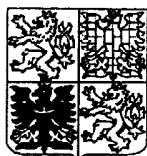


PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

288 722

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 1996 - 1210

(22) Přihlášeno: 08.05.1992

(30) Právo přednosti:
08.05.1991 US 1991/697326

(40) Zveřejněno: 14.08.1996
(Věstník č. 8/1996)

(47) Uděleno: 21.06.2001

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 15.08.2001
(Věstník č. 8/2001)

(86) PCT číslo: PCT/US92/04036

(87) PCT číslo zveřejnění: WO 92/19743

(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. Cl.⁷:

C 12 N 15/51
C 12 Q 1/68
C 12 N 15/40
C 12 Q 1/70
A 61 K 39/29
C 07 K 14/10
G 01 N 33/576

(73) Majitel patentu:

CHIRON CORPORATION, Emeryville, CA, US;

(72) Původce vynálezu:

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

(74) Zástupce:

Švorčík Otakar JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název vynálezu:

**Nukleová kyselina, kompozice s jejím obsahem,
způsob tvorby hybridizačního produktu a
způsob detekce genotypů HCV**

(57) Anotace:

Nukleové kyseliny, které mají terapeutické a diagnostické využití, týkající se HCV, kompozice na jejich bázi, způsoby tvorby hybridizačních produktů s těmito kyselinami a způsoby detekce infekce virové hepatitidy C (HCV), dříve označované jako non A non B krví přenosná virová hepatitida (NANBV).

CZ 288722 B6

Nukleová kyselina, kompozice s jejím obsahem, způsob tvorby hybridizačního produktu a způsob detekce genotypů HCV

5 Oblast techniky

Vynález se týká nukleové kyseliny, která má terapeutické a diagnostické použití týkající se HCV, kompozic na její bázi, způsobu tvorby hybridizačního produktu a způsobů detekce infekce virové hepatitidy C (HCV), dříve označované jako non A non B krví přenosná virová hepatitida (NANBV). Přesněji se vynález týká využití vlastností kompozic a metod pro detekci HCV a pro vývoj vakcín pro profylaktickou léčbu infekcí HCV a vývoj protilátkových produktů pro navození pasivní imunity vůči HCV.

15 Dosavadní stav techniky

Prototypový izolát HCV byl charakterizován v EPO publikaci č. 318216. Používaný výraz „HCV“ zde zahrnuje nové izoláty, stejného virového druhu.

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

25 Požadavky pro senzitivitu, specifické metody pro screening a identifikaci nosičů HCV a HCV kontaminované krve nebo krevních produktů jsou podstatné. Posttransfúzní hepatitida (PTH) se vyskytuje u přibližně 10 % transformovaných pacientů a HCV se počítá více než 90 % těchto případů. Nemoc často progreduje do chronického jaterního poškození (25 až 55 %).

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

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

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

50 HCV genom je obsažen v jednom pozitivním řetězci RNA. HCV genom má pokračování, translaci obsahující čtecí rámeček (ORF), který kóduje polyprotein o asi 3000 aminokyselinách. V ORF se strukturální protein(y) zdají být kódovány v přibližně první čtvrtině N-koncové oblasti, s převahou polyproteinů, odpovědných za nestrukturální proteiny.

55

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

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

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

- 15 Termín „nepřirozeně se vyskytující nukleová kyselina“ označuje část genomové nukleové kyseliny, cDNA, semisyntetickou nukleovou kyselinu nebo nukleovou kyselinu syntetického původu, která v důsledku svého původu nebo zpracování: 1) není spojena s celou nukleovou kyselinou, se kterou je spojena v přírodě, 2) je navázána na nukleovou kyselinu nebo jiné chemické agens odlišné od toho, na které je vázána v přírodě, nebo 3) v přírodě se nevyskytuje.

- 20 Podobný termín „nepřirozeně se vyskytující peptid“ označuje část velkého, v přírodě se nevyskytujícího peptidu nebo proteinu, nebo semisyntetického nebo syntetického peptidu, která díky svému původu nebo zpracování: 1) není spojena s celým peptidem se kterým je spojena v přírodě, 2) je navázána na peptid, funkční skupinu nebo chemické agens, jiné, než na které je navázán v přírodě, nebo 3) v přírodě se nevyskytuje.

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

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

- 45 Výraz „značení“ označuje molekulovou skupinu schopnou detekce, která zahrnuje, ale není tím omezena, radioaktivní izotopy, enzymy, luminiscenční činidla, srážecí činidla a barviva.

- Výraz „nosič“ zahrnuje obvyklé nosiče jako jsou filtry a membrány, jakož i znovu získatelné nosiče, které mohou být rozptýleny v reakčním prostředí a lze je z něho odstranit imobilizací, filtrací, dělením vrstev a podobně. Výraz „nosné prostředky“ označuje nosiče schopné spojení
50 s nukleovými kyselinami, peptidy nebo protilátkami prostřednictvím vazebných partnerů nebo kovalentními nebo nekovalentními vazbami.

- Bylo identifikováno mnoho HCV kmenů a izolátů. Při srovnání se sekvencí originálního izolátu, získaného z USA („HCV–1“, viz Q.L. Choo a spol. (1989) Science 244:359–362, Q.L. Choo a spol. (1990) Brit. Med. Bull. 46:423–441, Q.L. Choo a spol., Proc. Natl. Acad. Sci. 88:2451–
55

2455 (1991) a EP-patentová publikace č. 318216 citovaný výše) bylo zjištěno, že japonský izolát („HCV J1“) se významně lišil ve dvou nukleotidových a poly-peptidových sekvencích uvnitř oblasti NS3 a NS4. Tento závěr byl dále rozšířen na NS5 a obalové (E 1/S a E2/NS1) oblasti (viz K. Takeuchi a spol., J. Gen. Virol. (1990) 71:302 7–3022, Y. Kubo, Nucl. Acids. Res. (1989) 17:10367– a k. Takeuchi a spol., Gene (1990) 91:287–291). První skupina izolátů, originálně identifikována v USA, je nazvána „genotyp I“ podle uvedeného vysvětlení a pozdější skupiny izolátů, prvně identifikovaná v Japonsku, je nazvána „genotyp II“.

10 Podstata vynálezu

Předložený vynález poskytuje nukleovou kyselinu, mající terapeutické a diagnostické využití, týkající se HCV, obsahující nepřírozně se vyskytující non-HCV-1 nukleotidovou sekvenci alespoň osmi po sobě následujících nukleotidů z oblasti jádra, která je vybrána z nukleotidových sekvencí SEQ ID čísla 53 až 66.

Výhodně je nukleová kyselina podle vynálezu taková, že non-HCV-1 nukleotidové sekvence odpovídají jednomu nebo více genotypům HCV.

20 Výhodně je nukleová kyselina podle vynálezu taková, ve které uvedená non-HCV-1 nukleotidová sekvence představuje sekvenci prvního genotypu a je vybrána z nukleotidových sekvencí SEQ ID čísla 53 až 57.

Nukleová kyselina podle vynálezu výhodně obsahuje detegovatelné značení.

25 Nukleová kyselina podle vynálezu je dále výhodně taková, ve které uvedená non-HCV-1 nukleotidová sekvence je fixována k pevné fázi.

30 Dále je předmětem vynálezu kompozice pro terapeutické a diagnostické použití, která obsahuje nukleovou kyselinu, obsahující nepřírozně se vyskytující non-HCV-1 nukleotidovou sekvenci alespoň osmi po sobě následujících nukleotidů z oblasti jádra, která je vybrána z nukleotidových sekvencí SEQ ID čísla 53 až 66.

35 Dále je předmětem vynálezu použití nukleové kyseliny podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3 jako priméru pro DNA syntézu.

40 Dále je předmětem vynálezu způsob tvorby hybridizačního produktu s HCV nukleotidovou sekvencí, *in vitro*, při kterém se provádějí následující stupně: (a) za podmínek, kdy může být hybridizace využita, se uvede do kontaktu nepřírozně se vyskytující nukleová kyselina se vzorkem, o kterém se předpokládá, že obsahuje HCV nukleotidovou sekvenci, (b) vytvoří se hybridizační podmínky pro tvorbu hybridizačního produktu za přítomnosti HCV nukleotidové sekvence a (c) detekuje se uvedený hybridizační produkt, přičemž uvedenou nepřírozně se vyskytující nukleovou kyselinou je nukleová kyselina, obsahující nepřírozně se vyskytující non-HCV-1 nukleotidovou sekvenci alespoň osmi po sobě následujících nukleotidů z oblasti jádra, která je vybrána z nukleotidových sekvencí SEQ ID čísla 53 až 66.

50 Předmětem vynálezu je také i způsob detekce jednoho nebo více genotypů HCV, *in vitro*, při kterém se provádějí následující stupně: (a) za podmínek, kdy může hybridizace být využita, ale uvede do kontaktu nepřírozně se vyskytující nukleová kyselina se vzorkem, o kterém se předpokládá, že obsahuje HCV nukleotidovou sekvenci, pro kterou se má

55 stanovit genotyp, (b) vytvoří se hybridizační podmínky pro tvorbu hybridizačního produktu za přítomnosti HCV nukleotidové sekvence a (c) detekuje se uvedený hybridizační produkt, který je indikativní pro přítomnost alespoň jednoho stanovovaného genotypu HCV, přičemž uvedenou nepřírozně se vyskytující nukleovou kyselinou je nukleová kyselina, obsahující nepřírozně se

vyskytující nukleovou kyselinou je nukleová kyselina, obsahující nepřírozně se vyskytující non-HCV-1 nukleotidovou sekvenci alespoň osmi po sobě následujících nukleotidů z oblasti jádra, která je vybrána z nukleotidových sekvencí SEQ ID čísla 53 až 66.

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

10

Kompozice podle předkládaného vynálezu tvoří hybridizační produkty s nukleovou kyselinou, odpovídající různým genotypům HCV:

15

HCV má nejméně pět genotypů, které budou v této přihlášce označeny GI–GV. První genotyp, GI, je doložen příkladem sekvencí, označených 1–6, 23–25, 33–38 a 52–57. Druhý genotyp, GII, je doložen příkladem sekvencí, označených 7–12, 26–28, 39–45 a 58–64. Třetí genotyp GIII je doložen příkladem sekvencí označených 13–17, 32, 46–47 a 65–66. Čtvrtý genotyp GIV, je doložen příkladem sekvencí označených 20–22 a 29–31 a 48–49. Pátý genotyp, GV, je doložen příkladem sekvencí, označených 18, 19, 50 a 51.

20

Možným provedením vynálezu je nukleová kyselina, obsahující sekvenci, která odpovídá jedné nebo více sekvencím, jejichž příkladem je genotyp HCV, nebo kompozice na její bázi.

25

Tvorba hybridizačního produktu má použití pro detekci přítomnosti jednoho nebo více genotypů HCV. Vznik tohoto hybridizačního produktu se zjišťuje oddělením tohoto hybridizačního od značené, nepřírozně se vyskytující nukleové kyseliny, která nevytvořila hybridizační produkt.

30

Tvorba hybridizačního produktu má využití jako prostředek pro separaci jednoho nebo více genotypů HCV nukleové kyseliny od jiných složek, které mohou být potenciálně přítomny. Pro takové aplikace je výhodné spojit nepřírozně se vyskytující nukleovou kyselinu s nosičem, aby se výsledný hybridizační produkt mohl oddělit.

35

Při „sendvičových testech“ na nukleové kyseliny se pracuje s jednou nukleovou kyselinou, spojenou se značením, a s druhou nukleovou kyselinou, spojenou s nosičem. Konkrétní možné provedení tohoto testu podle vynálezu využívá dvou nukleových kyselin, které mají obě sekvence, odpovídající non-HCV-1 HCV nukleové kyselině. Alespoň jedna z těchto nukleových kyselin je při tom schopna se spojit se značením a druhá je schopna se spojit s nosičem. Pro separaci hybridizačních produktů, které obsahují nějakou HCV nukleovou kyselinu a zmíněnou první nepřírozně se vyskytující nukleovou kyselinu, obsahující non-HCV-1-sequenci, se pak používá druhá nepřírozně se vyskytující nukleová kyselina, která je spojena s nosičem.

40

Při detekci podle vynálezu je nepřírozně se vyskytující nukleová kyselina podle vynálezu schopna vytvářet hybridizační produkt s nukleovou kyselinou jednoho nebo více genotypů HCV. První genotyp, GI, je doložen příkladem sekvencí, označených 1–6, 23–25, 33–38 a 52–57. Druhý genotyp, GII, je doložen příkladem sekvencí, označených 7–12, 26–28, 39–45 a 58–64. Třetí genotyp GIII je doložen příkladem sekvencí označených 13–17, 32, 46–47 a 65–66. Čtvrtý genotyp GIV, je doložen příkladem sekvencí označených 20–22 a 29–31 a 48–49. Pátý genotyp, GV, je doložen příkladem sekvencí, označených 18, 19, 50 a 51.

