítószámú szekvenciával szemléltetett polinukleotidok.

Egy másik megvalósítási mód a találmány szerinti polipeptideket kódoló, a 13. azonosítószámú szekvenciával szemléltetett polinukleotidok.

Egy másik megvalósítási mód a találmány szerinti polipeptideket kódoló, a 76. azonosítószámú szekvenciával szemléltetett polinukleotidok.

A szakember számára nyilvánvaló, hogy mind a DNS, mind az RNS polinukleotidok.

A találmány tartalmazza a leírásban szereplő polinukleotidokkal komplementer polinukleotidokat is.

Egy további megvalósítási mód szerint a találmány szerinti polipeptideket kódoló polinukleotidok, azok fragmente, származékai vagy analógjai alkalmazhatók DNS-immunizálási eljárásban, azaz beépíthetők olyan vektorokba, amelyek bejuttatás után replikálhatók és expresszálnak, és így módon termelik *in vivo* az antigén polipeptidet. Polinukleotidok beépíthetők például az eukarióta sejtekben működőképes, CMV promóter kontrollja alatt álló plazmidvektorba. A vektor előnyösen intramuszkuláris injekcióval juttatható be.

Egy további megvalósítási mód eljárás a találmány szerinti polipeptidek rekombináns módszerekkel történő termelésére, amely során a polipeptidet kódoló polinukleotidot gazdasajtként expresszálnak és a polipeptidterméket kinyerjük. Alternatív megoldásként a polipeptideket bevált szintetikus kémiai módszerekkel is előállíthatjuk, azaz oligopeptidek oldat vagy szilárd fázisú szintézisével, amelyek összekapcsolásával állítjuk elő a teljes polipeptidet (blokk ligálás).

Polinukleotidok és polipeptidek kinyerésére és elemzésére mindenre kiterjedő eljárások találhatók a következő hivatkozásokban: Sambrook és mtsai., „Molecular Cloning: A Laboratory Manual”, kiad.: Cold Spring Harbor, N.Y., Második kiadás (1989); „Current Protocols in Molecular Biology”, szerk.: Ausubel F.M. és mtsai., kiad.: John Wiley and Sons, Inc. New York; „PCR Cloning Protocols, from Molecular Cloning to Genetic Engineering”, szerk.: White B.A., kiad.: Humana Press, Totowa, New Jersey, (1997); „Protein Purification, Principles and Practices”, szerk.: Scopes R.K., kiad.: Springer-Verlag, New York, Harmadik kiadás, (1993); „Current Protocols in Immunology”, szerk.: Coligan J.E. és mtsai., kiad.: John Wiley & Sons Inc., New York, amelyek hivatkozás útján a kitanítás részét képezik.

A rekombináns termeléshez a gazdasajtként a polipeptidet kódoló vektorral transzfektáljuk, majd a promóterek aktiválása, transzformációk szelektálása vagy a gének amplifikálásnak megfelelően módosított tápláló tápközegben tenyésztjük. A megfelelő vektorok életképesek és replikálhatók a kiválasztott gazdasajtként, és kromoszómális, nem kromoszómális és szintetikus DNS-t tartalmaznak, például bakteriális plazmidok, fág-DNS-ek, bakulovírus, élesztőplazmidok, plazmid- és fág-DNS-eredetű vektorok. A polinukleotid-szekvenciát restrikciós enzimek segítségével építhetjük be a vektor megfelelő helyére oly módon, hogy működőképesen kapcsolódik egy expressziós szabályzó régióhoz, amely egy promóterből, riboszóma-kötőhelyből (konszenzus régió vagy Shine-Dalgarno-szekvencia) és adott esetben egy operátorból (szabályozó elem) áll. Az expressziós szabályozó régió egyes komponenseit egy adott gazdasajtként és vektor igényeinek megfelelően választhatjuk ki bevált molekuláris biológiai elvek alapján [Sambrook és mtsai., „Molecular Cloning: A Laboratory Manual”, kiad.: Cold Spring Harbor, N.Y., Második kiadás (1989); „Current Protocols in Molecular Biology”, szerk.: Ausubel F.M. és mtsai., kiad.: John Wiley and Sons, Inc. New York], amelyek hivatkozás útján a kitanítás részét képezik. Alkalmas promóterek - nem korlátozó jellegű példaként - az LTR- vagy SV40-promóter, *E. coli* lac, tac vagy trp

promóter, és a lambda-fág PL promótere. A vektorok előnyösen tartalmazhatnak egy replikációs origót és szelekciós markert, azaz ampicillin rezisztencia gént. Megfelelő bakteriális vektorok közé tartoznak a pET, pQE70, pQE60, pQE-9, pbs, pD10 phagescript, psiX174, pbluescript SK, pbska, pNH8A, pNH16a, pNH18A, pNH46A, ptre99a, pKK223-3, pDR540, pRIT5 és az eukarióta vektorok pBlueBacIII, pWLNEO, pSV2CAT, pOG44, pXT1, pSG, pSVK3, pBPV, pMSG és pSVL. Gazdasejtek lehetnek bakteriálisak, például *E. coli*, *Bacillus subtilis*, *Streptomyces*; gombák, például *Aspergillus niger*, *Aspergillus nidulans*; élesztők, például *Saccharomyces* vagy eukarióták, például CHO, COS.

A polipeptid tenyésztésben való expresszióját követően a sejteket általában centrifugálással összegyűjtjük, majd fizikai vagy kémiai úton megbontjuk (amennyiben az expresszált polipeptid nem szekretálódik a tápközegbe), és a keletkezett nyers extraktumot visszatartjuk a kívánt polipeptid elválasztására. A polipeptid tenyésztési tápközegből vagy lizátumból való tisztítása a polipeptid tulajdonságaitól függően bevált módszerek révén érhető el, például ammónium-szulfátos vagy etanolos kicsapás, savas extrakció, anion- vagy kationcserélő kromatográfia, foszfocellulóz-kromatográfia, hidrofób kölcsönhatáson alapuló kromatográfia, hidroxilapatit-kromatográfia vagy lektin-kromatográfia alkalmazásával. A végső tisztítás HPLC alkalmazásával valósítható meg.

A polipeptidet vezető vagy szekréciós szekvenciával vagy anélkül expresszálnak. Az előbbi esetben a vezető szekvenciát poszttranszlációs feldolgozással (lásd a 4 431 739., 4 425 437. és 4 338 397. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi iratokat, amelyek hivatkozás útján a kitanítás részét képezik) vagy a tisztított polipeptid tisztítása után kémiai úton távolíthatjuk el.

Egy további megvalósítási mód szerint a találmány szerinti sztreptokokkusz-polipeptidek sztreptokokkusz-fertőzés, különösen *S. pneumoniae* fertőzés diagnosztikai tesztelésére alkalmazhatók. Számos diagnosztikai eljárás lehetséges, például a sztreptokokkusz mikroorganizmus kimutatása egy biológiai mintában az alábbi eljárás alapján:

- a) A biológiai mintát kinyerjük a betegből;
- b) a találmány szerinti sztreptokokkusz-eredetű polipeptiddel reagáló ellenanyagnak vagy fragmensének biológiai mintával képzett elegyét inkubáljuk; és
- c) a specifikusan megkötött ellenanyagot vagy fragmensét kimutatjuk elegyben, ami a sztreptokokkusz jelenlétére utal.

Másik lehetőségként, az alábbiak szerint hajtható végre egy eljárás sztreptokokkusz-antigén elleni ellenanyag kimutatására biológiai mintában, amely tartalmazza, vagy feltehetően tartalmazza az ellenanyagot:

- a) A biológiai mintát kinyerjük a betegből;
- b) egy vagy több találmány szerinti sztreptokokkusz-polipeptidnek vagy fragmenseinek a biológiai mintával képzett elegyét inkubáljuk; és
- c) a specifikusan megkötött polipeptidet vagy fragmenst kimutatjuk az elegyben, ami a sztreptokokkusz-specifikus ellenanyag jelenlétére utal.

A szakember számára nyilvánvaló, hogy ez a diagnosztikai teszt számos alakot ölthet, beleértve immunológiai tesztet, mint például enzimes immunológiai vizsgálati eljárás (ELISA), radioaktív immunológiai vizsgálati eljárás, latex-agghutinációs vizsgálati eljárás, alapvetően annak meghatározására, hogy a fehérjére specifikus ellenanyagok jelen vannak-e a szervezetben.

A találmány szerinti polipeptideket kódoló polinukleotidok DNS-próbák tervezésére is alkalmazhatók, amelyek sztreptokokkusz biológiai mintában való jelenléte vagy annak feltételezése esetén ezen baktériumok kimutatására alkalmasak. A találmány szerinti kimutatási eljárás az alábbi lépéseket tartalmazza:

- a) A biológiai mintát kinyerjük a betegből;
- b) egy vagy több, a találmány szerinti polipeptidet vagy fragmenseit kódoló szekvenciájú DNS próbának a biológiai mintával képzett elegyét inkubáljuk; és
- c) a specifikusan megkötött DNS próbát kimutatjuk az elegyben, ami a sztreptokokkusz-baktériumok jelenlétére utal.

A találmány szerinti DNS próbák keringő sztreptokokkusz-, például *S. pneumoniae*-nukleinsavak kimutatására is alkalmazhatók biológiai mintában, például polimeráz-láncreakció alkalmazása sztreptokokkusz-fertőzések diagnosztizálására.

A próbák hagyományos módszerek alkalmazásával szintetizálhatók, és szilárd fázison immobilizálhatók, vagy kimutatható jelöléssel láthatók el. A találmány szerinti előnyös DNS-próba a találmány szerinti *Streptococcus Pneumoniae*-polipeptidek legalább 6 egymás utáni nukleotidjával komplementer oligomer.

Egy további diagnosztikai eljárás sztreptokokkusz kimutatására betegben az alábbi lépéseket tartalmazza:

- a) A találmány szerinti polipeptiddel reagáló ellenanyagot vagy fragmensét kimutathatóan megjelöljük;
- b) a megjelölt ellenanyagot vagy ellenanyag-fragmenst betegnek beadjuk;
- c) a specifikusan megkötött jelölt ellenanyagot vagy ellenanyag-fragmenst kimutatjuk a betegben, ami a sztreptokokkusz jelenlétére utal.

Egy további megvalósítási mód a találmány szerinti sztreptokokkusz-polipeptidek immunogénként való alkalmazása a sztreptokokkusz-fertőzés kimutatására és különösen kezelésére alkalmas specifikus ellenanyagok termelítésére. A megfelelő ellenanyagok alkalmas szűrővizsgálatokkal meghatározhatók, például a kérdéses ellenanyag sztreptokokkusz-fertőzés passzív megakadályozására való képességének modellrendszerbeli mérésével. Egy példa az állati modellrendszerre a példákban leírt egérmodell. Az ellenanyag lehet teljes ellenanyag vagy annak antigénkötő fragmense, és bármely immuglobulin osztályba tartozhat. Az ellenanyag vagy fragmens állati eredetű, előnyösen emlős eredetű, előnyösebben egér, patkány vagy emberi eredetű lehet. Lehet természetes ellenanyag vagy annak fragmense, kívánt esetben rekombináns ellenanyag vagy ellenanyag-fragmens. „Rekombináns ellenanyag vagy ellenanyag-fragmens” alatt azt értjük, hogy az ellenanyag vagy ellenanyag-fragmens molekuláris biológiai eljárás alkalmazásával készült. Az ellenanyag vagy ellenanyag-fragmens lehet poliklonális, vagy előnyösen monoklonális. Számos *Streptococcus pneumoniae*-polipeptiddel kapcsolatos epitópra lehet specifikus, de előnyösen csak egyre.

Szintén a találmány tárgyát képezik - az oltalmi kör korlátozása nélkül - a BVH-3, BVH-11, BVH-11-2, BVH-28 és BVH-71 jelű antigének. A találmány tárgyát képezik a BVH-3, BVH-11, BVH-11-2, BVH-28 és BVH-71 jelű antigének megrövidített fragmenseit tartalmazó polipeptidek is. Szintén a találmány tárgyát képezik a BVH-3, BVH-11, BVH-11-2, BVH-28 és BVH-71 jelű antigének megrövidített fragmenseit tartalmazó kiméra polipeptidek. A következő referencia-táblázat összefoglalja a találmány szerinti polipeptidek közötti összefüggéseket:

Család	Nukleinsav-szekvencia azonosító- száma	Poliipeptid-szekvencia azonosító- száma
BVH-3		
BVH-3	1, 11	2
BVH-3A	7	8
BVH-3B	9	10
BVH-3 SP63	15	16
BVH-3M		55
BVH-3AD		56
L-BVH-3AD		57
New12	76	58
BVH-3C		59
New1		64
New2		65
New3		66
New15		78
BVH-11		
BVH-11	3, 12	4
BVH-11-2	13	14
BVH-11M		60
BVH-11A		61
BVH-11B, másik jele NEW13		62
BVH-11C		63
New4		67
New5		68
New6		69
New7		70
New8		71
New9		72
BVH-11-2M		73
New10		74
New11		75
New12	76	58
New14		77
New16		79
BVH-28		
BVH-28	5	6
BVH-71		
GBS	80	81
GAS	82	83

1. példa

Ebben a példában a *S. pneumoniae*-gének klónozását mutatjuk be.

A *S. pneumoniae* BVH-3-gén kódoló régióját (1. azonosítószámú szekvencia) és a *S. pneumoniae* BVH-28-gén kódoló régióját (5. azonosítószámú szekvencia) polimeráz-láncreakcióval (PCR) amplifikáltuk (DNA Thermal Cycler GeneAmp PCR system 2400 Perkin Elmer, San Jose, CA) a 6. szerológiai csoportba tartozó SP64 jelű *S. pneumoniae* törzsből. A láncindítókat néhány bázissal meghosszabítottuk a BglII (AGATCT) és XbaI (TCTAGA) restrikciós helyek hozzáadására. A PCR-termékeket agarózgélből tisztítottuk a QIAquick gélizolációs reagenskészlet (QIAGEN, Chatsworth, CA), alkalmazásával, emésztettük BglII és XbaI (Pharmacia Canada Inc, Baie d'Urfé, Canada) restrikciós enzimekkel, fenol:kloroformmal extraháltuk, majd etanollal kicsaptuk. A pSL301 Superlinker vektort (Invitrogen, San Diego, CA) BglII és XbaI restrikciós enzimekkel emésztettük, agarózgélből tisztítottuk a QIAquick gélizolációs reagenskészlet (QIAGEN, Chatsworth, CA) alkalmazásával. A BglII-XbaI genomális DNS-fragmenseket a BglII-XbaI-emésztett pSL301-vektorba ligáltuk. A ligált termékeket *E. coli* DH5a törzsbe [80 *lacZ* DM15 *endA* *recA* *hsdR17* (K^{mK^+}) *supE44* *thi-1* *gyrA96* *relA1* D(*lacZYA-argF*)U169] (Gibco BRL, Gaithersburg, MD) transzformáltuk Simanis [Hanahan, D., „DNA Cloning”, 109-135. old., szerk.: D.M. Glover, (1985)] eljárása szerint. A BVH-3- vagy BVH-28-gént tartalmazó rekombináns pSL301-plazmidokat (rpSL301) QIAGEN reagenskészlet (Chatsworth, CA) alkalmazásával tisztítottuk, és a DNS-inzerteket nukleotid-szekvencia-analizissel (Taq Dye Deoxy Terminator Cycle Sequencing reagenskészlet, ABI, Foster City, CA) ellenőriztük. A rekombináns rpSL301-plazmidot (rpSL301) BglII (AGATCT) és XhoI (CTCGAG) restrikciós enzimekkel emésztettük. A BglII-XhoI DNS-fragmenseket a QIAquick gélizolációs reagenskészlet (QIAGEN, Chatsworth, CA) alkalmazásával tisztítottuk. A tioredoxin-His-címke szekvenciát tartalmazó pET-32c(+) expressziós vektort (Novagen, Madison, WI) BamHI (GGATCC) és XhoI restrikciós enzimmal emésztettük, és gélből tisztítottuk a QIAquick gélizolációs reagenskészlet (QIAGEN, Chatsworth, CA) alkalmazásával. A BglII-XhoI DNS-fragmenseket a BamHI-XhoI pET-32c(+) vektorba ligáltuk, hogy létrehozzuk a tioredoxin-His-címke-BVH-3 vagy tioredoxin-His-címke-BVH-28 fúziós fehérjéket kódoló szekvenciát. A ligált termékeket *E. coli* DH5a törzsbe [80 *lacZ* DM15 *endA* *recA* *hsdR17* (K^{mK^+}) *supE44* *thi-1* *gyrA96* *relA1* D(*lacZYA-argF*)U169] (Gibco BRL, Gaithersburg, MD) transzformáltuk Simanis [Hanahan, D., „DNA Cloning”, 109-135. old., szerk.: D.M. Glover, (1985)] eljárása szerint. A rekombináns pET-32c(+)-plazmidokat QIAGEN reagenskészlet (Chatsworth, CA) alkalmazásával tisztítottuk, és a tioredoxin-His-címke és a DNS-inzert fúziós helyén található nukleotid-szekvenciákat szekvencia-analizissel (Taq Dye Deoxy Terminator Cycle Sequencing reagenskészlet, ABI, Foster City, CA) ellenőriztük.

2. példa

Ebben a példában a *S. pneumoniae* gének pCMV-GH CMV-plazmidban történő klónozását mutatjuk be.

Az *S. pneumoniae*-fehérjét kódoló DNS régiót a pCMV-GH plazmidvektorban a leolvasás irányában és azonos fázisban a humán növekedési hormon (hGH) génje mögé illesztettük, amely a citomegalovírus (CMV) promóterének transzkripció ellenőrzése alatt áll [Tang és mtsai., Nature 356, 152. old. (1992)]. A CMV-promóter nem működik *E. coli* sejtekben, azonban eukarióta sejtekbe való beadás esetén aktiválódik. A vektor tartalmazza az ampicillin-rezisztencia gént is.

A BVH-3-gén kódoló régióját (1. azonosítószámú szekvencia) és a BVH-28-gén kódoló régióját (5.

azonosítószámú szekvencia) az rpSL301-plazmidból nyertük ki (lásd az 1. példát) BglII (AGATCT) és XbaI (TCTAGA) restrikciós enzimek alkalmazásával. Az emésztett termékeket *QIAquick* gélizolációs reagenskészlet (QIAgen, Chatsworth, CA) alkalmazásával agarózgélből tisztítottuk. A fúziós fehérjék készítésére alkalmas humán növekedési hormont tartalmazó pCMV-GH-vektort (Dr. Stephen A. Johnston laboratóriuma, Department of Biochemistry, The University of Texas, Dallas, Texas) BglII és XbaI restrikciós enzimekkel emésztettük és agarózgélből a *QIAquick* gélizolációs reagenskészlet (QIAgen, Chatsworth, CA) alkalmazásával tisztítottuk. A BglII-XbaI DNS-fragmenseket a BglII-XbaI pCMV-GH-vektorba ligáltuk, hogy létrehozzuk a CMV-promóter kontrollja alatt álló hGH-BVH-3 vagy hGH-BVH-28 fúziós fehérjéket. A ligált termékeket *E. coli* DH5a törzshe [80 *lacZ* DM15 *endA1* *recA1* *hsdR17* (K^{+}) *supE44* *thi-11* *gyrA96* *relA1* D(*lacZYA-argF*)U169] (Gibco BRL, Gaithersburg, MD) transzformáltuk Simanis [Hanahan, D., „DNA Cloning”, 109-135. old., szerk.: D.M. Glover, (1985)] eljárása szerint. A rekombináns pCMV-plazmidokat QIAgen reagenskészlet (Chatsworth, CA) alkalmazásával tisztítottuk.

A *S. pneumoniae* BVH-11-gén kódoló régióját (3. azonosítószámú szekvencia) polimeráz-láncreakcióval (PCR) amplifikáltuk (*DNA Thermal Cycler GeneAmp PCR system 2400*, Perkin Elmer, San Jose, CA) a 6. szerológiai csoportba tartozó SP64 jelű *S. pneumoniae* törzs genomialis DNS-éből. A láncindítókat néhány bázissal meghosszabbítottuk a BglII (AGATCT) és XbaI (TCTAGA) restrikciós helyek hozzáadására. A PCR terméket agarózgélből tisztítottuk a *QIAquick* gélizolációs reagenskészlet (QIAgen, Chatsworth, CA), alkalmazásával, restrikciós enzimekkel (Pharmacia Canada Inc, Baie d'Urfé, Canada) emésztettük, fenol:kloroformmal extraháltuk, majd etanolal kicsaptuk. A pCMV-GH vektort (Dr. Stephen A. Johnston laboratóriuma, Department of Biochemistry, The University of Texas, Dallas, Texas) BglII és HindIII restrikciós enzimekkel emésztettük és agarózgélből *QIAquick* gélizolációs reagenskészlet (QIAgen, Chatsworth, CA) alkalmazásával tisztítottuk. A BglII-HindIII DNS-fragmentet a BglII-HindIII pCMV-GH-vektorba ligáltuk, hogy létrehozzuk a CMV-promóter kontrollja alatt álló hGH-BVH-11 fúziós fehérjét. A ligált termékeket *E. coli* DH5a törzshe [80 *lacZ* DM15 *endA1* *recA1* *hsdR17* (K^{+}) *supE44* *thi-11* *gyrA96* *relA1* D(*lacZYA-argF*)U169] (Gibco BRL, Gaithersburg, MD) transzformáltuk Simanis [Hanahan, D., „DNA Cloning”, 109-135. old., szerk.: D.M. Glover, (1985)] eljárása szerint. A rekombináns plazmidokat QIAgen reagenskészlet (Chatsworth, CA) alkalmazásával tisztítottuk és a DNS-inzert szekvenciáját DNS-szekvenálással ellenőriztük.

3. példa

Ebben a példában DNS alkalmazását mutatjuk be *S. pneumoniae* antigének ellen immunválasz kiváltására.

8 nőtény BALB/c egeret (Charles River, St-Constant, Québec, Canada) immunizáltunk 50 µl intramuszkuláris injekcióval háromszor, 2-3 hetes időközökkel. Az injekciók 100 µg rekombináns BVH-3-, BVH-11- vagy BVH-28-gént kódoló pCMV-GH-vektort tartalmaztak 50 µg granulocita-macrophág kolónia-stimuláló faktort (GM-CSF) expresszáló plazmid (pCMV-GH-GM-CSF, Dr. Stephen A. Johnston laboratóriuma, Department of Biochemistry, The University of Texas, Dallas, Texas) jelenlétében. Kontrollként egerek egy csoportját 100 µg pCMV-GH vektorral immunizáltuk 50 µg of pCMV-GH-GM-CSF jelenlétében. Minden immunizálás előtt és hét nappal a harmadik injekció után vérmintákat vettünk a szemtőregből és a szérum ellenanyag-tartalmát ELISA-val határoztuk meg, amelyben tioredoxin-His címke-*S. pneumoniae* fúziós fehérjét használtunk burkoló antigénnek. A rekombináns BVH-3, BVH-11 vagy BVH-28 *S. pneumoniae* fehérjét kódoló pCMV-GH-vektorral való DNS-

immunizáció a megfelelő rekombináns fehérjével reagáló ellenanyag termelését indukálta. A reciprok ellenanyagtiter - amelyet azzal a legnagyobb szérumhígítással adunk meg, amelynél az abszorpció értékek 0,1-del nagyobbak a háttér értékénél -, 4×10^3 felett volt.

4. példa

Ebben a példában a rekombináns *S. pneumoniae* fehérjék termelését és tisztítását mutatjuk be.

A BVH-3-, BVH-11- vagy a BVH-28-gént (amelyek sorrendben az 1, 3. vagy 5. azonosítószámú szekvenciáknak felelnek meg) tartalmazó rekombináns pET plazmidokat elektroporációval (*Gene Pulser II* készülék, BIO-RAD Labs, Mississauga, Canada) *E. coli* AD494 törzsbe (DE3) (*Dara'leu7697 DlacX74 DphaA PvuII phoR DmaIF3 F'[lac⁺(lacI^q) pro] trxB::Kan* (Novagen, Madison, WI) transzformáljuk. Ebben az *E. coli* törzsben a fúziós fehérjék expresszióját szabályozó T7-promótert a λ DE3-profagon jelen levő T7 RNS-polimeráz (melynek a génje az izopropil- β -D-tiogalactopiranozid (IPTG) által indukált lac-promóter szabályozása alatt áll) specifikusan felismeri. A transzformált AD494(DE3)/pET sejteket 250 rpm rázás mellett 37°C-on tenyésztettük ml-enként 100 μ g ampicillint (Sigma-Aldrich Canada Ltd., Oakville, Canada) tartalmazó LB-táptájon (10g/L pepton, 5g/L élesztőtökvonai, 10g/L NaCl), amíg az A_{600} 0,6-es értéket ért el. A tioredoxin-His címke-BVH-3, tioredoxin-His címke-BVH-11 vagy tioredoxin-His címke-BVH-28 fúziós fehérjék termelésének indukálása céljából a sejteket még két órán keresztül továbbtenyésztettük 1 mM végkoncentrációjú IPTG jelenlétében. A 100 ml tenyészetben indukált sejteket centrifugálással összegyűjtöttük és -70°C-on lefagyasztottuk.

A fúziós fehérjéket az IPTG-indukált AD494(DE3)/pET sejtek oldható citoplazmás frakciójából affinitási kromatográfiával tisztítottuk, amely a His-címke szekvenciájának (6 egymás utáni hisztidin-oldallánc) azon tulajdonságán alapul, hogy kötődik a His-Bind fémkötő gyaatan immobilizált kétértékű kationokhoz (Ni^{2+}). Röviden, Az 100 ml IPTG-vel indukált tenyészetből összegyűjtött sejteket feluszpendáltuk 500mM NaCl-t tartalmazó foszfát-pufferben, pH 7,1 (PBS), ultrahanggal feltártuk, és 20,000 g-n való 20 perces centrifugálással a sejtörmeleket eltávolítottuk. A felüliszót 0,22 μ m pórusméretű membránon átszűrjük, és 1 ml-es *HiTrap*® előrecsomagolt, használatra kész fémkötő oszlopra (Pharmacia Biotech, Baie d'Urfe, Canada) töltöttük. A tioredoxin-His címke-*S. pneumoniae* fúziós fehérjét 1M imidazol-500mM NaCl-PBS pH 7,1 pufferrel eluáljuk. A mintából a sötét és az imidazol PBS-sel szembeni dialízissel távolítottuk el 4°C-on. Az *E. coli* sejtek oldható citoplazmás frakciójából kinyert fúziós fehérje mennyiségét *MicroBCA* (Pierce, Rockford, Illinois) eljárással becsültük meg.

5. példa

Ebben a példában egerek halálos pneumokokkusz-fertőzés elleni immunizációs védelmét mutatjuk be.

8 nőstény BALB/c egeret (Charles River) immunizáltunk bórallati injekcióval háromszor, 3 hetes időközökkel. Az injekciók 25 μ g affinitás-tisztított tioredoxin-His címke-BVH-3 fúziós fehérjét tartalmaztak 15 μ g *QuilA* adjuváns (Cedarlane Laboratories Ltd, Hornby, Canada) jelenlétében, vagy kontrollként *QuilA* adjuvánsot PBS-ben. Vérmintákat vettünk a szeméregből az 1., 22. és 43. napon minden egyes immunizációt megelőzően, valamint hét nappal a 3. injekció követően (az 50. napon). Egy héttel később az egereket próbafertőzés alá vetettük megközelítőleg 10^6 CFU 3-as típusú WU2 *S. pneumoniae* törzssel. A *S. pneumoniae* próbafertőzés mintáját csokoládé-agar csészékre szétterítettük a CFU meghatározására és a próbafertőzési dózis igazolására. Az elhalálozást 14 napon keresztül követtük és a próbafertőzés utáni 14. napon a túlélő egereket feláldoztuk, és a vérmintákat *S. pneumoniae* jelenlétére teszteltük. A túlélési adatokat az 1. táblázat mutatja.

A próbafertőzés előtti szérumok *S. pneumoniae* elleni ellenanyag-tartalmát szokványos immunvizsgálati eljárásokkal analizáltuk. ELISA és immunblot analízisek megmutatták, hogy az *E. coli*-ban előállított rekombináns *S. pneumoniae* fehérjék ellen termelt ellenanyagok mind a rekombináns, mind a természetes pneumokokkus-fehérjékkel reagálnak.

1. Táblázat Rekombináns BVH-3-fehérje által előidézett védelem

Immunogén	Élő egerek száma : halott egerek száma 14 nappal a próbafertőzés után	Elhalálozás napjának mediánja
BVH-3	8 : 0	>14
kontroll	0 : 8	1

Minden rekombináns BVH-3-fehérjével immunizált egér túlélte a fertőzést, míg a csak adjuvánst kapott kontroll egerek egyike sem élt túl. Szignifikáns különbség volt két egercsoport túlélése között ($P < 0,0001$ a túlélési görbék nemparaméteres elemzésére végzett logaritmikus rangteszt alapján; $P = 0,0002$ a Fisher-féle egzakt teszt alapján). Az összes túlélő egér vértényesztésének eredménye negatív volt a próbafertőzés utáni 14. napon.

6. példa

Ebben a példában különböző *S. pneumoniae* törzsek BVH-3- és BVH-11-génjeinek klónozását és ezen gének molekuláris megőrzöttségét mutatjuk be.

Különböző *S. pneumoniae*-izolátumok kromoszómális DNS-ének vizsgálata a BVH-3- vagy BVH-11-gének különböző régióit lefedő próbákkal feltárta, hogy a BVH-3-gén egy, a BVH-11-gén két példányban van jelen. A BVH-11-gén két példánya nem azonos és a géneket önkényesen BVH-11 (12. azonosítószámú szekvencia, nyílt leolvasási fázis a 45. és 2567. nukleotidok között) és BVH-11-2 (13. azonosítószámú szekvencia, nyílt leolvasási fázis a 114. és 2630. nukleotidok között) jellel jelöljük.

A BVH-3 és BVH-11 kódoló régiók első aminosavai a vezető szekvenciák, vagy más néven szignál-szekvenciák tulajdonságait mutatják. A lipoproteíneket módosító és feldolgozó, konszenzus L-X-X-C szignálpeptidáz-hasítóhely található meg a szekvenciákban. A SP64 *S. pneumoniae* törzs érett BVH-3-, BVH-11- és BVH-11-2-fehérjei sorrendben 1019, 821 és 819 aminosavat tartalmaznak. A *S. pneumoniae* gének érett fehérjét kódoló szakaszait [BVH-3, a továbbiakban BVH-3M (1837-4896. nukleotidok; 11. azonosítószámú szekvencia), BVH-11M (102-2567. nukleotidok; 12. azonosítószámú szekvencia) és BVH-11-2M (171-2630. nukleotidok; 13. azonosítószámú szekvencia)] amplifikáltuk PCR alkalmazásával (*DNA Thermal Cycler GeneAmp PCR system 2400*, Perkin Elmer, San Jose, CA) 6 vagy 7 *S. pneumoniae* törzs genomális DNS-éből. A 6. szerocsoportba tartozó SP64 *S. pneumoniae* törzs és a 9. szerocsoportba tartozó SP63 törzs klinikai izolátumai a „laboratoire de la santé publique du Québec”-től (Sainte-Anne-de-Bellevue); a 4. szerotípusú JNR.7/87 törzs Andrew Camilli-től (Tufts University School of Medicine, Boston); az Rx1 törzs (amely a 2. szerotípusú D39 törzs burok nélküli származéka) és a 3. típusú A66 törzs és WU2 törzs David E. Briles-től (University of Alabama, Birmingham) valamint a 3. típusú P4241 klinikai izolátum a „centre de recherche en infectiologie du centre hospitalier de l'université Laval”-től (Sainte-Foy) származtak. A BVH-3-, BVH-11- és BVH-11-2-géneket sorrendben az OCRR479-OCRR480; HAMJ160-OCRR488 és HAMJ160-HAMJ186 oligonukleotid láncindítópárok alkalmazásával amplifikáltuk, amelyeket néhány bázissal meghosszabbítottunk restrikciós helyek hozzáadására. Kivételt képezett az SP64 törzs BVH-11 génje, amelyet a HAMJ487 és

OCRR488 láncindítópár alkalmazásával amplifikáltunk. A láncindítók szekvenciáját a 2. táblázat mutatja. A PCR-termékeket *QIAquick* gélizolációs reagenskészlet (QIAGEN, Chatsworth, CA) alkalmazásával tisztítottuk agarózgélből, és BglII-XbaI vagy BglII-HindIII restriktions enzimekkel (Pharmacia Canada Inc, Baie d'Urfé, Canada) emésztettük. Az emésztményeket *QIAquick* PCR-tisztítási reagenskészlet (QIAGEN, Chatsworth, CA) alkalmazásával tisztítottuk. A PCR-termékeket a BglII-XbaI vagy BglII-HindIII enzimekkel emésztett pSL301-vektorba ligáltuk. A ligált termékeket *E. coli* DH5a törzsbe [f80 *lacZ* DM15 *endA*1 *recA*1 *hsdR*17 (K^{+}) *supE*44 *thi*-11 *gyrA*96 *relA*1 D(*lacZYA-argF*)U169] (Gibco BRL, Gaithersburg, MD) transzformáltuk. Simanis [Hanahan, D., „DNA Cloning”, 109-135. old., szerk.: D.M. Glover, (1985)] eljárása szerint. A BVH-3-, BVH-11- vagy BVH11-2-gént tartalmazó rekombináns pSL301-plazmidokat (rpSL301) QIAGEN reagenskészlet (Chatsworth, CA) alkalmazásával tisztítottuk és az inzerteket szekvenáltuk (*Taq Dye Deoxy Terminator Cycle Sequencing* reagenskészlet, ABI, Foster City, CA). A 11. és 12. ábrák mutatják sorrendben a BVH-3- és BVH-11-génekből származtatott aminosav szekvenciák alapján megállapított konszenzus szekvenciát. A BVH-3-fehérjeszekvenciák összehasonlítása megmutatta, hogy minden törzs 99-100%-ban azonos, azzal a kivétellel, hogy a 9. szerocsoportba tartozó SP63 törzsből való BVH-3-ból (15. és 16. azonosítószámú szekvencia) hiányzik egy 177 aminosavból álló szakasz, amely az SP64 *S. pneumoniae* törzs BVH-3-fehérjéjében a 244. és 420. közötti aminosav-szekvenciának felel meg. További 9. szerocsoportba tartozó törzsek szekvenciáinak vizsgálata 4 esetből háromszor ugyanazt a deléciót mutatta a BVH-3 molekulában, ezáltal valószínűsítette, hogy a 3 törzs a *S. pneumoniae* 9. szerocsoport egy klónjának a tagja.

Hét *S. pneumoniae* törzs 13 BVH-11 nukleotid-szekvenciájának az összehasonlítása megmutatta, hogy a nukleotid-szekvenciák nagyon hasonlóak. A megjósolt BVH-11 fehérje-szekvenciák többszörös egymás alá rendezésének számítógépes vizsgálata (MacVector, Chastal W 1.4) megmutatta, hogy ezek a szekvenciák 75%-ban azonosak és 82%-ban homológok, 834 aminosav hosszúságot figyelembe véve. Párunkénti egymás alá rendezés 80-100% azonosságot tárt fel (13. ábra). A szekvenciák jelentős hasonlóságot mutattak általános szerveződés tekintetében. Ezen fehérjék elsődleges szekvenciájának a változékonysága majdnem kizárólag a fehérjék C-terminális felőli részén lévő 125 aminosavra korlátozódik. Ez a régió egy domént alkot. E domén részletes vizsgálata szekvenciák két csoportját tárta fel. A 13. ábra első 9 szekvenciája alkot egy csoportot, és az utolsó 4 szekvencia egy másik csoportot. 39%-os azonosságot lehet megállapítani, ha a 13 fehérje doménszekvenciáit összehasonlítjuk (MacVector, Chastal W 1.4). Az azonosság mértéke több mint 92%-ra növekszik, ha az egy csoportba tartozó szekvenciákat hasonlítjuk össze.

7. példa

Ebben a példában BVH-3 és BVH-11 gének részleteinek homológiáját mutatjuk be.

A BVH-3- és BVH-11-génekből származó DNS próbákkal végzett molekuláris vizsgálat azt mutatta, hogy a BVH-3 és BVH-11 rokonságban vannak. „Dotblot” hibridizációs kísérletekben mind a BVH-3, mind a BVH-11 eredetű génszekvencia hibridizált mind a BVH-3-, mind a BVH-11-génekkel, ezáltal jelezve, hogy a BVH-3- és BVH-11-gének homológ szekvenciákat tartalmaznak. A szekvenciák összehasonlítása feltárta, hogy a nyílt leolvasási fázisok és a fehérjék sorrendben 43 és 33%-ban azonosak. Alaposabb vizsgálat kimutatta, hogy a BVH-3-fehérje 1-225. aminosavainak és a BVH-11-fehérje 1-228. aminosavainak megfelelő szakaszok 73, illetve 75%-ban azonosak DNS, illetve fehérje szinten. Ezzel szemben a 3' végen a BVH-3-fehérje 226-1039. aminosavainak és a BVH-11-fehérje 229-840. aminosavainak megfelelő szakaszok csupán 34, illetve 22%-ban

azonosak DNS, illetve fehérje szinten. Ily módon úgy tűnik, hogy a BVH-3- és BVH-11-gének 5' vége rendkívül jól megőrzött szekvenciákat tartalmaz, míg a gének fennmaradó része rendkívül eltérő. Ezek az eredmények azt sugallják, hogy a BVH-3 és BVH-11 hasonló feladatot láthatnak el a megőrzött szekvenciájú régiók révén, míg ellenben a BVH-3- és BVH-11-specifikus feladatok ellátását a változékony régiók biztosítják.

8. példa

Ebben a példában a csonkolt BVH-3-, BVH-11- és BVH-11-2-gének klónozását mutatjuk be polimeráz-láncreakció (PCR) alkalmazásával, valamint a csonkolt BVH-3- és BVH-11-molekulák expresszióját.

Az SP64 *S. pneumoniae* törzs génfragmenseit amplifikáltuk PCR-rel, olyan oligonukleotid-párok alkalmazásával, amelyek a BVH-3- (1. azonosítószámú szekvencia és 11. azonosítószámú szekvencia), BVH-11- (3. azonosítószámú szekvencia és 12. azonosítószámú szekvencia) vagy BVH-11-2- (13. azonosítószámú szekvencia) gén fragmenseinek az amplifikálására terveztünk. Minden egyes láncindító 5' végén egy restrikciós enzim felismerőhelye volt, ezáltal lehetővé vált az amplifikált termék fázisban való klónozása az emésztett plazmidvektorba (2. és 3. táblázat). A PCR-termékeket restrikciós enzimekkel emésztettük és ugyanolyan, vagy kompatibilis ragadós végeket eredményező enzimekkel felnyitott pSL301-plazmidba (lásd 1. példa), pCMV-GH-plazmidba (lásd 2. példa) vagy pET expressziós vektorba (Novagen, Madison, WI) ligáltuk. A rekombináns pSL301- és pCMV-GH-plazmidokat restrikciós enzimekkel emésztettük a pET expressziós vektorban történő, fázisban való klónozáshoz. A klónokat először *E. coli* DH5α törzsben stabilizáltuk, mielőtt a csonkolt BVH-3- vagy BVH-11-molekulák expressziója céljából *E. coli* BL21 (ΔDE3) vagy AD494 (ΔDE3) törzsbe transzformáltuk. Minden egyes keletkezett plazmidkonstrukciót nukleotid-szekvencia-analízissel ellenőriztünk. A rekombináns fehérjéket tioredoxinnal és His-címkével mint N-terminális fúziókat, vagy His-címkével mint C-terminális fúziókat expresszáltuk. Az expresszált rekombináns fehérjéket ultrahanggal feltárt, IPTG-vel indukált *E. coli* tenyészetek centrifugálásával nyert felülúszókból tisztítottuk His-Bind fémkötő gyanta (QIAGEN, Chateworth, CA) alkalmazásával. A létrehozott géntermékeket a 3. táblázatban soroljuk fel. A szignálszekvenciát is tartalmazó N-terminálisnak megfelelő géntermékeket Lipid-tartalmú fehérjéknek vagy lipoproteineknek nevezzük (L-fehérjék). A szignálszekvencia nélküli N-terminális régióknak megfelelő géntermékeket szignálszekvencia nélküli fehérjéknek (ss nélküli) nevezzük.

2. Táblázat. PCR-láncindító oligonukleotidok

Láncindító	Szekvencia azonosító-szám (asz)	Szekvencia 5' - 3'	Nukleotid hely	Restrikciós hely
OCRR 479	17	cagtagatctgtgctatgcactaac	1. asz.: 61-78	BglII
OCRR 480	18	gatctctagactactgctattctacgctatg	11. asz.: 4909-4887	XbaI
OCRR 497	19	atcacicgagcattacctggataatctgt	1. asz.: 1525-1506	XhoI
OCRR 498	20	ctgctaagcattatgaagaattagat	1. asz.: 1534-1548	HindIII
OCRR 499	21	gatactcgagctgctattcttacc	11. asz.: 4906-4893	XhoI
HAMJ 172	22	gaatctcgagttatgaagctgctgaattc	1. asz.: 675-661	XhoI
HAMJ 247	23	gacgctcgagcgtatgaatcagataaattc	1. asz.: 3117-3096	XhoI

HAMJ 248	24	gacgctcgaggacattacctggataatctgttcacg	1. asz.: 1527-1501	XhoI
HAMJ 249	25	cagtagatctcttcacatcttattgaaagagg	11. asz.: 1749-1771	BglII
HAMJ 278	26	ttaftcttccatctggacttgacagaaagcaatfaag	1. asz.: 1414-1437	NdeI
HAMJ 279	27	cgcgaagcttgcctatgaatcagataaatc	1. asz.: 3117-3096	HindIII
HAMJ 280	28	cgcgaagcttccacaaataagtcgattgatt	1. asz.: 2400-2377	HindIII
HAMJ 281	29	ttaftcttccatctggagtaacctatctggaaaagaa	1. asz.: 2398-2421	NdeI
HAMJ 300	30	ttaftcttccatctggagtaacctatctggaaaagaa	1. asz.: 62-82	NdeI
HAMJ 313	31	ataagaatgcggcgccttccacaaataagtcgattgatt	1. asz.: 2400-2377	NcoI
OCRR 487	32	cagtagatctcttcacatcttattgaaagagg	3. asz.: 58-79	BglII
OCRR 488	33	gaicaagcttgcctatgaatcagataaatc	12. asz.: 2577-2556	HindIII
HAMJ 171	34	ctgagatatccggtatctgtaaac	3. asz.: 1060-1075	EcoRV
HAMJ 251	35	ctgcaagctttaaagggggaataatag	3. asz.: 1059-1045	HindIII
HAMJ 264	36	cagtagatctcttcacatcttattgaaagagg	3. asz.: 682-700	BglII
HAMJ 282	37	tcgcaagcttgcctatgaatcagataaatc	3. asz.: 1060-1081	HindIII
HAMJ 283	38	ataagaatgcggcgccttccacaaataagtcgattgatt atagtt	3. asz.: 2520-2492	NdeI
HAMJ 284	39	catgcatggacatgtagatctctgtaaac	3. asz.: 856-880	NcoI
HAMJ 285	40	cgcgaagcttcttacttcccttaataaagccaatag	3. asz.: 2520-2494	HindIII
HAMJ 286	41	cgacaagcttaacatggctgctagcgttacc	3. asz.: 2139-2119	HindIII
HAMJ 287	42	cataccatgggctttagaggaactaag	3. asz.: 2014-2034	NcoI
HAMJ 288	43	cgacaagcttaacatggctgctagcgttacc	3. asz.: 2376-2353	HindIII
HAMJ 289	44	gataccatggcctagcgtttagcgttacc	3. asz.: 2125-2146	NcoI
HAMJ 290	45	cgcgaagcttcttacttcccttaataaagccaatag	3. asz.: 1533-1508	HindIII
HAMJ 291	46	cataccatgggctttagaggaactaag	3. asz.: 1531-1554	NcoI
HAMJ 301	47	catgcatggacatgtagatctctgtaaac	3. asz.: 59-79	NcoI
HAMJ 302	48	cgcgaagctttagcgtttagcgttacc	3. asz.: 2128-2107	HindIII
HAMJ 160	49	gtattagatctgttctatgaacttggtctgaccca	13. asz.: 172-196	BglII
HAMJ 186	50	cgcctctagactactgtataggagccgg	13. 2460-2443	XbaI
HAMJ 292	51	catgcatgggaaacattcaagcctttacgtg	11. 754-778	NcoI
HAMJ 293	52	cgacaagcttcttacttcccttaataaagccaatag	11. asz.: 2457-2434	HindIII
HAMJ 294	53	catgcatgggctttagaggaactaag	11. asz.: 2038-2062	NcoI
HAMJ 297	54	catgcatgggagcctatggaggggaag	11. asz.: 622-642	NcoI

3. Táblázat Az SP64 *S. pneumoniae* törzsből származó, csonkolt BVH-3- és BVH-11-géntermékek

PCR-élcindító pár	Fehérje jele	Azonosítás (amínosavak)	Szekvencia azonosítószám	Klónozó vektor
OCRR479-OCRR480	BVH-3M	BVH-3 nincs ss (21-1039)	55	pSL301
OCRR479-OCRR497	BVH-3AD	BVH-3 N-vég, nincs ss (21-509)	56	pSL301
HAMJ248-HAMJ249	L-BVH-3AD	BVH-3 N-vég (1-509)	57	pET-21(+)
OCRR498-OCRR499	BVH-3B	BVH-3 C-vég (512-1039)	10	pSL301
OCRR479-HAMJ172	BVH-3C	BVH-3 N-vég, nincs ss (21-225)	59	pET-32 c(+)
OCRR487-OCRR488	BVH-11M	BVH-11 nincs ss (20-840)	60	pCMV-GH
HAMJ251-OCRR487	BVH-11A	BVH-11 N-vég, nincs ss (20-353)	61	pET-32 c(+)
HAMJ171-OCRR488	BVH-11B	BVH-11 C-vég (354-840)	62	pET-32 a(+)
HAMJ264-OCRR488	BVH-11C	BVH-11 C-vég (228-840)	63	pET-32 a(+)
HAMJ278-HAMJ279	NEW1	BVH-3 C-vég (472-1039)	64	pET-21b(+)
HAMJ278-HAMJ280	NEW2	BVH-3 C-vég (472-800)	65	pET-21b(+)
HAMJ281-HAMJ279	NEW3	BVH-3 C-vég (800-1039)	66	pET-21b(+)
HAMJ284-HAMJ285	NEW4	BVH-11 C-vég (286-840)	67	pET-21d(+)
HAMJ284-HAMJ286	NEW5	BVH-11 közbelső (286-713)	68	pET-21d(+)
HAMJ287-HAMJ288	NEW6	BVH-11 közbelső (672-792)	69	pET-21d(+)
HAMJ285-HAMJ289	NEW7	BVH-11 közbelső (709-840)	70	pET-21d(+)
HAMJ284-HAMJ290	NEW8	BVH-11 közbelső (286-511)	71	pET-21d(+)
HAMJ286-HAMJ291	NEW9	BVH-11 közbelső (511-713)	72	pET-21d(+)
HAMJ160-HAMJ186	BVH-11-2M	BVH-11-2 nincs ss (20-838)	73	pSL301
HAMJ292-HAMJ293	NEW10	BVH-11-2 C-vég (271-838)	74	pET-21d(+)
HAMJ293-HAMJ294	NEW11	BVH-11-2 C-vég (699-838)	75	pET-21d(+)
HAMJ282-HAMJ283	BVH-11B	BVH-11 C-vég (354-840)	62	pET-21b(+)
HAMJ286-HAMJ297	NEW14	BVH-11-2 közbelső (227-699)	77	pET-21d(+)
HAMJ300-HAMJ313	NEW15	BVH-3 N-vég, nincs ss (21-800)	78	pET-21b(+)
HAMJ301-HAMJ302	NEW16	BVH-11 N-vég, nincs ss (20-709)	79	pET-21d(+)

9. példa

Ebben a példában monoklonális ellenanyagok (Mab-ok) termelését, valamint a Mab-ok BVH-3-, BVH-11- és BVH-11-2-fehérjék epitópjainak jellemzésére való alkalmazását mutatjuk be.

Nőstény BALB/c egereket (Charles River) immunizáltunk bőralatti injekcióval SP64 *S. pneumoniae* törzs BVH-3-, BVH-11- vagy BVH-11-2-géntermékeivel 15 µg QuilA adjuváns (Cedarlane Laboratories Ltd, Hornby, Canada) jelenlétében. Az egerek egy csoportját (1. fúziós kísérlet) az 1. és 14. napon immunizáltuk 25 µg affinitás-tisztított tioredoxin-His-címke-BVH-3M fúziós fehérjével. Az egerek második csoportját (2. fúziós kísérlet) háromszor immunizáltuk háromhetes időközökkel 25 µg affinitás-tisztított tioredoxin-His-címke-BVH-11M fúziós fehérjével. Az egerek harmadik csoportját (3. fúziós kísérlet) az 1. és 15. napon immunizáltuk 25 µg affinitás-tisztított tioredoxin-His-címke-BVH-11-2M fúziós fehérjével. Az egerek negyedik csoportját (4. fúziós kísérlet) az 1. napon immunizáltuk 25 µg affinitás-tisztított tioredoxin-His-címke-BVH-11B fúziós fehérjével, majd a 16. és 37. napon intravénás injekcióval megerősítettük rekombináns BVH-11B fehérjével PBS-ben. 3-4 nappal a fúzió előtt az egereket intravénásan oltottuk a megfelelő antigén 25 µg-jának PBS-ben való szuszpenziójával. A hibridómákat lépsejtek és nem szekretáló SP2/0 mielómasejtek fúziójával állítottuk elő J. Hamel és mtsai. [J. Med. Microbiol. 23, 163-170. old. (1987)] korábbi leírása alapján. A hibridóma-tenyészetek felülírásait kezdetben enzimes immunológiai vizsgálati eljárással (ELISA) teszteltük Hamel és mtsai. eljárása szerint (mint fent), tisztított rekombináns fehérje-preparátumokkal vagy hővel előlt *S. pneumoniae* sejtek szuszpenziójával lefedett lemezek alkalmazásával. Az ELISA-ban különféle antigénekkal való reaktivitás alapján kiválasztott pozitív hibridómákat korlátozó hígításokkal klónoztuk, szaporítottuk és lefagyasztottuk.

A hibridómákat ELISA és Western-immunblot eljárásokkal teszteltük BVH-3 és BVH-11 géntermékek ellen a Mab-ok által felismert epitópok jellemzése céljából. A BVH-3 és BVH-11 fehérjéknek hat (H3-1-F9, H3-1-D4, H3-1-H12, H11-1-E7, H11-1-H10 és H11-1-L-G11) - mindkét fehérjével szemben reakciót mutató - Mab esetében volt közös epitópja (4. táblázat). Az SP64 *S. pneumoniae* törzs BVH-11 és BVH-11-2 molekuláinak a - mind a BVH-11, mind a BVH-11-2 rekombináns fehérjével szemben reakciót mutató - 3A1, 13C11, 10H10, 1D8, 10G9, 10A2, 3E8, 10D7, 2H7 és 6H7 Mab-okkal volt olyan közös epitópja, amely nem volt jelen a BVH-3-on (5. táblázat).

4. Táblázat A BVH-3-immunreaktív Mab-ok reakciója a BVH-3 és BVH-11 géntermékek egy csoportjával

Mab-ok	Immunreakció						
	BVH-3M 21-1039	BVH-3A 21-509	BVH-3B 512-1039	BVH-3C 21-225	NEW2 472-800	NEW3 800-1039	BVH-11M 20-840
H3-1-F9	+	+	-	+	-	-	+
H3-1-D4	+	+	-	+	-	-	+
H3-1-H12	+	+	-	+	-	-	+
H3-2-G2	+	+	-	-	-	-	-
H3-3-A1	+	+	-	-	-	-	-
H3-4-D3	+	-	+	-	-	+	-
H11-1-E7	+	+	-	+	-	-	+
H11-1-H10	+	+	-	+	-	-	+
H11-1-L-G11	+	+	-	+	+	-	+

5. Táblázat Az SP64 *S. pneumoniae* törzs BVH-11-2 fehérjéje ellen termelt Mab-ok reakciója a BVH-11 géntermékek egy csoportjával

Mab-ok ^a	Immunreakció							
	BVH-11-termékek				BVH-11-2-termékek			
	BVH-11M 20-840	NEW8 286-511	NEW9 511-713	BVH-11B 354-840	BVH-11-2 20-838	NEW10 271-838	NEW11 699-838	NEW14 227-699
3A1	+	+	-	+	+	+	-	+
13C11	+	+	+	+	+	+	-	+
10H10	+	+	+	+	+	+	-	+
1D8	+	+	-	+	+	+	-	+
10G9	+	-	-	+	+	+	-	+
10A2	+	-	-	+	+	+	-	+
3E8	+	-	-	+	+	+	-	+
10D7	+	-	-	+	+	+	-	+
2H7	+	-	-	-	+	-	-	-
6H7	+	-	-	-	+	-	-	-
3A4	-	-	-	-	+	+	+	-
14H6	-	-	-	-	+	+	+	-
7G2	-	-	-	-	+	+	-	+
13H10	-	-	-	-	+	-	-	+
7E8	-	-	-	-	+	-	-	-
7H6	-	-	-	-	+	-	-	-

^a Az ebben a táblázatban felsorolt Mab-ok nem reagáltak a rekombináns BVH-3-molekulával.

A Mab-ok immunreaktivitásának a tanulmányozásából nyert eredmények (4. és 5. táblázat) megegyezést mutatnak a megfelelő gének szekvenciájából származtatott megfelelő fehérjeszekvenciákkal. Valóban, a BVH-3 és BVH-11 molekulákat egyaránt felismerő Mab-ok a konzervált régióknak megfelelő BVH-3C-fehérjét ismerték fel, és a BVH-11-, illetve BVH-11-2-specifikus Mab-ok e molekulák variábilis részein található epitópokkal reagáltak. A BVH-3 és BVH-11, illetve a BVH-11 és BVH-11-2 megkülönböztethetők a Mab-okkal való reaktivitásuk alapján.

10. példa

Ebben a példában a BVH-3 és BVH-11 géntermékek egyidejű expresszióját mutatjuk be *S. pneumoniae*-ban.

Szokványos Western-blot-módszert alkalmaztunk annak vizsgálatára, hogy a BVH-3 és BVH-11 gének kifejeződnek-e *S. pneumoniae*-ban. SP64 *S. pneumoniae* törzset éjszakán keresztül növesztettünk 37°C-on, 5% CO₂-ban, csokoládé-agar csészéken. A baktériumokat PBS-ben felfuszpendáltuk és 20 percig tartó, 56°C-os hőkezeléssel előltük. Az antigének előállításához a *S. pneumoniae* szuszpenziókat SDS-t és merkaptotetanolt tartalmazó mintapufferrel kezeltük 5 percig 100°C-on. A pneumokokusz-antigéneket SDS-poliakrilamid gélelektroforézissel (SDS-PAGE) választottuk el Laemmli [Nature, 227, 680-685. old. (1970)] eljárása szerint. Az SDS-PAGE után a fehérjéket elektroforetikus úton nitrocellulóz papírra vittük át Towbin [Proc. Natl. Acad. Sci.

USA, 76, 4350-4354. old. (1979)] eljárása alapján, majd egér antiszérummal vagy monoklonális ellenanyagokkal teszteltük. Az ellenanyagokkal reagáló antigének kimutatását indirekt enzimes immunológiai vizsgálati eljárással végeztük el, megjelölt anti-egér-immunoglobulinok és színes szubsztát alkalmazásával. Amikor a rekombináns BVH-3 ellen termeltetett antiszérummal vizsgáltuk az SP64 *S. pneumoniae* törzs antigénjeit, két reaktív csíkot mutattunk ki, 127 kDa és 99 kDa látszólagos molekulatömeggel. Ugyanekkora látszólagos molekulatömegű csíkokat észleltünk, amikor a H3-1-F9, H3-1-D4, H3-1-H12, H11-1-E7, H11-1-H10 és H11-1.1-G11 Mab-okat egyedileg alkalmaztuk immunológiai próbaként. Ezzel ellentétben, a BVH-3 molekulára specifikus Mab-ok csak a 127 kDa-os csíkot mutatták ki, és a BVH-11 molekulára specifikus Mab-ok csak a 99 kDa-os csíkot mutatták ki, ezáltal igazolva, hogy a 127 és 99 kDa-os csíkok sorrendben a BVH-3 és BVH-11 fehérjével azonosak. Ezek a vizsgálatok bizonyítják, hogy a BVH-3 és BVH-11 fehérjék egyidejűleg jelen vannak az *S. pneumoniae*-ban. Ezenfelül az eredmények alátámasztják a korábbi megfigyeléseinket, miszerint a BVH-3 és BVH-11 rendelkeznek olyan epitópokkal, amelyek közös, és olyan epitópokkal, amelyek kizárólag az egyes fehérjéken találhatók meg.

Az SP64 *S. pneumoniae* törzsben az érett BVH-3, BVH-11 és BVH-11-2 fehérjék 1019, 821 és 819 aminosavból állnak, sorrendben 112,5 kDa, 92,4 kDa, és 91,7 kDa számított molekulatömeggel. Habár a szekvenciából megjósolt molekulatömeg és a SDS-PAGE-en számított molekulatömeg között eltérés van, a BVH-3 megkülönböztethető a BVH-11-től a nagyobb molekulatömege révén. Ezenfelül az SP63 *S. pneumoniae* törzsből származó BVH-3-molekula SDS-PAGE-en való látszólagos molekulatömege 112 kDa az SP64 törzsből származó BVH-3-molekula 127 kDa-jához képest. Ezek az adatok összhangban vannak az SP63 *S. pneumoniae* törzs egy 177 aminosav hosszúságú szakaszának a hiányával.

11. példa

Ebben a példában a rekombináns BVH-3 vagy BVH-11 géntermékeket tartalmazó védőoltást kapott egerek fertőzési kísérletben való védettségét mutatjuk be.

7 vagy 8 nőstény *BALB/c* egérből (Charles River) álló csoportokat immunizáltunk bőrálatti injekcióval háromszor, három hetes időközökkel. Az injekciók affinitás-tisztított tioredoxin-His-címke-BVH-3M fúziós fehérjét, affinitás-tisztított tioredoxin-His-címke-BVH-11M fúziós fehérjét, vagy kontrollként tisztán *QuilA* adjuvánst (PBS-ben) tartalmaztak. 12-14 nappal a harmadik immunizáció után az egereket WU2 *S. pneumoniae* törzsszel intravénásan, vagy P4241 törzsszel intranazálisan próbafertőztük. A *S. pneumoniae* próbafertőzés mintáit csokoládé-agar csészékre szélesztettük a CFU meghatározására és a próbafertőzési dózis igazolására. A próbafertőzési dózis körülbelül 10^6 CFU volt. Az elhalálást 14 napon keresztül követtük és a próbafertőzés utáni 14. napon a túlélő egereket feláldoztuk, és a vérmintákat *S. pneumoniae* jelenlétére teszteltük. A túlélési adatokat a 6. és 7. táblázat mutatja.

6. Táblázat Rekombináns BVH-3M- és BVH-11M-fehérje által előidézett védelem virulens WU2 *S. pneumoniae* törzsszel való fertőzési kísérletben

Kísérlet	Immunogén	Élő : halott ^a	Túlélési napok mediánja
1	BVH-3M	8 : 0	>14
	kontroll	0 : 8	1
2	BVH-11M	8 : 0	>14
	kontroll	0 : 8	1

^a A próbafertőzés utáni 14. napon életben lévő egerek száma : halott egerek száma.

7. Táblázat Rekombináns BVH-3M és BVH-11M fehérje által előidézett védelem virulens P4241 *S. pneumoniae* törzssel való fertőzési kísérletben

Kísérlet	Immunogén	Élő : halott ^a	Túlélési napok mediánja
1	BVH-3M	6 : 1	>14
	kontroll	1 : 7	4,5
2	BVH-3M	8 : 0	>14
	BVH-11M	8 : 0	>14
	kontroll	0 : 8	4

^a A próbafertőzés utáni 14. napon életben lévő egerek száma : halott egerek száma.

Minden, rekombináns BVH-3M vagy BVH-11M fehérjével immunizált egér túlélte a WU2 törzssel való fertőzést, míg a csak adjuvánsi kapott kontroll egerek egyike sem élt túl. Egy kivétellel az összes, rekombináns BVH-3M- vagy BVH-11M-fehérjével immunizált egér túlélte a P4241 törzssel való fertőzést, míg a csak adjuvánsi kapott kontroll egerek közül egy élt túl. Az összes túlélő egér vértényeztetésének eredménye negatív volt a próbafertőzés utáni 14. napon. Ezek az eredmények világosan jelzik, hogy mind BVH-3M, mind a BVH-11M védő jellegű, pneumokokkusz-elleni immunválaszt vált ki egerekben. Az a tény, hogy ezek a fehérjék nagymértékben megőrződtek az *S. pneumoniae* izolátumokban, aláhúzza a BVH-3 és BVH-11 általános oltóanyag-jelöltként való felhasználásának lehetőségét. Valóban, a 6. szerocsoportba tartozó SP64 *S. pneumoniae* törzs BVH-3 és BVH-11 fehérjei védelmet idéztek elő más burok-szerotípusú pneumokokkusz-fertőzésekkel szemben is.

Ideális esetben egy oltóanyag, amely védetséget nyújt pneumokokkusz-eredetű betegségekkel szemben, védetséget nyújthat agyhártyagyulladás, bakterémia és tüdőgyulladás ellen. A BVH-3 és BVH-11 védelmet biztosítottak halálos össz-szervezeti- és pneumokokkusz-fertőzés modellek ellen, ezáltal azt sugallják, hogy a BVH-3- és BVH-11-fehérje-alapú emberi oltóanyagok - gyakorlatilag minden *S. pneumoniae* által (függetlenül annak burok-szerotípusától) okozott - betegségek széles skálájának az előfordulását csökkenthetik.

A 6. és 7. táblázatban közölt adatok világosan megmutatják, hogy mind a BVH-3, mind a BVH-11 a *S. pneumoniae* védelességet kiváltó fehérjei. Az azonban nem volt ismeretes, hogy a védelesség olyan specifikus szekvenciákkal váltható-e ki, amelyek a BVH-3 és BVH-11 molekulákban nem azonosak. Nőstény *BALB/c* egerek csoportjait (Charles River) bőralatti injekcióval immunizáltuk háromszor, háromhetes időközökkel. Az injekciók affinitás-tisztított tioredoxin-His-címke-BVH-3AD, -BVH-3B vagy -BVH-3C fúziós fehérjét tartalmaztak 15 µg *QuilA* adjuváns (Cedarlane Laboratories Ltd, Hornby, Canada) jelenlétében. A kontroll egereket PBS-sel hígított *QuilA* adjuvánssal immunizáltuk, vagy affinitás-tisztított tioredoxin-His-címkevel vagy tioredoxin-His-címke-fúziós fehérjével (His-Tio) *QuilA* jelenlétében.