50

Hybridizační produkt HCV nukleové kyseliny s nepřírozně se vyskytující nukleovou kyselinou, mající non-HCV-1 sekvenci, odpovídající sekvencím v HCV genomu, je využitelný pro první reakci v syntéze nukleových kyselin.

Hybridizační produkt HCV nukleové kyseliny s nepřírozně se vyskytující nukleovou kyselinou, mající sekvenci, odpovídající určitému genotypu HCV, je využitelný pro první reakci v syntéze nukleové kyseliny tohoto genotypu.

- 5 Syntéza nukleové kyseliny může také umožňovat klonování nukleové kyseliny do expresních vektorů, které syntetizují virové proteiny.

Předkládané metody mají i použití opačném smyslu (dále „anti-sense“), pro zabránění transkripce nebo translace virové nukleové kyseliny. Tvorba hybridizačního produktu nepřírozně se vyskytující nukleové kyseliny, která má sekvence, které odpovídají určitému genotypu HCV genomové sekvence, s HCV nukleovou kyselinou, může blokovat translaci nebo transkripci takového genotypu. Terapeutické prostředky a kompozice se mohou připravit tak, aby zahrnovaly všech pět genotypů.

- 15 Přírozně se nevyskytující peptidy podle vynálezu jsou užitečné jako účinné složky vakcín. Informace o sekvenci, dodaná vynálezem, umožňuje přípravu vakcín, které účinkují pro všechny genotypy HCV. Řízení vakcín proti určitému typu umožňuje preventivní podávání s cílem maximalizovat ochrannou účinnost prostředků, se kterými se počítá. Řízení vakcín proti více než jednomu genotypu umožňuje větší rozsah její účinnosti.

20 Peptidové kompozice jsou také použitelné pro přípravu specifických protilátek proti HCV proteinům. Podle jednoho z možných provedení kompozice podle předloženého vynálezu obsahuje protilátku proti peptidům, odpovídajícím non-HCV-1 sekvenci HCV genomu.

- 25 Protilátky proti peptidům, které reflektují určitý genotyp, jsou také využitelné pro detekci těchto genotypů HCV a jako léčiva.

Protilátka proti peptidu, odpovídající určité nukleové kyselině, může být sekvence určitého genotypu. Příklady těchto genotypů jsou uvedeny podle čísel sekvencí. První genotyp, GI, je doložen příkladem sekvencí, označených 1–6, 23–25, 33–38 a 52–57. Druhý genotyp, GII, je doložen příkladem sekvencí, označených 7–12, 26–28, 39–45 a 58–64. Třetí genotyp GIII je doložen příkladem sekvencí označených 13–17, 32, 46–47 a 65–66. Čtvrtý genotyp GIV, je doložen příkladem sekvencí označených 20–22 a 29–31 a 48–59. Pátý genotyp, GV, je doložen příkladem sekvencí, označených 18, 19, 50 a 51.

35 Odborníkům v oboru bude zřejmé, že kompozice podle vynálezu mohou být baleny s instrukcemi pro použití ve formě souprav pro hybridizaci nukleových kyselin nebo pro imunochemické reakce.

- 40 Vynález je dále popsán v následujících obrázcích, které znázorňují sekvence, ilustrující genotypy HCV. Sekvence jsou číslovány 1–145, přičemž číslování odpovídá přiloženému „Seznamu sekvencí“. Sekvence 146 a 147 umožňují posoudit testování shodnosti číslování a shodnosti sekvencí se „Seznamem sekvencí“.

45

Popis obrázků na připojených výkresech

Obr. 1 představuje schematicky uspořádání genů HCV.

- 50 Obr. 2 představuje sekvenci nukleových kyselin, číslované 1–22, které jsou získány z NS5 regionu HCV virového genomu,

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

55

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

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

Seznam sekvencí zahrnuje sekvence číslované 1–147.

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

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

cDNA knihovny jsou odvozeny ze sekvencí nukleové kyseliny přítomné v plazmě HCV-infikovaných šimpanzů. Vytvoření těchto knihoven, konstrukce jedné z nich, „c“ knihovna (ATCC č. 40394), je popsána v PCT pub.4. WO90/14436. Sekvence knihovny relativní k předkládanému vynálezu jsou zde uvedeny pod sekvencemi číslo 1, 23, 33 a 52.

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

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

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

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

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

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

První skupina obalového 1 genotypu (GI) je exemplifikována sekvencemi ze sekvencí číslovaných 23–52. Druhý obalový 1 genotypový (GII) region je exemplifikován sekvencemi ze

sekvencí označených 26–28. Třetí obalový 1 genotyp (GIII) je doložen příkladem sekvencí ze sekvencí označených 32. Čtvrtý obalový 1 genotyp (GIV) je doložen příklady sekvencí ze sekvencí označených 29–31.

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

10

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

15

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

20

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

25

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

30

Nukleové kyseliny izolované nebo syntetizované v souladu se sekvencemi danými v sekvencích 1–66, jsou vhodné jako primery, záchytné ligandy a „anti-sense“ agens. Jako proby, primery, záchytné ligandy nebo anti-sense agens, bude nukleová kyselina normálně zahrnovat přibližně osm nebo více nukleotidů pro specifiku i pro schopnost formace stabilních hybridizačních produktů.

35

Sondy (proby)

40

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

45

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

50

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

50

Záchytné ligandy

Pro použití jako záchytný ligand mohou nukleové kyseliny vybrané způsobem popsaným výše u sond, snadno asociovat s nosičem. Způsob, kterým je nukleová kyselina asociována s nosiči je

dobře znám. Nukleová kyselina mající sekvenci, odpovídající sekvenci ze sekvencí označených 1–66, je využitelná k separaci virové nukleové kyseliny jednoho genotypu z nukleové kyseliny HCV různých genotypů. Nukleová kyselina izolovaná nebo syntetizovaná v souladu se sekvencemi ze sekvencí, označených 1–66, použitá v kombinacích, má schopnost vychytat
5 v podstatě všechnu nukleovou kyselinu všech HCV genotypů.

Primery

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

Kopie mohou být použity v diagnostických zkouškách detekce HCV viru. Kopie mohou být také zabudovány do vektorů pro klonování a expresi pro získání polypeptidů, odpovídajících nukleové kyselině syntetizované pomocí PCR, jako bude dále podrobněji popsáno.
20

Anti-sense

Nukleová kyselina izolovaná nebo syntetizovaná v souladu se sekvencemi, které jsou zde popsány, má využitelnost jako „anti-sense“-geny pro prevenci exprese HCV.
25

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

Syntéza peptidů

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

Techniky molekulového klonování jsou popsány v textu Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Maniatis a spol., Coldspring Harbor Laboratory (1982).
45

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

Vakcíny a protilátky

Peptidové materiály podle předloženého vynálezu mají použití při vývoji protilátek a vakcín.
50

Dostupnost cDNA sekvencí nebo nukleotidových sekvencí z nich získaných (zahrnujících segmenty a modifikaci sekvence), umožňuje konstrukci expresních vektorů, kódujících antigenně

aktivní oblasti peptidu kódovaného v jednom ze dvou řetězců. Antigenně aktivní regiony mohou být odvozeny z NS5 regionu, obaleného 1 regionu a jaderného regionu.

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

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

15 DNA kódující požadovaný peptid, ať ve fúzované nebo zralé formě a ať obsahující nebo neobsahující signální sekvenci pro umožnění sekvence, může být ligován do vektorů pro expresi, vhodných pro jakéhokoliv obvyklého hostitele. Jak eukaryotické tak prokaryotické hostitelské systémy se v současnosti používají při tvorbě rekombinantních peptidů. Peptid se potom izoluje z lyzovaných buněk nebo z kultivačního média a čistí se podle toho, jak to vyžaduje jeho zamýšlené použití. Čištění může být prováděno technikami známými v oboru, například 20 diferenciální extrakcí, solnou frakcionací, chromatografií na iontovýměnných pryskyřicích, afinitní chromatografií, a podobně. Viz např. *Methods in Enzymology for a variety of methods for purifying proteins*. Takové peptidy mohou být použity jako diagnostika, nebo ty, které poskytují zvýšení neutralizace protilátek, mohou být formulovány do vakcín. Protilátky zvýšené proti těmto peptidům mohou být také použity jako diagnostika, nebo pro pasivní imunoterapii 25 nebo pro izolaci nebo pro izolaci a identifikaci HCV.

Antigenní region peptidu je obecně relativně malý – typicky 8 až 10 aminokyselin nebo méně. Tak malé fragmenty jako 5 aminokyseliny mohou charakterizovat antigenní region. Tyto 30 segmenty mohou odpovídat NS5 regionu, obalovému 1 regionu a jadrovému regionu HCV genomu. 5'UT region není ještě známo translatovat. V souladu s tím, použitím cDNA takových regionů, DNA kódující krátké segmenty HCV peptidů, odpovídajících takovým regionům, mohou být rekombinantně exprimovány buď jako fúzní proteiny, nebo jako izolované peptidy. Dále krátké aminokyselinové sekvence mohou být obvykle získány chemickou syntézou. 35 V případech, kdy syntetizovaný peptid je správně konfigurován, takže poskytuje správný epitop, ale je příliš malý, aby byl imunogenní, může být peptid připojen ke vhodnému nosiči.

Pro získání takového spojení je známo mnoho technik v oboru, zahrnujících tvorbu disulfidového spojení za použití N-sukcinimidyl-3-(2-pyridylthio)propionátu (SPDP) a sukcinimidyl-4-(N-maloimido-methyl)cyklohexan-1-karboxylátu (SMCC), získaného od Pierce Company, 40 Rockford, Illinois (jestliže peptidu chybí sulfhydrilová skupina, může tato být poskytnuta přidavkem cysteinového zbytku). Tato činidla vytvoří disulfidové spojení mezi sebou a peptidovými systeinovými zbytky na jednom proteinu a amidové spojené přes epsilon-amino na lysinu, nebo jiné volné aminoskupině jinde. Je známo mnoho činidel, tvořících disulfid/amid. 45 Viz například *Immun Rev.* (1982) 62:185. Jiná bifunkční kopulační činidla tvoří thioether spíše než disulfidové spojení. Mnoho z těchto thioether tvořících činidel je komerčně dostupných a zahrnuje reaktivní estery kyseliny 6-maleimidokapronové, 2-bromoctové, 2-jodoctové, 4-N-maleimidokapronové, 2-bromoctové, 2-jodoctové, 4-N-maleimido-methyl)cyklohexan-1-karboxylové a podobně. Karboxylové skupiny mohou být aktivovány kombinací se sukcinimidem nebo sodnou solí kyseliny 1-hydroxyl-2-nitro-4-sulfonové. Další metody kopulace 50 antigenů využívají systém rotavirus/“vazebný peptid“ popsany v EPO pub. č. 259149, který je zde uváděn jako odkaz. Předcházející seznam není míněn jako omezující a zcela zřejmě mohou být použity modifikace uvedených sloučenin.