Azért, hogy meghatározzuk a csonkolt fehérjék egy csoportjának (amelyeket NEW4, NEW5, NEW6, NEW7, NEW8, NEW9, NEW10, NEW11, NEW14 és BVH-11B névvel jelöltünk) védelességet okozó képességét, nőstény *BALB/c* egerek csoportjait (Charles River) bőralatti injekcióval immunizáltuk kétszer, háromhetes időközökkel. Az injekciók az egyes affinitás-tisztított His-címke-fúziósfehérjék 25 µg-ját tartalmazták 15 µg *QuilA* adjuváns jelenlétében. 10-14 nappal az utolsó immunizációt követően az egereket próbafertőzés alá vetettük virulens *S. pneumoniae*-vel. Az eredményeink azt mutatják, hogy a BVH-3B - amely egy csonkolt, az S12-

1039. aminosavakat tartalmazó BVH-3-molekula -, védelességet nyújtott az egérben virulens WU2 és P4241 törzsek ellen. Hasonlóképpen a BVH-11B, NEW4 és NEW5 molekulák - amelyek sorrendben a BVH-3 fehérje 354-840. aminosavát, 286-840. aminosavát és 286-713. aminosavát tartalmazó csontolt molekulák - védelességet nyújtottak kísérletes intravénás WU2, valamint intranazális P4241 próbafertőzés ellen. Ezenfelül a NEW10 és NEW14 molekulákkal - amelyek a BVH-11-2 molekula 272-838. aminosavát és a 227-699. aminosavát tartalmazzák - való immunizálás szintén védelességet nyújtott a pneumokokkusz-törzsek által okozott halálozás ellen. Ezen eredmények azt mutatják, hogy az a 428 aminosavat tartalmazó szakasz, amely az SP64 *S. pneumoniae* törzs BVH-11 fehérje szekvenciájának 286. és 713. aminosavai, illetve BVH-11-2 fehérje szekvenciájának 272. és 699. aminosavai között terül el, védelességet okozó epitópokat tartalmaz. Ez nagymértékben megőrzött régió, 91%-os azonossággal és 94%-os homológiával 13 BVH-11-fehérjeszekvenciát tekintve.

8. Táblázat - A BVH-3- és BVH-11-géntermékekkel történő immunizálás által kiváltott védelesség kiértékelése

Kísérlet	Immunogén	WU2-fertőzés		P4241-fertőzés	
		Élő : halott ^a	Túlélési napok mediánja	Élő : halott ^a	Túlélési napok mediánja
1 ^b	Kontroll	0 : 8	1,5	1 : 7	4,5
	NEW4	8 : 0	>14	8 : 0	>14
	NEW5	8 : 0	>14	8 : 0	>14
	NEW7	0 : 8	2	0 : 8	5
	BVH-11M	8 : 0	>14	8 : 0	>14
2 ^b	Kontroll	0 : 8	1	0 : 8	4
	NEW5	8 : 0	>14	8 : 0	>14
	NEW8	0 : 8	1,5	0 : 8	5,5
	NEW9	3 : 5	3,5	2 : 6	7
	BVH-11M	8 : 0	>14	8 : 0	>14
3 ^b	Kontroll	0 : 8	1	0 : 8	4
	NEW6	0 : 8	1	4 : 4	10,5 ^c
	NEW10	8 : 0	>14	8 : 0	>14
	NEW11	0 : 8	1,5	1 : 7	6
	BVH-11M	8 : 0	>14	8 : 0	>14
4 ^b	Kontroll	0 : 8	2	0 : 8	4
	BVH-11B	7 : 1	>14	8 : 0	>14
	NEW14	8 : 0	>14	8 : 0	>14
5	His-Tio-kontroll	0 : 8	2		
	BVH-3AD	1 : 7	2,5		
	BVH-3B	5 : 3	>14		
6	His-Tio-kontroll	0 : 8	1		
	BVH-3C	0 : 8	1		

^a A próbafertőzés utáni 14. napon életben lévő egerek száma : halott egerek száma.

^b A WU2 próbaferőzés dózisa 10^5 CFU volt.

^c A 14 napnál tovább tölélő egerek tölélési idejét 14 napnak tekintettük a mediánértékek meghatározásánál.

12. példa

Ebben a példában egy kiméra gén klónozását és expresszióját mutatjuk be, ami azt a kiméra polipeptidet kódolja, amelyet a BVH-11-fehérje C-terminális szakaszának a BVH-3-fehérje C-terminális szakaszának a karboxi-végéhez való fúziójával írhatunk le. A kiméra polipeptiddel való immunizálás során megfigyelt megnövelt védettséget is bemutatjuk.

A fent leírt kísérletek alapján nyilvánvaló, hogy a BVH-3 és BVH-11 szerológiaiilag különböző molekulák, amelyek egyszerre jelen vannak a *S. pneumoniae*-n. Az egerek immunológiai vizsgálatának eredménye megmutatta, hogy mindkét fehérje jó oltóanyag-jelölt. E fehérjék lehetőséget adnak minden pneumokokkusz elleni védettség kialakítására, függetlenül azok szerotipusától. Még akkor is, ha a két fehérjének vannak közös epitópjai és szekvenciái, különböző tulajdonságaik vannak, és különböző biológiai funkciót láthatnak el. Ezért a két fehérje elleni immunizálás nagyobb fokú védettséget biztosíthat, mint amit egyenként nyújtanának. Ennek vizsgálatára számos megoldást kipróbálhatunk, ahol a teljes vagy csonkolt BVH-3 és BVH-11 fehérjéket összekeverve vagy összekapcsolva adunk be. Itt egy génmémőki úton előállított BVH-3-BVH-11 fúziós gént, illetve fehérjét (NEW12, 76., illetve 58. azonosítószámú szekvencia) írunk le, és a NEW12 fehérje oltóanyagként való lehetséges alkalmazását.

A BVH-3 és BVH-11 gének 3' végének megfelelő fragmenseket amplifikáltuk PCR-rel olyan oligonukleotidok alkalmazásával, amelyeket az SP64 *S. pneumoniae* törzs BVH-3- és BVH-11-génjének sorrendben a 1414-3117. nukleotidjait felölélő (1. azonosítószámú szekvencia), illetve a 1060-2520. nukleotidjait felölélő (3. azonosítószámú szekvencia) szakaszok amplifikálására terveztünk. Az alkalmazott láncindítóknak (HAMJ278 és HAMJ279; HAMJ282 és HAMJ283) restrikciós endonukleáz hasítóhely volt az 5' végén, ezáltal lehetővé vált az amplifikált termékek leolvasás irányában és azonos fázisban történő klónozása a megemésztett pET21b(+) plazmidvektorba (2. táblázat). A PCR-rel amplifikált termékeket restrikciós endonukleázokkal emésztettük és a hasonlóképpen emésztett pET21b(+)-plazmidvektorba ligáltuk. A keletkezett plazmidokat nukleotid-szekvencia-analízissel ellenőriztük. A NdeI-HindIII BVH-3 PCR-terméket tartalmazó rekombináns pET21b(+)-plazmidot HindIII és NotI restrikciós enzimekkel emésztettük azért, hogy a BVH-11-gén fragmensét tartalmazó rekombináns pET21(+)-vektor HindIII-NotI emésztésével nyert DNS-darabot fázisban klónozzuk. A klónokat először *E. coli* DH5 α törzsben stabilizáltuk, mielőtt a kiméra pneumokokkusz-molekula expressziójára *E. coli* BL21(ΔDE3) törzsbe transzformáltuk volna. A rekombináns kiméra polipeptidet (NEW12) C-terminális His-címkével expresszáltuk. A termelt rekombináns NEW12-fehérjét ultrahanggal feltárt, IPTG-vel indukált *E. coli* tenyészetek centrifugálásával nyert felülúszóból tisztítottuk His-Bind fémkötő gyanta (QIAGEN, Chatsworth, CA) alkalmazásával.

A fent leírt módszer szerint más kiméra polipeptideket is előállíthatunk a New1 és New4, New1 és New5, New1 és New10, vagy New1 és New14 egyidejű expresszállásával. A New1 szekvencia akár a 3', akár az 5' irányban lehet a New4, New5, New10, BVH-11B vagy New14 szekvenciákhoz képest. További kiméra polipeptidek előállítása is lehetséges a BVH-3, BVH-11 vagy BVH-11-2 gének bármelyikéből származó, kettőnél több fragmens egyidejű expressziójával.

BALB/c egerek (Charles River) 8-as csoportjait immunizáltuk bőraltati injekcióval kétszer, három hetes időközökkel. Az injekciók a NEW1-, BVH-11B- vagy NEW12-fehérje 25 µg affinitás-tisztított tioredoxin-His-címke fúzióját tartalmazták 15 µg *QuilA* adjuváns jelenlétében. 10-14 nappal az utolsó immunizációt követően az egereket virulens *S. pneumoniae*-val próbafertőztük. Amint ezt korábban feltártuk, a NEW1 és BVH-11B molekulák sorrendben a BVH-3 fehérje 472-1039. aminosavait és a BVH-11 fehérje 354-840. aminosavait tartalmazzák, amelyek ezen fehérjék védő jellegű immunválaszért felelős részeinek felelnek meg. Annak érdekében, hogy meghatározzuk, vajon a kíméra polipeptid jelentősen növeli-e a védettséget az egyedileg alkalmazott fehérjékhez képest, a próbafertőzés dózisát oly módon változtattuk meg, hogy a NEW1 és BVH-11B molekulákkal nem volt várható a védettség kialakulása. Érdekes módon a kíméra NEW12 fehérje védettséget nyújtott az egérben virulens WU2 és P4241 törzsek ellen. A 8, NEW12-vel immunizált egér közül 7 még mindig életben volt 10 nappal a próbafertőzés után, míg a 32 NEW1, BVH-11B, BVH-3M vagy adjuváns-kontrollal immunizált egér közül 28 elpusztult 5 napon belül a próbafertőzést követően. Tehát az egerek NEW12-vel való védőoltása biztosította a legmagasabb fokú védettséget a WU2 próbafertőzés ellen. Ezek az eredmények azt mutatják, hogy a kíméra polipeptiddal - és valószínűleg a BVH-3- és BVH-11-géntermékek kombinációjával - történő immunizálás megnövelt védettséget nyújt az egyedül a BVH-3- vagy BVH-11-antigénnel való immunizálással szeretethez képest.

9. Táblázat - Egerek kíméra NEW12-molekulával történő immunizálása által kiváltott védettség kiértékelése

Immunogén	WU2-fertőzés		P4241-fertőzés	
	Élő : halott ^a	Túlélési napok mediánja	Élő : halott ^a	Túlélési napok mediánja
Kontroll	0 : 8	1	0 : 8	5
NEW1	2 : 6	2	1 : 7	8
BVH-11B	1 : 7	3,5	8 : 0	>14
NEW12	6 : 2	>14	7 : 1	>14
BVH-3M	1 : 7	3	8 : 1	>14

13. példa

Ebben a példában további, a BVH-3-mal és BVH-11-gyel rokon szekvenciák azonosítását mutatjuk be a *S. pneumoniae*-től eltérő *Streptococcus* fajokban.

Korábban már bemutattuk, hogy a BVH-3, BVH-11 és BVH-11-2 közös szekvenciákon osztozó fehérjék egy családja. Ezen gének megőrzött részének nukleotid-szekvenciájával homológia-keresést hajtottunk végre, és azokat a FASTA-program segítségével GenBank- és EMBL-szekvenciákkal hasonlítottuk össze. A legjelentősebb homológiát egy ismeretlen funkciójú, 92 kDa számított molekulatömegű fehérjét (81. azonosítószámú szekvencia) kódoló, 2,469 kb nagyságú, *S. agalactiae*-ből - amelyet B-csoportos sztreptokokkusznak vagy BGS-nek is neveznek - származó génnel figyeltük meg. A gén jele BVH-71. Egy másik fehérjét (83. azonosítószámú szekvencia) - amely 99,2% azonosságot és 99,5% hasonlóságot mutat a BGS-sel - azonosítottunk a *S. pyogenes*-ben, amelyet A-csoportos sztreptokokkusznak vagy GAS-nek hívnak. A BVH-71 szekvenciák 5' végének 1-717. nukleotidja (80. azonosítószámú szekvencia és 82. azonosítószámú szekvencia), sorrendben 58 és 60% azonosságot mutat a BVH-3 (1-675. nukleotidok) és a BVH-11 (1-684. nukleotidok) gének megőrzött részével. A BGS

és GAS BVH-71 nyílt leolvasási fázis transzlációjának első 239 aminosava sorrendben 51 és 54%-ban azonos a BVH-3 és a BVH-11 első 225, illetve 228 aminosavával. A szerkezeti hasonlóság mellett a sztreptokokkuszt BVH-3-, BVH-11 és BVH-71-fehérjék antigénhatású epitópjai is hasonlóak. Egy 97 kDa méretű csíkot mutatunk ki a GAS vagy GBS sejtek *Western-blot* elemzésekor a H11-1.1-G11 jelű Mab alkalmazásával, amely a BVH-3 és a BVH-11 fehérjék megőrzött részével reagál. A rekombináns GAS és GBS BVH-71-fehérjéket is detektáltuk *Western-blot* immunológiai analízissel.

Ezek az eredmények megmutatják, hogy a BVH-71-, BVH-3- és BVH-11-fehérjék hasonló funkciójúak lehetnek. Eredményeink azt is sugallják, hogy BVH-71 fehérjék alkalmazhatók lehetnek anti-sztreptokokkuszt oltóanyag komponenseként. Egy további megvalósítási mód szerint BVH-71 fehérjék alkalmazhatók lehetnek anti-GAS- vagy anti-GBS-oltóanyagok fehérje-komponenseként.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Elkülönbített polinukleotid, amely a következők közül kiválasztott polipeptidet kódol:
 - (a) aminosav-szekvencia, amely legalább 95%-ban azonos a SEQ ID NO: 4, 58, 60, 61, 63, 73-75, vagy 79 szerinti aminosav-szekvenciájú második polipeptiddel; vagy
 - (b) aminosav-szekvencia, amely több mint 99%-ban azonos a SEQ ID NO: 14, 67, vagy 68 szerinti aminosav-szekvenciájú második polipeptiddel;ahol a polipeptid *Streptococcus* elleni immunválaszt vált ki alanyban beadva.
2. Elkülönbített polinukleotid, amely az 1. igénypont szerinti polinukleotid komplementere.
3. Vektor, amely az 1. igénypont szerinti polinukleotidot expressziót szabályozó régióhoz működőképesen kapcsolva tartalmazza.
4. Gazdasejt, amely a 3. igénypont szerinti vektorral van transzfektálva.
5. Eljárás polipeptid előállítására, azzal jellemezve, hogy 4. igénypont szerinti gazdasejtet a polipeptid expressziójára alkalmas körülmények között tenyésztünk.
6. Elkülönbített polipeptid, amelynek:
 - (a) az aminosav-szekvenciája több mint 95%-ban azonos a SEQ ID NO: 4, 58, 60, 61, 63, 73-75, vagy 79 szerinti aminosav-szekvenciájú második polipeptiddel;
 - (b) az aminosav-szekvenciája több mint 99%-ban azonos a SEQ ID NO: 14, 67, vagy 68 szerinti aminosav-szekvenciájú második polipeptiddel;ahol az elkülönbített polipeptid *Streptococcus* elleni immunválaszt vált ki alanyban beadva.
7. A 6. igénypont szerinti elkülönbített polipeptid, amely több mint 99%-ban azonos a SEQ ID NO: 14, 4, 60, vagy 73 szerinti szekvenciájú második polipeptiddel.
8. A 6. igénypont szerinti elkülönbített polipeptid, amely több mint 99%-ban azonos a SEQ ID NO: 14 szerinti szekvenciájú második polipeptiddel.
9. A 6. igénypont szerinti elkülönbített polipeptid, amely több mint 99%-ban azonos a SEQ ID NO: 73 szerinti szekvenciájú második polipeptiddel.
10. Elkülönbített polipeptid, amelynek a következők közül kiválasztott az aminosav-szekvenciája: SEQ ID NO: 14, 4, 58, 60-63, 67, 68, 73-75, 77, 79, ahol a polipeptid *Streptococcus* elleni immunvá-

laszt vált ki alanynak beadva.

11. A 10. igénypont szerinti elkülönített polipeptid, ahol az N-terminális Met aminosav deletált.

12. A 10. igénypont szerinti elkülönített polipeptid, ahol a szekréciós aminosav-szekvencia deletált.

13. A 6-12. igénypontok bármelyike szerinti elkülönített polipeptid, ahol az elkülönített polipeptid rekombináns polipeptid.

14. Kiméra polipeptid, amely két vagy több polipeptidet tartalmaz, amelyek mindegyike legalább 90%-ban azonos vagy azonos a SEQ ID NO: 4, 14, 56-63, 67-75, 77 vagy 79 szerinti aminosav-szekvenciával, ahol a két vagy több polipeptid úgy van összekapcsolva, hogy kiméra polipeptidet alkotnak, ahol a kiméra polipeptid *Streptococcus* elleni immunválaszt vált ki alanynak beadva.

15. Az (I) általános képlettel megadott szerkezeti kiméra polipeptid:



ahol:

m értéke 0 vagy 1,

n értéke 0 vagy 1,

A jelentése a SEQ ID NO: 4, 14, 56-63, 67-75, 77 vagy 79 szerinti szekvencia,

B jelentése a SEQ ID NO: 4, 14, 56-63, 67-75, 77 vagy 79 szerinti szekvencia,

C jelentése a SEQ ID NO: 4, 14, 56-63, 67-75, 77 vagy 79 szerinti szekvencia, és

D jelentése a SEQ ID NO: 4, 14, 56-63, 67-75, 77 vagy 79 szerinti szekvencia,

ahol a polipeptid *Streptococcus* elleni immunválaszt vált ki alanynak beadva.

16. Oltóanyag készítmény, amely a 6-15. igénypontok bármelyike szerinti polipeptidet és gyógyszerészetiileg elfogadható hordozót, oldószert vagy adjuvánst tartalmaz.

17. Oltóanyag készítmény, amely a következőket tartalmazza: olyan elkülönített polipeptid profilaktikus vagy terápiás mennyiségét, amelynek (a) az aminosav-szekvenciája több mint 95%-ban azonos a SEQ ID NO: 4, 58, 60, 61, 63, 73-75, vagy 79 szerinti aminosav-szekvenciájú második polipeptiddel; vagy (b) az aminosav-szekvenciája több mint 99%-ban azonos a SEQ ID NO: 14, 67, vagy 68 szerinti aminosav-szekvenciájú második polipeptiddel, ahol a polipeptid *Streptococcus* elleni immunválaszt vált ki alanynak beadva, és gyógyszerészetiileg elfogadható hordozót, oldószert vagy adjuvánst, sztreptokokkusz-fertőzésre érzékeny vagy azzal megfertőzött állat sztreptokokkusz-fertőzésének terápiás vagy profilaktikus kezelésében történő alkalmazására.

MEGADÁS ALAPJÁUL

SZOLGÁLÓ VÁLTOZAT

PCT/CA99/01218

1/33

ATGAAATTTA	GTAAAAATA	TATAGCAGCT	GGATCAGCTG	TTATCGTATC	CTTGAGTCTA	60
TGTGCCTATG	CACTAAACCA	GCATCGTTCC	CAGGAAAATA	AGGACAATAA	TCGTGTCTCT	120
TATGTGGATG	GCAGCCAGTC	AAGTCAGAAA	AGTGAAAAC	TGACACCAGA	CCAGGTTAGC	180
CAGAAAGAAG	GAATTCAGGC	TGAGCAAAT	GTAATCAAAA	TTACAGATCA	GGGCTATGTA	240
ACGTACACAG	GTGACCACTA	TCATTACTAT	AATGGGAAAG	TTCCTTATGA	TGCCCTCTTT	300
AGTGAAGAAC	TCTTGATGAA	GGATCCAAAC	TATCAACTTA	AAGACGCTGA	TATTGTCAAT	360
GAAGTCAAGG	GTGGTTATAT	CATCAAGGTC	GATGGAAAAT	ATTATGTCTA	CCTGAAAGAT	420
GCAGCTCATG	CTGATAATGT	TCGAACATAA	GATGAAATCA	ATCGTCAAAA	ACAAGAACAT	480
GTCAAAGATA	ATGAGAAGGT	TAACCTAAT	GTTGCTGTAG	CAAGGTCTCA	GGGACGATAT	540
ACGACAAATG	ATGGTTATGT	CTTTAATCCA	GCTGATATTA	TCGAAGATAC	GGGTAATGCT	600
TATATCGTTC	CTCATGGAGG	TCACATATCAC	TACATTCCCA	AAAGCGATTT	ATCTGCTAGT	660
GAATTAGCAG	CAGCTAAAGC	ACATCTGGCT	GGAAAAATA	TGCAACCGAG	TCAGTTAAGC	720
TATCTTCAA	CAGCTAGTGA	CAATAACACG	CAATCTGTAG	CAAAAGGATC	AACAGCAAG	780
CCAGCAAATA	AATCTGAAAA	TCTCCAGAGT	CTTTTGAAGG	AACCTCTATGA	TTCACCTAGC	840
GCCCAACGTT	ACAGTGAATC	AGATGGCCTG	GTCTTTGACC	CTGCTAAGAT	TATCAGTCGT	900
ACACCAAATG	GAGTTGCGAT	TCCGATGGC	GACCAATACC	ACTTTATTC	TTACAGCAAG	960
CTTTCTGCTT	TAGAAGAAAA	GATTGCCAGA	ATGGTGCTTA	TCAGTGAAC	TGGTTCTACA	1020
GTTTCTACAA	ATGCAAAACC	TAATGAAGTA	GTGTCTAGTC	TAGGCAGTCT	TTCAAGCAAT	1080
CCTTCTTCTT	TAACGACAAG	TAAGGAGCTC	TCTTCAGCAT	CTGATGGTTA	TATTTTAAAT	1140
CCAAAAGATA	TCGTTGAAGA	AACGGCTACA	GCTTATATTG	TAAGACATGG	TGATCATTTT	1200
CATTACATTC	CAAAATCAAA	TCAAATTGGG	CAACCGACTC	TTCCAAACAA	TAGTCTAGCA	1260
ACACCTTCTC	CATCTCTTCC	AATCAATCCA	GGAACTTCAC	ATGAGAAACA	TGAAGAAGAT	1320
GGATACGGAT	TTGATGCTAA	TCGTATTATC	GCTGAAGATG	AATCAGGTTT	TGTCATGAGT	1380
CACGGAGACC	ACAATCATT	TTTCTTCAAG	AAGGACTTGA	CAGAAGAGCA	AATTAAGGCT	1440
GCGCAAAAAC	ATTTAGAGGA	AGTTAAAACT	AGTCATAATG	GATTAGATTC	TTTGTCTCT	1500
CATGAACAGG	ATTATGCCAG	TAAATGCCAA	GAAATGAAAG	ATTTAGATAA	AAAAATCGAA	1560
GAAAAAATG	CTGGCATTAT	GAAACAATAT	GGGTGCAAAC	GTGAAAGTAT	TGTCGTGAAT	1620
AAAGAAAAAA	ATGCCGATTAT	TTATCCGCAT	GGAGATCACC	ATCATGCAGA	TCCGATTGAT	1680
GAACATAAAC	CGGTTGGAA	TGGTCATTCT	CACAGTAACT	ATGAAGTGT	TAAACCCGAA	1740
GAAGGAGTTG	CTAAAAAGA	AGGGAATAAA	GTTTATACTG	GAGAAGAATT	AACGAATGTT	1800
GTTAATTTGT	TAAAAAATAG	TACGTTTAA	AATCAAACT	TTACTCTAGC	CAATGGTCAA	1860
AAACGCGTTT	CTTTTAGTTT	TCCGCCTGAA	TTGGAGAAAA	AATTAGGTAT	CAATATGCTA	1920
GTAAATTTAA	TAACACCAGA	TGGAAAAAGTA	TTGGAGAAAG	TATCTGGTAA	AGTATTGGGA	1980
GAAGGAGTAG	GGAAATATTG	AAACTTTGAA	TTAGATCAAC	CTTATTATACC	AGGACAAACA	2040
TTTAAGTATA	CTATCGCTTC	AAAAGATTAT	CCAGAAGTAA	GTTATGATGG	TACATTTACA	2100
GTTCCAACTT	CTTTAGCTTA	CAAAATGGCC	AGTCAACGGA	TTTTCTATCC	TTTCCATGCA	2160
GGGGATACTT	ATTTAAGAGT	GAACCTCAA	TTTGCAGTGC	CTAAAGGAAC	TGATGCTTTA	2220
GTCAGAGTGT	TTGATGAATT	TCATGGAAAT	GCTTATTTAG	AAAATAACTA	TAAAGTTGGT	2280
GAAATCAAA	TACCGATTCC	GAAATTAAC	CAAGGAACAA	CCAGAACGGC	CGGAAATAAA	2340
ATTCCTGTAA	CCTTCATGGC	AAATGCTTAT	TTGGACAATC	AATCGACTTA	TATTGTGGAA	2400
GTACCTATCT	TGGAAAAAGA	AAATCAAAC	GATAAACCAA	GTATTCTACC	ACAATTTAAA	2460
AGGAATAAAG	CACAAGAAAA	CTCAAAACTT	GATGAAAAGG	TAGAAGAACC	AAAGACTAGT	2520
GAGAAGGTAG	AAAAAGAAAA	ACTTTCTGAA	ACTGGGAATA	GTACTAGTAA	TTCAACGTTA	2580
GAAGAAGTTC	CTACAGTGGA	TCCTGTACAA	GAAAAAGTAG	CAAAATTTGC	TGAAAGTTAT	2640
GGGATGAAGC	TAGAAAATGT	CTTGTTTAA	ATGGACGGAA	CAATTGAATT	ATATTTACCA	2700
TCAGGAGAAG	TCATTAATAA	GAATATGGCA	GATTTTACAG	GAGAAGCACC	TCAAGGAAAT	2760
GGTGAAAATA	AACCATCTGA	AAATGGAAAA	GTATCTACTG	GAACAGTTGA	GAACCAACCA	2820
ACAGAAAATA	AACCAAGCAGA	TTCTTTACCA	GAGGCACCAA	ACGAAAAACC	TGTAAAACCA	2880
GAAACTCAA	CGGATAATGG	AATGTTGAAT	CCAGAAGGGA	ATGTGGGGAG	TGACCCTATG	2940
TTAGATCCAG	CATTAGAGGA	AGCTCCAGCA	GTAGATCCTG	TACAAGAAAA	ATTAGAAAAA	3000
TTTACAGCTA	GTTACGGATT	AGGCTTAGAT	AGTGTATAT	TCAATATGGA	TGGAACGATT	3060
GAATTAAGAT	TGCCAAGTGG	AGAAAGTGATA	AAAAAGAATT	TATCTGATTT	CATAGCGTAA	3120

(1. számú szekvenciaazonosító)

MKFSKKYIAA	GSAVIVSLSL	CAYALNQHRS	QENKUNNRVS	YVDGSQSSQK	50
SENLTDPQVS	QKEGIQAEQI	VIKITDQGYV	TSHGDHYHYV	NGKVPYDALF	100
SEELLMKDPN	YQLKDADIVN	EVKGGYIIKV	DGKYVYVLKD	AAHADNVRTK	150
DEINRQKQEH	VKDNEKVNSN	VAVARSQGRY	TTNDGYVFNP	ADIIEDTGNA	200
YIVPHGCHYH	YIPKSDLSAS	ELAAAKAHLA	GKNMQPSQLS	YSSTASDNNT	250
QSVAKGSTSK	PANKSENLQS	LLKELYDSPA	AQRYSESDGL	VFDPAKIISR	300
TPNGVAIPHG	DHYHFIPYSK	LSALEEKIAR	MVPISGTGST	VSTNAKPNEV	350
VSSLGSLSSN	PSSLTTSKEL	SSASDGYIFN	PKDIVEETAT	AYIVRHGDHF	400
HYIPKSNQIG	QPTLPNNSLA	TPSPSLPINP	GTSHKHEED	GYGFDANRII	450
AEDESGFVMS	HGDHNNHYFFK	KDLTEEQIKA	AQKHLEEVKT	SHNGLDLSLS	500
HEQDYPGNAX	EMKDLDDKIE	EKIAGIMKQY	GVKRESIVVN	KEKNAIIPYH	550
GDHHHADPID	EHKPVGIGHS	HSNYELFKPE	EGVAKKEGK	VYTGEELTNV	600
VNLLKNSTFN	NQNFITLANGQ	KRVSFSPFPE	LEKKLGINML	VKLITPDGKV	650
LEKVSQKVFQ	EGVGNIANFE	LDQPYLPGQT	FKYTIASKDY	PEVSYDGTFT	700
VPTSLAYKMA	SQTIFYPFHA	GDTYLRVNPQ	FAVPKGTDAL	VRVFDEFHGN	750
AYLENNYKVG	EIKLPIPKLN	QGTTRTAGNK	IPVTFMANAY	LDNQSTYIVE	800
VPILEKENQT	DKPSILPQFK	RNKAQENSKL	DEKVEEPKTS	EKVEKEKLSE	850
TGNSTSNSTL	EEVPTVDPVQ	EKVAKFAESY	GKLENVLFN	MDGTIELYLP	900
SGEVIKKNMA	DFTGEAPQGN	GENKPSENGK	VSTGTVENQP	TENKPADSLP	950
EAPNEKPVKP	ENSTDNGMLN	PEGNVGSDPM	LDPALAEAPA	VDPVQEKLEK	1000
FTASYGLGLD	SVIFNMDGTI	ELRLPSGEVI	KKNLSDFIA		1039

(2. számú szekvenciaazonosító)

2. ábra

ATGAAATCA	ATAAAAAATA	TCTAGCTGGG	TCAGTAGCTA	CACTTGTTTT	AAGTGTCTGT	60
GCTTATGAAC	TAGGTTTGCA	TCAAGCTCAA	ACTGTAAAAG	AAAATAATCG	TGTTTCCTAT	120
ATAGATGGAA	AACAAGCGAC	GCAAAAAACG	GAGAATTGGA	CTCCTGATGA	GOTTAGCAAG	180
CGTGAAGGAA	TCAACGCCGA	ACAAATCGTC	ATCAAGATTA	CGGATCAAGG	TTATGTGACC	240
TCTCATGGAG	ACCATTATCA	TTACTATAAT	GGCAAGGTCC	CTTATGATGC	CATCATCAGT	300
GAAGAGCTCC	TCATGAAAGA	TCCGAATTAT	CAGTTGAAGG	ATTCAGACAT	TGTCAATGAA	360
ATCAAGGGTG	GTTATGTTCAT	TAAGGTAAAC	GGTAAATACT	ATGTTTACCT	TAAGGATGCA	420
GCTCATGCCG	ATAATGTCCG	TACAAAAGAA	GAAATCAATC	GGCAAAAACA	AGAACATAGT	480
CAGCATCGTG	AAGGAGGGAC	TTCAGCAAAC	GATGGTGCGG	TAGCCTTTGC	ACGTTCCACAG	540
GGACGCTACA	CCACAGATGA	TGGTTATATC	TTCAATGCAT	CTGATATCAT	CGAAGATACG	600
GGCGATGCCG	ATATCGTTCC	TCATGGAGAT	CATTACCATT	ACATTCCTAA	GAATGAGTTA	660
TCAGCTAGCC	AGTTGGCTGC	TGCAGAAAGC	TTCTATCTG	GTCCGGGAAA	TCTGTCAAAT	720
TTAAGAACCT	ATCGCCGACA	AAATAGCGAT	AACACTCCAA	GAACAACTG	GGTACCTTCT	780
GTAAGCAATC	CAGGAACTAC	AAATACTAAC	ACAAGCAACA	ACAGCAACAC	TAACAGTCAA	840
GCAAGTCAAA	GTAATGACAT	TGATAGTCTC	TTGAAACAGC	TCTACAACT	GCCTTTGAGT	900
CAACGCCATG	TAGAATCTGA	TGGCCTTATT	TTGACCCAG	CGCAAAATC	AAGTCGAACC	960
GCCAGAGGTG	TAGCTGTCCC	TCATGGTAAC	CATTACCATT	TTATCCCTTA	TGAACAAATG	1020
TCTGAATTGG	AAAAACGAAT	TGCTCGTATT	ATCCCTTCT	GTTATCGTTC	AAACCATTGG	1080
GTACCAGATT	CAAGACCAGA	AGAACCAGT	CCACAACCGA	CTCCAGAACC	TAGTCCAAGT	1140
CCGCAACCTG	CACCAAATCC	TCAACCAGCT	CCAAGCAATC	CAATTGATGA	GAAATTGGTC	1200
AAAGAAGCTG	TTGAAAAGT	AGGCGATGGT	TATGTCTTTG	AGGAGAATGG	AGTTTCTCGT	1260
TATATCCCAG	CCAAGAATCT	TYCAGCAGAA	ACAGCAGCAG	GCATTGATAG	CAAACTGGCC	1320
AAGCAGGAAA	GTTTATCTCA	TAAGCTAGGA	GCTAAGAAAA	CTGACCTCCC	ATCTAGTGAT	1380
CGAGAATTTT	ACAATAAGGC	TTATGACTTA	CTAGCAAGAA	TTACCAAGA	TTTACTTGAT	1440
AATAAAGGTC	GACAAGTTGA	TTTTGAGGCT	TTGGATAACC	TGTTGGAACG	ACTCAAGGAT	1500
GTCTCAAGTG	ATAAAGTCAA	GTTAGTGGAT	GATATTCTTG	CCTTCTTAGC	TCCGATTCTG	1560
CATCCAGAAC	GTTTAGGAAA	ACCAAATGCG	CAAATTACCT	ACACTGATGA	TGAGATTCAA	1620
GTAGCCAAGT	TGGCAGGCAA	GTACACAACA	GAAGACGGTT	ATATCTTTGA	TCCTCGTGAT	1680
ATAACCAGTG	ATGAGGGGGA	TGCCTATGTA	ACTCCACATA	TGACCCATAG	CCACTGGATT	1740
AAAAAGATA	GTTTGTCTGA	AGCTGAGAGA	GCGGCAGCCC	AGGCTTATGC	TAAAGAGAAA	1800
GGTTTGACCC	CTCCTTCGAC	AGACCATCAG	GATTTCAGGA	ATACTGAGGC	AAAAGGAGCA	1860
GAAGCTATCT	ACAACCGCGT	GAAAGCAGCT	AAGAAGGTGC	CACTTGATCG	TATGCCTTAC	1920
AATCTTCAAT	ATACTGTAGA	AGTCAAAAAC	GGTAGTTTAA	TCATACCTCA	TTATGACCAT	1980
TACCATAACA	TCAAATTTGA	GTGGTTTGAC	GAAGGCCTTT	ATGAGGCACC	TAAGGGGTAT	2040
ACTCTTGAGG	ATCTTTTGCC	GACTGTCAAG	TACTATGTGC	AACATCCAAA	CGAACGTCCG	2100
CATTACAGATA	ATGGTTTTGG	TAACGCTAGC	GACCATGTTT	AAAGAAACAA	AAATGGTCAA	2160
GCTGATACCA	ATCAAACCGA	AAAACCAAGC	GAGGAGAAAC	CTCAGACAGA	AAAACCTGAG	2220
GAAGAAACCC	CTCGAGAAGA	GAAACCACAA	AGCGAGAAAC	CAGAGTCTCC	AAAACCAACA	2280
GAGGAACCCG	AAGAAGAATC	ACCAGAGGAA	TCAGAAGAAC	CTCAGGTCTG	GACTGAAAAG	2340
GTTGAAGAAA	AACTGAGAGA	GGCTGAAGAT	TTACTTGGAA	AAATCCAGGA	TCCAATTATC	2400
AAGTCCAATG	CCAAAGAGAC	TCTCACAGGA	TTAAAAATA	ATTTACTATT	TGGACCCAG	2460
GACAACAATA	CTATTATGGC	AGAAGCTGAA	AAACTATTGG	CTTTATTAAA	GGAGAGTAAG	2520
TAA (3. számú szekvenciaazonosító)						2523

3. ábra

MKINKKYL	AG	SVATIVLSVC	AYELGLHQAQ	TVKENNRVSY	IDGKQATQKT	50		
ENLTPDEVSK	REGINAEQIV	IKITDQGYVT	SHGDHYHYYN	GKVPYDAIIS	100			
EELLMKDPNY	QLKDSDIVNE	IKGGYVIKVN	GKYYVYLKDA	AHADNVRTKE	150			
EINRQKQEH	SHREGGTSAN	DGAVAFARSQ	GRYTTDDGYI	FNASDIIEDT	200			
GDAYIVPHGD	HYHYIPKNEL	SASELAAAEA	FLSGRENLSN	LRTYRRQNSD	250			
NTPRTNWVPS	VSNPGTTNTN	TSNNSNTNSQ	ASQSNIDISL	LKQLYKLPLS	300			
QRHVESDGLI	FDPAQITSRT	ARGVAVPHGN	HYHFIPYEQM	SELEKRIARI	350			
IPLRYRSNH	VPDSRPEEPS	PQPTPEPSPS	PQAPNPQPA	PSNPIDEKLV	400			
KEAVRKVG	DG	YVFEENGVS	R	YIPAKNLSAE	TAAGIDSKLA	KQESLSHKL	450	
AKKTDLPSSD	REFYFNKAYDL	LARIHQDL	LD	NEGRQVDFEA	LDNLLERLKD	500		
VSSDKVKLV	D	LAFAPIR	HPERLGKPN	A	QITYTDD	EIQ	VAKLAGKYTT	550
EDGYIFDPRD	ITSDEGDAYV	TPHMTSHWI	KKDSLSEAS	R	AAAQAYAKE	K	600	
GLTPPSTDH	Q	DSGNTEAKGA	EAIYNRVKAA	KKVPLDRMPY	NLQYTVEVK	N	650	
GSLIIPHYDH	YHNIXFEWFD	EGLYEAPKGY	TLEDLLATVK	YVVEHPNERP	700			
HSDNGFGNAS	DHVQRNKNGQ	ADTNQTEKPS	EEKPQTEKPE	EETPREEKPO	750			
SEKPEPKFT	EEPEEESPEE	SEEPQVETEK	VEEKLREABD	LLGKIQDPIT	800			
KSNAKETLTG	LKNNLLFGTQ	DNNTIMAEAE	KLLALLKESK	840				

(4. számú szekvenciaazonosító)

4. ábra

ATGGAGAATA	TAGACATGTT	TAAATCAAAT	CATGAGCGAA	GAATGCGTTA	TTCCATTCTG	60
AAATTTAGTG	TAGGAGTAGC	TAGCGTAGCT	GTTGCCAGTC	TTTTTATGGG	AAGTGTGTGA	120
CATGCGACAG	AGAAAGAGGG	AAGTACCCAA	GCAGCCACTT	CTTTTAATAG	GGGAAATGGA	180
AGTCAGGCAG	AACAACGTGG	AGAACTCGAT	TTAGAACGAG	ATAAGGCAAT	GAAAGCGGTC	240
AGTGAATATG	TAGGAAAAAT	GGTGAGAGAT	GCCTATGTAA	AATCAGATAG	AAAACGACAT	300
AAAAATACTG	TAGCTCTAGT	TAACCAAGTT	GGAAACATTA	AGAACAGGTA	TTTGAATGAA	360
ATAGTTTATT	CAACCTCAAA	AAGCCAACTA	CAGGAAGTGA	TGATGAAGAG	TCAATCAGAA	420
GATAGTGAAG	CTGTGTCTAA	ATTGAAAAG	GACTCATTTT	CTTCGTCAAG	TTCAGGATCC	480
TCCACTAAAC	CAGAACTCC	GCAGCCGGAA	AATCCAGAGC	ATCAAAAACC	AACAACCTCA	540
TCTCCGGATA	CCAAACCAAG	CCCTCAACCA	GAAGGCAAGA	AACCAAGCGT	ACCAGACATT	600
AATCAGGAAA	AAGAAAAGC	TAAGCTTGCT	GATGTAACCT	ACATGAGCAA	GATTTTAGAT	660
GATATACAAA	AACATCATCT	GCAGAAAGAA	AAACATCGTC	AGATTGTTGC	TCTTATTAG	720
GAGCTTGATG	AGCTTAAAA	GCAAGCTCTT	TCTGAAATTG	ATAATGTAAA	TACCAAAGTA	780
GAAATTGAAA	ATACAGTCCA	CAAGATATTT	GCAGACATGG	ATGCAGTTGT	GACTAAATTC	840
AAAAAAGGCT	TAACTCAGGA	CACACCAAAA	GAACCAAGTA	ACAAAAAACC	ATCTGCTCCA	900
AAACCAGGTA	TGCAACCAAG	TCCTCAACCA	GAGGTTAAAC	CGCAGCTGGA	AAAACCAAAA	960
CCAGAGGTTA	AACCGCAACC	AGAAAAACCA	AAACCAGAGG	TTAAACCGCA	GCCGGAAAAA	1020
CCAAAACCA	AGGTTAAACC	GCAGCCGGAA	AAACCAAAAC	CAGAGGTTAA	ACCGCAGCCG	1080
GAAAAACCAA	AACCAGAGGT	TAAACCGCAG	CCGGAAAAAC	CAAAACCAGA	GGTTAAACCG	1140
CAGCCGGAAA	AACCAAAACC	AGAGGTTAAA	CCGCAGCCGG	AAAAACCATA	ACCAGAGGTT	1200
AAACCGCAGC	CGGAAAAACC	AAAACAGAG	GTTAAACCGC	AGCCGGAAAA	ACCAAAACCA	1260
GAGGTTAAAC	CGCAGCCGGA	AAAACCAAAA	CCAGAGGTTA	AACCGCAACC	AGAAAAACCA	1320
AAACAGAGG	TTAAACCGCA	ACCAGAAAAA	CCAAAACAG	ATAATAGCAA	GCCACAAGCA	1380
GATGATAAGA	AGCCATCAAC	TACAAATAAT	TTAAGCAAGG	ACAAGCAACC	TTCTAACCAA	1440
GCTTCAACAA	ACGAAAAAGC	AACAAATAAA	CCGAAGAAGT	CATTGCCATC	AACTGGATCT	1500
ATTTCAAATC	TAGCACTTGA	AATTGCAGGT	CTTCTTACCT	TGGCGGGGGC	AACCATTCTT	1560
GCTAAGAAA	GAATGAAATA	G	(5. számú szekvenciaazonosító)			1581

5. ábra

MENIDMPKSN	HERRMRYSTR	KFSVGVASVA	VASLFMGSVV	HATEKEGSTQ	50
AATSFNRNGG	SQAEQRGELD	LERDKAMKAV	SEYVGKQVRD	AYVKSDRKEH	100
KNTVALVNQL	GNIKNRYLNE	IVHSTSKSQL	QELMMKSQSE	VDEAVSKFEK	150
DSFSSSSSGS	STKPETFPQE	NPEHQKPTTP	SPDTKPSQPQ	BGKPSVVDI	200
NQEKEKAKLA	VVTYMSKILD	DIQKHHLQKE	KHRQIVALIK	ELDELKKQAL	250
SEIDNVNTKV	EIENTVHKIF	ADMDAVVTXF	KXGLTQDTPK	EPGNKKPSAP	300
KPGMQPSPQP	EVKQLEKPK	PEVKQPEKP	KPEVKQPEK	PKPEVKQPE	350
KPKPEVKQPQ	EKPKPEVKPQ	PEKPKPEVKP	QPEKPKPEVK	PQPEKPKPEV	400
KPQPEKPKPE	VKPQPEKPKP	EVKPQPEKPK	PEVKQPEKP	KPEVKQPEK	450
PKPDNSKPQA	DDKKPSTTNN	LSKDKQPSNQ	ASTNEKATNK	PKKSLPSTGS	500
ISNLALEIAG	LLTLGATTL	AKKRMK	(6. számú szekvenciaazonosító)	526	

6. ábra

ATGAAATTTA	GTAAAAAATA	TATAGCAGCT	GGATCAGCTG	TTATCGTATC	CTTGAGTCTA	60
TGTGCCTATG	CACTAAACCA	GCATCGTTCT	CAGGAAAATA	AGGACAATAA	TCGTGTCTCT	120
TATGTGGATG	GCAGCCAGTC	AAGTCAGAAA	AGTGAAACT	TGACACCAGA	CCAGGTTAGC	180
CAGAAAGAAG	GAATTCAGGC	TGAGCAAATT	GTAATCAAAA	TTACAGATCA	GGGCTATGTA	240
ACGTACACAG	GTGACCACTA	TCATTACTAT	AATGGGAAAG	TTCCTTATGA	TGCCCTCTTT	300
AGTGAAGAAC	TCTTGATGAA	GGATCCAAAC	TATCAACTTA	AAGACGCTGA	TATTGTCAAT	360
GAAGTCAAGG	GTGGTTATAT	CATCAAGGTC	GATGGAAAT	ATTATGTCTA	CCTGAAAGAT	420
GCAGCTCATG	CTGATAATGT	TCGAACTAAA	GATGAAATCA	ATCGTCAAAA	ACAAGAACAT	480
GTCAAAGATA	ATGAGAAGGT	TAACCTCTAAT	GTTGCTGTAG	CAAGGTCTCA	GGGACGATAT	540
ACGACAAATG	ATGGTTATGT	CTTTAATCCA	GCTGATATTA	TCGAAGATAC	GGGTAATGCT	600
TATATCGTTC	CTCATGGAGG	TCATCTACAC	TACATTCCCA	AAAGCGATTT	ATCTGCTAGT	660
GAATTAGCAG	CAGCTAAAGC	ACATCTGGCT	GGAAAAAATA	TGCAACCGAG	TCAGTTAAGC	720
TATTCTTCAA	CAGCTAGTGA	CAATAACACG	CAATCTGTAG	CAAAAGGATC	AACTAGCAAG	780
CCAGCAAATA	AATCTGAAAA	TCTCCAGAGT	CTTTTGAAGG	AACTCTATGA	TTCACCTAGC	840
GCCCAACGTT	ACAGTGAATC	AGATGGCCTG	GTCTTTGACC	CTGCTAAGAT	TATCAGTCGT	900
ACACCAAATG	GAGTTGCGAT	TCCGCATGGC	GACCATTACC	ACTTTATTCC	TTACAGCAAG	960
CTTTCTGCTT	TAGAAGAAAA	GATTGCCAGA	ATGGTGCCTA	TCAGTGGAAC	TGGTTCTACA	1020
GTTTCTACAA	ATGCAAAACC	TAATGAAGTA	GTGTCTAGTC	TAGGCAGTCT	TTCAAGCAAT	1080
CCTTCTTCTT	TAACGACAAG	TAAGGAGCTC	TCTTCAGCAT	CTGATGGTTA	TATTTTAAAT	1140
CCAAAAGATA	TCGTTGAAGA	AACGGCTACA	GCTTATATTG	TAAGACATGG	TGATCATTTT	1200
CATTACATTC	CAAAATCAAA	TCAAATTGGG	CAACCGACTC	TTCCAAACAA	TAGTCTAGCA	1260
ACACCTTCTC	CATCTCTTCC	AATCAATCCA	GGAACCTCAC	ATGAGAAACA	TGAAGAAGAT	1320
GGATACGGAT	TTGATGCTAA	TCGTATTATC	GCTGAAGATG	AATCAGGTTT	TGTCATGAGT	1380
CACGGAGACC	ACAATCATTA	TTTCTTCAAG	AAGGACTTGA	CAGAAGAGCA	AATTAAGGTG	1440
CGCAAAAACA	TTTAG	(7. számú szekvenciaazonosító)				1455

7. ábra

MKFSKKYIAA	GSAVIVLSL	CAYALNQHRS	QENKDNHRVS	YVDGSQSSQK	50
SENLTDPQVS	QKEGIQAEQI	VIXITDQGYV	TSHGDHYHY	NGKVPYDALF	100
SEELLMKDPN	YQLKDADIVN	EVKGGYIIVK	DGKYVYVLKD	AAHADNVRVK	150
DEINRQKQEH	VKDNEKVNNS	VAVARSQGRY	TTNDGYVFN	ADIIEDTGNA	200
YIVPHGGHYH	YIPKSDLSAS	ELAAAKAHLA	GKNMQPSQLS	YSSTASDNNT	250
QSVAKGSTSK	PANKSENLOS	LLKELYDSPS	AQRYSESDEL	VFDPAKIISR	300
TPNGVAIPHG	DHYHFIPIYSK	LSALEEKIAR	MVPISGTGST	VSTNAKPNEV	350
VSSLGSLSSN	PSSLTTSKEL	SSASDGYIFN	PKDIVEETAT	AYIVRHGDHF	400
HYIPKSNQIG	QPTLPNNLSA	TPSPSLPINP	QTSHEKHEED	GYGFDANRII	450
AEDESGFVMS	HGDHNYHFFK	KDLTEEQIKV	RKNI		484

(8. számú szekvenciaazonosító)

8. ábra

ATGAAAGATT	TAGATAAAAA	AATCGAAGAA	AAAATTGCTG	GCATTATGAA	ACAATATGGT	60
GTCAAACGTG	AAAGTATTGT	CGTGAATAAA	GAAAAAATG	CGATTATTTA	TCCGCATGGA	120
GATCACCATC	ATGCAGATCC	GATTGATGAA	CATAAACCGG	TTGGAATTGG	TCATTCTCAC	180
ACTAAGTATG	AACGTGTTAA	ACCCGAAGAA	GGAGTTGCTA	AAAAAGAAGG	GAATAAAGTT	240
TATACTGGAG	AAGAATTAAAC	GAATGTTGTT	AATTTGTTAA	AAAATAGTAC	GTTTAATAAT	300
CAAAACTTTA	CTCTAGCCAA	TGGTCAAAAA	CGCGTTTCTT	TTAGTTTTC	CCCTGAATTG	360
GAGAAAAAAT	TAGGTATCAA	TATGCTAGTA	AAATTAATAA	CACCAGATGG	AAAAAGTATTG	420
GAGAAAGTAT	CTGGTAAAGT	ATTTGGAGAA	GGAGTAGGGA	ATATTGCAAA	CTTTGAATTA	480
GATCAACCTT	ATTTACCAGG	ACAAACATTT	AAGTATACTA	TCGCTTCAAA	AGATTATCCA	540
GAAGTAAGTT	ATGATGGTAC	ATTTACAGTT	CCAACCTCTT	TAGCTTACAA	AATGGCCAGT	600
CAAACGATTT	TCTATCCTTT	CCATGCAGGG	GATACCTTAT	TAAGAGTGAA	CCCTCAATTT	660
GCAGTGCCTA	AAGGAAGTGA	TGCTTTAGTC	AGAGTGTTTG	ATGAATTTCA	TGGAAATGCT	720
TATTTAGAAA	ATAACTATAA	AGTTGGTGAA	ATCAAAATTAC	CGATTCCGAA	ATTAAACCAA	780
GGAACAACCA	GAACGGCCGG	AAATAAAATT	CCTGTAACTT	TCATGGCAAA	TGCTTATTTG	840
GACAATCAAT	CGACTTATAT	TGTGGAAGTA	CCTATCTTGG	AAAAAGAAAA	TCAAACTGAT	900
AAACCAAGTA	TTCTACCACA	ATTTAAAAGG	AATAAAGCAC	AAGAAAACTC	AAAACCTGAT	960
GAAAAGGTAG	AAGAACCACA	GACTAGTGAG	AAGGTAGAAA	AAGAAAAACT	TTCTGAAACT	1020
GGGAATAGTA	CTAGTAATTC	AACGTTAGAA	GAAGTTCTTA	CAGTGGATCC	TGTACAAGAA	1080
AAAGTAGCAA	AATTTGCTGA	AAGTTATGGG	ATGAAGCTAG	AAAATGTCTT	GTTTAATATG	1140
GACGGAACAA	TTGAATTATA	TTTACCATCA	GGAGAAGTCA	TTAAAAAGAA	TATGGCAGAT	1200
TTTACAGGAG	AAGCACCTCA	AGGAAATGGT	GAAAATAAAC	CATCTGAAAA	TGGAAAAGTA	1260
TCTACTGGAA	CAGTTGAGAA	CCAACCAACA	GAAAATAAAC	CAGCAGATTC	TTTACCAGAG	1320
GCACCAACG	AAAAACCTGT	AAAACCAGAA	AACTCAACGG	ATAATGGAAT	GTTGAATCCA	1380
GAAGGGAATG	TGGGGAGTGA	CCCTATGTTA	GATCCAGCAT	TAGAGGAAGC	TCCAGCAGTA	1440
GATCCTGTAC	AAGAAAAATT	AGAAAAATTT	ACAGCTAGTT	ACGGATTAGG	CTTAGATAGT	1500
GTTATATTCA	ATATGGATGG	AACGATTGAA	TTAAGATTGC	CAAGTGGAGA	AGTGATAAAA	1560
AAGAATTTAT	CTGATTTTCA	AGCGTAA				1587

(9. számú szekvenciaazonosító)

9. ábra

MKDLDKKIEE	KIAGIMKQYG	VKRESIVVNK	EKNAILYPHG	DHHHADPIDE	50
HKPVGIGHSH	SNYELFKPER	GVAKKEGNKV	YTGEELTNVV	NLLKNSTFNN	100
QNFTLANGQK	RVSFSFPPEL	EKKLGINMLV	KLITPDGKVL	EKVSGKVPGE	150
GVGNIANFEL	DOPYLPGQTF	KYTIASKDYP	EVSYDGTFTV	PTSLAYKMAS	200
QTIFYPPFHAG	DTYLRVNPQF	AVPKGTDALV	RVFDEFHGNA	YLENNYKVGE	250
IKLPIPKLNQ	GTTRTAGNKI	PVTFMANAYL	DNQSTYIVEV	PILEKENQTD	300
KPSILPQFKR	NKAQENSKLD	EKVEEPTSE	KVEKEKLSET	GNSTSNSTLE	350
EVPTVDPVQE	KVAKFAESYG	MKLENVLFNM	DGTIELYLPS	GEVIKKNMAD	400
FTGEAPOGNG	ENKPSRNGKV	STGTVENQPT	ENKPADSLPE	APNEKPVKFE	450
NSTDNGMLNP	EGNVGSDPML	DPALAEAPAV	DPVQEKLEKF	TASYGLGLDS	500
VIFNMDGTIE	LRLPSGEVIK	KNLSDFIA	(10. számú szekvenciaazonosító)		528

10. ábra

BVH3 WU2	1	CAYALNQHRSGENKDNKRVSYVDGSSQSSQKSENLTDPQVSQKEGICAEQIVIKITDQGYV	60
BVH3 RX1	1	CAYALNQHRSGENKDNKRVSYVDGSSQSSQKSENLTDPQVSQKEGICAEQIVIKITDQGYV	60
BVH3 JNR7/87	1	CAYALNQHRSGENKDNKRVSYVDGSSQSSQKSENLTDPQVSQKEGICAEQIVIKITDQGYV	60
BVH3 SP64	1	CAYALNQHRSGENKDNKRVSYVDGSSQSSQKSENLTDPQVSQKEGICAEQIVIKITDQGYV	60
BVH3 P4241	1	CAYALNQHRSGENKDNKRVSYVDGSSQSSQKSENLTDPQVSQKEGICAEQIVIKITDQGYV	60
BVH3 A66	1	CAYALNQHRSGENKDNKRVSYVDGSSQSSQKSENLTDPQVSQKEGICAEQIVIKITDQGYV	60

BVH3 WU2	61	TSHGDNHYHYNGKVPYDALFSEELLMKDPNYQLKDADIVNEVKGGYIIKVDGKYYVYLKD	120
BVH3 RX1	61	TSHGDNHYHYNGKVPYDALFSEELLMKDPNYQLKDADIVNEVKGGYIIKVDGKYYVYLKD	120
BVH3 JNR7/87	61	TSHGDNHYHYNGKVPYDALFSEELLMKDPNYQLKDADIVNEVKGGYIIKVDGKYYVYLKD	120
BVH3 SP64	61	TSHGDNHYHYNGKVPYDALFSEELLMKDPNYQLKDADIVNEVKGGYIIKVDGKYYVYLKD	120
BVH3 P4241	61	TSHGDNHYHYNGKVPYDALFSEELLMKDPNYQLKDADIVNEVKGGYIIKVDGKYYVYLKD	120
BVH3 A66	61	TSHGDNHYHYNGKVPYDALFSEELLMKDPNYQLKDADIVNEVKGGYIIKVDGKYYVYLKD	120

BVH3 WU2	121	AAHADNVRTKDEINRQKQEHVKDNEKVNNSVAVARSQGRYTTNDGYVFNPAIIEDTGNA	180
BVH3 RX1	121	AAHADNVRTKDEINRQKQEHVKDNEKVNNSVAVARSQGRYTTNDGYVFNPAIIEDTGNA	180
BVH3 JNR7/87	121	AAHADNVRTKDEINRQKQEHVKDNEKVNNSVAVARSQGRYTTNDGYVFNPAIIEDTGNA	180
BVH3 SP64	121	AAHADNVRTKDEINRQKQEHVKDNEKVNNSVAVARSQGRYTTNDGYVFNPAIIEDTGNA	180
BVH3 P4241	121	AAHADNVRTKDEINRQKQEHVKDNEKVNNSVAVARSQGRYTTNDGYVFNPAIIEDTGNA	180
BVH3 A66	121	AAHADNVRTKDEINRQKQEHVKDNEKVNNSVAVARSQGRYTTNDGYVFNPAIIEDTGNA	180

BVH3 WU2	181	YIVPHRGHYHYIPKSDLSASELAALKAHLAGKMMQPSQLSYSSSTASDNNTQSVAKGSTSK	240
BVH3 RX1	181	YIVPHRGHYHYIPKSDLSASELAALKAHLAGKMMQPSQLSYSSSTASDNNTQSVAKGSTSK	240
BVH3 JNR7/87	181	YIVPHRGHYHYIPKSDLSASELAALKAHLAGKMMQPSQLSYSSSTASDNNTQSVAKGSTSK	240
BVH3 SP64	181	YIVPHRGHYHYIPKSDLSASELAALKAHLAGKMMQPSQLSYSSSTASDNNTQSVAKGSTSK	240
BVH3 P4241	181	YIVPHRGHYHYIPKSDLSASELAALKAHLAGKMMQPSQLSYSSSTASDNNTQSVAKGSTSK	240
BVH3 A66	181	YIVPHRGHYHYIPKSDLSASELAALKAHLAGKMMQPSQLSYSSSTASDNNTQSVAKGSTSK	240

BVH3 WU2	241	PANKSENLOSLKELYDSPAQRYSSESDGLVFPDAKIIISRTPNQVAIPHGDNHYHFIPYSK	300
BVH3 RX1	241	PANKSENLOSLKELYDSPAQRYSSESDGLVFPDAKIIISRTPNQVAIPHGDNHYHFIPYSK	300
BVH3 JNR7/87	241	PANKSENLOSLKELYDSPAQRYSSESDGLVFPDAKIIISRTPNQVAIPHGDNHYHFIPYSK	300
BVH3 SP64	241	PANKSENLOSLKELYDSPAQRYSSESDGLVFPDAKIIISRTPNQVAIPHGDNHYHFIPYSK	300
BVH3 P4241	241	PANKSENLOSLKELYDSPAQRYSSESDGLVFPDAKIIISRTPNQVAIPHGDNHYHFIPYSK	300
BVH3 A66	241	PANKSENLOSLKELYDSPAQRYSSESDGLVFPDAKIIISRTPNQVAIPHGDNHYHFIPYSK	300

BVH3 WU2	301	LSALEEKIARMVPISGTGSTVSTNAKPNEVVSSLGSLSSNPSSLTTSKELSSASDGYIFN	360
BVH3 RX1	301	LSALEEKIARMVPISGTGSTVSTNAKPNEVVSSLGSLSSNPSSLTTSKELSSASDGYIFN	360
BVH3 JNR7/87	301	LSALEEKIARMVPISGTGSTVSTNAKPNEVVSSLGSLSSNPSSLTTSKELSSASDGYIFN	360
BVH3 SP64	301	LSALEEKIARMVPISGTGSTVSTNAKPNEVVSSLGSLSSNPSSLTTSKELSSASDGYIFN	360
BVH3 P4241	301	LSALEEKIARMVPISGTGSTVSTNAKPNEVVSSLGSLSSNPSSLTTSKELSSASDGYIFN	360
BVH3 A66	301	LSALEEKIARMVPISGTGSTVSTNAKPNEVVSSLGSLSSNPSSLTTSKELSSASDGYIFN	360

BVH3 WU2	361	PKDIVEETATAYIVRHGDHFIHYIPKSNQIQGPTLPNNSLATPSPSLPINPGTSHKHEED	420
BVH3 RX1	361	PKDIVEETATAYIVRHGDHFIHYIPKSNQIQGPTLPNNSLATPSPSLPINPGTSHKHEED	420
BVH3 JNR7/87	361	PKDIVEETATAYIVRHGDHFIHYIPKSNQIQGPTLPNNSLATPSPSLPINPGTSHKHEED	420
BVH3 SP64	361	PKDIVEETATAYIVRHGDHFIHYIPKSNQIQGPTLPNNSLATPSPSLPINPGTSHKHEED	420
BVH3 P4241	361	PKDIVEETATAYIVRHGDHFIHYIPKSNQIQGPTLPNNSLATPSPSLPINPGTSHKHEED	420
BVH3 A66	361	PKDIVEETATAYIVRHGDHFIHYIPKSNQIQGPTLPNNSLATPSPSLPINPGTSHKHEED	420

BVH3 WU2	421	GYGFDANRIIAEDSGFVMSHGDNHNYFFKDLTEEQIKAAQKHLEEVKTSNGLDLSLS	480
BVH3 RX1	421	GYGFDANRIIAEDSGFVMSHGDNHNYFFKDLTEEQIKAAQKHLEEVKTSNGLDLSLS	480
BVH3 JNR7/87	421	GYGFDANRIIAEDSGFVMSHGDNHNYFFKDLTEEQIKAAQKHLEEVKTSNGLDLSLS	480
BVH3 SP64	421	GYGFDANRIIAEDSGFVMSHGDNHNYFFKDLTEEQIKAAQKHLEEVKTSNGLDLSLS	480
BVH3 P4241	421	GYGFDANRIIAEDSGFVMSHGDNHNYFFKDLTEEQIKAAQKHLEEVKTSNGLDLSLS	480
BVH3 A66	421	GYGFDANRIIAEDSGFVMSHGDNHNYFFKDLTEEQIKAAQKHLEEVKTSNGLDLSLS	480

BVH3 WU2	481	HEQDYFSGNAKEMKDLDDKKIEEKIAGIMKQYGVKRESIVVNKEKNAIYFPHGDHHRADPID	540
BVH3 RX1	481	HEQDYFSGNAKEMKDLDDKKIEEKIAGIMKQYGVKRESIVVNKEKNAIYFPHGDHHRADPID	540
BVH3 JNR7/87	481	HEQDYFSGNAKEMKDLDDKKIEEKIAGIMKQYGVKRESIVVNKEKNAIYFPHGDHHRADPID	540
BVH3 SP64	481	HEQDYFSGNAKEMKDLDDKKIEEKIAGIMKQYGVKRESIVVNKEKNAIYFPHGDHHRADPID	540
BVH3 P4241	481	HEQDYFSGNAKEMKDLDDKKIEEKIAGIMKQYGVKRESIVVNKEKNAIYFPHGDHHRADPID	540
BVH3 A66	481	HEQDYFSGNAKEMKDLDDKKIEEKIAGIMKQYGVKRESIVVNKEKNAIYFPHGDHHRADPID	540