- Může být použit jakýkoliv nosič, který sám neindukuje produkci protilátek, které jsou škodlivé hostiteli. Vhodnými nosiči jsou typicky velké, pomalu metabolizující makromolekuly jako jsou proteiny; polysacharidy jako je latexem funkcionalizovaná Sepharose, agaróza, celulóza, celulóзовé perolické a podobně; polymerní aminokyseliny jako je polyglutamová kyselina, polylysin a podobně; aminokyselinové kopolymery a inaktivní virové částice. Zvláště vhodnými proteinovými substráty jsou sérové albuminy, „klíčovou dírkou procházející“ hemocyanin, imunoglobulinové molekuly, thyroglobuliny, ovalbumin, tetanový toxoid a jiné proteiny dobře známé v oboru odborníků.
- Peptidy, obsahující HCV aminokyselinové sekvence, kódující alespoň jeden virový epitom získaný z NS5, obalové 1 a jaderné oblasti, jsou vhodné jako imunologická činidla. 5'UT region, pokud je známo, nebyl translatován. Například, peptidy, obsahující takové zkrácené sekvence, mohou být použity jako činidla v imunozkouškách. Tyto peptidy jsou také kandidáty podjednotek antigenů v přípravcích pro přípravu antiséra nebo vakcín. I když zkrácené sekvence mohou být produkovány mnoha různými známými zpracováními nativního virového proteinu, je obecně preferováno připravení syntetických nebo rekombinantních peptidů, obsahujících HCV sekvence. Peptidy, obsahující tyto zkrácené sekvence mohou být připraveny z celých HCV sekvencí (jeden nebo více epitopů, buď sousedících nebo nesousedících), nebo HCV sekvencí a heterologních sekvencí ve fuzním proteinu. Vhodné heterologní sekvence zahrnují sekvence, které poskytují sekreci u rekombinantního hostitele, které poskytují sekreci u rekombinantního hostitele, zvyšují imunologickou reaktivitu HCV epitopu(ů), nebo usnadňují kopulaci polypeptidu nebo podklad pro imunozkoušku nebo vakcínový nosič. Viz např. EPO pub. č. 116201, US patent č. 4722840, EPO pub. č. 259149, US patent č. 4629783.
- Velikost peptidů, obsahujících zeslabené HCV sekvence se může měnit v širokém rozsahu s tím, že minimální velikost sekvence je velikost dostačující pro poskytnutí HCV epitopu, přičemž maximální velikost není podstatná. Obvykle není maximální velikost podstatně větší než velikost požadovaná pro poskytnutí žádoucího HCV epitopu a funkce(i) heterologní sekvence, jsou-li nějaké. Typicky budou mít zkrácené HCV aminokyselinové sekvence délku v rozmezí od asi 5 do asi 100 aminokyselin. Typičtěji bude HCV aminokyselinová sekvence mít maximální délku asi 50 aminokyselin, výhodně maximálně asi 30 aminokyselin. Je obvykle žádoucí zvolit HCV sekvence o alespoň asi 10, 12 nebo 15 aminokyselinách, až do maxima asi 20 nebo 25 aminokyselin.
- HCV aminokyselinové sekvence, obsahující epitopy, mohou být identifikovány mnoha způsoby. Například celá proteinová sekvence, odpovídající každému z NS5, obalovému 1 a jadernému regionu, může být screenována přípravou série krátkých peptidů, které spolu překlenují celou proteinovou sekvenci takových regionů. Jestliže se vychází například z peptidů o přibližně 100 aminokyselinách, mělo by být rutinou testovat každý peptid na přítomnost epitopu(ů), vykazujících požadovanou reaktivitu a potom postupně testovat menší a přesahující fragmenty z identifikovaných peptidů o 100 aminokyselinách pro zmapování epitopu, který je středem zájmu. Screening takových peptidů v imunozkoušce je odborníkovi zřejmý. Rovněž je známo provádění počítačové analýzy proteinové sekvence pro identifikaci potenciálních epitopů a potom příprava peptidů, obsahujících identifikované regiony pro screening.
- Imunogenicitu epitopů HCV může být také zvýšena jejich přípravou v savcích nebo kvasinkových systémech fúzovaných nebo uspořádaných s proteiny tvořícími částice jako jsou například ty, které jsou spojeny s povrchovým antigenem hepatitidy B. Viz např. US 4722840. Konstrukty, kde HCV epitop je připojen přímo k sekvencím, kódujícím protein, tvořící částice, produkují hybridy, které jsou imunogenní vzhledem k HCV epitopu. Dále všechny připravené vektory zahrnují epitopy specifické k HBV, mající různé stupně imunogenicity, jako je například pre-S peptid. Částice konstruované z proteinu, tvořícího částice, které zahrnují HCV sekvence, jsou imunogenní vzhledem k HCV a HBV.

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

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

Vakcíny

Vakcíny mohou být připraveny z jednoho nebo více imunogenních peptidů získaných z HCV. Pozorovaná homologie mezi HCV a Flaviviry poskytuje informaci o peptidech, které jsou pravděpodobně nejúčinnější jako vakcíny, jakož i regiony genomu, ve kterém jsou kódovány.

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

Příprava vakcín, které obsahují imunogenní peptid jako aktivní složku, je známá odborníkům v oboru. Typicky se takové vakcíny připraví jako injektovatelné přípravky, buď jako kapalně roztoky nebo suspenze; pevné formy vhodné pro rozpuštění nebo suspendaci v kapalině pro přípravu injekce, mohou být rovněž připraveny. Přípravky mohou být také emulgovány nebo protein může být enkapsulován v liposomech. Aktivní imunogenní ingredience se často smísí s přísadami, které jsou farmaceuticky přijatelné a kompatibilní s aktivní složkou. Vhodnými přísadami jsou například voda, salinický roztok, dextróza, glycerol, ethanol a podobně a jejich kombinace. Dále, je-li to žádoucí, může vakcína obsahovat malá množství pomocných látek jako jsou smáčecí nebo emulgační činidla, pH pufrující činidla a/nebo přísady, které zvyšují účinnost vakcíny. Příklady přísad, které mohou být účinné zahrnují, ale nejsou na ně omezeny: hydroxid hlinitý, N-acetyl-muramyl-L-theronyl-D-isoglutamin (thr-MDP), N-acetyl-nor-muramyl-L-alanyl-D-isoglutamin (CGP 11637, označený jako nor-MDP), N-acetylmuramyl-L-alanyl-D-isoglutaminyl-L-alanin-2-(1-2-dipalmitoyl-sn-glycero-3-hydroxyfosforyloxy)-ethylamin (CGP 19835A, označený jako MTP-PE) a RIBI, který obsahuje tři složky extrahované z bakterií, monofosforyl lipid A, trehalóze dimykolát a skelet buněčné stěny (MPL+TDM+CWS) ve 2% squalen/Tween 80 emulzi. Účinnost přísady může být stanovena měřením množství protilátek řízených proti imunogennímu peptidu, obsahujícímu HCV antigenní sekvenci, vzniklých z podání takového peptidu ve vakcínách, které také obsahují různé přísady.

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

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

5 Příklady provedení vynálezu

I. Detekce HCV RNA ze séra

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

15 II. cDNA syntéza a amplifikace polymerázovou řetězcovou reakcí (PCR)

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

25

Tabulka 1

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

30

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

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

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

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

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

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

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

Tabulka 2

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

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

Tabulka 3

10

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

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

5

Tabulka 4

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

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

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

15 Detekční sekvence jsou sekvence číslované 119–140.

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

20

AGGCATAGGACCCGTGTCTT

25 Každá záchytná sekvence obsahuje, navíc k sekvencím v podstatě komplementárním k HCV sekvencím, sekvence komplementární k DNA navázané k pevné fázi. Sekvence komplementární

k DNA navázané k pevnému nosiči byla provedena po směru od záchytné sekvence. Sekvence komplementární k DNA navázané k nosiči je označena jako sekvence č. 147 a je reprodukována dále.

5

CTTCTTTGGAGAAAGTGGTG

10 Mikrotitrační plotny byly připraveny následovně. Bílé Microlite 1 Removawell pásky (polystyrenové mikrotitrační plotny, 96 jamek/plotnu) byla získána od Dynatech Inc.

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

Poly(phe-lys) byl získán od Sigma Chemicals, Inc. Tento polypeptid má 1:1 molární poměr phe:lys a průměrnou molekulovou hmotnost 47900 gm/mol. Má průměrnou délku 309 aminokyselin a obsahuje 155 aminů/mol. 1 mg/ml roztoku polypeptidu byl smísen se 2M NaCl/1X PBS 20 na konečnou koncentraci 0,1 mg/ml (pH 6,0). Do každé jamky byl vložen objem 200 μ l tohoto roztoku. Plotna byla zabalena do plastiku pro zabránění vysušení a inkubována při 30 °C přes noc. Plotna pak byla promyta 4krát 1X PBS a jamky byly odsáty pro odstranění kapaliny.

Následující postup byl použit pro kopulaci nukleové kyseliny, komplementární sekvence č. 147, 25 k plotnám, označované zde jako imobilizovaná nukleová kyselina. Syntéza imobilizované nukleové kyseliny, mající sekvenci komplementární k sekvenci č. 133 byla popsána v EPA 883096976. 20 mg disukcinimidyl-suberátu bylo rozpuštěno ve 300 μ l dimethylformamidu (DMF). 26 OD₂₆₀ jednotek imobilizované nukleové kyseliny bylo přidáno ke 100 μ l kopulačního pufru (50 mM fosforečnan sodný, pH 7,8). Kopulační směs pak byla přidána k DSS-DMF 30 roztoku a míchána magnetickým míchadlem 30 minut. NAP-25 kolona byla ekvilibrována s 10 mM fosforečnanu sodného, pH 6,5. Roztok kopulační směsi DSS-DMF byl přidán ke 2 ml 10 mM fosforečnanu sodného, pH 6,5 při 4 °C. Směs byla míchána a nanášena na ekvilibrovanou NAP-25 kolonu. DSS-aktivovaná imobilizovaná nukleová kyselina DNA byla eluována z kolony 3,5 ml 10 mM fosforečnanu sodného, pH 6,5. 5,6 OD₂₆₀ jednotek eluované 35 DSS-aktivované imobilizované nukleové kyseliny DNA bylo přidáno ke 1500 ml 50 mM fosforečnanu sodného, pH 7,8. Objem 50 μ l tohoto roztoku byl přidán do každé jamky a plotny byly inkubovány přes noc. Plotna pak byla promyta 4krát 1X PBS a jamky byly odsáty pro odstranění kapaliny.

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

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

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

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

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

- 10 Alkalickou fosfatázou značená nukleová kyselina, popsána v EP 883096976 pak byla přidána do každé jamky (50 μ l/jamku 2,66 fmol/ μ l). Po inkubaci při 52 °C po 15 minut, a 10 minut při teplotě místnosti, byly jamky promyty dvakrát jako výše a pak 3X 0,015 M NaCl/0,0015 citrát sodný.
- 15 Byl použit enzym aktivovaný dioxetanem (Schaap a spol., Tet. Lett. (1987) 28:1159–1162 a EPA pub.č. 0254051), získaný od Lumigen, Inc.. Do každé jamky bylo vloženo 50 μ l Lumiphosu 530 (Lumigen). Jamky byly sladě poklepány tak, aby činidlo spadlo na dno a opatrně otáčeny pro rozdělení činidla po celém dně. Jamky byly pokryty a inkubovány při 37 °C 20 až 40 min.
- 20 Plotny pak byly čteny na Dynatech ML 1000 luminometru. Výstup byl udán jako celý integrál světla produkovaného během reakce.

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

- 25 IV. Expres polypeptidu kódovaného v sekvencích definovaných různými genotypy

HCV polypeptidy kódované sekvencí ze sekvencí 1–66 jsou exprimovány jako fúzní polypeptid se superoxid dismutázou (SOD). cDNA nesoucí takové sekvence je subklonována do expresního vektoru pSODcfl (Steimer a spol., 1986)).

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

- 35 5' GAT CCT CGA ATT CTG ATA AGA
 CCT TAA GAC TAT TTT AA 3'

Po klonování se izoluje plazmid, obsahující inzert.

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

- 45 V. Antigenicita polypeptidů

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

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

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

Chránicí skupiny vedlejšího řetězce se odstraní zpracováním roubíků s kyselinou
 15 trifluoroctovou/fenolem/dithioethanem (95:2,5:1,5 obj./obj./obj.) v polypropylenových pytlích po 4 hodiny při teplotě místnosti. Roubíky se pak promyjí v dichlormethanu (2x, 2 min), 5% diisopropylethylaminu/dichlormethanu (2x, 5 min), dichlormethanu (5 min) a suší se na vzduchu po alespoň 10 minut. Roubíky se pak promývají ve vodě (2 min), MeOH (18 hodin), suší se ve
 20 vakuu a uchovávají v zatavených plastických pytlích nad silikagelem.

IV.B.15.b Zkouška peptidů

Oktamer nesoucí roubíky se zpracují sonifikací 30 minut v rozrušovacím pufru (1 % dodecyl-
 25 sulfát sodný, 0,1 % 2-merkapt ethanol, 0,1M NaH₂PO₄) při 60 °C. Roubíky se pak ponoří několikrát do vody (60 °C), potom do vroucího MeOH (2 min) a nechají schnout na vzduchu.

Roubíky se pak předem obalují po 1 hodinu při 25 °C v mikrotitračních jamkách, obsahujících
 30 200 µl blokovacího činidla (1 % ovalbumin, 1 % BSA, 0,1 % Tween a 0,05 % NaN₃ v PBS) za míchání. Roubíky se pak ponoří do mikrotitračních jamek, obsahujících 175 µl antiséra získaného od lidských pacientů, diagnostikovaných jako mající HCV a ponechá se inkubovat při 4 °C přes noc. Formace komplexu mezi polyklonálními protilátkami séra a polypeptidem předznamenává, že peptidy poskytují zvýšení k imunní odezvě in vivo. Takové peptidy jsou kandidáty pro vývoj vakcín.