BVH3 WU2	541	EHKPVGIGHSHSNYELFKPEEGVAKKEGKNVYTGEELTNVNNLLKNSTFNNQNTFLANGQ	600
BVH3 RX1	541	EHKPVGIGHSHSNYELFKPEEGVAKKEGKNVYTGEELTNVNNLLKNSTFNNQNTFLANGQ	600
BVH3 JNR7/87	541	EHKPVGIGHSHSNYELFKPEEGVAKKEGKNVYTGEELTNVNNLLKNSTFNNQNTFLANGQ	600
BVH3 SP64	541	EHKPVGIGHSHSNYELFKPEEGVAKKEGKNVYTGEELTNVNNLLKNSTFNNQNTFLANGQ	600
BVH3 P4241	541	EHKPVGIGHSHSNYELFKPEEGVAKKEGKNVYTGEELTNVNNLLKNSTFNNQNTFLANGQ	600
BVH3 A66	541	EHKPVGIGHSHSNYELFKPEEGVAKKEGKNVYTGEELTNVNNLLKNSTFNNQNTFLANGQ	600

BVH3 WU2	601	KRVSFSPFPELEKLGIMNMLVKLITPDGKVLKVKSGKVFGEGVGNIANFELDQPYLPQQT	660
BVH3 RX1	601	KRVSFSPFPELEKLGIMNMLVKLITPDGKVLKVKSGKVFGEGVGNIANFELDQPYLPQQT	660
BVH3 JNR7/87	601	KRVSFSPFPELEKLGIMNMLVKLITPDGKVLKVKSGKVFGEGVGNIANFELDQPYLPQQT	660
BVH3 SP64	601	KRVSFSPFPELEKLGIMNMLVKLITPDGKVLKVKSGKVFGEGVGNIANFELDQPYLPQQT	660
BVH3 P4241	601	KRVSFSPFPELEKLGIMNMLVKLITPDGKVLKVKSGKVFGEGVGNIANFELDQPYLPQQT	660
BVH3 A66	601	KRVSFSPFPELEKLGIMNMLVKLITPDGKVLKVKSGKVFGEGVGNIANFELDQPYLPQQT	660

BVH3 WU2	661	FKYTIASKDYFEVSYDGTFTVPTSLAYKMASQTIFFYFPHAGDTYLRVNPQFAVPKGTDAL	720
BVH3 RX1	661	FKYTIASKDYFEVSYDGTFTVPTSLAYKMASQTIFFYFPHAGDTYLRVNPQFAVPKGTDAL	720
BVH3 JNR7/87	661	FKYTIASKDYFEVSYDGTFTVPTSLAYKMASQTIFFYFPHAGDTYLRVNPQFAVPKGTDAL	720
BVH3 SP64	661	FKYTIASKDYFEVSYDGTFTVPTSLAYKMASQTIFFYFPHAGDTYLRVNPQFAVPKGTDAL	720
BVH3 P4241	661	FKYTIASKDYFEVSYDGTFTVPTSLAYKMASQTIFFYFPHAGDTYLRVNPQFAVPKGTDAL	720
BVH3 A66	661	FKYTIASKDYFEVSYDGTFTVPTSLAYKMASQTIFFYFPHAGDTYLRVNPQFAVPKGTDAL	720

BVH3 WU2	721	VRVFDEFHGNAYLENNYKVGGEIKLPIPKLNQGTTRTAGNKIPVTFMANAYLDNQSTYIVE	780
BVH3 RX1	721	VRVFDEFHGNAYLENNYKVGGEIKLPIPKLNQGTTRTAGNKIPVTFMANAYLDNQSTYIVE	780
BVH3 JNR7/87	721	VRVFDEFHGNAYLENNYKVGGEIKLPIPKLNQGTTRTAGNKIPVTFMANAYLDNQSTYIVE	780
BVH3 SP64	721	VRVFDEFHGNAYLENNYKVGGEIKLPIPKLNQGTTRTAGNKIPVTFMANAYLDNQSTYIVE	780
BVH3 P4241	721	VRVFDEFHGNAYLENNYKVGGEIKLPIPKLNQGTTRTAGNKIPVTFMANAYLDNQSTYIVE	780
BVH3 A66	721	VRVFDEFHGNAYLENNYKVGGEIKLPIPKLNQGTTRTAGNKIPVTFMANAYLDNQSTYIVE	780

BVH3 WU2	781	VFLEKENQTDKPSILPQFERNKAQENSKFDEKVEEPKTSSEKVEKEKLSSETGNSTNSL	840
BVH3 RX1	781	VFLEKENQTDKPSILPQFERNKAQENSKFDEKVEEPKTSSEKVEKEKLSSETGNSTNSL	840
BVH3 JNR7/87	781	VFLEKENQTDKPSILPQFERNKAQENSKFDEKVEEPKTSSEKVEKEKLSSETGNSTNSL	840
BVH3 SP64	781	VFLEKENQTDKPSILPQFERNKAQENSKFDEKVEEPKTSSEKVEKEKLSSETGNSTNSL	840
BVH3 P4241	781	VFLEKENQTDKPSILPQFERNKAQENSKFDEKVEEPKTSSEKVEKEKLSSETGNSTNSL	840
BVH3 A66	781	VFLEKENQTDKPSILPQFERNKAQENSKFDEKVEEPKTSSEKVEKEKLSSETGNSTNSL	840

BVH3 WU2	841	EEVPTVDPVQEKVAKFAESYGMKLENVLFNMDDGTIELYLPSSGEVINKNMADFTGEAPQGN	900
BVH3 RX1	841	EEVPTVDPVQEKVAKFAESYGMKLENVLFNMDDGTIELYLPSSGEVINKNMADFTGEAPQGN	900
BVH3 JNR7/87	841	EEVPTVDPVQEKVAKFAESYGMKLENVLFNMDDGTIELYLPSSGEVINKNMADFTGEAPQGN	900
BVH3 SP64	841	EEVPTVDPVQEKVAKFAESYGMKLENVLFNMDDGTIELYLPSSGEVINKNMADFTGEAPQGN	900
BVH3 P4241	841	EEVPTVDPVQEKVAKFAESYGMKLENVLFNMDDGTIELYLPSSGEVINKNMADFTGEAPQGN	900
BVH3 A66	841	EEVPTVDPVQEKVAKFAESYGMKLENVLFNMDDGTIELYLPSSGEVINKNMADFTGEAPQGN	900

BVH3 WU2	901	GENKPSENGKVSTGTVENQPTENKPADSLPEAPNEKPVKFNSTDNMGLNPEGNVGSDPM	960
BVH3 RX1	901	GENKPSENGKVSTGTVENQPTENKPADSLPEAPNEKPVKFNSTDNMGLNPEGNVGSDPM	960
BVH3 JNR7/87	901	GENKPSENGKVSTGTVENQPTENKPADSLPEAPNEKPVKFNSTDNMGLNPEGNVGSDPM	960
BVH3 SP64	901	GENKPSENGKVSTGTVENQPTENKPADSLPEAPNEKPVKFNSTDNMGLNPEGNVGSDPM	960
BVH3 P4241	901	GENKPSENGKVSTGTVENQPTENKPADSLPEAPNEKPVKFNSTDNMGLNPEGNVGSDPM	960
BVH3 A66	901	GENKPSENGKVSTGTVENQPTENKPADSLPEAPNEKPVKFNSTDNMGLNPEGNVGSDPM	960

BVH3 WU2	961	LDPALEAPAVDPVQEKLEKFTASYGLGLOSVIFNMDDGTIELRLPSGEVINKNLSOLIA	1019
BVH3 RX1	961	LDPALEAPAVDPVQEKLEKFTASYGLGLOSVIFNMDDGTIELRLPSGEVINKNLSOLIA	1019
BVH3 JNR7/87	961	LDPALEAPAVDPVQEKLEKFTASYGLGLOSVIFNMDDGTIELRLPSGEVINKNLSOLIA	1019
BVH3 SP64	961	LDPALEAPAVDPVQEKLEKFTASYGLGLOSVIFNMDDGTIELRLPSGEVINKNLSOLIA	1019
BVH3 P4241	961	LDPALEAPAVDPVQEKLEKFTASYGLGLOSVIFNMDDGTIELRLPSGEVINKNLSOLIA	1019
BVH3 A66	961	LDPALEAPAVDPVQEKLEKFTASYGLGLOSVIFNMDDGTIELRLPSGEVINKNLSOLIA	1019

PCT/CA99/01218

```

BVH11-2 SP64      238 HNLTVTFTYHQN-----QGENISSLLRELYAKPLSERHVESDGLIFDPAQITS 285
BVH11-2 JNR7/87  239 HNLTVTFTYHQN-----QGENISSLLRELYAKPLSERHVESDGLIFDPAQITS 286
BVH11-2 P4241    238 HNLTVTFTYHQN-----QGENISSLLRELYAKPLSERHVESDGLIFDPAQITS 286
BVH11-2 A66      239 HNLTVTFTYHQN-----QGENISSLLRELYAKPLSERHVESDGLIFDPAQITS 286
BVH11-2 WU2      239 HNLTVTFTYHQN-----QGENISSLLRELYAKPLSERHVESDGLIFDPAQITS 286
BVH11-2 Rx1      238 HNLTVTFTYHQN-----QGENISSLLRELYAKPLSERHVESDGLIFDPAQITS 285
BVH11 P4241      239 HNLTVTFTYHQN-----QGENISSLLRELYAKPLSERHVESDGLIFDPAQITS 286
BVH11 WU2        239 HNLTVTFTYHQN-----QGENISSLLRELYAKPLSERHVESDGLIFDPAQITS 286
BVH11 A66        239 HNLTVTFTYHQN-----QGENISSLLRELYAKPLSERHVESDGLIFDPAQITS 286
BVH11 Rx1        238 HNLTVTFTYHQN-----QGENISSLLRELYAKPLSERHVESDGLIFDPAQITS 285
BVH11 JNR7/87    238 HNLTVTFTYHQN-----QGENISSLLRELYAKPLSERHVESDGLIFDPAQITS 285
BVH11 SP63       238 HNLTVTFTYHQN-----QGENISSLLRELYAKPLSERHVESDGLIFDPAQITS 285
BVH11 SP64       240 PVSNNPCTNTNTSNNSTNSQASNDIDSLKQLYKLFSLQRHVESDGLIFDPAQITS 299
      * * * * *

BVH11-2 SP64      286 RTARGVAVPHGNHYHFIPYEQMSELEKRIARIIFLYRSNNHWVDSRPEQPSQSTPEPS 345
BVH11-2 JNR7/87  287 RTARGVAVPHGNHYHFIPYEQMSELEKRIARIIFLYRSNNHWVDSRPEQPSQSTPEPS 346
BVH11-2 P4241    287 RTARGVAVPHGNHYHFIPYEQMSELEKRIARIIFLYRSNNHWVDSRPEQPSQSTPEPS 342
BVH11-2 A66      287 RTARGVAVPHGNHYHFIPYEQMSELEKRIARIIFLYRSNNHWVDSRPEQPSQSTPEPS 342
BVH11-2 WU2      287 RTARGVAVPHGNHYHFIPYEQMSELEKRIARIIFLYRSNNHWVDSRPEQPSQSTPEPS 342
BVH11-2 Rx1      286 RTARGVAVPHGNHYHFIPYEQMSELEKRIARIIFLYRSNNHWVDSRPEQPSQSTPEPS 345
BVH11 P4241      287 RTARGVAVPHGNHYHFIPYEQMSELEKRIARIIFLYRSNNHWVDSRPEQPSQSTPEPS 342
BVH11 WU2        287 RTARGVAVPHGNHYHFIPYEQMSELEKRIARIIFLYRSNNHWVDSRPEQPSQSTPEPS 342
BVH11 A66        287 RTARGVAVPHGNHYHFIPYEQMSELEKRIARIIFLYRSNNHWVDSRPEQPSQSTPEPS 342
BVH11 Rx1        286 RTARGVAVPHGNHYHFIPYEQMSELEKRIARIIFLYRSNNHWVDSRPEQPSQSTPEPS 345
BVH11 JNR7/87    286 RTARGVAVPHGNHYHFIPYEQMSELEKRIARIIFLYRSNNHWVDSRPEQPSQSTPEPS 345
BVH11 SP63       286 RTARGVAVPHGNHYHFIPYEQMSELEKRIARIIFLYRSNNHWVDSRPEQPSQSTPEPS 345
BVH11 SP64       300 RTARGVAVPHGNHYHFIPYEQMSELEKRIARIIFLYRSNNHWVDSRPEQPSQSTPEPS 359
      * * * * *

BVH11-2 SP64      346 PSLQAPAPNPQAPAPSNPIDKLVKEAVRKVGDGYVFEENGVSRYIPAKDLSAETAAGIDSK 405
BVH11-2 JNR7/87  347 PSLQAPAPNPQAPAPSNPIDKLVKEAVRKVGDGYVFEENGVSRYIPAKDLSAETAAGIDSK 406
BVH11-2 P4241    343 PSLQAPAPNPQAPAPSNPIDKLVKEAVRKVGDGYVFEENGVSRYIPAKDLSAETAAGIDSK 402
BVH11-2 A66      343 PSLQAPAPNPQAPAPSNPIDKLVKEAVRKVGDGYVFEENGVSRYIPAKDLSAETAAGIDSK 402
BVH11-2 WU2      343 PSLQAPAPNPQAPAPSNPIDKLVKEAVRKVGDGYVFEENGVSRYIPAKDLSAETAAGIDSK 402
BVH11-2 Rx1      346 PSLQAPAPNPQAPAPSNPIDKLVKEAVRKVGDGYVFEENGVSRYIPAKDLSAETAAGIDSK 405
BVH11 P4241      343 PSLQAPAPNPQAPAPSNPIDKLVKEAVRKVGDGYVFEENGVSRYIPAKDLSAETAAGIDSK 402
BVH11 WU2        343 PSLQAPAPNPQAPAPSNPIDKLVKEAVRKVGDGYVFEENGVSRYIPAKDLSAETAAGIDSK 402
BVH11 A66        343 PSLQAPAPNPQAPAPSNPIDKLVKEAVRKVGDGYVFEENGVSRYIPAKDLSAETAAGIDSK 402
BVH11 Rx1        346 PSLQAPAPNPQAPAPSNPIDKLVKEAVRKVGDGYVFEENGVSRYIPAKDLSAETAAGIDSK 405
BVH11 JNR7/87    346 PSLQAPAPNPQAPAPSNPIDKLVKEAVRKVGDGYVFEENGVSRYIPAKDLSAETAAGIDSK 399
BVH11 SP63       346 PSLQAPAPNPQAPAPSNPIDKLVKEAVRKVGDGYVFEENGVSRYIPAKDLSAETAAGIDSK 405
BVH11 SP64       350 PSLQAPAPNPQAPAPSNPIDKLVKEAVRKVGDGYVFEENGVSRYIPAKDLSAETAAGIDSK 419
      * * * * *

BVH11-2 SP64      406 LAKQESLSHKLGAKKTDLPSSDREFYNKAYDILLARIHQDLDNKGQVDFEALDNLLERL 465
BVH11-2 JNR7/87  407 LAKQESLSHKLGAKKTDLPSSDREFYNKAYDILLARIHQDLDNKGQVDFEALDNLLERL 466
BVH11-2 P4241    403 LAKQESLSHKLGAKKTDLPSSDREFYNKAYDILLARIHQDLDNKGQVDFEALDNLLERL 462
BVH11-2 A66      403 LAKQESLSHKLGAKKTDLPSSDREFYNKAYDILLARIHQDLDNKGQVDFEALDNLLERL 462
BVH11-2 WU2      403 LAKQESLSHKLGAKKTDLPSSDREFYNKAYDILLARIHQDLDNKGQVDFEALDNLLERL 462
BVH11-2 Rx1      406 LAKQESLSHKLGAKKTDLPSSDREFYNKAYDILLARIHQDLDNKGQVDFEALDNLLERL 465
BVH11 P4241      403 LAKQESLSHKLGAKKTDLPSSDREFYNKAYDILLARIHQDLDNKGQVDFEALDNLLERL 462
BVH11 WU2        403 LAKQESLSHKLGAKKTDLPSSDREFYNKAYDILLARIHQDLDNKGQVDFEALDNLLERL 462
BVH11 A66        403 LAKQESLSHKLGAKKTDLPSSDREFYNKAYDILLARIHQDLDNKGQVDFEALDNLLERL 462
BVH11 Rx1        406 LAKQESLSHKLGAKKTDLPSSDREFYNKAYDILLARIHQDLDNKGQVDFEALDNLLERL 465
BVH11 JNR7/87    400 LAKQESLSHKLGAKKTDLPSSDREFYNKAYDILLARIHQDLDNKGQVDFEALDNLLERL 459
BVH11 SP63       406 LAKQESLSHKLGAKKTDLPSSDREFYNKAYDILLARIHQDLDNKGQVDFEALDNLLERL 465
BVH11 SP64       420 LAKQESLSHKLGAKKTDLPSSDREFYNKAYDILLARIHQDLDNKGQVDFEALDNLLERL 479
      * * * * *

```

12. ábra folytatása

BVH11-2 SP64 466 KDVSSDKVKLVDDILAFAPIRHPERLGKPNQITTYTDEIQVAKLAGKYTTEDGYIFDP 525
 BVH11-2 JNR7/87 467 KDVSSDKVKLVDDILAFAPIRHPERLGKPNQITTYTDEIQVAKLAGKYTTEDGYIFDP 526
 BVH11-2 P4241 463 KDVSSDKVKLVDDILAFAPIRHPERLGKPNQITTYTDEIQVAKLAGKYTTEDGYIFDP 522
 BVH11-2 A66 463 KDVSSDKVKLVDDILAFAPIRHPERLGKPNQITTYTDEIQVAKLAGKYTTEDGYIFDP 522
 BVH11-2 WU2 463 KDVSSDKVKLVDDILAFAPIRHPERLGKPNQITTYTDEIQVAKLAGKYTTEDGYIFDP 522
 BVH11-2 Rx1 466 KDVSSDKVKLVDDILAFAPIRHPERLGKPNQITTYTDEIQVAKLAGKYTTEDGYIFDP 523
 BVH11 P4241 463 KDVSSDKVKLVDDILAFAPIRHPERLGKPNQITTYTDEIQVAKLAGKYTTEDGYIFDP 525
 BVH11 WU2 463 KDVSSDKVKLVDDILAFAPIRHPERLGKPNQITTYTDEIQVAKLAGKYTTEDGYIFDP 522
 BVH11 A66 463 KDVSSDKVKLVDDILAFAPIRHPERLGKPNQITTYTDEIQVAKLAGKYTTEDGYIFDP 522
 BVH11 Rx1 466 KDVSSDKVKLVDDILAFAPIRHPERLGKPNQITTYTDEIQVAKLAGKYTTEDGYIFDP 522
 BVH11 JNR7/87 460 KDVSSDKVKLVDDILAFAPIRHPERLGKPNQITTYTDEIQVAKLAGKYTTEDGYIFDP 525
 BVH11 SP63 466 EDVPSDKVKLVDDILAFAPIRHPERLGKPNQITTYTDEIQVAKLAGKYTTEDGYIFDP 519
 BVH11 SP64 480 KDVSSDKVKLVDDILAFAPIRHPERLGKPNQITTYTDEIQVAKLAGKYTTEDGYIFDP 525
 .. *****
 BVH11-2 SP64 526 RDITSDEGDAYVTFPHMTSHHWIKKDSLSEAERAAQAAYAKEKGLTPPSTDHQSNGTEAK 585
 BVH11-2 JNR7/87 527 RDITSDEGDAYVTFPHMTSHHWIKKDSLSEAERAAQAAYAKEKGLTPPSTDHQSNGTEAK 586
 BVH11-2 P4241 523 RDITSDEGDAYVTFPHMTSHHWIKKDSLSEAERAAQAAYAKEKGLTPPSTDHQSNGTEAK 582
 BVH11-2 A66 523 RDITSDEGDAYVTFPHMTSHHWIKKDSLSEAERAAQAAYAKEKGLTPPSTDHQSNGTEAK 582
 BVH11-2 WU2 523 RDITSDEGDAYVTFPHMTSHHWIKKDSLSEAERAAQAAYAKEKGLTPPSTDHQSNGTEAK 582
 BVH11-2 Rx1 526 RDITSDEGDAYVTFPHMTSHHWIKKDSLSEAERAAQAAYAKEKGLTPPSTDHQSNGTEAK 582
 BVH11 P4241 523 RDITSDEGDAYVTFPHMTSHHWIKKDSLSEAERAAQAAYAKEKGLTPPSTDHQSNGTEAK 585
 BVH11 WU2 523 RDITSDEGDAYVTFPHMTSHHWIKKDSLSEAERAAQAAYAKEKGLTPPSTDHQSNGTEAK 582
 BVH11 A66 523 RDITSDEGDAYVTFPHMTSHHWIKKDSLSEAERAAQAAYAKEKGLTPPSTDHQSNGTEAK 582
 BVH11 Rx1 526 RDITSDEGDAYVTFPHMTSHHWIKKDSLSEAERAAQAAYAKEKGLTPPSTDHQSNGTEAK 582
 BVH11 JNR7/87 520 RDITSDEGDAYVTFPHMTSHHWIKKDSLSEAERAAQAAYAKEKGLTPPSTDHQSNGTEAK 585
 BVH11 SP63 526 RDITSDEGDAYVTFPHMTSHHWIKKDSLSEAERAAQAAYAKEKGLTPPSTDHQSNGTEAK 579
 BVH11 SP64 540 RDITSDEGDAYVTFPHMTSHHWIKKDSLSEAERAAQAAYAKEKGLTPPSTDHQSNGTEAK 585
 .. *****
 BVH11-2 SP64 586 GAEAIYNRVKAARKVPLDRMPYNLYQTVVEVKGSLIIPHYDHYHNIKFEWFDEGLYEAPK 645
 BVH11-2 JNR7/87 587 GAEAIYNRVKAARKVPLDRMPYNLYQTVVEVKGSLIIPHYDHYHNIKFEWFDEGLYEAPK 645
 BVH11-2 P4241 583 GAEAIYNRVKAARKVPLDRMPYNLYQTVVEVKGSLIIPHYDHYHNIKFEWFDEGLYEAPK 642
 BVH11-2 A66 583 GAEAIYNRVKAARKVPLDRMPYNLYQTVVEVKGSLIIPHYDHYHNIKFEWFDEGLYEAPK 642
 BVH11-2 WU2 583 GAEAIYNRVKAARKVPLDRMPYNLYQTVVEVKGSLIIPHYDHYHNIKFEWFDEGLYEAPK 642
 BVH11-2 Rx1 586 GAEAIYNRVKAARKVPLDRMPYNLYQTVVEVKGSLIIPHYDHYHNIKFEWFDEGLYEAPK 642
 BVH11 P4241 583 GAEAIYNRVKAARKVPLDRMPYNLYQTVVEVKGSLIIPHYDHYHNIKFEWFDEGLYEAPK 645
 BVH11 WU2 583 GAEAIYNRVKAARKVPLDRMPYNLYQTVVEVKGSLIIPHYDHYHNIKFEWFDEGLYEAPK 642
 BVH11 A66 583 GAEAIYNRVKAARKVPLDRMPYNLYQTVVEVKGSLIIPHYDHYHNIKFEWFDEGLYEAPK 642
 BVH11 Rx1 586 GAEAIYNRVKAARKVPLDRMPYNLYQTVVEVKGSLIIPHYDHYHNIKFEWFDEGLYEAPK 642
 BVH11 JNR7/87 580 GAEAIYNRVKAARKVPLDRMPYNLYQTVVEVKGSLIIPHYDHYHNIKFEWFDEGLYEAPK 645
 BVH11 SP63 586 GAEAIYNRVKAARKVPLDRMPYNLYQTVVEVKGSLIIPHYDHYHNIKFEWFDEGLYEAPK 639
 BVH11 SP64 600 GAEAIYNRVKAARKVPLDRMPYNLYQTVVEVKGSLIIPHYDHYHNIKFEWFDEGLYEAPK 645
 .. *****
 BVH11-2 SP64 646 GYSLEDLLATVKYYVEHPNERPHSDNGFGNASDHVRKKNK-----ADQDSK 690
 BVH11-2 JNR7/87 647 GYTLEDLLATVKYYVEHPNERPHSDNGFGNASDHVRKKNK-----VDQDSK 691
 BVH11-2 P4241 643 GYTLEDLLATVKYYVEHPNERPHSDNGFGNASDHVRKKNK-----ADQDSK 687
 BVH11-2 A66 643 GYTLEDLLATVKYYVEHPNERPHSDNGFGNASDHVRKKNK-----ADQDSK 687
 BVH11-2 WU2 643 GYTLEDLLATVKYYVEHPNERPHSDNGFGNASDHVRKKNK-----ADQDSK 687
 BVH11-2 Rx1 646 GYSLEDLLATVKYYVEHPNERPHSDNGFGNASDHVRKKNK-----ADQDSK 687
 BVH11 P4241 643 GYTLEDLLATVKYYVEHPNERPHSDNGFGNASDHVRKKNK-----ADQDSK 687
 BVH11 WU2 643 GYTLEDLLATVKYYVEHPNERPHSDNGFGNASDHVRKKNK-----ADQDSK 687
 BVH11 A66 643 GYTLEDLLATVKYYVEHPNERPHSDNGFGNASDHVRKKNK-----ADQDSK 687
 BVH11 Rx1 646 GYSLEDLLATVKYYVEHPNERPHSDNGFGNASDHVRKKNK-----ADQDSK 687
 BVH11 JNR7/87 640 GYSLEDLLATVKYYVEHPNERPHSDNGFGNASDHVRKKNK-----NGQ 687
 BVH11 SP63 646 GYTLEDLLATVKYYVEHPNERPHSDNGFGNASDHVRKKNK-----NGQ 681
 BVH11 SP64 660 GYTLEDLLATVKYYVEHPNERPHSDNGFGNASDHVRKKNK-----NGQ 701
 .. *****

12. ábra folytatása

PCT/CA99/01218

BVH11-2 SP64	691	PDEDKEHDEVSEPTHPESDEKENHAGLNPSADNLYKPSDTTEETEEAEADTTDEAEIPQV	750
BVH11-2 JNR7/87	692	PDEDKEHDEVSEPTHPESDEKENHAGLNPSADNLYKPSDTTEETEEAEADTTDEAEIPQV	751
BVH11-2 P4241	688	PDEDKKGHDEVSEPTHPESDEKENHAGLNPSADNLYKPSDTTEETEEAEADTTDEAEIPQV	747
BVH11-2 A66	688	PDEDKKGHDEVSEPTHPESDEKENHAGLNPSADNLYKPSDTTEETEEAEADTTDEAEIPQV	747
BVH11-2 WU2	688	PDEDKKGHDEVSEPTHPESDEKENHAGLNPSADNLYKPSDTTEETEEAEADTTDEAEIPQV	747
BVH11-2 Rx1	706	PDEDKEHDEVSEPTHPESDEKENHAGLNPSADNLYKPSDTTEETEEAEADTTDEAEIPQV	747
BVH11 P4241	688	PDEDKKGHDEVSEPTHPESDEKENHAGLNPSADNLYKPSDTTEETEEAEADTTDEAEIPQV	747
BVH11 WU2	688	PDEDKKGHDEVSEPTHPESDEKENHAGLNPSADNLYKPSDTTEETEEAEADTTDEAEIPQV	747
BVH11 A66	688	PDEDKKGHDEVSEPTHPESDEKENHAGLNPSADNLYKPSDTTEETEEAEADTTDEAEIPQV	747
BVH11 Rx1	688	ADTNQTEKPNKPKQTEKPEEETPREKPKQSEKPSFKPTTEEPPEESPEESPESEEPQV	741
BVH11 JNR7/87	682	ADTNQTEKPNKPKQTEKPEEETPREKPKQSEKPSFKPTTEEPPEESPEESPESEEPQV	741
BVH11 SP63	688	ADTNQTEKPNKPKQTEKPEEETPREKPKQSEKPSFKPTTEEPPEESPEESPESEEPQV	743
BVH11 SP64	702	ADTNQTEKPNKPKQTEKPEEETPREKPKQSEKPSFKPTTEEPPEESPEESPESEEPQV	757
* * * * *			
BVH11-2 SP64	751	ENSVINAKIADAEALLEKVTDPISIRQNAMETLTGLKSSLLLGTKDNNTISAEVDSLLALL	810
BVH11-2 JNR7/87	752	ENSVINAKIADAEALLEKVTDPISIRQNAMETLTGLKSSLLLGTKDNNTISAEVDSLLALL	811
BVH11-2 P4241	748	ENSVINAKIADAEALLEKVTDPISIRQNAMETLTGLKSSLLLGTKDNNTISAEVDSLLALL	807
BVH11-2 A66	748	ENSVINAKIADAEALLEKVTDPISIRQNAMETLTGLKSSLLLGTKDNNTISAEVDSLLALL	807
BVH11-2 WU2	748	ENSVINAKIADAEALLEKVTDPISIRQNAMETLTGLKSSLLLGTKDNNTISAEVDSLLALL	807
BVH11-2 Rx1	766	EYSVINAKIADAEALLEKVTDPISIRQNAVETLTGLKSSLLLGTKDNNTISAEVDSLLALL	825
BVH11 P4241	748	ENSVINAKIADAEALLEKVTDPISIRQNAMETLTGLKSSLLLGTKDNNTISAEVDSLLALL	807
BVH11 WU2	748	ENSVINAKIADAEALLEKVTDPISIRQNAMETLTGLKSSLLLGTKDNNTISAEVDSLLALL	807
BVH11 A66	748	ENSVINAKIADAEALLEKVTDPISIRQNAMETLTGLKSSLLLGTKDNNTISAEVDSLLALL	807
BVH11 Rx1	748	ETEKVKEKLEAEADLLGKIQNPFIKSNAKETLTGLKNLLFGTQDNNTIMAEAEKLLALL	807
BVH11 JNR7/87	742	ETEKVKEKLEAEADLLGKIQNPFIKSNAKETLTGLKNLLFGTQDNNTIMAEAEKLLALL	801
BVH11 SP63	744	ETEKVKEKLEAEADLLGKIQNPFIKSNAKETLTGLKNLLFGTQDNNTIMAEAEKLLALL	803
BVH11 SP64	758	ETEKVKEKLEAEADLLGKIQNPFIKSNAKETLTGLKNLLFGTQDNNTIMAEAEKLLALL	817
* * * * *			
BVH11-2 SP64	811	KESQPAPIQ	819
BVH11-2 JNR7/87	812	KESQPAPIQ	820
BVH11-2 P4241	808	KKSQPAPIQ	816
BVH11-2 A66	808	KKSQPAPIQ	816
BVH11-2 WU2	808	KKSQPAPIQ	816
BVH11-2 Rx1	826	KESQPAPIQ	834
BVH11 P4241	808	KESK	811
BVH11 WU2	808	KESK	811
BVH11 A66	808	KESK	811
BVH11 Rx1	808	KESK	811
BVH11 JNR7/87	802	KESK	805
BVH11 SP63	804	KESK	807
BVH11 SP64	818	KESK	821
* *			