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

40 Seznam sekvencí

(1) Obecné informace:

45 (i) přihlašovatel: Tai-An Cha

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

(iii) počet sekvencí: 147

50 (iv) adresa pro korespondenci:

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

(B) ulice: 600 Atlantic Avenue

(C) město: Boston

(D) stát: Massachusetts

55 (E) země: USA

(F) ZIP: 02210

(v) počítačová čtecí forma:

- 5 (A) typ média: disketa, 5,25 inch
(B) počítač: IBM kompatibilní
(C) operační systém: MS-DOS Version 3.3
(D) software: WordPerfect 5.1

(vi) údaje o přihlášce:

- 10 (A) číslo přihlášky: nedostupné
(B) datum podání: nedostupné
(C) klasifikace: nedostupná

(vii) data prioritní přihlášky:

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

(viii) zástupce/agent:

- 20 (A) jméno: Juniuk Anthony J.
(B) číslo registrace: 29,809
(C) číslo spisu: CO772/7000

(ix) telefonní spojení:

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

(2) informace o sekvenci SEQ ID NO: 1:

30 (i) charakteristiky sekvence:

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

35 (ii) Typ molekuly: DNA

(vi) Originální zdroj: (ATCC # 40394)

- (C) individuální izolát: ns5hcv1

40 (ix) Popis sekvence SEQ ID NO 1

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

(2) informace o sekvenci SEQ ID NO: 2:

(i) charakteristiky sekvence:

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

10 (ii) Typ molekuly: DNA

(vi) Originální zdroj:

- 15 (C) individuální izolát: ns5i21

(xi) Popis sekvence: SEQ ID NO: 2

```

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

```

(2) informace o sekvenci SEQ ID NO: 3:

20 (i) charakteristiky sekvence:

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

(ii) Typ molekuly: DNA

(vi) Originální zdroj:

- 30 (C) individuální izolát: ns5pt1

(xi) Popis sekvence: SEQ ID NO: 3

```

CTCCACAGTC ACTGAGAGCG ACATCCGTAC GGAGGAGGCA    40
ATCTACCAAT GTTGTGATCT GGACCCCCAA GCCCGCGTGG    80
CCATCAAGTC CCTCACTGAG AGGCTTTACG TTGGGGGCCC    120
TCCTACCAAT TCAAGGGGGG AGAACTGCGG CTACCGCAGG    160
TGCCGGGCGA GCGGCGTACT GACAACTAGC TGTGGTAATA    200
CCCTCACTTG CTACATCAAG GCCCGGGCAG CCTGTCGAGC    240
CGCAGGGCTC CGGACTGCA CCATGCTCGT GTGTGGTGAC    280
GACTTGGTCG TTATCTGTGA GAGTGCGGGG GTCCAGGAGG    320
ACGCGGCGAG CCTGAGAGCC                                340

```

5 (2) informace o sekvenci SEQ ID NO: 4:

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

(ii) Typ molekuly: DNA

- 15 (vi) Originální zdroj:
- (C) individuální izolát: ns5gm2

(xi) Popis sekvence: SEQ ID NO: 4

```

CTCTACAGTC ACTGAGAACG ACATCCGTAC GGAGGAGGCA    40
ATTTACCAAT GTTGTGACCT GGACCCCCAA GCCCGCGTGG    80
CCATCAAGTC CCTCACTGAG AGGCTTTATG TTGGGGGCCC    120
CCTTACCAAT TCAAGGGGGG AAAACTGCGG CTATCGCAGG    160
TGCCGCGCGA GCGGCGTACT GACAACTAGC TGTGGTAACA    200
CCCTCACTTG CTACATTAAG GCCCGGGCAG CCTGTCGAGC    240
CGCAGGGCTC CAGGACTGCA CCATGCTCGT GTGTGGCGAC    280
GACTTAGTCG TTATCTGTGA GAGTGCGGGA GTCCAGGAGG    320
ACGCGGCGAA CTTGAGAGCC                                340

```

20

(2) informace o sekvenci SEQ ID NO: 5:

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

(ii) Typ molekuly: DNA

(vi) Originální zdroj:

5 (C) individuální izolát: ns5us17

(xi) Popis sekvence: SEQ ID NO: 5

CTCCACAGTC ACTGAGAGCG ATATCCGTAC GGAGGAGGCA 40
 ATCTACCAGT GTTGTGACCT GGACCCCCAA GCCCGCGTGG 80
 CCATCAAGTC CCTCACCAG AGGCTTTATG TCGGGGGCCC 120
 TCTTACCAAT TCAAGGGGGG AAAACTGCGG CTATCGCAGG 160
 TGCCGCGCAA GCGGCGTACT GACAACTAGC TGTGGTAACA 200
 CCCTCACTTG TTACATCAAG GCCCAAGCAG CCTGTCGAGC 240
 CGCAGGGCTC CGGGACTGCA CCATGCTCGT GTGTGGCGAC 280
 GACTTAGTCG TTATCTGTGA AAGTCAGGGA GTCCAGGAGG 320
 ATGCAGCGAA CCTGAGAGCC 340

10

(2) informace o sekvenci SEQ ID NO: 6:

(i) charakteristiky sekvence:

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

20 (ii) Typ molekuly: DNA

(vi) Originální zdroj:

(C) individuální izolát: ns5sp2

25 (xi) Popis sekvence: SEQ ID NO: 6

CTCTACAGTC ACTGAGAGCG ATATCCGTAC GGAGGAGGCA 40
 ATCTACCAAT GTTGTGACCT GGACCCCGAA GCCCGTGTGG 80
 CCATCAAGTC CCTCACTGAG AGGCTTTATG TTGGGGGCCC 120
 TCTTACCAAT TCAAGGGGGG AGAACTGCGG CTACCGCAGG 160
 TGCCGCGCAA GCGGCGTACT GACGACTAGC TGTGGTAATA 200
 CCCTCACTTG TTACATCAAG GCCCGGGCAG CCTGTCGAGC 240
 CGCAGGGCTC CAGGACTGCA CCATGCTCGT GTGTGGCGAC 280
 GACCTAGTCG TTATCTGCGA AAGTGCGGGG GTCCAGGAGG 320
 ACGCGGCGAG CCTGAGAGCC 340

(2) informace o sekvenci SEQ ID NO: 7:

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

10 (ii) Typ molekuly: DNA

- (vi) Originální zdroj:
 (C) individuální izolát: ns5jl

15 (xi) Popis sekvence: SEQ ID NO: 7

```

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

```

(2) informace o sekvenci SEQ ID NO: 8:

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

(ii) Typ molekuly: DNA

- (vi) Originální zdroj:
 30 (C) individuální izolát: ns5kl

(xi) Popis sekvence: SEQ ID NO: 8

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

(2) informace o sekvenci SEQ ID NO: 9:

5

(i) charakteristiky sekvence:

(A) délka: 340 nukleotidů

(B) typ: nukleová kyselina

(C) počet řetězců: jeden

10

(D) topologie: lineární

(ii) Typ molekuly: DNA

(vi) Originální zdroj:

15

(C) individuální izolát: ns5kl.1

(xi) Popis sekvence: SEQ ID NO: 9

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

20

(2) informace o sekvenci SEQ ID NO: 10:

(i) charakteristiky sekvence:

(A) délka: 340 nukleotidů

25

(B) typ: nukleová kyselina

(C) počet řetězců: jeden

(D) topologie: lineární

(ii) Typ molekuly: DNA

(vi) Originální zdroj:

(C) individuální izolát: ns5gh6

5

(xi) Popis sekvence: SEQ ID NO: 10

```

CTCAACGGTC ACTGAGAGTG ACATCCGTGT CGAGGAGTCG      40
ATTTACCAAT GTTGTGACTT GGCCCCCGAA GCCAGGCAGG      80
CCATAAGGTC GCTCACCGAG CGACTTTATA TCGGGGGCCC     120
CCTGACTAAT TCAAAGGGC AGAACTGCGG TTATCGCCGG     160
TGCCGCGCGA GCGGCGTGCT GACGACTAGC TGCGGTAATA     200
CCCTCACATG TTAATTGAAG GCCTCTGCAG CCTGTCGAGC     240
TGCAAAGCTC CAGGACTGCA CGATGCTCGT GAACGGGGAC     280
GACCTTGTCG TTATCTGCGA GAGCGCGGGA ACCCAAGAGG     320
ACGCGGCGAG CCTACGAGTC                               340

```

10 (2) informace o sekvenci SEQ ID NO: 11:

(i) charakteristiky sekvence:

(A) délka: 340 nukleotidů

(B) typ: nukleová kyselina

15

(C) počet řetězců: jeden

(D) topologie: lineární

(ii) Typ molekuly: DNA

20

(vi) Originální zdroj:

(C) individuální izolát: ns5spl

(xi) Popis sekvence: SEQ ID NO: 11

25

```

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

```

(2) informace o sekvenci SEQ ID NO: 12:

(i) charakteristiky sekvence:

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

(ii) Typ molekuly: DNA

(vi) Originální zdroj:

(C) individuální izolát: ns5sp3

(xi) Popis sekvence: SEQ ID NO: 12

```

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

```

(2) informace o sekvenci SEQ ID NO: 13:

(i) charakteristiky sekvence:

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

(ii) Typ molekuly: DNA

(vi) Originální zdroj:

(C) individuální izolát: ns5k2

(xi) Popis sekvence: SEQ ID NO: 13

```

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

```

(2) informace o sekvenci SEQ ID NO: 14:

- 5 (i) charakteristiky sekvence:
 (A) délka: 340 nukleotidů
 (B) typ: nukleová kyselina
 (C) počet řetězců: jeden
 (D) topologie: lineární
- 10 (ii) Typ molekuly: DNA
- (vi) Originální zdroj:
 (C) individuální izolát: ns5arg8
- 15 (xi) Popis sekvence: SEQ ID NO: 14

```

CTCTACAGTC ACGTAAAAGG ACATCACATC CTAGGAGTCC      40
ATCTACCAAGT CCTGTTCACCT GCCCGAGGAG GCTCGAACTG      80
CTATACACTC ACTGACTGAG AGACTATACG TAGGGGGGGCC     120
CATGACAAAC AGCAAGGGCC AATCCTGCGG GTACAGGCGT      160
TGCCGCGCGA GCGCAGTGCT CACCACCAGC ATGGGCAACA      200
CACTCACGTG CTACGTAAAA GCCAGGGCGG CGTGTAACGC      240
CGCGGGGGATT GTTGTCTCCCA CCATGCTGGT GTGCGGTGAC     280
GACCTGGTTCG TCATCTCAGA GAGTCAAGGG GCTGAGGAGG     320
ACGAGCAGAA CCTGAGAGTC                               340

```

20 (2) informace o sekvenci SEQ ID NO: 15:

- (i) charakteristiky sekvence:
 (A) délka: 340 nukleotidů
 (B) typ: nukleová kyselina
 (C) počet řetězců: jeden
 (D) topologie: lineární
- (ii) Typ molekuly: DNA
- (vi) Originální zdroj:
 (C) individuální izolát: ns5i10

(xi) Popis sekvence: SEQ ID NO: 15

```

CTCTACAGTC ACAGAGAGGG ACATCAGAAC CGAGGAGTCC      40
ATCTATCTGT CCTGCTCACT GCCTGAGGAG GCCCGAACTG      80
CTATACACTC ACTGACTGAG AGACTGTACG TAGGGGGGCC      120
CATGACAAAC AGCAAGGGGC AATCCTGCGG GTACAGGCGT      160
TGCCGCGCGA GCGGAGTGCT CACCACCAGC ATGGGCAACA      200
CGCTCACGTG CTACGTGAAA GCGAGAGCGG CCTCTAAGCG      240
CGCGGGCATT GTTGCTCCCA CCATGTTGGT GTGCGGCGAC      280
GACCTGGTTG TCATCTCAGA GAGTCAGGGG GTCGAGGAAG      320
ATGAGCGGAA CCTGAGAGTC                               340

```

5

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

(i) charakteristiky sekvence:

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

(ii) Typ molekuly: DNA

15

(vi) Originální zdroj:

(C) individuální izolát: ns5arg6

(xi) Popis sekvence: SEQ ID NO: 16

20

```

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

```

(2) informace o sekvenci SEQ ID NO: 17:

25

(i) charakteristiky sekvence:

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

(D) topologie: lineární

(ii) Typ molekuly: DNA

5

(vi) Originální zdroj:

(C) individuální izolát: ns5k2b

(xi) Popis sekvence: SEQ ID NO: 17

10

```

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

```

(2) informace o sekvenci SEQ ID NO: 18:

15

(i) charakteristiky sekvence:

(A) délka: 340 nukleotidů

(B) typ: nukleová kyselina

(C) počet řetězců: jeden

(D) topologie: lineární

20

(ii) Typ molekuly: DNA

(vi) Originální zdroj:

(C) individuální izolát: ns5sa283

25

(xi) Popis sekvence: SEQ ID NO: 18

```

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

```

(2) informace o sekvenci SEQ ID NO: 19:

(i) charakteristiky sekvence:

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

(ii) Typ molekuly: DNA

10

(vi) Originální zdroj:

(C) individuální izolát: ns5sa156

(xi) Popis sekvence: SEQ ID NO: 19

15

```

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

```

(2) informace o sekvenci SEQ ID NO: 20:

20 (i) charakteristiky sekvence:

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

25

(ii) Typ molekuly: DNA

(vi) Originální zdroj:

(C) individuální izolát: ns5ill

30

(xi) Popis sekvence: SEQ ID NO: 20

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

5

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

(i) charakteristiky sekvence:

10

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

(ii) Typ molekuly: DNA

15

(vi) Originální zdroj:

(C) individuální izolát: ns5i4

(xi) Popis sekvence: SEQ ID NO: 21

20

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

(2) informace o sekvenci SEQ ID NO: 22:

25

(i) charakteristiky sekvence:

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

(D) topologie: lineární

(ii) Typ molekuly: DNA

5 (vi) Originální zdroj:
(C) individuální izolát: ns5gh8

(xi) Popis sekvence: SEQ ID NO: 22

```

CTCAACTGTC ACTGAACAGG ACATCAGGGT GGAAGAGGAG      40
ATATACCAAT GCTGTAACCT TGAACCGGAG GCCAGGAAAG      80
TGATCTCCTC CCTCACGGAA CGGCTTTACT GCGGGGGCCC     120
TATGTTCAAC AGCAAGGGGG CCCAGTGTGG TTATCGCCGT     160
TGCCGTGCCA GTGGAGTTCT GCCTACCAGC TTCGGCAACA     200
CAATCACTTG TTACATCAA GCTAGAGCGG CTGCCGAAGC     240
CGCAGGCCTC CGGAACCCGG ACTTTCTTGT CTGCGGAGAT     280
GATCTGGTTG TGGTGGCTGA GAGTGATGGC GTCAATGAGG     320
ATAGAGCAGC CCTGGGAGCC                        340

```

10

(2) informace o sekvenci SEQ ID NO: 23:

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

20 (ii) Typ molekuly: DNA

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

25 (xi) Popis sekvence: SEQ ID NO: 23

```

GACGGCGTTG GTAATGGCTC AGCTGCTCCG GATCCCACAA      40
GCCATCTTGG ACATGATCGC TGGTGCTCAC TGGGGAGTCC      80
TGGCGGGCAT AGCGTATTTTC                        100

```

(2) informace o sekvenci SEQ ID NO: 24:

30

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

(ii) Typ molekuly: DNA

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

5

(xi) Popis sekvence: SEQ ID NO: 24

```

GACGGCGTTG GTGGTAGCTC AGGTACTCCG GATCCCACAA    40
GCCATCATGG ACATGATCGC TGGAGCCCAC TGGGGAGTCC    80
TGGCGGGCAT AGCGTATTTC                               100

```

10 (2) informace o sekvenci SEQ ID NO: 25:

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

15

(ii) Typ molekuly: DNA

20 (vi) Originální zdroj:
(C) individuální izolát: AUS5

(xi) Popis sekvence: SEQ ID NO: 25

25

```

AACGGCGCTG GTAGTAGCTC AGCTGCTCAG GGTCCTCGCAA    40
GCCATCGTGG ACATGATCGC TGGTGCCCAC TGGGGAGTCC    80
TAGCGGGCAT AGCGTATTTT                               100

```

(2) informace o sekvenci SEQ ID NO: 26:

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

30

35 (ii) Typ molekuly: DNA

(vi) Originální zdroj:
(C) individuální izolát: US4

40 (xi) Popis sekvence: SEQ ID NO: 26

```

GACAGCCCTA GTGGTATCGC AGTTACTCCG GATCCCACAA    40
GCCGTCATGG ATATGGTGGC GGGGGCCCAC TGGGGAGTCC    80
TGGCGGGCCT TGCCTACTAT                               100

```

(2) informace o sekvenci SEQ ID NO: 27:

(i) charakteristiky sekvence:

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

(ii) Typ molekuly: DNA

10

(vi) Originální zdroj:

(C) individuální izolát: ARG2

(xi) Popis sekvence: SEQ ID NO: 27

15

```

AGCAGCCCTA GTGGTGTGCG AGTTACTCCG GATCCCACAA    40
AGCATCGTGG ACATGGTGGC GGGGGCCCAC TGGGGAGTCC    80
TGGCGGGCCT TGCTTACTAT                          100

```

(2) informace o sekvenci SEQ ID NO: 28:

(i) charakteristiky sekvence:

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

25

(ii) Typ molekuly: DNA

(vi) Originální zdroj:

(C) individuální izolát: I15

30

(xi) Popis sekvence: SEQ ID NO: 28

```

GGCAGCCCTA GTGGTGTGCG AGTTACTCCG GATCCCGCAA    40
GCTGTGCGTGG ACATGGTGGC GGGGGCCCAC TGGGGAATCC    80
TAGCGGGTCT TGCCTACTAT                          100

```

35 (2) informace o sekvenci SEQ ID NO: 29:

(i) charakteristiky sekvence:

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

(ii) Typ molekuly: DNA

- (vi) Originální zdroj:
(C) individuální izolát: GH8

(xi) Popis sekvence: SEQ ID NO: 29

5

```

TGTGGGTATG GTGGTGGCGC ACGTCCTGCG TTTGCCCCAG 40
ACCTTGTTTCG ACATAATAGC CGGGGCCCAT TGGGGCATCT 80
TGGCGGGCCTT GGCCTATTAC 100

```

(2) informace o sekvenci SEQ ID NO: 30:

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

15

(ii) Typ molekuly: DNA

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

20

(xi) Popis sekvence: SEQ ID NO: 30

```

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

```

25 (2) informace o sekvenci SEQ ID NO: 31:

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

(ii) Typ molekuly: DNA

- 35 (vi) Originální zdroj:
(C) individuální izolát: I11

(xi) Popis sekvence: SEQ ID NO: 31

```

TGTGGGTATG GTGGTGGCGC AAGTCCTGCG TTTGCCCCAG 40
ACCTTGTTTCG ACGTGCTAGC CGGGGCCCAT TGGGGCATCT 80
TGGCGGGCCTT GGCCTATTAC 100

```

40

(2) informace o sekvenci SEQ ID NO: 32:

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

10 (ii) Typ molekuly: DNA

- (vi) Originální zdroj:
 (C) individuální izolát: I10

15 (xi) Popis sekvence: SEQ ID NO: 32

```

TACCACTATG CTCCTGGCAT ACTGGTGCG CATCCCGGAG    40
GTCATCCTGG ACATTATCAC GGGAGGACAC TGGGGCGTGA    80
TGTTTGGCCT GGCTTATTTC                          100

```

(2) informace o sekvenci SEQ ID NO: 33:

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

(ii) Typ molekuly: DNA

- (vi) Originální zdroj: (ATCC # 40394)
 30 (C) individuální izolát: hcvl

(xi) Popis sekvence: SEQ ID NO: 33

```

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

```

35

(2) informace o sekvenci SEQ ID NO: 34:

- (i) charakteristiky sekvence:
 (A) délka: 252 nukleotidů

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

5 (ii) Typ molekuly: DNA

- (vi) Originální zdroj:
 (C) individuální izolát: us5

10 (xi) Popis sekvence: SEQ ID NO: 34

```

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

```

(2) informace o sekvenci SEQ ID NO: 35:

15

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

20

(ii) Typ molekuly: DNA

- (vi) Originální zdroj:
 (C) individuální izolát: ausl

25

(xi) Popis sekvence: SEQ ID NO: 35

```

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

```

30

(2) informace o sekvenci SEQ ID NO: 36:

- (i) charakteristiky sekvence:

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

5

(ii) Typ molekuly: DNA

- (vi) Originální zdroj:
 (C) individuální izolát: sp2

10

(xi) Popis sekvence: SEQ ID NO: 36

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

15 (2) informace o sekvenci SEQ ID NO: 37:

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

20

(ii) Typ molekuly: DNA

- (vi) Originální zdroj:
 (C) individuální izolát: gm2

25

(xi) Popis sekvence: SEQ ID NO: 37

30

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

(2) informace o sekvenci SEQ ID NO: 38:

(i) charakteristiky sekvence:

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

5

(ii) Typ molekuly: DNA

(vi) Originální zdroj:

- (C) individuální izolát: i21

10

(xi) Popis sekvence: SEQ ID NO: 38

```

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

```

15

(2) informace o sekvenci SEQ ID NO: 39:

(i) charakteristiky sekvence:

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

20

(ii) Typ molekuly: DNA

25

(vi) Originální zdroj:

- (C) individuální izolát: us4

(xi) Popis sekvence: SEQ ID NO: 39

30

```

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

```

(2) informace o sekvenci SEQ ID NO: 40:

(i) charakteristiky sekvence:

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

(ii) Typ molekuly: DNA

(vi) Originální zdroj:

- (C) individuální izolát: jhl

(xi) Popis sekvence: SEQ ID NO: 40

```

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

```

(2) informace o sekvenci SEQ ID NO: 41:

(i) charakteristiky sekvence:

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

(ii) Typ molekuly: DNA

(vi) Originální zdroj:

- (C) individuální izolát: nac5

(xi) Popis sekvence: SEQ ID NO: 41

```

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

```

(2) informace o sekvenci SEQ ID NO: 42:

(i) charakteristiky sekvence:

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

(ii) Typ molekuly: DNA

(vi) Originální zdroj:

- (C) individuální izolát: arg2

(xi) Popis sekvence: SEQ ID NO: 42

```

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

```

(2) informace o sekvenci SEQ ID NO: 43:

(i) charakteristiky sekvence:

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

(ii) Typ molekuly: DNA

(vi) Originální zdroj:

- (C) individuální izolát: spl

(xi) Popis sekvence: SEQ ID NO: 43

```

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

```

(2) informace o sekvenci SEQ ID NO: 44:

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

10 (ii) Typ molekuly: DNA

- (vi) Originální zdroj:
 (C) individuální izolát: ghl

15 (xi) Popis sekvence: SEQ ID NO: 44

```

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

```

(2) informace o sekvenci SEQ ID NO: 45:

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

(ii) Typ molekuly: DNA

- (vi) Originální zdroj:
 30 (C) individuální izolát: il5

(xi) Popis sekvence: SEQ ID NO: 45

```

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

```

(2) informace o sekvenci SEQ ID NO: 46:

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

10 (ii) Typ molekuly: DNA

- (vi) Originální zdroj:
 (C) individuální izolát: i10

15 (xi) Popis sekvence: SEQ ID NO: 46

```

GCTAGTATCA GTGTCGTACA GCCTCCAGGC CCCCCCTCC 40
CGGGAGAGCC ATAGTGGTCT GCGGAACCGG TGAGTACACC 80
GGAATTGCCG GGAAGACTGG GTCCTTTCTT GGATAAACCC 120
ACTCTATGCC CGGCCATTG GCGGTGCCCC CGCAAGACTG 160
CTAGCCGAGT AGCGTTGGGT TCGGAAAGGC CTTGTGGTAC 200
TGCCTGATAG GGTGCTTGCG AGTGCCCCGG GAGGTCTCGT 240
AGACCGTGCA TC 252

```

(2) informace o SEQ ID NO: 47

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

(ii) typ molekuly: DNA

- (vi) originální zdroj:
 30 (C) individuální izolát: arg6

(xi): SEQ ID NO: 47

```

GTTAGTATGA GTCTCGTACA GCCTCCAGGC CCCCCCTCC 40
CGGGAGAGCC ATAGTGGTCT GCGGAACCGG TGAGTACACC 80
GGAATTGCTG GGAAGACTGG GTCCTTTCTT GGATAAACCC 120
CTAGCCGAGT AGCGTTGGGT TCGGAAAGGC CTTGTGGTAC 200
TGCCTGATAG GGTGCTTGCG AGTGCCCCGG GAGGTCTCGT 240
AGACCGTGCA TC 252

```

35

(2) informace o SEQ ID NO: 48

(i) charakteristiky sekvence:

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

(ii) typ molekuly: DNA

(vi) originální zdroj:

- (C) individuální izolát: s21

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 48

```

GTTAGTACGA GTGTCGTGCA GCCTCCAGGA CTCCCCCTCC 40
CGGGAGAGCC ATAGTGGTCT GCGGAACCGG TGAGTACACC 80
GGAATCGCTG GGGTGACCGG GTCCTTTCTT GGAGCAACCC 120
GCTCAATACC CAGAAATTTG GGC GTGCCCC CGCGAGATCA 160
CTAGCCGAGT AGTGTGGGT GCGGAAAGGC CTTGTGGTAC 200
TGCCTGATAG GGTGCTTGCG AGTGCCCCGG GAGGTCTCGT 240
AGACCGTGCA AC 252

```

(2) informace o SEQ ID NO: 49

(i) charakteristiky sekvence:

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

(ii) typ molekuly: DNA

(vi) originální zdroj:

- (C) individuální izolát: gj61329

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 49

```

GTTAGTACGA GTGTCGTGCA GCCTCCAGGA CCCCCCTCC 40
CGGGAGAGCC ATAGTGGTCT GCGGAACCGG TGAGTACACC 80
GGAATCGCTG GGGTGACCGG GTCCTTTCTT GGAGTAACCC 120
GCTCAATACC CAGAAATTTG GGC GTGCCCC CGCGAGATCA 160
CTAGCCGAGT AGTGTGGGT GCGGAAAGGC CTTGTGGTAC 200
TGCCTGATAG GGTGCTTGCG AGTGCCCCGG GAGGTCTCGT 240
AGACCGTGCA AC 252

```

(2) informace o SEQ ID NO: 50

- 5 (i) charakteristiky sekvence:
 (A) délka: 180 nukleotidů
 (B) typ: nukleová kyselina
 (C) počet řetězců: jeden
 (D) topologie: lineární
- 10 (ii) typ molekuly: DNA
- (vi) originální zdroj:
 (C) individuální izolát: sa31
- 15 (xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 50

```

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

```

20 (2) informace o SEQ ID NO: 51

- (i) charakteristiky sekvence:
 (A) délka: 180 nukleotidů
 (B) typ: nukleová kyselina
 25 (C) počet řetězců: jeden
 (D) topologie: lineární
- (ii) typ molekuly: DNA
- 30 (vi) originální zdroj:
 (C) individuální izolát: sa4
- (xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 51

```

GTTAGTATGA GTGTCGAACA GCCTCCAGGA CCCCCCTCC 40
CGGGAGAGCC ATAGTGGTCT GCGGAACCGG TGAGTACACC 80

GGAATTGCCG GGATGACCGG GTCCTTTCTT GGATAAACCC 120
GCTCAATGCC CGGAGATTG GGCCTGCCCC CGCGAGACTG 160
CTAGCCGAGT AGTGTTGGGT 180

```

35

(2) informace o SEQ ID NO: 52

(i) charakteristiky sekvence:

(A) délka: 549 nukleotidů

(B) typ: nukleová kyselina

(C) počet řetězců: jeden

(D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(vi) originální zdroj: (ATCC # 40394)

(C) individuální izolát: hcvl

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 52

```

ATGAGCACGA ATCCTAAACC TCAAAAAAAAA AACAAACGTA    40
ACACCAACCG TCGCCACAG GACGTCAAGT TCCCGGGTGG    80
CGGTCAGATC GTTGGTGGAG TTTACTTGTT GCCGCGCAGG   120
GGCCCTAGAT TGGGTGTGCG CGCGACGAGA AAGACTTCCG   160
AGCGGTCGCA ACCTCGAGGT AGACGTCAGC CTATCCCCAA   200
GGCTCGTCGG CCCGAGGGCA GGACCTGGGC TCAGCCCGGG   240
TACCCTTGGC CCTCTATGG CAATGAGGGC TGCGGGTGGG   280
CGGGATGGCT CCTGTCTCCC CGTGGCTCTC GGCCTAGCTG   320
GGGCCCCACA GACCCCCGGC GTAGGTCGCG CAATTTGGGT   360
AAGGTCATCG ATACCCCTAC GTGCGGCTTC GCCGACCTCA   400
TGGGGTACAT ACCGCTCGTC GGCGCCCTC TTGGAGGCGC   440
TGCCAGGGCC CTGGCGCATG GCGTCCGGGT TCTGGAAGAC   480
GGCGTGAAGT ATGCAACAGG GAACCTTCCT GGTGCTCTT   520
TCTCTATCTT CCTTCTGGCC CTGCTCTCT    549

```

(2) informace o SEQ ID NO: 53

(i) charakteristiky sekvence:

(A) délka: 549 nukleotidů

(B) typ: nukleová kyselina

(C) počet řetězců: jeden

(D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(vi) originální zdroj:

(C) individuální izolát: us5

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 53

ATGAGCACGA ATCCTAAACC TCAAAGAAAA ACCAAACGTA	40
ACACCAACCG TCGCCCACAG GACGTCAAGT TCCCGGGTGG	80
CGGTCAGATC GTTGGTGGAG TTTACTTGTT GCCGCGCAGG	120
GGCCCTAGAT TGGGTGTGCG CGCGACGAGG AAGACTTCCG	160
AGCGGTCGCA ACCTCGAGGT AGACGTCAGC CTATCCCCAA	200
GGCGCGTCGG CCCGAGGGCA GGACCTGGGC TCAGCCCCGG	240
TACCCTTGGC CCCTCTATGG CAATGAGGGT TGCGGGTGGG	280
CGGGATGGCT CCTGTCTCCC CGTGGCTCTC GGCCTAGTTG	320
GGGCCCCACA GACCCCCGGC GTAGGTCGCG CAATTTGGGT	360
AAGGTCATCG ATACCCTTAC GTGCGGCTTC GCCGACCACA	400
TGGGGTACAT ACCGCTCGTC GGCGCCCTC TTGGAGGCGC	440
TGCCAGGGCT CTGGCGCATG GCGTCCGGGT TCTGGAAGAC	480
GGCGTGAAC TATGCAACAGG GAACCTTCCT GGTGCTCTT	520
TCTCTATCTT CCTTCTGGCC CTGCTCTCT	549

(2) informace o SEQ ID NO: 54

5

(i) charakteristiky sekvence:

(A) délka: 549 nukleotidů

(B) typ: nukleová kyselina

(C) počet řetězců: jeden

10

(D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(vi) originální zdroj:

15

(C) individuální izolát: aus1

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 54

ATGAGCACGA ATCCTAAACC TCAAAGAAA ACCAAACGTA	40
ACACCAACCG TCGCCACAG GACGTTAAGT TCCCGGTGG	80
CGGTCAGATC GTTGGTGGAG TTTACTTGTT GCCGCGCAGG	120
GGCCCTAGAT TGGGTGTGCG CGCGACGAGG AAGACTTCCG	160
AGCGGTCGCA ACCTCGAGGT AGACGTCAGC CTATCCCTAA	200
GGCGCGTCGG CCCGAGGGCA GGACCTGGGC TCAGCCCGGG	240
TACCCCTGGC CCCTCTATGG TAATGAGGGT TGC GGATGGG	280
CGGGATGGCT CCTGTCCCC CGTGGCTCTC GGCCTAGTTG	320
GGGCCCTACA GACCCCGGC GTAGGTCGCG CAATTTGGGT	360
AAGGTCATCG ATACCCTCAC GTGCGGCTTC GCCGACCACA	400
TGGGGTACAT TCCGCTCGTT GGC GCCCTC TTGGGGGCGC	440
TGCCAGGGCC CTGGCGCATG GCGTCCGGGT TCTGGAAGAC	480
GGCGTGAAC ATGCAACAGG GAATCTTCCT GGTGCTCTT	520
TCTCTATCTT CCTTCTGGCC CTTCTCTCT	549

5 (2) informace o SEQ ID NO: 55

(i) charakteristiky sekvence:

(A) délka: 549 nukleotidů

(B) typ: nukleová kyselina

10 (C) počet řetězců: jeden

(D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

15 (vi) originální zdroj:

(C) individuální izolát: sp2

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 55

ATGAGCACGA ATCCTAAACC TCAAAGAAAA ACCAAACGTA	40
ACACCAACCG TCGCCACAG GACGTCAAGT TCCCGGGTGG	80
CGGTCAGATC GTTGGTGGAG TTTACTTGTT GCCGCGCAGG	120
GGCCCTAGAT TGGGTGTGCG CACGACGAGG AAGACTTCCG	160
AGCGGTCGCA ACCTCGAGGT AGACGTCAGC CCATCCCCAA	200
GGCTCGTCGA CCCGAGGGCA GGACCTGGGC TCAGCCCGGG	240
TACCCTTGGC CCCTCTATGG CAATGAGGGC TCGGGGTGGG	280
CGGGATGGCT CCTGTCTCCC CGTGGCTCTC GGCCTAGCTG	320
GGGCCCCACA GACCCCGGC GTAGGTCGCG CAATTTGGGT	360
AAGGTCATCG ATACCCTTAC GTGCGGCTTC GCCGACCTCA	400
TGGGGTACAT ACCGCTCGTC GGCGCCCTC TTGGAGGCGC	440
TGCCAGAGCC CTGGCGCATG GCGTCCGGGT TCTGGAAGAC	480
GGCGTGAAGT ATGCAACAGG GAACCTTCCC GGTGCTCTT	520
TCTCTATCTT CCTTCTGGCC CTGCTCTCT	549

5 (2) informace o SEQ ID NO: 56

(i) charakteristiky sekvence:

(A) délka: 549 nukleotidů

(B) typ: nukleová kyselina

10 (C) počet řetězců: jeden

(D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

15 (vi) originální zdroj:

(C) individuální izolát: gm2

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 56

```

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

```

5

(2) informace o SEQ ID NO: 57

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

10

(ii) typ molekuly: DNA

15

- (vi) originální zdroj:
- (C) individuální izolát: i21

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 57

ATGAGCACGA	ATCCTAAACC	TCAAAGAAA	ACCAAACGTA	40
ACACCAACCG	TCGCCCACAG	GACGTCAAGT	TCCCGGGTGG	80
CGGTCAGATC	GTTGGTGGAG	TTTACTTGTT	GCCGCGCAGG	120
GGCCCTAGAT	TGGGTGTGCG	CGCGACGAGG	AAGACTTCCG	160
AGCGGTCGCA	ACCTCGTGGT	AGACGCCAGC	CTATCCCCAA	200
GGCGCGTCGG	CCCGAGGGCA	GGACCTGGGC	TCAGCCCCGG	240
TACCCTTGGC	CCCTCTATGG	CAATGAGGGT	TGCGGGTGGG	280
CGGGATGGCT	CCTGTCTCCC	CGTGGCTCTC	GGCCTAGCTG	320
GGGCCCCACA	GACCCCCGGC	GTAGGTCGCG	CAATTTGGGT	360
AAGGTCATCG	ATACCCTTAC	GTGCGGCTTC	GCCGACCTCA	400
TGGGGTACAT	ACCGCTCGTC	GGCGCCCCTC	TTGGAGGCGC	440
TGCCAGGGCC	CTGGCGCATG	GCGTCCGGGT	TCTGGAAGAC	480
GGCGTGAAct	ATGCAACAGG	GAACCTTCCT	GGTTGCTCTT	520
TTTCTATTTT	CCTTCTGGCC	CTGCTCTCT		549

5 (2) informace o SEQ ID NO: 58

(i) charakteristiky sekvence:

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

(ii) typ molekuly: DNA

15 (vi) originální zdroj:

(C) individuální izolát: us4

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 58

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

5 (2) informace o SEQ ID NO: 59

(i) charakteristiky sekvence:

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

(ii) typ molekuly: DNA

15 (vi) originální zdroj:

(C) individuální izolát: jh1

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 59

```

ATGAGCACAA ATCCTAAACC TCAAAGAAAA ACCAAACGTA    40
ACACCAACCG CCGCCACAG GACGTCAAGT TCCCGGGCGG    80
TGGTCAGATC GTTGGTGGAG TTTACCTGTT GCCGCGCAGG   120
GGCCCCAGGT TGGGTGTGCG CGCGACTAGG AAGACTTCCG   160
AGCGGTCGCA ACCTCGTGGA AGGCGACAAC CTATCCCCAA   200
GGCTCGCCAG CCCGAGGGCA GGGCCTGGGC TCAGCCCGGG   240
TACCCTTGGC CCCTCTATGG CAACGAGGGT ATGGGGTGGG   280
CAGGATGGCT CCTGTCACCC CGTGGCTCTC GGCCTAGTTG   320
GGGCCCCACG GACCCCCGGC GTAGGTCGCG TAATTTGGGT   360
AAGGTCATCG ATACCCTCAC ATGCGGCTTC GCCGACCTCA   400
TGGGGTACAT TCCGCTTGTC GGCGCCCCCC TAGGGGGCGC   440
TGCCAGGGCC CTGGCACATG GTGTCCGGGT TCTGGAGGAC   480
GGCGTGAAct ATGCAACAGG GAATTTGCCC GGTGCTCTT    520
TCTCTATCTT CCTCTGGCT CTGCTGTCC    549