12. ábra folytatása

BVH11-2 SP64	BVH11 SP63	BVH11 JNR.7/87	BVH11-2 JNR.7/87	BVH11 WU2	BVH11-2 WU2	BVH11 A66	BVH11-2 A66	BVH11 P4241	BVH11-2 P4241	BVH11 Rx-1	BVH11-2 Rx-1	
I 81% S 86%	I 88% S 90%	I 88% S 91%	I 82% S 87%	I 80% S 85%	I 80% S 85%	I 80% S 85%	I 80% S 85%	I 80% S 85%	I 80% S 85%	I 88% S 91%	I 81% S 85%	BVH11 SP64
	I 87% S 90%	I 87% S 90%	I 98% S 98%	I 95% S 96%	I 96% S 97%	I 95% S 96%	I 96% S 97%	I 95% S 96%	I 96% S 97%	I 87% S 90%	I 94% S 95%	BVH11-2 SP64
		I 96% S 96%	I 88% S 91%	I 88% S 91%	I 87% S 90%	I 88% S 91%	I 87% S 90%	I 88% S 91%	I 87% S 90%	I 97% S 97%	I 89% S 91%	BVH11 SP63
			I 87% S 90%	I 87% S 91%	I 86% S 90%	I 87% S 91%	I 86% S 90%	I 87% S 91%	I 86% S 90%	I 96% S 96%	I 88% S 90%	BVH11 JNR.7/87
				I 96% S 97%	I 97% S 98%	I 96% S 97%	I 97% S 98%	I 96% S 97%	I 97% S 98%	I 87% S 90%	I 94% S 95%	BVH11-2 JNR.7/87
					I 98% S 98%	I 92% S 94%	I 98% S 98%	I 99% S 99%	I 98% S 98%	I 87% S 91%	I 92% S 94%	BVH11 WU2
						I 98% S 98%	I 99% S 99%	I 98% S 98%	I 99% S 99%	I 86% S 90%	I 93% S 95%	BVH11-2 WU2
							I 99% S 99%	I 100% S 99%	I 99% S 99%	I 87% S 91%	I 92% S 94%	BVH11 A66
								I 99% S 99%	I 99% S 99%	I 86% S 90%	I 93% S 95%	BVH11-2 A66
									I 99% S 99%	I 87% S 91%	I 92% S 94%	BVH11 P4241
										I 86% S 90%	I 93% S 95%	BVH11-2 P4241
											I 91% S 92%	BVH11 Rx-1

13. ábra

AATTCCTTGT	CGGGTAAGTT	CCGACCCGCA	CGAAAGGCGT	AATGATTGG	GCACTGTCTC	60
AACGAGAGAC	TCGGTGAAT	TTTAGTACCT	GTGAAGATGC	AGGTTACCCG	CGACAGGACG	120
GAAAGACCCC	ATGGAGCTTT	ACTGCAGTTT	GATATTGAGT	GTCTGTACCA	CATGTACAGG	180
ATAGGTAGGA	GTCTAAGAGA	TCGGGACGCC	AGTTTCGAAG	GAGACGCTGT	TGGGATACTA	240
CCCTTGTGTT	ATGGCCACTC	TAACCCAGAT	AGGTGATCCC	TATCGGAGAC	AGTGTCTGAC	300
GGGCAGTTTG	ACTGGGGCGG	TCGCCCTCCTA	AAAGGTAACG	GAGGCGCCCA	AAGGTTCCCT	360
CAGAATGGTT	GGAAATCATT	CGCAGAGTGT	AAAGGTATAA	GGGAGCTTGA	CTGCCAGAGC	420
TACAACTCGA	GCAGGGACGA	AAGTCGGGCT	TAGTGATCCG	GTGGTTCCGT	ATGGAAGGGC	480
CATCGCTCAA	CGGATAAAAG	CTACCCCTGGG	GATAACAGGC	TTATCTCCCC	CAAGAGTTCA	540
CATCGACGGG	GAGGTTTGGC	ACCTCGATGT	CGGCTCGTCG	CATCCTGGGG	CTGTAGTCGG	600
TCCCAAGGGT	TGGGCTGTTC	GCCCATTAATA	GCGGCACGCG	AGCTGGGTTT	AGAACGTCGT	660
GAGACAGTTC	GGTCCCTATC	CGTCGCGGGC	GTAGGAAATT	TGAGAGGATC	TGCTCCTAGT	720
ACGAGAGGAC	CAGAGTGGAC	TTACCGCTGG	TGTACCAATT	GTCTTGCCAA	AGGCATCGCT	780
GGGTAGCTAT	GTAGGGAAGG	GATAAACGCT	GAAAGCATCT	AAGTGTGARA	CCCACCTCAA	840
GATGAGATTT	CCCATGATTA	TATATCAGTA	AGAGCCCTGA	GAGATGATCA	GGTAGATAGG	900
TTAGAAGTGG	AAGTGTGGCG	ACACATGTAG	CGGACTAATA	CTAATAGCTC	GAGGACTTAT	960
CCAAAGTAA	TGAGAATATG	AAAGCGAACG	GTTTCTTAA	ATTGAATAGA	TATTCAATTT	1020
TGASTAGGTA	TTACTCAGAG	TTAAGTGACG	ATAGCCTAGG	AGATACACCT	GTACCCATGC	1080
CGAACACAGA	AGTTAAGCCC	TAGAACGCGG	GAAAGTAGTT	GGGGTTGCCC	CCTGTGAGAT	1140
AGGGAAGTCC	CTTAGCTCTA	GGGAGTTTAG	CTCAGCTGGG	AGAGCATCTG	CCTTACAAGC	1200
AGAGGGTCAG	CGGTTTCGATC	CCGTTAACTC	CCAAAGGTCC	CGTAGTGTAG	CGGTTATCAC	1260
GTCCGCCCTGT	CACGGCGAAG	ATCGCGGGTT	CGATTCCCGT	CGGGACCGTT	TAAGGTAACG	1320
CAAGTTATTT	TAGACTCGTT	AGCTCAGTTG	GTAGAGCAAT	TGACTTTTAA	TCAATGGGTC	1380
ACTGGTTCGA	GCCCAAGTACG	GGTCATATAT	GCGGGTTTGG	CGGAATTCTA	ATCTCTTTGA	1440
AATCATCTTC	TCTCACTTTC	CAAAACTCTA	TTACCTCTTA	TTATACCACA	TTTCAATCTT	1500
CAACTTCCCA	GTAATATAAG	CACCTCTGGC	GAAAGAAGTT	TCAATGTCTT	AAAGTAATAA	1560
GTGAATCCAA	TTCAGGAAC	CCAAGAACA	AAGAAACATC	TGGTGTCCAC	AGTATTGGAT	1620
GGCACAGAGT	CACGTGGTAG	TCTGACCCTA	GCAGAAATTT	TAATAGTAA	ACTATTTACT	1680
GGTTAATTAA	ATGGTTAAAT	AACCGGTTTA	GAAAACTATT	TAATAAGTA	AAAGAAGTTG	1740
AGAAAAAAT	TCATCATTTA	TTGAAATGAG	GGATTTATGA	AATTTAGTAA	AAAATATATA	1800
GCAGCTGGAT	CAGCTGTTAT	CGTATCCTTG	AGTCTATGTG	CCTATGCACT	AAACCAGCAT	1860
CGTTCCGAGG	AAAATAAGGA	CAATAATCGT	GTCTCTTATG	TGGATGGCAG	CCAGTCAAGT	1920
CAGAAAAGTG	AAACTTTGAC	ACCAGACCAG	GTTAGCCAGA	AAGAAGGAAT	TCAGGCTGAG	1980
CAAATTGTAA	TCAAAATTAC	AGATCAGGGC	TATGTAACGT	CACACGGTGA	CCACTATCAT	2040
TACTATAATG	GGAAAGTTCC	TTATGATGCC	CTCTTTAGTG	AAGAACTCTT	GATGAAGGAT	2100
CCAACTATC	AACCTTAAAGA	CGCTGATATT	GTCAATGAAG	TCAAGGGTGG	TTATATCATC	2160
AAGGTCGATG	GAAATATTA	TGTCTACCTG	AAAGATGCAG	CTCATGCTGA	TAATGTTTGA	2220
ACTAAGATG	AAATCAATCG	TCAAAAACAA	GAACATGTCA	AAGATAATGA	GAAGGTTAAC	2280
TCTAATGTTG	CTGTAGCAAG	GTCTCAGGGA	CGATATACGA	CAAATGATGG	TTATGTCCTT	2340
AATCCAGCTG	ATATTATCGA	AGATACGGGT	AATGCTTATA	TCGTTCTCTA	TGGAGGTCAC	2400
TATCACTACA	TTCCCAAAAG	CGATTTATCT	GCTAGTGAAT	TAGCAGCAGC	TAAAGCACAT	2460
CTGGCTGGAA	AAAATATGCA	ACCGAGTCAG	TTAAGCTATT	CTTCAACAGC	TAGTGACAAT	2520
AACACGCAAT	CTGTAGCAAA	AGGATCAACT	AGCAAGCCAG	CAAATAAATC	TGAAAATCTC	2580
CAGAGTCTTT	TGAAGGAACT	CTATGATTCA	CCTAGCGCCC	AACGTTACAG	TGAATCAGAT	2640
GGCCTGGTCT	TTGACCCTGC	TAAGATTATC	AGTCGTACAC	CAAATGGAGT	TGCGATTCCC	2700
CATGGCGACC	ATTACCACTT	TATTCCTTAC	AGCAAGCTTT	CTGCTTTTGA	AGAAAAGATT	2760
GCCAGAATGG	TGCCTATCAG	TGGAAGTGGT	TCTACAGTTT	CTACAAATGC	AAAACCTAAT	2820
GAAGTAGTGT	CTAGTCTAGG	CAGTCTTTCA	AGCAATCCTT	CTTCTTTAAC	GACAAGTAAG	2880
GAGCTCTCTT	CAGCATCTGA	TGGTTATATT	TTAATCCAA	AAGATATCGT	TGAAGAAACG	2940
GCTACAGOTT	ATATTGTAA	ACATGGTGAT	CATTTCCATT	ACATTTCCAA	ATCAAATCAA	3000
ATTGGGCAAC	CGACTCTTCC	AAACAATAGT	CTAGCAACAC	CTTCTCCATC	TCTTCCAATC	3060
AATCCAGGAA	CTTCACATGA	GAAACATGAA	GAAGATGGAT	ACGGATTTGA	TGCTAATCGT	3120
ATTATCGCTG	AAGATGAATC	AGGTTTGTCT	ATGAGTCAAG	GAGACCACAA	TCATTATTTT	3180
TTCAAGAAAG	ACTTGACAGA	AGAGCAAAAT	AAGGCTGCGC	AAAAACATTT	AGAGGAAGTT	3240
AAAAGTAGTC	ATAATGGATT	AGATTCCTTG	TCATCTCATG	AACAGGATTA	TCCAGGTAAT	3300
GCCAAAGAAA	TGAAGATTT	AGATAAAAA	ATCGAAGAAA	AAATTGCTGG	CATTATGAAA	3360

CAATATGGTG	TCAAACGTGA	AAGTATTGTC	GTGAATAAAG	AAAAAAATGC	GATTATTTAT	3420
CCGCATGGAG	ATCACCATCA	TGCAGATCCG	ATTGATGAAC	ATAAACCCGT	TGGAATTGGT	3480
CATTCTCACA	GTAACATGA	ACTGTTTAAA	CCCGAAGAAG	GAGTTGCTAA	AAAAGAAGGG	3540
AATAAAGTTT	ATACTGGAGA	AGAATTAACG	AATGTTGTTA	ATTGTTTAAA	AAATAGTACG	3600
TTTAATAATC	AAAACCTTAC	TCTAGCCAAT	GGTCAAAAAC	GCGTTTCTTT	TAGTTTTCGG	3660
CCTGAATTGG	AGAAAAAATT	AGGTATCAAT	ATGCTAGTAA	AATTAATAAC	ACCAGATGGA	3720
AAAGTATTGG	AGAAAGTATC	TGGTAAAGTA	TTTGGAGAAG	GAGTAGGGAA	TATTGCAAAAC	3780
TTTGAATTAG	ATCAACCTTA	TTTACCAGGA	CAAACATTTA	AGTATACTAT	CGCTTCAAAA	3840
GATTATCCAG	AAGTAAGTTA	TGATGGTACA	TTTACAGTTC	CAACCTCTTT	AGCTTACAAA	3900
ATGGCCAGTC	AAACGATTTT	CTATCCTTTC	CATGCAGGGG	ATACTTATTT	AAGAGTGAAC	3960
CCTCAATTTG	CAGTGCCCTAA	AGGAACTGAT	GCTTTAGTCA	GAGTGTTTGA	TGAATTTTCAT	4020
GGAAATGCTT	ATTTAGAAAA	TAACTATAAA	GTTGGTGAAA	TCAAATTACC	GATTCCGAAA	4080
TTAAACCAAG	GAACAACCAAG	AACGGCCCGA	AATAAAATTC	CTGTAACCTT	CATGGCAAAT	4140
GCTTATTTGG	ACAATCAATC	GACTTATATT	GTGGAAGTAC	CTATCTTGGA	AAAAGAAAAAT	4200
CAAACTGATA	AACCAAGTAT	TCTACCACAA	TTTAAAAGGA	ATAAAGCACA	AGAAAACTCA	4260
AAACTTGATG	AAAAGGTAGA	AGAACCAAG	ACTAGTGAGA	AGGTAGAAAA	AGAAAAACTT	4320
TCTGAAACTG	GGAATAGTAC	TAGTAATTCA	ACGTTAGAAG	AAGTTCCTAC	AGTGGATCCT	4380
GTACAAGAAA	AAGTAGCAAA	ATTTGCTGAA	AGTTATGGGA	TGAAGCTAGA	AAATGTCTTG	4440
TTTAATATGG	ACGGAACAAT	TGAATTATAT	TTACCATCAG	GAGAAGTCAT	TAAAAAGAAT	4500
ATGGCAGATT	TTACAGGAGA	AGCACCTCAA	GGAAATGGTG	AAAATAAACC	ATCTGAAAAAT	4560
GGAAAAGTAT	CTACTGGAAC	AGTTGAGAAC	CAACCAACAG	AAAATAAACC	AGCAGATTCT	4620
TTACCAGAGG	CACCAAACGA	AAAACCTGTA	AAACCAGAAA	ACTCAACCGA	TAATGGAATG	4680
TTGAATCCAG	AAGGGAATGT	GGGGAGTGAC	CCTATGTTAG	ATCCAGCATT	AGAGGAAGCT	4740
CCAGCAGTAG	ATCCTGTACA	AGAAAAATTA	GAAAAATTTA	CAGCTAGTTA	CGGATTAGGC	4800
TTAGATAGTG	TTATATTCAA	TATGGATGGA	ACGATTGAAT	TAAGATTGCC	AAGTGGAGAA	4860
GTGATAAAAA	AGAATTTATC	TGATTTTCATA	GCGTAAGGAA	TAGCAGTAGA	AAAAGTCTGA	4920
ATCAAAAATG	AAGTTCTCTC	AAAAGTTAGA	AATAAAACTC	TGACTTTGGG	AGAATTTTCAT	4980
TTTATTATTA	ATATATAAAA	TTTCTTGACA	TACAACTTAA	AAAGAGGTGG	AATATTTTACT	5040
AGTTAATT	(11. számú szekvenciaazonosító)					5048

14. ábra folytatása

CAGAGATCTT	AGTGAATCAA	ATATACTTAA	GAAGAAGAGGA	AAGAATGAAA	ATCAATAAAA	60
AATATCTAGC	TGGGTCAGTA	GCTACACTTG	TTTAAAGTGT	CTGTGCTTAT	GAAGTAGGTT	120
TGCATCAAGC	TCAAACTGTA	AAAGAAAATA	ATCGTGTTC	CTATATAGAT	GGAAAACAAG	180
CGACGCAAAA	AACGGAGAAT	TTGACTCCTG	ATGAGGTTAG	CAAGCGTGAA	GGATCAACG	240
CCGAACAAAT	CGTCATCAAG	ATTACGGATC	AAGGTTATGT	GACCTCTCAT	GGAGACCAT	300
ATCATTACTA	TAATGGCAAG	GTCCCTTATG	ATGCCATCAT	CAGTGAAGAG	CTCCTCATGA	360
AAGATCCGAA	TTATCACTTG	AAGGATTCAG	ACATTGTCAA	TGAAATCAAG	GGTGGTTATG	420
TCATTAAAGT	AAACCGTAAA	TACTATGTTT	ACCTTAAGGA	TGCAGCTCAT	GCGGATAATG	480
TCCGTACAAA	AGAAGAAATC	AATCGGCAAA	AACAAGAACA	TAGTCAGCAT	CGTGAAGGAG	540
GGACTTCAGC	AAACGATGGT	GCGGTAGCCT	TTGCACGTTT	ACAGGGACGC	TACACCACAG	600
ATGATGGTTA	TATCTTCAAT	GCATCTGATA	TCATCGAAGA	TACGGGCGAT	GCCTATATCG	660
TTCTCATGG	AGATCATTAC	CATTACATTC	CTAAGAATGA	GTTATCAGCT	AGCGAGTTGG	720
CTGCTGCAGA	AGCCTTCCTA	TCTGGTCGGG	AAAATCTGTC	AAATTTAAGA	ACCTATCGCC	780
GACAAATAG	CGATAACACT	CCAAGAACAA	ACTGGGTACC	TTCTGTAAGC	AATCCAGGAA	840
CTACAAATAC	TAACACAAGC	AACAACAGCA	ACACTAACAG	TCAAGCAAGT	CAAAGATAAG	900
ACATTGATAG	TCTCTTGAAA	CAGCTCTACA	AACCTGCTTT	GAGTCAACGC	CATGTAGAAT	960
CTGATGGCCT	TATTTTCGAC	CCAGCGCAAA	TCACAAGTCG	AACCGCCAGA	GGTGTAGCTG	1020
TCCCTCATGG	TAACCATTAC	CACITTTATCC	CTTATGAACA	AATGTCTGAA	TTGGAAAAAC	1080
GAATTGCTCG	TATTATTCCC	CTTCGTTATC	GTTCAAACCA	TTGGGTACCA	GATTCAAGAC	1140
CAGAAGAACC	AAGTCCACAA	CCGACTCCAG	AACCTAGTCC	AAGTCCGCAA	CCTGCACCAA	1200
ATCCTCAACC	AGCTCCAAGC	AATCCAATTG	ATGAGAAATT	GGTCAAAGAA	GCTGTTTCGAA	1260
AAGTAGGCGA	TGGTTATGTC	TTGAGGAGA	ATGGAGTTTC	TCGTTATATC	CCAGCCAAGA	1320
ATCTTTCAGC	AGAAACAGCA	GCAGGCATTG	ATAGCAAAC	GGCCAAGCAG	GAAAGTTTAT	1380
CTCATAAGCT	AGGAGCTAAG	AAAACCTGACC	TCCCATCTAG	TGATCGAGAA	TTTTACAATA	1440
AGGCTTATGA	CTTACTAGCA	AGAATTCACC	AAGATTTACT	TGATAATAAA	GGTCGACAAG	1500
TTGATTTTGA	GGCTTTGGAT	AACCTGTTGG	AACGACTCAA	GGATGTCTCA	AUTGATAAAG	1560
TCAAGTTAGT	GGATGATATT	CTTGCCCTTCT	TAGCTCCGAT	TCGTCATCCA	GAACGTTTAG	1620
GAAAACCAAA	TGCGCAAATT	ACCTACACTG	ATGATGAGAT	TCAAGTAGCC	AAGTTGGCAG	1680
GCAAGTACAC	AACAGAAGAC	GGTTATATCT	TTGATCCTCG	TGATATAACC	AGTGATGAGG	1740
GGGATGCCTA	TGTAACTCCA	CATATGACCC	ATAGCCACTG	GATTAAAAAA	GATAGTTTGT	1800
CTGAAGCTGA	GAGAGCGGCA	GCCCAGGCTT	ATGCTAAAGA	GAAAGGTTTG	ACCCCTCCTT	1860
CGACAGACCA	TCAGGATTCA	GGAAATACTG	AGGCAAAAGG	AGCAGAAGCT	ATCTACAACC	1920
GCGTGAAAGC	AGCTAAGAAG	GTGCCACTTG	ATCGTATGCC	TTACAATCTT	CAATATACTG	1980
TAGAAGTCAA	AAACGGTAGT	TTAATCATAC	CTCATTATGA	CCATTACCAT	AACATCAAAT	2040
TTGAGTGGTT	TGACGAAGGC	CTTTATGAGG	CACCTAAGGG	GTATACTCTT	GAGGATCTTT	2100
TGGCGACTGT	CAAGTACTAT	GTGGAACATC	CAACGAACG	TCCGCATTCA	GATAATGGTT	2160
TTGGTAACGC	TAGCGACCAT	GTTCAAAGAA	ACAAAAATGG	TCAAGCTGAT	ACCAATCAAA	2220
CGGAAAAACC	AAGCGAGGAG	AAACCTCAGA	CAGAAAAACC	TGAGGAAGAA	ACCCCTCGAG	2280
AAGAGAAACC	ACAAAGCGAG	AAACCAGAGT	CTCCAAAACC	AACAGAGGAA	CCAGAAGAAG	2340
AATCACCAGA	GGATTCAGAA	GAACCTCAGG	TCGAGACTGA	AAAGGTTGAA	GAAAAACTGA	2400
GAGAGGCTGA	AGATTTACTT	GGAAAAATCC	AGGATCCAAT	TATCAAGTCC	AATGCCAAAG	2460
AGACTCTCAC	AGGATTAAAA	AATAATTTAC	TATTTGGCAC	CCAGGACAAC	AATACTATTA	2520
TGGCAGAAGC	TGAAAACTA	TTGGCTTTAT	TAAAGGAGAG	TAAGTAAAGG	TAGCAGCATT	2580
TTCTAACTCC	TAAAAACAGG	ATAGGAGAAC	GGGAAAACGA	AAAATGAGAG	CAGAATGTGA	2640
GTTCTAG	(12. számú szekvenciaazonosító)					2647

GGGTCTTAAA	ACTCTGAATC	CTTTAGAGGC	AGACCCACAA	AATGACAAGA	CCTATTTAGA	60
AAATCTGGAA	GAATATATGA	GTGTTCTAGC	AGAAGAATTA	AAGTGAGGAA	AGAATGAAAA	120
TCAATAAAAA	ATATCTAGCA	GGTTCAGTGG	CAGTCCTTGC	CCTAAGTGTT	TGTTCCCTATG	180
AACCTTGGTCG	TCACCAAGCT	GGTCAGGTTA	AGAAAGAGTC	TAATCGAGTT	TCTTATATAG	240
ATGGTGATCA	GGCTGGTCAA	AAGCCAGAAA	ATTTGACACC	AGATGAAGTC	AGTAAGAGAG	300
AGGGGATCAA	CGCCGAACAA	ATTGTTATCA	AGATTACGGA	TCAAGGTTAT	GTGACCTCTC	360
ATGGAGACCA	TTATCATTAC	TATAATGGCA	AGGTTCCCTTA	TGATGCCATC	ATCAGTGAAG	420
AACCTTCTCAT	GAAAGATCCG	AATTATCAGT	TGAAGGATTC	AGACATTGTC	AATGAAATCA	480
AGGGTGGCTA	TGTGATTAAAG	GTAGACGGAA	AATACTATGT	TTACCTTAAA	GATCGCGCCC	540
ATGCGGACAA	TATTCGGACA	AAAGAAGAGA	TTAAACGTCA	GAAGCAGGAA	CACAGTCATA	600
ATCATAACTC	AAGAGCAGAT	AATGCTGTTG	CTGCAGCCAG	AGCCCAAGGA	CGTTATACAA	660
CGGATGATGG	GTATATCTTC	AATGCATCTG	ATATCATTGA	GGACACGGGT	GATGCTTATA	720
TCGTTCTCTCA	CGGCGACCAT	TACCATTACA	TTCCCTAAGAA	TGAGTTATCA	GCTAGCGAGT	780
TAGCTGCTGC	AGAAGCCTAT	TGGAATGGGA	AGCAGGGATC	TCGTCCTTCT	TCAAGTTCTA	840
GTTATAATGC	AAATCCAGTT	CAACCAAGAT	TGTCAGAGAA	CCACAATCTG	ACTGTCACTC	900
CAACTTATCA	TCAAAATCAA	GGGGAAAACA	TTTCAAGCCT	TTTACGTGAA	TTGTATGCTA	960
AACCCTTATC	AGAACGCCAT	GTAGAATCTG	ATGGCCTTAT	TTTCGACCCA	CGGCAAATCA	1020
CAAGTCGAAC	CGCCAGAGGT	GTAGCTGTCC	CTCATGGTAA	CCATTACCAC	TTTATCCCTT	1080
ATGAACAAAT	GTCTGAATTG	GAAGAAACGA	TTGCTCGTAT	TATTCCTCTT	CGTTATCGTT	1140
CAAAACCATG	GGTACCAGAT	TCAAGACCAG	AACAACCAAG	TCCACAATCG	ACTCGGGAAC	1200
CTAGTCCAAG	TCTGCAACCT	GCACCAAAATC	CTCAACCAGC	TCCAAGCAAT	CCAATTGATG	1260
AGAAATTGGT	CAAGAGAAGCT	GTTGGAAGAG	TAGGCGATGG	TTATGTCTTT	GAGGAGAAATG	1320
GAGTTTCTCG	TTATATCCCA	GCCAAGGATC	TTTCAGCAGA	AACAGCAGCA	GGCATTGATA	1380
GCAAACTGGC	CAAGCAGGAA	AGTTTATCTC	ATAAGCTAGG	AGCTAAGAAA	ACTGACCTCC	1440
CATCTAGTGA	TCGAGAATTT	TACAATAAGG	CTTATGACTT	ACTAGCAAGA	ATTCAACCAAG	1500
ATTTACTTGA	TAATAAAGGT	CGACAAGTTG	ATTTTGAGGT	TTTGGATAAC	CTGTTGGAAC	1560
GACTCAAGGA	TGTCTCAAGT	GATAAAGTCA	AGTTAGTGGG	TGATATTCTT	GCCTTCTTAG	1620
CTCCGATTCC	TCATCCAGAA	CGTTTAGGAA	AACCRAATGC	GCAAATTACC	TACACTGATG	1680
ATGAGATTCA	AGTAGCCAAG	TTGGCAGGCA	AGTACACAAC	AGAAGACGGT	TATATCTTTG	1740
ATCCTCGTGA	TATAACCAAGT	GATGAGGGGG	ATGCCTATGT	AACTCCACAT	ATGACCCATA	1800
GCCACTGGAT	TAAAAAAGAT	AGTTTGTCTG	AAGCTGAGAG	AGCGGCAGCC	CAGGCTTATG	1860
CTAAAGAGAA	AGGTTTGACC	CCTCCTTCGA	CAGACCACCA	GGATTCAAGG	AATACTGAGG	1920
CRAAAGGAGC	AGAAGCTATC	TACAACCCCG	TGAAAGCAGC	TAAGAAGGTG	CCACTTGATC	1980
GTATGCCTTA	CAATCTTCAA	TATACTGTAG	AAGTCAAAAA	CGGTAGTTTA	ATCATACCTC	2040
ATTATGACCA	TTACCATAAC	ATCAAATTTG	AGTGGTTTGA	CGAAGGCCTT	TATGAGGCAC	2100
CTAAGGGGTA	TAGTCTTGAG	GATCTTTTGG	CGACTGTCAA	GTACTATGTC	GAACATCCAA	2160
ACGAACGTCC	GCATTCAAGT	AATGGTTTTG	GTAACGCTAG	TGACCATGTT	CGTAAAAATA	2220
AGGCAGACCA	AGATAGTAAA	CCTGATGAAG	ATAAGGAACA	TGATGAAGTA	AGTGAGCCAA	2280
CTCACCCCTGA	ATCTGATGAA	AAAGAGAATC	ACGCTGGTTT	AAATCCTTCA	GCAGATAATC	2340
TTTATAAACC	AAGCACTGAT	ACGGAAGAGA	CAGAGGAAGA	AGCTGAAGAT	ACCACAGATG	2400
AGGCTGAAAT	TCCTCAAGTA	GAGAATTCTG	TTATTAAACG	TAAGATAGCA	GATGCGGAGG	2460
CCTTGCTAGA	AAAAGTAACA	GATCCTAGTA	TTAGACAAAA	TGCTATGGAG	ACATTGACTG	2520
GTCTAAAAAG	TAGTCTTCTT	CTCGGAACGA	AAGATAATAA	CACATTTTCA	GCAGAAGTAG	2580
ATAGTCTCTT	GGCTTTGTTA	AAAGAAAGTC	AACCGGCTCC	TATACAGTAG	TAAATGAA	2639

(13. számú szekvenciaazonosító)

MKINKKYLAS	SVAVLALSVC	SYELGRHQAG	QVKKESNRVS	YIDGDQAGOK	50
AENLTPDEVS	KREGINAEQI	VIKITDQGYV	TSHGDHYHY	NGKVPYDAII	100
SEELLMKDPN	YQLKDSDIVN	EIKGCVYIKV	DGKYVYVLKD	AAHADNIRTK	150
EEIKRQKQEH	SHNHNSRADN	AVAAARAQGR	YTTDDGYIFN	ASDIIEDTGD	200
AYIVPHGDHY	HYIPKNELSA	SELAAAEAYW	NGKQGSRPSS	SSSYNANPVQ	250
PRLSENHNLT	VTPTYHONQG	ENISSLLREL	YAKPLSERHV	ESDGLIFDPA	300
QITSRTARGV	AVPHGNHYHF	IPYEQMSELE	KRIARIIPLR	YRSNHWVPDS	350
RPEQPSPOST	PEPSPSLQPA	PNPQPAPSNP	IDEXLVKEAV	RKVGDGYVFE	400
ENGVSRYIPA	KDLSAETAAG	IDSKLAKQES	LSHKLGAOKT	DLPSSDREFY	450
NKAYDLLARI	HQDLLDNKGR	QVDFEVLNKL	LERLKDVSSE	KVKLVDDILA	500
FLAPIRHPER	LGKPNQAITY	TDDEIQVAKL	AGKYTTEDGY	IFDPRDITSD	550
EGDAYVTPHM	THSHWIKKDS	LSEAERAAAO	AYAKEKGLTP	PSTDHQDSGN	600
TEAKGAEAIY	NRVKAACKVP	LDRMPYNLQY	TVEVKNGSLI	IPHYDHYHNI	650
KFEWFDEGLY	EAPKGYSLED	LLATVKYYVE	HPNERPHSDN	GFGNASDHVR	700
KNKADQDSKP	DEKHEHDEVS	EPHPESDEK	ENHAGLNPSA	DNLYKPSTDT	750
EETEEAEEDT	TDEAEIPQVE	NSVINAKIAD	AEALLEKVTD	PSIRONAMET	800
LTGLKSSLLL	GTKDNNTISA	EVDSSLALLK	ESQPAPIQ		838

(14. számú szekvenciaazonosító)

17. ábra

TGTGCCTATG	CACTAAACCA	GCATCGTTCC	CAGGAAAATA	AGGACAATAA	TCGTGTCTCT	60
TATGTGGATG	GCAGCCAGTC	AAGTCAGAAA	AGTGAAAAC	TGACACCAGA	CCAGGTTAGC	120
CAGAAAGAAG	GAATTCAGGC	TEAGCAAATT	GTAAATCAAA	TTACAGATCA	GGGCTATGTA	180
ACGTACACAG	GTGATCACTA	TCATTACTAT	AATGGGAAAG	TTCCCTTATGA	TGCCCTCTTT	240
AGTGAAGAAC	TCTTGATGAA	GGATCCAAAC	TATCAACTTA	AAGACGCTGA	TATTGTCAAT	300
GAAGTCAAGG	GTGGTTATAT	CATCAAGGTC	GATGGAAAAT	ATTATGTCTA	CCTGAAAGAT	360
GCAGCTCATG	CTGATAATGT	TGGAACATAA	GATGAAATCA	ATCGTCAAAA	ACAAGAACAT	420
GTCAAAGATA	ATGAGAAGGT	TAACTCTAAT	GTGCTGTAG	CAAGGTCTCA	GGGACGATAT	480
ACGACAAATG	ATGGTTATGT	CTTTAATCCA	GCTGATATTA	TGGAAGATAC	GGGTAATGCT	540
TATATCGTTC	CTCATGGAGG	TCACATATCAC	TACATTCCCA	AAAGCGATTT	ATCTGCTAGT	600
GAATTAGCAG	CAGCTAAAGC	ACATCTGGCT	GGAAAAATA	TGCAACCGAG	TCAGTTAAGC	660
TATTCTTCAA	CACCTTCTCC	ATCTCTTCCA	ATCAATCCAG	GAACCTTACA	TGAGAAACAT	720
GAAGAAGATG	GATACGGATT	TGATGCTAAT	CGTATTATCG	CTGAAGATGA	ATCAGGTTTT	780
GTCTAGAGTC	ACGGAGACCA	CAATCATTAT	TTCTTCAAGA	AGGACTTGAC	AGAAGAGCAA	840
ATTAAGGCTG	CGCAAAAACA	TTTAGAGGAA	GTTAAACTA	GTCAATATGG	ATTAGATTCT	900
TTGTCTCTC	ATGAACAGGA	TTATCCAAGT	AATGCCAAAG	AAATGAAAGA	TTTAGATAAA	960
AAAATCGAAG	AAAAAATTGC	TGGCATTATG	AAACAATATG	GTGTCAAACG	TGAAAGTATT	1020
GTCTGGAATA	AAGAAAAAAA	TGCGATTATT	TATCCGCATG	GAGATCACCA	TCATGCAGAT	1080
CCGATTGATG	AACATAAACC	GGTTGGAATT	GGTCATTCTC	ACAGTAACTA	TGAAGTGTTC	1140
AAACCCGAAG	AAGGAGTTGC	TAAAAAAGAA	GGGAATAAAG	TTTATACTGG	AGAAGAATTA	1200
ACGAATGTTG	TTAATTTGTT	AAAAAATAGT	ACGTTTAATA	ATCAAACTT	TACTCTAGCC	1260
AATGCTCAAA	AACGCGTTTC	TTTTAGTTTT	CCGCTGAAAT	TGGAGAAAAA	ATTAGGTATC	1320
AATATGCTAG	TAAAATTAAT	AACACCAGAT	GGAAAGATAT	TGGAGAAAGT	ATCTGGTAAA	1380
GTATTTGGAG	AAGGAGTAGG	GAATATTGCA	AACTTTGAAT	TAGATCAACC	TTATTTACCA	1440
GGACAAACAT	TTAAGTATAC	TATCGCTTCA	AAAGATTATC	CAGAAAGTAAG	TTATGATGGT	1500
ACATTTACAG	TTCCAACCTC	TTTAGCTTAC	AAAATGGCCA	GTCAAACGAT	TTTCTATCCT	1560
TTCCATGCAG	GGGATACTTA	TTTAAGAGTG	AACCTTCAAT	TTGCAGTGCC	TAAAGGAACT	1620
GATGCTTTAG	TCAGAGTGTG	TGATGAATTT	CATGGAAATG	CTTATTTAGA	AAATAACTAT	1680
AAAGTTGGTG	AAATCAAAAT	ACCGATTCCG	AAATTAACCC	AAGGAACAAC	CAGAACCAGC	1740
GGAAATAAAA	TTCTGTAAAC	CTTCATGGCA	AATGCTTATT	TGGACAATCA	ATCGACTTAT	1800
ATTGTGGAAG	TACCTATCTT	GGAAAAAGAA	AATCAAACTG	ATAAACCAAG	TATTTCTACCA	1860
CAATTTAAAA	GGAAATAAGC	ACAAGAAAAC	TCAAACTTGT	ATGAAAAGGT	AGAAGAACCA	1920
AAGACTAGTG	AGAAGGTAGA	AAAAGAAAAA	CTTTCTGAAA	CTGGGAATAG	TACTAGTAAT	1980
TCAACGTTAG	AAGAACTTCC	TACAGTGGAT	CCTGTACAAG	AAAAAGTAGC	AAAATTTGCT	2040
GAAAGTTATG	GGATGAAGCT	AGAAAATGTC	TTGTTTAATA	TGGACGGAAC	AATTGAATTA	2100
TATTTACCAT	CGGGAGAAGT	CATTAAAAAG	AATATGGCAG	ATPTTACAGG	AGAAGCACCT	2160
CAAGGAAATG	GTGAAAATAA	ACCATCTGAA	AATGGAAAAAG	TATCTACTGG	AACAGTTGAG	2220
AACCAACCAA	CAGAAAATAA	ACCAGCAGAT	TCTTTACCAG	AGGCACCAAA	CGAAAAACCT	2280
GTAAAACCAAG	AAAACCTCAAC	GGATAATGGA	ATGTTGAATC	CAGAAGGGAA	TGTGGGGAGT	2340
GACCCTATGT	TAGATTACAG	ATTAGAGGAA	GCTCCAGCAG	TAGATCCTGT	ACAAGAAAAA	2400
TTAGAAAAAT	TTACAGCTAG	TTACGGATTA	GGCTTAGATA	GTGTTATATT	CAATATGGAT	2460
GGAACGATTG	AATTAAGATT	GCCAAAGTGA	GAAGTGATAA	AAAAGAAATT	ATTGATCTCA	2520
TAGCGTAA	(15. számú szekvenciaazonosító)					2528

CAYALNQHRS	QENKDNRRVS	YVDSQSSOK	SENLTPOVS	QKEGIAEQI	50
VIKITDQGYV	TSHGDHYHY	NGKVPYDALF	SEELMKDPN	YQLKDADIVN	100
EVKGGYIIKV	DGKYVYLYKD	AAHADNVRTK	DEINRQOEK	VKDNEKVNNS	150
VAVARSQGRY	TTNDGYVFN	ADIIEDTGN	YIVPHGGHYH	YIPKSDLSAS	200
ELAAAKAHLA	GKQMOPSQLS	YSSTPSPSLP	INPGTSHEKH	EEDGYGFDAN	250
RIIAEDES GF	VMSHGDNHY	FFKKDLTEEQ	IKAAQKHLEE	VKTSHNGLDS	300
LSSHEQDYP	NAKEMKDLK	KIEEKIAGIM	KQYGVKRESI	VVNKEKMAII	350
YPHGDHMHAD	PIDEHKPVGI	GHSNHYELF	KPEGVAKKE	GNKVYTGEEL	400
TNVVNLLKNS	TFNNQNFILA	NGQKRVSPSF	PPELEKKLGI	NMLVKLITPD	450
GKVLKVSCK	VFGEVGNIA	NFELDQPYLP	QOTFKYTIAS	KDYPEVSYDG	500
TFTVPTSLAY	KMASQTIFYP	FHAGDTYLRV	NPQFAVPKGT	DALVRVFDEF	550
HGNAYLENNY	KVGEIKLPFP	KLNOGTTRTA	GNKIPVTFMA	NAYLDNQSTY	600
IVEVPILKE	NOTDKPSILP	QFKRKAQEN	SKLDEKVEEP	KTSEKVEKEK	650
LSETGNSTSN	STLEEVPTVD	PVQEKVAKFA	ESYGMKLENV	LFNMDGTIEL	700
YLPSGEVIKK	NMADFTGEAP	QNGENKPSSE	NGKVTGTVE	NQPTENKPAD	750
SLPEAPNEKP	VKPNSTDNQ	MLNPEGNVGS	DPMLDSALEE	APAVDPVQEK	800
LEKFTASYGL	GLDSVIFNMD	GTIELRLPSG	EVIKKQLLIS		840

(16. számú szekvenciaazonosító)

19. ábra

CAYALNQHRS	QENKDNRRVS	YVDSQSSOK	SENLTPOVS	QKEGIAEQI	50
VIKITDQGYV	TSHGDHYHY	NGKVPYDALF	SEELMKDPN	YQLKDADIVN	100
EVKGGYIIKV	DGKYVYLYKD	AAHADNVRTK	DEINRQOEK	VKDNEKVNNS	150
VAVARSQGRY	TTNDGYVFN	ADIIEDTGN	YIVPHGGHYH	YIPKSDLSAS	200
ELAAAKAHLA	GKQMOPSQLS	YSSTASDNNT	QSVAGSTSK	PANKSENLOS	250
LLKELYDPS	AQRYSESGL	VFDPAKIISR	TPNGVAIPHG	DHYHPIPYSK	300
LSALEEKIAR	MVPISGTGST	VSTNAKPNEV	VSSLGSLSSN	PSSLTTSKEL	350
SSASDGYIFN	PKDIVEETAT	AYIVRHGDHF	HYIPKSNQIG	QPTLPNNSLA	400
TPSPSLPINP	GTSHEKHEED	GYGFDANRII	AEDSGFVMS	HGDHNYHFFK	450
KDLTEEQIKA	AQKHLEEVKT	SHNGLDSLSS	HEQDYPGNK	EMKDLKKIE	500
EKIAGIMKQY	GVKRESIVVN	KEKMAIIPYH	GDHMHADPID	EHKPVGIGHS	550
HSNYELFKPE	EGVAKKEGK	VYTGEELTNV	VNLLKNSTFN	NQNFTLANGQ	600
KRVSPSPFPE	LEKKLGIMML	VKLITPDGKV	LEKVSQKVFQ	EGVGNIANFE	650
LDQPYLPQGT	FKYTIASKDY	PEVSYDGTFT	VFTSLAYKMA	SQTIFYPFHA	700
GDTYLRVNPQ	FAVPKGTDAL	VRVDFEFGH	AYLENNYKVG	EIKLPIPKLN	750
QGTTRTAGNK	IPVTFMANAY	LDNQSTYIVE	VPILEKENQT	DKPSILPQFK	800
RNKAQENSKL	DEKVEEPKTS	EKVEEKLSE	TGNSTSNSTL	EEVPTVDPVQ	850
EKVAKFAESY	GMKLENVLFN	MDGTIELYLP	SGEVIKQMA	DFTGEAPQGN	900
GENKPSSENG	VSTGTVENQP	TENKPADSLP	EAPNEKPVKP	ENSTDNGMLN	950
PEGNVGSDPM	LDPALAEAPA	VDPVQEKLEK	FTASYGLGLD	SVIFNMDGTI	1000
ELALPSGEVI	KKNLSDFIA				1019

(55. számú szekvenciaazonosító)

20. ábra

CAYALNQHRS	QENKDNHRVS	YVDGSQSSQK	SENLTDPQVS	QKEGIAEQI	50
VIKITDQGYV	TSHGDHYHYH	NGKVPYDALF	SEELLMKDPN	YQLKDADIVN	100
EVKGGYIIKV	DGKYVYVLKD	AAHADNVRTK	DEINRQKQEH	VKDNEKVMNSN	150
VAVARSQGRY	TTNDGYVFN	ADIIEDTGNA	YIVPHGGHYH	YIPKSDLSAS	200
ELAAAKAHLA	GKGMQPSQLS	YSSTASDNNT	QSVAKGSTSK	PANKSENLOS	250
LLKELYDSPS	AQRYSESDGL	VFDPAKIISR	TPNGVAIPHG	DHYHFIPYSK	300
LSALEEKIAR	MVPISGTGST	VSTNAKPNEV	VSSLGSLSSN	PSSLTTSKEL	350
SSASDGYIFN	PKDIVEETAT	AYIVRHGDHF	HYIPKSNQIG	QPTLPNNSLA	400
TPSPSLPINP	GTSHEKHEED	GYGFDANRII	AEDESGFVMS	HGDHNNHYFFK	450
KDLTEEQIKA	AQKHLEEVKT	SHNGLDSLSS	HEQDYPGNA		489

(56. számú szekvenciaazonosító)

21. ábra

MKFSKKYIAA	GSAVIVSLSL	CAYALNQHRS	QENKDNHRVS	YVDGSQSSQK	SENLTDPQVS	60
QKEGIAEQI	VIKITDQGYV	TSHGDHYHYH	NGKVPYDALF	SEELLMKDPN	YQLKDADIVN	120
EVKGGYIIKV	DGKYVYVLKD	AAHADNVRTK	DEINRQKQEH	VKDNEKVMNSN	VAVARSQGRY	180
TTNDGYVFN	ADIIEDTGNA	YIVPHGGHYH	YIPKSDLSAS	ELAAAKAHLA	GKGMQPSQLS	240
YSSTASDNNT	QSVAKGSTSK	PANKSENLOS	LLKELYDSPS	AQRYSESDGL	VFDPAKIISR	300
TPNGVAIPHG	DHYHFIPYSK	LSALEEKIAR	MVPISGTGST	VSTNAKPNEV	VSSLGSLSSN	360
PSSLTTSKEL	SSASDGYIFN	PKDIVEETAT	AYIVRHGDHF	HYIPKSNQIG	QPTLPNNSLA	420
TPSPSLPINP	GTSHEKHEED	GYGFDANRII	AEDESGFVMS	HGDHNNHYFFK	KDLTEEQIKA	480
AQKHLEEVKT	SHNGLDSLSS	HEQDYPGNA				509

(57. számú szekvenciaazonosító)

22. ábra

DLTEEQIKAA	QKHLEEVKTS	HNGLDSLSSH	EQDYPGNAKE	MKDLDKKIEE	50
KIAGIMKQYG	VKRESIVVNK	EKNAIIPYHG	DHHHADPIDE	HKPVGIGHSH	100
SNYELFKPEE	GVAKKEGKCV	YTGEELTNV	NLLKNSTFNN	QNFTLANGOK	150
RVSPSPPEL	EKKLGINMLV	KLITPDGKVL	EKVSQKVPGE	GVGNIANFEL	200
DOPYLPQQT	KYTIASKDYP	EVSYDGTFTV	PTSLAYKMAS	QTIFYPFHAG	250
DTYLRVNPQ	AVPKGTDALV	RVFDEFHGNA	YLENNYKVGE	IKLPIPKLNQ	300
GTTRTAGNKI	PVTFMANAYL	DNQSTYIVEV	PILEKENQTD	KPSILPQFKR	350
NKAQENSKLD	EKVEEPTKSE	KVEKEKLSET	GNSTENSTLE	EVPTVDPVQE	400
KVAKFAESYG	MKLENVLFNM	DGTIELYLPS	GEVIKKNMAD	FTGEAPOGNG	450
ENKPSSENGKV	STGTVENQPT	ENKPADSLPE	APNEKPVKPE	NSTDNGMLNP	500
EGNVGSDPML	DPALEEAPAV	DPVQEKLEKF	TASYGLGLDS	VIFNMDGTIE	550
LRLPSGEVIK	KNLSDFIAKL	RYRSNNHVPD	SRPEEPSPOP	TPEPSPSPQP	600
APNPQAPASN	PIDEKLVKEA	VRKVGQGYVF	EENGVSRYIP	AKNLSAETAA	650
GIDSKLAKQE	SLSHKLGAKK	TDLFSSDREF	YNKAYDLLAR	IHQDLLDNKG	700
RQVDFEALDN	LLERLKDVS	DKVKLVDDIL	AFLAPIRHPE	RLGKFNAQIT	750
YTDDEIQVAK	LAGKYTTEDG	YIFDPRDITS	DEGDAYVTPH	MTHSHWIKKD	800
SLSEAERAAA	QAYAKEGLT	PPSTDHQDSG	NTEAKGAEAI	YNRVKAACKV	850
FLDRMPYNLO	YTVEVKNGSL	IIPHYDHYHN	IKFEWFDEGL	YEAPKGYTLE	900
DLLATVKYVV	EHPNERPHSD	NGFGNASDHV	QRNKGQADT	NQTEKPSEEK	950
PQTEKPEEET	PREEKPQSEK	PESPKPTEEP	EEESPEESEE	PQVETEKVEE	1000
KLREAEDELQ	KIQDPIIKSN	AKETLTGLKN	NLLFGTQDNN	TIMAEAEKLL	1050
ALLKESK					1057

(58. számú szekvenciaazonosító)

23. ábra

CAYALNQHRS QENKDMNRVS YVDGSQSSQK SENLTPDQVS QKEGIAEQI	50
VIKITDQGYV TSHGDHYHY NGKVPYDALF SEELLMKDPN YQLKDADIVN	100
EVKGGYIIKV DGKYYVYLKD AAHADNVRTK DEINRQKQEH VKDNEKVNEN	150
VAVARSQGRY TTNDGYVFN ADIIEDTGNA YIVPHGGHYH YIPKSDLSAS	200
ELAAA (59. számú szekvenciaazonosító)	205

24. ábra

CAYELGLHQA QTVKENNRVS YIDGKQATQK TENLTPDEVS KREGINAEQI	50
VIKITDQGYV TSHGDHYHY NGKVPYDAII SEELLMKDPN YQLKDSDIVN	100
EIKGGYVIKV NGKYYVYLKD AAHADNVRTK EEINRQKQEH SQHREGGTS	150
NDGAVAFARS QGRYTTDDGY IFNASDIID TGDAYIVPHG DHYHYIPKNE	200
LSASELAAAE AFLSGRENLS NLRTYRRQNS DNTPTTNWVP SVSNPGTTNT	250
NTSMNSNTNS QASQSNIDIS LLKQLYKLPL SQRHVESDGL IFDPAQITSR	300
TARGVAVPHG NHYHFIPYEQ MSELEKRIAR IIPLYRSNH WVPDSRPEEP	350
SPQPTPEPSP SPQPAFNPQP APSNPIDEKL VKEAVRKVGD GYVFEENGVS	400
RYIPAKNLSA ETAAGIDSKL AKQESLSHKL GAKKTDLPSS DREFYNKAYD	450
LLARIHQDLL DNKGRQVDFE ALDMLLERLK DVSSDKVKLV DDILAFLAPI	500
RHPERLGKPN AQITYTDEI QVAKLAGKYT TEDGYIFDPR DITSDEGDAY	550
VTPHMTSHSW IKKDSLSEAE RAAQAAYAKE KGLTPPSTDH QDSQNTAKG	600
AEAIYNRVKA AKKVPDLRMP YNLQYTVEVK NGLIIPHYD HYHNIKFEWF	650
DEGLYEAPKG YTLEDLLATV KYVVEHPNER PHSDNGFGNA SDHVQRNKG	700
QADTNOTTEP SEEKPTTEP EETPREKP QSEKPEPSP TEEPEEESPE	750
ESEEPQVETE KVEEKLREAE DLLGKIQDPI IKSNAKETLT GLKNLLFGT	800
QDNNTIMAEA EKLLALLKES X (60. számú szekvenciaazonosító)	821

25. ábra

CAYELGLHQA QTVKENNRVS YIDGKQATQK TENLTPDEVS KREGINAEQI	50
VIKITDQGYV TSHGDHYHY NGKVPYDAII SEELLMKDPN YQLKDSDIVN	100
EIKGGYVIKV NGKYYVYLKD AAHADNVRTK EEINRQKQEH SQHREGGTS	150
NDGAVAFARS QGRYTTDDGY IFNASDIID TGDAYIVPHG DHYHYIPKNE	200
LSASELAAAE AFLSGRENLS NLRTYRRQNS DNTPTTNWVP SVSNPGTTNT	250
NTSMNSNTNS QASQSNIDIS LLKQLYKLPL SQRHVESDGL IFDPAQITSR	300
TARGVAVPHG NHYHFIPYEQ MSELEKRIAR IIPL	334

(61. számú szekvenciaazonosító)

26. ábra

HYRSNHVWPD SRPEEPSPQP TPEPSPSPQP APNPQPAPSN PIDEKLVKEA	50
VRKVGDDGYV EENGVSRYIP AKNLSAETAA GIDSKLAKQE SLSHKLGAKK	100
TDLPPSSDREF YNKAYDLLAR IHQDLLDNKG RQVDFEALDN LLERLKDVSS	150
DKVKLVDDIL AFLAPIRHPF RLKGPNAQIT YTDDEIQVAK LAGKYTTEDG	200
YIFDFREDITS DEGDAYVTPH MTHSHWIKD SLSEAEAAA QAYAKEKGLT	250
PFSTDHQQDSG NTEAKGAIAI YNRVKAARKV PLDRMPYNLQ YTVGVKNGSL	300
IIPHYDHYHN IKFEWFDEGL YEAPKGYTLE DLLATVKYVY EHPNERPHSD	350
NGFGNASDHV QRNKGQADT NQTEKPSEK PTEKPEEET PREEKPQSEK	400
PSPKPTTEP EESPEESEE PQVETEKVEE KLREAEALLG KIQDPIIKSN	450
AKETLTOLKN NLLFGTQDN TIMAEAEKLL ALLKESK	487

(62. számú szekvenciaazonosító)

27. ábra

AEAPLSGREN	LSNLRTRYRQ	NSDNTPTRTNW	VPSVSNPGTT	NTNTSNNSNT	50
NSQASQSNDI	DSLLKQLYKL	PLSQRHVESD	GLIFDPAQIT	SRTARGVAVP	100
HGNHYHFIPY	EQMSELEKRI	ARIIPLRYS	NHWVPDSRPE	EPSPQPTPEP	150
SPSPQAPNP	QPAPSNPIDE	KLVKEAVRKV	GDGYVFEENG	VSRYIPAKNL	200
SAETAAGIDS	KLAKQESLSH	KLGAKTDLF	SSDREFYNKA	YDLLARIHQD	250
LLDNKGROVD	FEALDNLLER	LKDVSSDKVK	LVDDILAFLA	PIRHPERLGG	300
PNAQITYTDD	EIQVAKLAGK	YTTEGDYIFD	PRDITSDEGD	AYVTPHMTHS	350
HWIKKDSLSE	AERAAAQAYA	KEKGLTPPST	DHQDSGNTEA	KGAELIYNRV	400
KAARKVPLDR	MPYNLQYTV	VKNGSLIIPH	YDHYHNKFE	WFDEGLYEAP	450
KGYTLEDLLA	TVKYVVEHPN	ERPHSDNGFG	NASDHVQRNK	NGQADTNQTE	500
KPSEKPKQTE	KPEETPREE	KPQSEKPESP	KPTPEPEEES	PEESEEPQVE	550
TEKVEEKLRE	AEDLLGKIQD	PIIKSNAKET	LTGLKNNLLF	GTQDNNTIMA	600
EAEKLLALLK	ESK	(63. számú szekvenciaazonosító)			613

28. ábra

DLTEEQIKAA	QKHLEEVKTS	HNGLDLSLSSH	EQDYPGNAKE	MKDLDKKIEE	50
KIAGIMQYQ	VKRESIVVNK	EKNAIIPHG	DHHHADPIDE	HKPVGIGHSH	100
SNYELFKPEE	GVAKKEGNKV	YTGEELTNV	NLLKNSTFNN	QNFTLANGQK	150
RVSFSFPPEL	EKKLGINMLV	KLITPDGKVL	EKVSQKVFGE	GVGNIANFEL	200
DQPYLPGQTF	KYTIASKDYP	EVSYDGTFTV	PTSLAYKMAS	QTIFYPFHAG	250
DTYLRVNPQF	AVPKGTDALV	RVFDEFHONA	YLENNYKVGE	IKLPIPKLNQ	300
GTTRTAGNKI	PVTFMANAYL	DNQSTYIVEV	FILEKENQTD	KPSILPOFKR	350
NKAQENSKLD	EKVEEPTSE	KVEKEKLSET	GNSTSNSTLE	EVPTVDFVQE	400
KVAKFAESYG	MKLENVLFNM	DGTIELYLPS	GEVIKGNMAD	FTGEAPQGNQ	450
ENKPSENGKV	STGTVENQPT	ENKPADSLPE	APNEKPVKPE	NSTDNGMLNP	500
EGNVGSDPML	DPALAEAPAV	DPVQEKLEKF	TASYGLGLDS	VIFNMDGTIE	550
LRLPSGEVIK	KNLSDFIA	(64. számú szekvenciaazonosító)			568

29. ábra

DLTEEQIKAA	QKHLEEVKTS	HNGLDLSLSSH	EQDYPGNAKE	MKDLDKKIEE	50
KIAGIMQYQ	VKRESIVVNK	EKNAIIPHG	DHHHADPIDE	HKPVGIGHSH	100
SNYELFKPEE	GVAKKEGNKV	YTGEELTNV	NLLKNSTFNN	QNFTLANGQK	150
RVSFSFPPEL	EKKLGINMLV	KLITPDGKVL	EKVSQKVFGE	GVGNIANFEL	200
DQPYLPGQTF	KYTIASKDYP	EVSYDGTFTV	PTSLAYKMAS	QTIFYPFHAG	250
DTYLRVNPQF	AVPKGTDALV	RVFDEFHONA	YLENNYKVGE	IKLPIPKLNQ	300
GTTRTAGNKI	PVTFMANAYL	DNQSTYIVE			329
(65. számú szekvenciaazonosító)					

30. ábra

EVFILEKENQ	TDKPSILPOF	KRNKAQENSK	LDEKVEEPKT	SEKVEKEKLS	50
ETGNSTSNST	LEEVPTVDPV	QEKVAKPAES	YGMKLENVLF	NMDGTIELYL	100
PSGEVIKKNM	ADFTGEAPQG	NGENKPSENG	KVSTGTVENQ	PTENKPADSL	150
PEAPNEKPVK	PENSTDNGML	NPEONVGSDF	MLDPALEEAP	AVDPVQEKLE	200
KFTASYGLGL	DSVIFNMDGT	IELRLPSGEV	IKKNLSDFIA		240

(66. számú szekvenciaazonosító)

31. ábra

DIDSLKQLY	KLPLSQRHVE	SDGLIFDPAQ	ITSRTARGVA	VPHGNHYHFI	50
PYEQMSELEK	RIARIIPLY	RSNHWVPSR	PEEPSQOPTP	EPSPSQPAP	100
NPQPAPSNPI	DEKLVEAVR	KVGOGYVFE	NGVSRYIPAK	NLSAETAAGI	150
DSKLAKQESL	SHKLGAKKTD	LPSSDREFYN	KAYDLLARIH	QDLLDNKGRQ	200
VDFEALDNLL	ERLKDVSDDK	VKLVDLILAF	LAPIRHPERL	GKPNAQITYT	250
DDEIQVAKLA	GKYTTEDGYI	FDPRDITSDE	GDAYVTPHMT	HSHWIKKDSL	300
SEAERAAAQA	YAKEKGLTPP	STDHODSGNT	EAKGAEAIYN	RVKAAKKVPL	350
DRMPYNLQYT	VEVKNGSLII	PHYDHYHNIK	FEWFDEGLYE	APKGYTTLEDL	400
LATVKYYVEH	PNERPHSDNG	FGNASDHVQR	NKNGQADTNQ	TEKPSEKPKQ	450
TEKPEETPR	EEKPOSEKPE	SPKPTPEEP	ESPEESEEPQ	VETEKVEEKL	500
REAEDLLGKI	QDPIIKSNK	ETLTGLKNNL	LFQTQDNNTI	MAEAELLAL	550
LKESK					555

(67. számú szekvenciaazonosító)

32. ábra

DIDSLKQLY	KLPLSQRHVE	SDGLIFDPAQ	ITSRTARGVA	VPHGNHYHFI	50
PYEQMSELEK	RIARIIPLY	RSNHWVPSR	PEEPSQOPTP	EPSPSQPAP	100
NPQPAPSNPI	DEKLVEAVR	KVGOGYVFE	NGVSRYIPAK	NLSAETAAGI	150
DSKLAKQESL	SHKLGAKKTD	LPSSDREFYN	KAYDLLARIH	QDLLDNKGRQ	200
VDFEALDNLL	ERLKDVSDDK	VKLVDLILAF	LAPIRHPERL	GKPNAQITYT	250
DDEIQVAKLA	GKYTTEDGYI	FDPRDITSDE	GDAYVTPHMT	HSHWIKKDSL	300
SEAERAAAQA	YAKEKGLTPP	STDHODSGNT	EAKGAEAIYN	RVKAAKKVPL	350
DRMPYNLQYT	VEVKNGSLII	PHYDHYHNIK	FEWFDEGLYE	APKGYTTLEDL	400
LATVKYYVEH	PNERPHSDNG	FGNASDHV			428

(68. számú szekvenciaazonosító)

33. ábra

GLYEAPKGYT	LEDLLATVKY	YVEHFNERPH	SDNGFGNASD	HVQRNKGQA	50
DTNQTEKPE	EKPOTEKPEE	ETPREKPKQ	EKPESPKPTE	EPEEESPEES	100
EEPQVETEKV	EEKLREAEDL	L			121

(69. számú szekvenciaazonosító)

34. ábra

ASDHVQRNKN	GQADTNQTEK	PSEKPKQTEK	PEEETPREK	PQSEKPEKPK	50
PTEPEEESP	ESEEPQVET	EKVEEKLREA	EDLLGKIQDP	IIKSNKATL	100
TGLKNNLLFG	TQDNNTIMAE	AEKLLALLKE	SK		132

(70. számú szekvenciaazonosító)

35. ábra

DIDSLKQLY KLPLSQRHVE SDGLIFDPAQ ITSRTARGVA VPHGNHYHFI	50
PYEQMSELEK RIARIIPLY RSNHWVPDSR PEEPSQPTP EPSPSQPAP	100
NPPAPSNPI DEKLKVEAVR KVGDDGYVFE NGVSRYIPAK NLSAETAAGI	150
DSKLAKQESL SHKLGAUKTD LPSSDREFYN KAYDLLARIH QDILLDNKGRQ	200
VDFAEDNLL ERLKDVSSDK VKLVDD (71. számú szekvenciaazonosító)	226

36. ábra

DILAFAPIR HPERLGKPNQ QITYTDEIQ VAKLAGKYTT EDGYIFDPRD	50
ITSDEGDAYV TPHMTHSHWI KKDSLSEAER AAAQAYAKEK GLTPPSTDHQ	100
DSGNTAEKGA EAIYNRVKAA KKVPLDRMPY NLOYTVEVKN GSLIIPHYDH	150
YHNKIFEFWD EGLYEAPKGY TLEDLLATVK YYVEHPNERP HSDNGFGNAS	200
DHV (72. számú szekvenciaazonosító)	203

37. ábra

CSYELGRHQA GQVKESNRV SYIDGDAQO KAENLTPDEV SKREGINAEO	50
IVIKITDQGY VTSBGDHYHY YNGKVPYDAI ISEELMKDP NYQLKDSQIV	100
NEIKGGYVIK VDGKYYVYLK DAAHADNIRT KEEIKRQKQE HSHNHSRAD	150
NAVAAAARAGG RYTTDDGYIF NASDIIEDTG DAYIVPHGDH YHYIPKNELS	200
ASELAAAEAY WNGKQGSRPS SSSSYNANPV QPRLSENHNL TVTPTYHQNO	250
GENISSLLRE LYAKPLSERH VESDGLIFDP AQITSRTARG VAVPHGNHYH	300
FIPYEQMSEL EKRIARIIPL RYRSNHWVPD SRPEQSPQS TPEPSPSLQP	350
APNPQAPSN PIDEKLVEA VRKVGDDGYF EENGVSRYIP AKDLSAETAA	400
GIDSKLAKQE SLSHKLGAUK TDLPSSDREF YNKAYDLLAR HQDILLDNKG	450
RQVDFEVLON LLERLKDVSS DKVKLVDDIL AFLAPIRHPE RLKGPNAQIT	500
YTDEIQVAK LAGKYTTEDG YIFDPRDITS DEGDAYVTPH MTHSHWIKD	550
SLSEAERAAA QAYAKEKGLT PPSTDHQDSG NTEAKGAEAI YNRVKAACKV	600
PLDRMPYNLQ YTVKNGSL IIPHYDHYHN IKFEWFDEGL YEAPKGYSL	650
DLATVKYVYV EHPNERPHSD NGFGNASDHV RKNKADQDSK PDEDKEHDEV	700
SEPTHPESDE KENHAGLNPS ADNLYKPSTD TEETEEEAED TDEAEIPQV	750
ENSVINAKIA DAEALLEKVT DPSIRONAME TLTKLSSLL LGTKDNNTIS	800
AEVDSLLALL KESQPAPIQ (73. számú szekvenciaazonosító)	819

38. ábra

ENISSLLREL YAKPLSERHV ESDGLIFDPA QITSRTARGV AVPHGNHYHF	50
IPYEQMSELE KRIARIIPLR YRSNHWVPDS RPEQSPQST PEPSPSLQPA	100
PNPQAPSNP IDEKLVEAV RKVGDDGYFE ENGVSRYIPA KOLSAETAAG	150
IDSKLAKQES LSHKLGAUKT DLPSSDREFY NKAYDLLARI HQDILLDNKGR	200
QVDFEVLONL LERLKDVSSD KVKLVDDILA FLAPIRHPE LGKPNAQITY	250
TDDEIQVAKL AGKYTTEDGY IFDPRDITS DEGDAYVTPH MTHSHWIKDS	300
LSEAERAAAQ AYAKEKGLT PSTDHQDSGN TEAKGAEAIY NRVKAACKVP	350
LDRMPYNLQ YTVKNGSL IIPHYDHYHN IKFEWFDEGL YEAPKGYSL	400
LLATVKYVYV HPNERPHSD NGFGNASDHV RKNKADQDSK PDEDKEHDEV	450
EPHTHPESDE ENHAGLNPSA DNLYKPSTD TEETEEEAED TDEAEIPQVE	500
NSVINAKIAD AEALLEKVT PSIRONAME TLTKLSSLL LGTKDNNTISA	550
EVDSLLALL ESQPAPIQ (74. számú szekvenciaazonosító)	568

39. ábra

VRKNKADQDS KPDEKKEHDE VSEPTHPESD EKENHAGLNP SADNLYKPST	50
DTEETEEAE DTTDEAEIPQ VENSVINAKI ADAEALLEKV TDPSIRQNM	100
ETLTGLKSSL LLGTKDNMTI SAEVDSLAL LKESQPAPIQ	140

(75. számú szekvenciaazonosító)

40. ábra

GACTTGACAG AAGAGCAAAT TAAGGCTGCG CAAAAACATT TAGAGGAAAGT	50
TAAACTAGT CATAATGGAT TAGATTCTTT GTCATCTCAT GAACAGGATT	100
ATCCAGGTAA TGCCAAAGAA ATGAAAGATT TAGATAAAAA AATCGAAGAA	150
AAAATTGCTG GCATTATGAA ACAATATGGT GTCAAACCTG AAAGTATTGT	200
CGTGAATAAA GAAAAAATG CGATTATTTA TCCGCATGGA GATCACCATC	250
ATGCAGATCC GATTGATGAA CATAAACCGG TTGGAATTGG TCATTCTCAC	300
AGTAACTATG AACTGTTTAA ACCCGAAGAA GGAGTTGCTA AAAAGAAGG	350
GAATAAGTT TATACTGGAG AAGAATTAAAC GAATGTTGTT AATTGTTAA	400
AAAATAGTAC GTTTAATAAT CAAAACCTTA CTCTAGCCAA TGGTCAAAAA	450
CGCTTTCTT TTAGTTTTCC GCCTGAATTG GAGAAAAAAT TAGGTATCAA	500
TATGCTAGTA AAATTAATAA CACCAGATGG AAAAGTATTG GAGAAAGTAT	550
CTGGTAAAGT ATTTGGAGAA GGAGTAGGGA ATATTGCAAA CTTTGAATTA	600
GATCAACCTT ATTTACCAGG ACAAACATTT AAGTATACTA TCGCTTCAAA	650
AGATTATCCA GAAGTAAGTT ATGATGGTAC ATTTACAGTT CCAACCTCTT	700
TAGCTTACAA AATGGCCAGT CAAACGATTT TCTATCCTTT CCATGCAGGG	750
GATACTTATT TAAGAGTGAA CCTCAATTT GCAGTGCCTA AAGGAAGTGA	800
TGCTTTAGTC AGAGTGTGTT ATGAATTTCA TGGAAATGCT TATTTAGAAA	850
ATAACTATAA AGTTGGTGAA ATCAAATTAC CGATTCCGAA ATTAACCAA	900
GGAACAACCA GAACGGCCGG AAATAAAATT CCTGTAACCT TCATGGCAAA	950
TGCTTATTTG GACAATCAAT CGACTTATAT TGTGGAAGTA CCTATCTTGG	1000
AAAAAGAAA TCAAACTGAT AAACCAAGTA TTCTACCACA ATTTAAAGG	1050
AATAAGCAC AAGAAAACCT AAAACTTGAT GAAAAGGTAG AAGAACCAAA	1100
GACTAGTGAG AAGGTAGAAA AAGAAAACCT TTCTGAAACT GGGAAATAGTA	1150
CTAGTAATTC AACGTTAGAA GAAGTTCTTA CAGTGGATCC TGTACAAGAA	1200
AAAGTAGCAA AATTGCTGTA AAGTTATGGG ATGAAGCTAG AAAATGTCTT	1250
GTTTAATATG GACGGAACAA TTGAATTATA TTTACCATCA GGAGAAGTCA	1300
TTAAAAGAA TATGGCAGAT TTTACAGGAG AAGCACCTCA AGGAAATGGT	1350
GAAAATAAAC CATCTGAAAA TGGAAAAGTA TCTACTGGAA CAGTTGAGAA	1400
CCAACCAACA GAAAATAAAC CAGCAGATTC TTTACCAGAG GCACCAACCG	1450
AAAAACCTGT AAAACCAGAA AACTCAACCG ATAATGGAAT GTTGAATCCA	1500
GAAGGGAATG TGGGGAGTGA CCTATGTTA GATCCAGCAT TAGAGGAAGC	1550
TCCAGCAGTA GATCCTGTAC AAGAAAAATT AGAAAAATTT ACAGCTAGTT	1600
ACCGATTAGG CTTAGATAGT GTTATATTCA ATATGGATGG AACGATTGAA	1650
TTAAGATTGC CAAGTGAGA AGTGATAAAA AAGAATTTAT CTGATTTTAT	1700
AGCGAAGCTT CGTTATCGTT CAAACCATTG GGTACCAGAT TCAAGACCAG	1750
AAGAACCAAG TCCACAACCG ACTCCAGAAC CTAGTCCAAG TCCGCAACCT	1800
GCACCAAAATC CTCAACCAGC TCCAAGCAAT CCAATTGATG AGAAATTGGT	1850
CAAGAAGCTT GTTCGAAAAA TAGGCGATGG TTATGTCCTT GAGGAGAAATG	1900
GAGTTTCTCG TTATATCCCA GCCAAGAATC TTTACGCAGA AACAGCAGCA	1950
GGCATTGATA GCAAACCTGGC CAAGCAGGAA AGTTTATCTC ATAAGCTAGG	2000
AGCTAAGAAA ACTGACCTCC CATCTAGTGA TCGAGAATTT TACAATAAGG	2050
CTTATGAATT ACTAGCAAGA ATTCACCAAG ATTTACTTGA TAATAAAGGT	2100
CGACAAGTTG ATTTTGAGGC TTTGGATAAC CTGTTGGAAC GACTCAAGGA	2150
TGTCTCAAGT GATAAAGTCA AGTTAGTGGT TGATATTCTT GCCTTCTTAG	2200
CTCCGATTCG TCATCCAGAA CGTTTAGGAA AACCAGATGC GCAAATTACC	2250
TACACTGATG ATGAGATTCA AGTAGCCAAG TTGGCAGGCA AGTACACAAC	2300
AGAAAGACGT TATATCTTTG ATCTCGTGA TATAACCAGT GATGAGGGGG	2350
ATGCCTATGT AACTCCACAT ATGACCCATA GCCACTGGAT TAAAAAGAT	2400

AGTTTGTCTG	AAGCTGAGAG	AGCGGCAGCC	CAGGCTTATG	CTAAAGAGAA	2450
AGGTTTGACC	CCTCCTTCGA	CAGACCATCA	GGATTTCAGGA	AATACTGAGG	2500
CAAAAGGAGC	AGAAGCTATC	TACAACCCGG	TGAAAGCAGC	TAAGAAGGTG	2550
CCACTTGATC	GTATGCCTTA	CAATCTTCAA	TATACTGTAG	AAGTCAAAAA	2600
CGGTAGTTTA	ATCATACCTC	ATTATGACCA	TTACCATAAC	ATCAAATTTG	2650
AGTGGTTTGA	CGAAGGCCTT	TATGAGGCAC	CTAAGGGGTA	TACTCTTGAG	2700
GATCTTTTGG	CGACTGTCAA	GTACTATGTC	GAACATCCAA	ACGAACGTCC	2750
GCATTCAGAT	AATGGTTTTG	GTAACGCTAG	CGACCATGTT	CAAAGAAACA	2800
AAAATGGTCA	AGCTGATACC	AATCAAACCG	AAAAACCAAG	CGAGGAGAAA	2850
CCTCAGACAG	AAAAACCTGA	GGAAGAAACC	CCTCGAGAAG	AGAAACCACA	2900
AAGCGAGAAA	CCAGAGTCTC	CAAAACCAAC	AGAGGAACCA	GAAGAAGAAT	2950
CACCGAGAGG	ATCAGAAGAA	CCTCAGGTCG	AGACTGAAAA	GGTTGAAGAA	3000
AAACTGAGAG	AGGCTGAAGA	TTTACTTGGA	AAAATCCAGG	ATCCAATTAT	3050
CAAGTCCAAT	GCCAAAGAGA	CTCTCACAGG	ATTAAAAAAT	AATTTACTAT	3100
TTGGCACCCA	GGACRACAAT	ACTATTATGG	CAGAAGCTGA	AAAACTATTG	3150
GCTTTATTAA	AGGAGAGTAA	G (76. számú szekvenciaazonosító)			3171

41. ábra

EAYWNGKQGS	RPSSSSSYNA	NPVQPRLEN	HNLTVTPTYH	QNQGENISL	50
LRELYAKPLS	ERHVESDGLI	FDPAQITSRT	ARGVAVPHGN	HYHFIPYEQM	100
SELEKRIARI	IPLRYRSNHM	VPDSRPEQPS	POSTPEPSPS	LQPAPNPQPA	150
PSNPIDEKLV	KEAVRKVGDG	YVFEENGVSF	YIPAKDLSAE	TAAGIDSKLA	200
KQESLSHKLK	AKKTDLPSSD	REFYNKAYDL	LARIHQDLID	NKGROVDPEV	250
LDNLLERLKD	VSSDKVKLVD	DILAFLAFIR	HPERLGKPNP	QITYTDDEIQ	300
VAKLAGKYTT	EDGYIFDPRD	ITSDEGDAYV	TPHMTSHHWI	KKDSLSEAER	350
AAQAYAKEK	GLTFPSTDHQ	DSGNTKAKGA	EAIYNRVKAA	KKVPLDRMPY	400
NLQYTVEVKN	GSLIIPHYDH	YHNIKFEWFD	EGLYEAPKGY	SLEDLLATVK	450
YYVEHPNERP	HSDNGFGNAS	DHV	(77. számú szekvenciaazonosító)		473

42. ábra

CAYALNQHRS	QENKDNVRVS	YVDGSSQSSQK	SENLTDPQVS	OKEGIGAEQI	50
VIKITDQGYV	TSHGDHYHYH	NGKVPYDALF	SEELLMKDPN	YQLKDADIYN	100
EVKGGYIIVK	DGKYVYVLKD	AAHADNVRTK	DEINRQKQEH	VKDNEKVNSN	150
VAVARSQGRY	TTNDGYVFN	ADIIEDTGNA	YIVPHGGHYH	YIPKSDLSAS	200
ELAAAKAHLA	GKNNMQPSQLS	YSSTASDNNT	OSVAKGSTSK	PANKSENLOS	250
LLKELYDPS	AQRYSESGL	VFDPAKIISR	TPNGVAIPHG	DHYHFIPYSK	300
LSALEEKIAR	MVPISGTGST	VSTNAKPNEV	VSSLGSLSSN	PSSLTTSKEL	350
SSASDGYTFN	PKDIVEETAT	AYIVRHGDHF	HYIPKSNQIG	QPTLPNNSLA	400
TPSPSLPINP	GTSHEKHEED	GYGFDANRII	AEDESGFVMS	HGDHNNHYFFK	450
KDLTEEQIKA	AQKHLEEVKT	SHNGLOSLES	HEQDYPGNK	EMKDLDDKIE	500
EKIAGIMKQY	GKRESIVVN	KEKNAIIPH	GDHMHADPID	ENKPVGIGHS	550
HSNYELPKPE	EGVAKKEGKX	VYTGEELTNV	VNLLKNSTFN	NQNFILANGQ	600
KRVSFSPFPE	LEKKLGINML	VKLITPDGKV	LEKVSQKVFG	EGVGNIANFE	650
LDQPYLPQOT	FKYTIASKDY	PEVSYDGTFT	VPTSLAYKMA	SQTIFYPFHA	700
GDTYLRVNPQ	FAVPKGTDAL	VRVDFPHGN	AYLENNYKVG	EIKLPIPKIN	750
QGTTRTAGNK	IPVTFMANAY	LDNQSTYIVE			760

(78. számú szekvenciaazonosító)

43. ábra

CAYELGLHQA	QTVKENNRVS	YIDGKQATOK	TENLTPEVS	KREGINAEQI	50
VIKITDQGYV	TSHGDHYHYH	NGKVPYDAII	SEELLMKDPN	YQLKDSIVN	100
EIKGGYVIKV	NGKYVYVLKD	AAHADNVRTK	EEINRQKQEH	SQHREGGTS	150
NDGAVAFARS	QGRYTTDDGY	IFNASDIID	TGDYIVPHG	DHYHYIPKNE	200
LSASELAAAE	AFLSGRENLS	NLRTYRRQNS	DNTPRTNWVP	SVSNPGTTNT	250
NTSNNSENTNS	QASQSNDDIS	LLKQLYKLFL	SQNHVESDGL	IFDPAQITSR	300
TARGVAVPHQ	NHYHFIPYEQ	MSELEKRIAR	IIPLYRSNH	WVPDSRPEEP	350
SPQPTPEPSP	SPQAPNPQP	APSNPIDKL	VKEAVRKVD	GYVFEENGVS	400
RYIPAKNLSA	ETAAGIDSKL	AKQESLSHL	CAKKTDLPS	DREFYNKAYD	450
LLARIHQDLL	DNKGRQVDFE	ALDNLLERLK	DVSSDKVKLV	DDILAFLAPI	500
RHPERLGKPN	AQITYTDEI	QVAKLACKYT	TEDGYIFDPR	DITSDEGDAY	550
VTPHMTSHHW	IKKDSLSEAE	RAAAQAYAKE	KGLTPPSTDH	QDSGNTEAKG	600
AEAIYNRVKA	AKKVPLDRMP	YNLOYTVEVK	NGSLIIPHYD	HYHNIKFEWF	650
DEGLYEAPKG	YTLEDLLATV	KYYVEHPNER	PHSDNGFGNA		690

(79. számú szekvenciaazonosító)

44. ábra

GTGAAGAAAA	CATATGGTTA	TATCGGCTCA	GTTGCTGCCA	TTTTACTAGC	TACTCATATT	60
GGAAGTTACC	AACCTGGTAA	GCATCATATG	GGTCTAGCAA	CAAAGGACAA	TCAGATTGCC	120
TATATTGATG	ACAGCAAAGG	TAAGGC AAAA	GCCCCATAAA	CAAACAAAAC	GATGGATCAA	180
ATCAGTGCTG	AAGAAGGCAT	CTCTGCTGAA	CAGATCGTAG	TCAAAATTAC	TGACCAAGGC	240
TATGTGACCT	CACACGGTGA	CCATTATCAT	TTTTACAATG	GGAAAGTTCC	TTATGATGCG	300
ATTATTAGTG	AAGAGTTGTT	GATGACGGAT	CCTAATTACC	GTTTTAAACA	ATCAGACGTT	360
ATCAATGAAA	TCTTAGACGG	TTACGTTATT	AAAGTCAATG	GCAACTATTA	TGTTTACCTC	420
AAGCCAGGTA	GTAAGCGCAA	AAACATTGGA	ACCAACAAC	AAATTGCTGA	GCAAGTAGCC	480
AAAGGAAC TA	AAGAAGCTAA	AGAAAAAGGT	TTAGCTCAAG	TGGCCCATCT	CAGTAAAGAA	540
GAAGTTGCGG	CAGTCAATGA	AGCAAAAAGA	CAAGGACGCT	ATACTACAGA	CGATGGCTAT	600
ATTTTATAGT	CGACAGATAT	CATTGATGAT	TTAGGAGATG	CTTATTTAGT	ACCTCATGGT	660
AATCACTATC	ATTATATTCC	TAAAAAGGAT	TTGTCTCCAA	GTGAGCTAGC	TGCTGCACAA	720
GCCTACTGGA	GTCAAAAACA	AGGTGAGGAT	GCTAGACCGT	CTGATTACCG	CCCCACACCA	780
GCCCCAGGTC	GTAGGAAAGC	CCCAATTCCCT	GATGTGACCG	CTAACCCTGG	ACAAGGTCAT	840
CAGCCAGATA	ACGGTGGCTA	TCATCCAGCG	CCTCCTAGGC	CAAAATGATGC	GTCAAAAAC	900
AAACACCAAA	GAGATGAGTT	TAAAGGAAAA	ACCTTTAAGG	AACTTTTAGA	TCAACTACAC	960
CGTCTTGATT	TGAAATACCG	TCATGTGGAA	GAAGATGGGT	TGATTTTGA	ACCGACTCAA	1020
GTGATCAAAT	CRAACGCTTT	TGGGTATGTG	GTGCTCATG	GAGATCATT	TCATATTATC	1080
CCAAGAAGTC	AGTTATCACC	TCTTGAAATG	GAATTAGCAG	ATCGATACTT	AGCTGGCCAA	1140
ACTGAGGACA	ATGACTCAGG	TTGAGAGCAC	TCAAAACCAT	CAGATAAAGA	AGTGACACAT	1200
ACCTTTCTTG	GTCAATCGCAT	CAAAAGCTTAC	GGAAAAGGCT	TAGATGGTAA	ACCATATGAT	1260
ACGAGTGATG	CTTATGTTTT	TAGTAAAGAA	TCCATTCAAT	CAGTGGATAA	ATCAGGAGTT	1320
ACAGCTAAAC	ACGGAGATCA	TTTCCACTAT	ATAGGATTTG	GAGAACTTGA	ACAATATGAG	1380
TTGGATGAGG	TGGCTAAGTG	GGTGAAAGCA	AAAGGTCAAG	CTGATGAGCT	TGCTGCTGCT	1440
TTGGATCAGG	AACAAGGCAA	AGAAAAACCA	CTCTTTGACA	CTAAAAAGT	GAGTCGCAAA	1500
GTAACAAAAG	ATGGTAAAGT	GGGCTATATG	ATGCCAAAAG	ATGGTAAGGA	CTATTTCTAT	1560
GCTCGTGATC	AACCTGATTT	GACTCAGATT	GCCTTTGCCG	AACAAGAACT	AATGCTTAAA	1620
GATAAGAAGC	ATTACCGTTA	TGACATTGTT	GACACAGGTA	TTGAGCCACG	ACTTGCTGTA	1680
GATGTGTCAA	GTCTGCCGAT	GCATGCTGGT	AATGCTACTT	ACGATACTGG	AAGTTCTGTT	1740
GTTATCCAC	ATATTGATCA	TATCCATGTC	GTTCCGTATT	CATGGTTGAC	GCGCGATCAG	1800
ATTGCAACAG	TCAAGTATGT	GATGCAACAC	CCCGAAGTTC	GTCCGGATGT	ATGGTCTAAG	1860
CCAGGGCATG	AAGAGTCAGG	TTGGGTCAAT	CCAAATGTTA	CGCCTCTTGA	TAAACGTGCT	1920
GGTATGCCAA	ACTGGCAAAT	TATCCATTCT	GCTGAAGAAG	TTCAAAAAGC	CCTAGCAGAA	1980
GGTCGTTTTG	CAACACCAGA	CGGCTATATT	TTGATCCAC	GAGATGTTTT	GGCCAAAGAA	2040
ACTTTTGAT	GGAAAGATGG	CTCCTTTAGC	ATCCCAAGAG	CAGATGGCAG	TTCAITGAGA	2100
ACCATTAATA	AATCTGATCT	ATCCCAAGCT	GAGTGGCAAC	AAGCTCAAGA	GTTATTGGCA	2160
AAGAAAAATA	CTGGTGATGC	TACTGATACG	GATAAACCCA	AAGAAAAGCA	ACAGGCAGAT	2220
AAGAGCAATG	AAAACCAACA	GCCAAGTGAA	GCCAGTAAAG	AAGAAAAGA	ATCAGATGAC	2280
TTIATAGACA	GTTTACCAGA	CTATGGTCTA	GATAGAGCAA	CCCTAGAAGA	TCATATCAAT	2340
CAATTAGCAC	AAAAAGCTAA	TATCGATCCT	AGTATCTCA	TTTCCAACC	AGAAGGTGTC	2400
CAATTTTATA	ATAAAAATGG	TGAATTGGTA	ACTTATGATA	TCAAGACACT	TCAACAAATA	2460
AACCTTTAA	(80. számú szekvenciaazonosító)					2469

VKKTYGYIGS	VAAILLATHI	GSYQLGKHHM	GLATKDNQIA	YIDDSKGGKAK	50
APKTNKTMDO	ISAEEGISAE	QIVVKITDQG	YVTSHGDDHYH	FYNGKVPYDA	100
IISEELLMTD	PNYRFPQSDV	INEILDGYVI	KVNGNYVYVL	KPGSKRKNIIR	150
TKQQIAEQVA	KGTKEAKEKG	LAQVAHLSKE	EVAAVNEAKR	QGRYTTDDGY	200
IPSPTDIIDD	LGDAYLVPHG	NHYHYIPKKD	LSPSELAAAQ	AYWSQKQGRG	250
ARPSDYRPTP	APGRRKAPIP	DVTPNPGQGH	QPDNGGYHPA	PFRPNDAQSN	300
KHORDEFKOK	TFKELLDDQLH	RLDLKYRHVE	EDGLIFEPTQ	VIKSNAGFYV	350
VPHGDHYHII	PRSQLSPLEM	ELADRYLAGQ	TEDNDGSEH	SKPSDKEVTH	400
TFLGHRIKAY	GKGLDGKPYD	TSDAYVFSKE	SIHSVDKSGV	TAKHGDHFHY	450
IGFGELEQYE	LDEVANWVKA	KQADELAAA	LDQEQGKEKP	LFDTKKVSXK	500
VTKDGKVGYM	MPKDGKDYFY	ARDQLDLTQI	AFAEQELMLK	DKKHRYDIV	550
DTGIEPRLAV	DVSSLPMHAG	NATYDTGSSF	VIPHIDHIHV	VPYSLTRDQ	600
IATVKYVMQH	PEVRPDVWSK	PGHEESGSEVI	PNVTPLDKRA	GMPNWQIIHS	650
AEVOKALAE	GRFATPDGYI	FDPRDVLAK	TFVWKDGSFS	IPRADGSSLR	700
TINKSDLQA	EWQQAQELLA	KKNTGDATDT	DKPKEKQAD	KSNENQOPSE	750
ASKEEKESDD	FIDSLPDYGL	DRATLEDHIN	QLAOKANIDP	KYLIFQPEGV	800
QFYNGKNGELV	TYDIKTLOQI	NPP	(81. számú szekvenciaazonosító)		823

46. ábra

PCT/CA99/01218

GTGAAGAAAA	CATATGGTTA	TATCGGCTCA	GTTGCTGCCA	TTTTACTAGC	TACTCATATT	60
GGAGGTTACC	AACCTGGTAA	GCATCATATG	GOTCTAGCAA	CAAAGGACAA	TCAGATTGCC	120
TATATTGATG	ATAGCAAAGG	TAAGGCCAAA	GCCCCTAAAA	CAAACAAAAC	GATGGATCAA	180
ATCAGTGCTG	AAGAAGGCAT	CTCTGCTGAA	CAGATCGTAG	TCAAAATTAC	TGACCAAGGT	240
TATGTGACCT	CACACGGTGA	CCATTATCAT	TTTTACAATG	GGAAAGTTCC	TTATGATGCG	300
ATTATTAGTG	AAGAGTTGTT	GATGACGGAT	CCTAATTACC	ATTTTAAACA	ATCAGACGTT	360
ATCAATGAAA	TCTTAGACGG	TTACGTTATT	AAAGTCAATG	GCAACTATTA	TGTTTACCTC	420
AAGCCAGGTA	GTAAGCGCAA	AAACATTGGA	ACCAAACAAC	AAATTGCTGA	OCAAGTAGCC	480
AAAGGAACCT	AAGAAGCTAA	AGAAAAAGGT	TTAGCTCAAG	TGGCCCCATCT	CAGTAAAGAA	540
GAAGTTGCGG	CAGTCAATGA	AGCAAAAAGA	CAAGGACGCT	ATACTACAGA	CGATGGCTAT	600
ATTTTTAGTC	CGACAGATAT	CATTGATGAT	TTAGGAGACG	CTTATTTAGT	ACCTCATGGT	660
AATCACTATC	ATTATATTCC	TAAAAAAGAT	TTGTCTCCAA	GTGAGCTAGC	TGCTGCACAA	720
GCTTACTGGA	GTCAAAAACA	AGGTCGAGGT	GCTAGACCGT	CTGATTACCG	CCCGACACCA	780
GCCCCAGGTC	GTAGGAAAGC	TCCAATTCCY	GATGTGACGC	CTAACCCCTGG	ACAAGGTCAT	840
CAGCCAGATA	ACGGTGGCTA	TCATCCAGCG	CCTCCTAGGC	CAAATGATGC	GTCAACAAAC	900
AAACACCCAA	GAGATGAGTT	TAAAGGAAAA	ACCTTTAAGG	AACCTTTAGA	TCAACTACAC	960
CGTCTTGATT	TGAAATACCG	TCATGTGGAA	GAAGATGGGT	TGATTTTTGA	ACCGACTCAA	1020
GTGATCAAAT	CAAACGCTTT	TGGGTATGTG	GTGCCTCATG	GAGATCATTA	TCATATTATC	1080
CCAAGAAGTC	AGTTATCACC	TCTTGAAATG	GAATTAGCAG	ATCGATACTT	AGCCGGTCAA	1140
ACTGAGGACA	ATGATTACAG	TTCAGATCAC	TCAAAACCAT	CAGATAAAGA	AGTGACACAT	1200
ACCTTTCTTG	GTCTATCGCAT	CAAAGCTTAC	GGAAAAGGCT	TAGATGGTAA	ACCATATGAT	1260
ACGAGTGATG	CTTATGTTTT	TAGTAAAGAA	TCCATTTCATT	CAGTGGATAA	ATCAGGAGTT	1320
ACAGCTAAAC	ACGGAGATCA	TTCCACTAT	ATAGGATTTG	GAGAACTTGA	ACAATATGAG	1380
TGGGATGAGG	TGCTAACTG	GOTGAAAGCA	AAAGGTCAAG	CTGATGAGCT	TGCTGCTGCT	1440
TTGGATCAGG	AACAAGGCCA	AGAAAAACCA	CTCTTTGACA	CTAAAAAAGT	GAGTCGCAAA	1500
GTAACAAAAG	ATGGTAAAGT	GGGCTATATT	ATGCCAAAAG	ATGGCAAGGA	CTATTTCTAT	1560
GCTCGTGATC	AACCTGATTT	GACTCAGATT	GCCTTTGCCG	AACAAGAACT	AATGCTTAAA	1620
GATAAGAACC	ATTACCGTTA	TGACATTGTT	GACACAGGTA	TTGAGCCACG	ACTTGCTGTA	1680
GATGTGTCAA	GTCTGCCGAT	GCATGCTGGT	AATGCTACTT	ACGATACTGG	AAGTTGCTTT	1740
GTTATCCCTC	ATATTGATCA	TATCCATGTC	GTTCCGTATT	CATGGTTGAC	GCGCGATCAG	1800
ATTGCAACAA	TCAAGTATGT	GATGCAACAC	CCCGAAGTTC	GTCCAGATGT	ATGGTCTAAG	1860
CCAGGGCATG	AAGAGTCAGG	TTCCGGTCATT	CCAAATGTTA	CGCCTCTTGA	TAAACGTGCT	1920
GGTATGCCAA	ATTGGCRAAT	CATCCATTCT	GCTGAAGAGG	TTCAAAAAGC	CCTAGCAGAA	1980
GGTCGTTTTG	CAACACCAGA	CGGCTATATT	TTCCGATCCAC	GAGATGTTTT	GCCCAAAGAA	2040
ACTTTTGTAT	GGAAAGATGG	CTCCTTTAGC	ATCCCAAGAG	CAGATGGCAG	TTCAATTGAGA	2100
ACCATTAATA	AATCTGATCT	ATCCCAAGCT	GAGTGGCAAC	AAGCTCAAGA	GTTATTGGCA	2160
AAGAAAAACG	CTGGTGATGC	TACTGATACG	GATAAACCCA	AAGAAAAAGCA	ACAGGCAGAT	2220
AAGAGCAATG	AAAACCAACA	GCCAAGTGAA	GCCAGTAAAG	AAGAAGAAAA	AGAATCAGAT	2280
GACTTTATAG	ACAGTTTACC	AGACTATGGT	CTAGATAGAG	CAACCCTAGA	AGATCATATC	2340
AATCAATTAG	CACAAAAAGC	TAATATCGAT	CCTAAGTATC	TCATTTTCCA	ACCAGAAGGT	2400
GTCCAATTTT	ATAATAAAAA	TGGTGAATTA	GTAACCTTATG	ATATCAAGAC	GCTTCAACAA	2460
ATAAACCCCTT	AA	(82. számú szekvenciaazonosító)				2472

47. ábra

VKKTYGYIGS	VAAILLATHI	GSYQLGKHHM	GLATKDNQIA	YIDDSKQKAK	50
APKTNKTMDQ	ISAEEGISAE	QIVVKITDQG	YVTSBGDHYH	FYNGKVPYDA	100
IISEELLMTD	PNYHFKQSDV	INEILDGYVI	KVNGNYVYVL	KPGSKRKNIR	150
TKQOIAEQVA	KOTKEAKEKG	LAQVAHLSKE	EVAAVNEAKR	QGRYTTDDGY	200
IFSPDTIIDD	LGCAYLVPHG	NHYHYIPKKD	LSPSELAAAG	AYWSQKQGRG	250
ARPSDYRPTP	APGRRKAPIP	DVTNPNPGQH	QPDNGGYHPA	PPRPNDASQN	300
KHQRDEFKQK	TFKELLDQLH	RLDLKYRHVE	EDGLIFEPTQ	VIKSNAFGYV	350
VPHGDHYHII	PRSQLSPLEM	ELADRYLAGQ	TEDNDSGSDH	SKPSDKEVTH	400
TFLGHRIKAY	GKGLDGKPYD	TSDAYVFSKE	SIHSVDKSGV	TAKHGDRFHY	450
IGFGELEQYE	LDEVANWVKA	KGOADELAAA	LDQEQGKEKP	LFDTKKVSrk	500
VTKDGKVGVI	MPKDGKDYFY	ARDQLDLTQI	AFAEQELMLK	DKNHYRYDIV	550
DTGIEPRLAV	DVSSLPMHAG	NATYDTGSSF	VIPHIDHIHV	VPYSLWTRDQ	600
IATIKYVMQH	PEVRPDVWSK	PGHEESGSKI	PNVTPLDKRA	GMPNWQIHS	650
AEVQKALAE	GRFATPDGYI	FDPRDLAKE	TFVWKDGSFS	IPRADGSSLR	700
TINKSPLSQA	EWQQAQELLA	KKNAGDATDT	DKPKCKQCAD	KSNENQOPSE	750
ASKEEEKESD	DFIDSLPDYG	LDRATLEDHI	NQLAQKANID	PKYLIFQPEG	800
VQFYNGKQEL	VTYDIXTLQQ	INPF	(83. számú szekvenciaazonosító)	824	

48. ábra