```

5 (2) informace o SEQ ID NO: 60

(i) charakteristiky sekvence:

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

(ii) typ molekuly: DNA

15 (vi) originální zdroj:

(C) individuální izolát: nac5

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 60

```

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

```

(2) informace o SEQ ID NO: 61

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

- 10 (ii) typ molekuly: DNA

- (vi) originální zdroj:
(C) individuální izolát: arg2

TGGGGTACAT TCCGCTCGTC GGC GCCCCCC TAGGGGGCGC 440
TGCCAGGGCC CTGGCACATG GTGTCCGGGT TCTGGAGGAC 480
GGCGTGA ACT ATGCAACAGG GAATTTGCCT GGTGCTCTT 520
TCTCTATCTT CCTCTTGGCT CTGCTGTCC 549

- 15 (xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 61

ATGAGCACGA ATCCTAAACC TCAAAGAAAA ACCAAACGTA 40
ACACCAACCG CCGCCACAG GACGTCAAGT TCCCGGGCGG 80
TGGTCAGATC GTTGGTGGAG TTTACTTGTT GCCGCGCAGG 120
GGCCCCAGGT TGGGTGTGCG CGCGACTAGG AAGACTTCCG 160
AGCGGTCGCA ACCTCGTGGA AGGCGACAAC CTATCCCCAA 200
GGCTCGCCAG CCCGAGGGTA GGGCCTGGGC TCAGCCCGGG 240
TACCCTTGGC CCCTCTATGG CAATGAGGGT ATGGGGTGGG 280
CAGGGTGGCT CCTGTCCCC CGCGGCTCCC GGCCTAGTTG 320
GGGCCCCACA GACCCCCGGC GTAGGTCGCG TAATTTGGGT 360
AAGGTCATCG ATACCCTCAC ATGCGGCTTC GCCGACCTCA 400
TSGGGTACAT TCCGCTCGTC GGC GCCCCCC TAGGGGGCGC 440
TGCCAGGGCC CTGGCGCATG GCGTCCGGGT TCTGGAGGAC 480
GGCGTGA ACT ATGCAACAGG GAATCTGCCC GGTGCTCTT 520
TCTCTATCTT CCTCTTGGCT TTGCTGTCC 549

(2) informace o SEQ ID NO: 62

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

- (ii) typ molekuly: DNA

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

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 62

5

ATGAGCACGA ATCCTAAACC TCAAAGAAAA ACCAAACGTA	40
ACACCAACCG CCGCCACAG GACGTCAAGT TCCCGGGCGG	80
TGGTCAGATC GTTGGTGGAG TTTACCTGTT GCCGCGCAGG	120
GGCCCCAGGT TGGGTGTGCG CGCGACTAGG AAGACTTCCG	160
AGCGGTCGCA ACCTCGTGGA AGGCGACAAC CTATCCCCAA	200
GGCTCGCCGG CCCGAGGGCA GGGCCTGGGC TCAGCCCGGG	240
TATCCTTGGC CCTCTATGG CAATGAGGGT CTGGGGTGGG	280
CAGGATGGCT CCTGTCACCC CGCGGCTCTC GGCCTAGCTG	320
GGGCCCTACC GACCCCCGGC GTAGGTCGCG CAACTTGGGT	360
AAGGTCATCG ATACCCTTAC GTGCGGCTTC GCCGACCTCA	400
TGGGGTACAT TCCGCTCGTC GGCGCCCCCC TTAGGGGCGC	440
TGCCAGGGCC CTGGCGCATG GCGTCCGGGT TCTGGAGGAC	480
GGCGTGA ACT ATGCAACAGG GAATTTGCC GGTGCTCTT	520
TCTCTATCTT CCTCTTGGCT TTGCTGTCC	549

(2) informace o SEQ ID NO: 63

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

15

(ii) typ molekuly: DNA

(vi) originální zdroj:
(C) individuální izolát: gh1

20

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 63

```

ATGAGCACGA ATCCTAAACC TCAAAGAAAA ACCAAACGTA    40
ACACCAACCG CCGCCCACAG GACGTCAAGT TCCCGGGCGG    80
TGGTCAGATC GTTGGTGGAG TTTACTTGTT GCCGCGCAGG   120
GGCCCCAGGT TGGGTGTGCG CGCGACTAGG AAGACTTCCG   160

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

```

5 (2) informace o SEQ ID NO: 64

(i) charakteristiky sekvence:

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

(ii) typ molekuly: DNA

15 (vi) originální zdroj:

(C) individuální izolát: il15

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 64

```

ATGAGCACGA ATCCTAAACC TCAAAGAAAA ACCAAACGTA    40
ACACCAACCG CCGCCCACAG GACGTCAAGT TCCCGGGCGG    80
TGGTCAGATC GTTGGTGGAG TTTACCTGTT GCCGCGCAGG   120

```

(2) informace o SEQ ID NO: 65

```

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

```

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

10

(ii) typ molekuly: DNA

- (vi) originální zdroj:
 (C) individuální izolát: i10

15

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 65

```

ATGAGCACAA ATCCTAAACC TCAAAGAAAA ACCAAAAGAA 40
ACACTAACCG CCGCCACAG GACGTCAAGT TCCCGGGCGG 80
TGGCCAGATC GTTGGCGGAG TATACTTGCT GCCGCGCAGG 120
GGCCCGAGAT TGGGTGTGCG CGCGACGAGG AAAACTTCCG 160
AACGATCCCA GCCACGCGGA AGGCGTCAGC CCATCCCTAA 200
AGATCGTCGC ACCGCTGGCA AGTCCTGGGG AAGGCCAGGA 240
TATCCTTGGC CCCTGTATGG GAATGAGGGT CTCGGCTGGG 280
CAGGGTGGCT CCTGTCCCCC CGTGGCTCTC GCCCTTCATG 320
GGGCCCCACT GACCCCCGGC ATAGATCGCG CAACTTGGGT 360
AAGGTCATCG ATACCCTAAC GTGCGGTTTT GCCGACCTCA 400
TGGGGTACAT TCCCGTCATC GGCGCCCCCG TTGGAGGCGT 440
TGCCAGAGCT CTCGCCCACG GAGTGAGGGT TCTGGAGGAT 480
GGGGTAAATT ATGCAACAGG GAATTTGCCC GGTGCTCTT 520
TCTCTATCTT TCTCTTAGCC CTCTTGTCT 549

```

(2) informace o SEQ ID NO: 66

(i) charakteristiky sekvence:

(A) délka: 510 nukleotidů

(B) typ: nukleová kyselina

(C) počet řetězců: jeden

(D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(vi) originální zdroj:

(C) individuální izolát: arg6

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 66

```

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

```

(2) informace o SEQ ID NO: 67

(i) charakteristiky sekvence:

(A) délka: 29 nukleotidů

(B) typ: nukleová kyselina

(C) počet řetězců: jeden

(D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 67

CAAACGTAAC ACCAACCGRC GCCCACAGG29

(2) informace o SEQ ID NO: 68

(i) charakteristiky sekvence:

(A) délka: 24 nukleotidů

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

5 (ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 68

ACAGAYCCGC AKAGRTCCCC CACG24

10

(2) informace o SEQ ID NO: 69

(i) charakteristiky sekvence:

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

15

(ii) typ molekuly: DNA

20

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 69

CGAACCTCGA GGTAGACGTC AGCCTATCCC30

25 (2) informace o SEQ ID NO: 70

(i) charakteristiky sekvence:

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

30

(ii) typ molekuly: DNA

35 (xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 70

GCAACCTCGT GGAAGGCGAC AACCTATCCC30

(2) informace o SEQ ID NO: 71

40

(i) charakteristiky sekvence:

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

45

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 71

50

GTCACCAATG ATTGCCCTAA CTCGAGTATT30

(2) informace o SEQ ID NO: 72

55 (i) charakteristiky sekvence:

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

5

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 72

10

GTCACGAACG ACTGCTCCAA CTCAAG26

(2) informace o SEQ ID NO: 73

15

(i) charakteristiky sekvence:

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

20

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 73

TGGACATGAT CGCTGGWGCY CACTGGGG28

25

(2) informace o SEQ ID NO: 74

(i) charakteristiky sekvence:

30

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

35

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 74

TGGAYATGGT GGYGGGGGCY CACTGGGG28

40

(2) informace o SEQ ID NO: 75

(i) charakteristiky sekvence:

45

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

(ii) typ molekuly: DNA

50

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 75

ATGATGAACT GGTCVCCYAC20

(2) informace o SEQ ID NO: 76

55

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

5

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 76

10

ACCTTVGCCC AGTTSCCCRC CATGGA26

(2) informace o SEQ ID NO: 77

15

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

20

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 77

25

AACCCACTCT ATGYCCGGYC AT22

(2) informace o SEQ ID NO: 78

30

- (i) charakteristiky sekvence:
 (A) délka: 18 nukleotidů
 (B) typ: nukleová kyselina
 (C) počet řetězců: jeden
 (D) topologie: lineární

35

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 78

40

GAATCGCTGG GGTGACCG18

(2) informace o SEQ ID NO: 79

45

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

50

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 79

CCATGAATCA CTCCCCTGTG AGGAACTA28

55

(2) informace o SEQ ID NO: 80

(i) charakteristiky sekvence:

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

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 80

TTGCGGGGGC ACGCCCAA18

(2) informace o SEQ ID NO: 81

(i) charakteristiky sekvence:

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

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 81

YGAAGCGGGC ACAGTCARRC AAGARAGCAG GGC33

(2) informace o SEQ ID NO: 82

(i) charakteristiky sekvence:

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

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 82

RTARAGCCCY GWGGAGTTGC GCACTTGGTR GGC33

(2) informace o SEQ ID NO: 83

(i) charakteristiky sekvence:

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

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 83

RATACTCGAG TTAGGGCAAT CATTGGTGAC RTG33

(2) informace o SEQ ID NO: 84

(i) charakteristiky sekvence:

(A) délka: 33 nukleotidů

(B) typ: nukleová kyselina

(C) počet řetězců: jeden

(D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 84

AGYRTGCAGG ATGGYATCRK BCGYCTCGTA CAC33

(2) informace o SEQ ID NO: 85

(i) charakteristiky sekvence:

(A) délka: 33 nukleotidů

(B) typ: nukleová kyselina

(C) počet řetězců: jeden

(D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 85

GTTRCCCTCR CGAACGCAAG GGACRCACCC CGG33

(2) informace o SEQ ID NO: 86

(i) charakteristiky sekvence:

(A) délka: 33 nukleotidů

(B) typ: nukleová kyselina

(C) počet řetězců: jeden

(D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 86

CGTRGGGGTY AYC GCCACCC AACACCTCGA GRC33

(2) informace o SEQ ID NO: 87

(i) charakteristiky sekvence:

(A) délka: 33 nukleotidů

(B) typ: nukleová kyselina

(C) počet řetězců: jeden

(D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 87

CGTYGYGGGG AGTTTGCCRT CCCTGGTGGC YAC33

(2) informace o SEQ ID NO: 88

(i) charakteristiky sekvence:

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

10 (ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 88

• CCCGACAAGC AGATCGATGT GACGTCGAAG CTG33

15

• (2) informace o SEQ ID NO: 89

(i) charakteristiky sekvence:

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

(ii) typ molekuly: DNA

25

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 89

CCCCACGTAG ARGGCCGARC AGAGRGTGGC GCY33

30 (2) informace o SEQ ID NO: 90

(i) charakteristiky sekvence:

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

(ii) typ molekuly: DNA

40 (xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 90

• YTGRCCGACA AGAAAGACAG ACCCGCAYAR GTC33

(2) informace o SEQ ID NO: 91

45

(i) charakteristiky sekvence:

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

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 91

55

CGTCCAGTGG YGCCTGGGAG AGAAGGTGAA CAG33

(2) informace o SEQ ID NO: 92

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

10

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 92

15

GCCGGGATAG ATRGARCAAT TGCARYCTTG CGT33

(2) informace o SEQ ID NO: 93

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

25

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 93

30

CATATCCCAT GCCATGCGGT GACCCGTTAY ATG33

(2) informace o SEQ ID NO: 94

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

40

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 94

YACCAAYGCC GTCGTAGGGG ACCARTTCAT CAT33

45

(2) informace o SEQ ID NO: 95

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

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 95

GATGGCTTGT GGGATCCGGA GYASCTGAGC YAY33

(2) informace o SEQ ID NO: 96

5

(i) charakteristiky sekvence:

(A) délka: 33 nukleotidů

(B) typ: nukleová kyselina

(C) počet řetězců: jeden

10

(D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 96

15

GACTCCCCAG TGRGWCCAG CGATCATRTC CAW33

(2) informace o SEQ ID NO: 97

20

(i) charakteristiky sekvence:

(A) délka: 33 nukleotidů

(B) typ: nukleová kyselina

(C) počet řetězců: jeden

25

(D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 97

30

CCCCACCATG GAGAAATACG CTATGCCCCGC YAG33

(2) informace o SEQ ID NO: 98

35

(i) charakteristiky sekvence:

(A) délka: 33 nukleotidů

(B) typ: nukleová kyselina

(C) počet řetězců: jeden

(D) topologie: lineární

40

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 98

45

TAGYAGCAGY ACTACYARGA CCTTCGCCCA GTT33

(2) informace o SEQ ID NO: 99

50

(i) charakteristiky sekvence:

(A) délka: 33 nukleotidů

(B) typ: nukleová kyselina

(C) počet řetězců: jeden

(D) topologie: lineární

55

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 99

GSTGACGTGR GTKTCYGCGT CRACGCCGGC RAA33

5 (2) informace o SEQ ID NO: 100

(i) charakteristiky sekvence:

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

(ii) typ molekuly: DNA

15 (xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 100

GGAAGYTGGG ATGGTYARRC ARGASAGCAR AGC33

(2) informace o SEQ ID NO: 101

20

(i) charakteristiky sekvence:

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

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 101

30

GTAYAYYCCG GACRCGTTGC GCACTTCRTA AGC33

(2) informace o SEQ ID NO: 102

35

(i) charakteristiky sekvence:

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

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 102

45

AATRCTTGMG TTGGAGCART CGTTYGTGAC ATG33

(2) informace o SEQ ID NO: 103

(i) charakteristiky sekvence:

50

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

(ii) typ molekuly: DNA

55

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 103

RGYRTGCATG ATCAYGTCCG YYGCCCTCATA CAC33

5

(2) informace o SEQ ID NO: 104

(i) charakteristiky sekvence:

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

10

(ii) typ molekuly: DNA

15

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 104

RTTGTYYTCC CGRACGCARG GCACGCACCC RGG33

20

(2) informace o SEQ ID NO: 105

(i) charakteristiky sekvence:

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

25

(ii) typ molekuly: DNA

30

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 105

CGTGGGRGTS AGCGCYACCC AGCARCGGGA GSW33

35

(2) informace o SEQ ID NO: 106

(i) charakteristiky sekvence:

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

40

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 106

45

YGTRGTGGGG AYGCTGKHRT TCCTGGCCGC VAR33

(2) informace o SEQ ID NO: 107

50

(i) charakteristiky sekvence:

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

55

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 107

5 CCCRACGAGC AARTCGACRT GRCGTCGTAW TGT33

(2) informace o SEQ ID NO: 108

(i) charakteristiky sekvence:

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

15 (ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 108

20 YCCCACGTAC ATAGCSGAMS AGARRGYAGC CGY33

(2) informace o SEQ ID NO: 109

(i) charakteristiky sekvence:

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

(ii) typ molekuly: DNA

30 (xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 109

CTGGGAGAYR AGRAAAACAG ATCCGCARAG RTC33

35 (2) informace o SEQ ID NO: 110

(i) charakteristiky sekvence:

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

(ii) typ molekuly: DNA

45 (xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 110

YGTCTCRTGC CGGCCAGSBG AGAAGGTGAA YAG33

(2) informace o SEQ ID NO: 111

50 (i) charakteristiky sekvence:

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

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 111

5

GCCGGGATAG AKKGAGCART TGCAKTCCTG YAC33

(2) informace o SEQ ID NO: 112

10

(i) charakteristiky sekvence:

(A) délka: 33 nukleotidů

(B) typ: nukleová kyselina

(C) počet řetězců: jeden

(D) topologie: lineární

15

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 112

20

CATATCCCAA GCCATRCGRT GGCCTGAYAC CTG33

(2) informace o SEQ ID NO: 113

(i) charakteristiky sekvence:

25

(A) délka: 33 nukleotidů

(B) typ: nukleová kyselina

(C) počet řetězců: jeden

(D) topologie: lineární

30

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 113

CACTARGGCT GYYGTRGGYG ACCAGTTCAT CAT33

35

(2) informace o SEQ ID NO: 114

(i) charakteristiky sekvence:

40

(A) délka: 33 nukleotidů

(B) typ: nukleová kyselina

(C) počet řetězců: jeden

(D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

45

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 114

GACRGCTTGT GGGATCCGGA GTAACGCGA YAC33

50

(2) informace o SEQ ID NO: 115

(i) charakteristiky sekvence:

55

(A) délka: 33 nukleotidů

(B) typ: nukleová kyselina

(C) počet řetězců: jeden

(D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

5 (xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 115

GACTCCCCAG TGRGCCCCCG CCACCATRTC CAT33

(2) informace o SEQ ID NO: 116

10

(i) charakteristiky sekvence:

(A) délka: 33 nukleotidů

(B) typ: nukleová kyselina

(C) počet řetězců: jeden

15

(D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 116

20

SCCCACCATG GAWWAGTAGG CAAGGCCCGC YAG33

(2) informace o SEQ ID NO: 117

25

(i) charakteristiky sekvence:

(A) délka: 33 nukleotidů

(B) typ: nukleová kyselina

(C) počet řetězců: jeden

30

(D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 117

35

GAGTAGCATC ACAATCAADA CCTTAGCCCA GTT33

(2) informace o SEQ ID NO: 118

40

(i) charakteristiky sekvence:

(A) délka: 33 nukleotidů

(B) typ: nukleová kyselina

(C) počet řetězců: jeden

(D) topologie: lineární

45

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 118

YGWCRYGYRG GTRTKCCCGT CAACGCCGGC AAA33

50

(2) informace o SEQ ID NO: 119

(i) charakteristiky sekvence:

(A) délka: 33 nukleotidů

55

(B) typ: nukleová kyselina

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

(ii) typ molekuly: DNA

5

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 119

TCCTCACAGG GGAGTGATTC ATGGTGGAGT GTC33

10 (2) informace o SEQ ID NO: 120

(i) charakteristiky sekvence:

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

15

(ii) typ molekuly: DNA

20 (xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 120

ATGGCTAGAC GCTTTCTGCG TGAAGACAGT AGT33

(2) informace o SEQ ID NO: 121

25

(i) charakteristiky sekvence:

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

30

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 121

35

GCCTGGAGGC TGCACGRAC TCATACTAAC GCC33

(2) informace o SEQ ID NO: 122

40 (i) charakteristiky sekvence:

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

45

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 122

50

CGCAGACCAC TATGGCTCTY CCGGGAGGGG GGG33

(2) informace o SEQ ID NO: 123

(i) charakteristiky sekvence:

- (A) délka: 33 nukleotidů

55

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

5 (ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 123

TCRTCCYGGC AATTCCGGTG TACTCACCGG TTC33

10

(2) informace o SEQ ID NO: 124

(i) charakteristiky sekvence:

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

15

(ii) typ molekuly: DNA

20

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 124

GCATIGAGCG GGTTCATCCA AGAAAGGACC CGG33

25 (2) informace o SEQ ID NO: 125

(i) charakteristiky sekvence:

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

30

(ii) typ molekuly: DNA

35 (xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 125

AGCAGTCTYG CGGGGGCACG CCCAARTCTC CAG33

(2) informace o SEQ ID NO: 126

40

(i) charakteristiky sekvence:

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

45

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 126

50

ACAAGGCCTT TCGCGACCCA AACTACTCG GCT33

(2) informace o SEQ ID NO: 127

55 (i) charakteristiky sekvence:

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

5

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 127

10

GGGGCACTCG CAAGCACCT ATCAGGCAGT ACC33

(2) informace o SEQ ID NO: 128

15

(i) charakteristiky sekvence:

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

20

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 128

25

YGTGCTCATG RTGCACGGTC TACGAGACCT CCC33

(2) informace o SEQ ID NO: 129

30

(i) charakteristiky sekvence:

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

35

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 129

40

GTTACGTTTG KTTYTTYTTT GRGGTTTRGG AWT33

(2) informace o SEQ ID NO: 130

45

(i) charakteristiky sekvence:

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

50

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 130

55

CGGGAACCTT ACGTCCTGTG GCGRCGGTT GGT33

(2) informace o SEQ ID NO: 131

55

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

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 131

10

CARGTAAACT CCACCRACGA TCTGRCCRCC RCC33

(2) informace o SEQ ID NO: 132

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

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 132

25

RCGCACACCC AAYCTRGGGC CCCTGCGCGG CAA33

(2) informace o SEQ ID NO: 133

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

35 (ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 133

40

AGGTTGCGAC CGCTCGGAAG TCTTYCTRGT CGC33

(2) informace o SEQ ID NO: 134

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

(ii) typ molekuly: DNA

50

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 134

RCGHRCTTG GGGATAGGCT GACGTCWACC TCG33

55 (2) informace o SEQ ID NO: 135

(i) charakteristiky sekvence:

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

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 135

RCGHRCTTG GGGATAGGTT GTCGCCWTCC ACG33

(2) informace o SEQ ID NO: 136

(i) charakteristiky sekvence:

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

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 136

YCCRGGCTGR GCCCAGRYCC TRCCCTCGGR YYG33

(2) informace o SEQ ID NO: 137

(i) charakteristiky sekvence:

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

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 137

BSHRCCCTCR TTRCCRTAGA GGGGCCADGG RTA33

(2) informace o SEQ ID NO: 138

(i) charakteristiky sekvence:

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

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 138

GCCRCGGGGW GACAGGAGCC ATCCYGCCCA CCC33

(2) informace o SEQ ID NO: 139

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

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 139

CCGGGGGTCY GTGGGGCCCC AYCTAGGCCG RGA33

15 (2) informace o SEQ ID NO: 140

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

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 140

ATCGATGACC TTACCCAART TRCGCGACCT RCG33

30 (2) informace o SEQ ID NO: 141

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

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 141

40 CCCCATGAGR TCGGCGAAGC CGCAYGTRAG GGT33

(2) informace o SEQ ID NO: 142

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

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 142

55 GCCYCCWARR GGGGCGCCGA CGAGCGGWAT RTA33

(2) informace o SEQ ID NO: 143

(i) charakteristiky sekvence:

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

10 (ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 143

AACCCGGACR CCRTGYGCCA RGGCCCTGGC AGC33

15

(2) informace o SEQ ID NO: 144

(i) charakteristiky sekvence:

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

(ii) typ molekuly: DNA

25

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 144

RTTCCCTGTT GCATAGTTCA CGCCGTCYTC CAG33

30

(2) informace o SEQ ID NO: 145

(i) charakteristiky sekvence:

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

(ii) typ molekuly: DNA

40

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 145

CARRAGGAAG AKAGAGAAAG AGCAACCRGG MAR33

(2) informace o SEQ ID NO: 146

45

(i) charakteristiky sekvence:

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

(ii) typ molekuly: DNA

55

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 146

AGGCATAGGA CCCGTGTCTT20

(2) informace o SEQ ID NO: 147

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

10

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 147

15

CTTCTTTGGA GAAAGTGGTG20

20

PATENTOVÉ NÁROKY

25 1. Nukleová kyselina, mající terapeutické a diagnostické využití, týkající se HCV, obsahující nepřírozně se vyskytující non-HCV-1 nukleotidovou sekvenci alespoň osmi po sobě následujícími nukleotidy z oblasti jádra, vybraná z nukleotidových sekvencí SEQ ID čísla 53 až 66.

30 2. Nukleová kyselina podle nároku 1, kde non-HCV-1 nukleotidové sekvence odpovídají jednomu nebo více genotypům HCV.

3. Nukleová kyselina podle nároku 2, ve které uvedená non-HCV-1 nukleotidová sekvence představuje sekvenci prvního genotypu a je vybrána z nukleotidových sekvencí SEQ ID čísla 53 až 57.

35 4. Nukleová kyselina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3, která obsahuje detekovatelné značení.

40 5. Nukleová kyselina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 4, kde uvedená non-HCV-1 nukleotidová sekvence je fixována k pevné fázi.

6. Kompozice pro terapeutické a diagnostické použití, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že tato kompozice zahrnuje nukleovou kyselinu podle kteréhokoliv z nároků 1 až 5.

45 7. Použití nukleové kyseliny podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3 jako priméru pro DNA syntézu.

8. Způsob tvorby hybridizačního produktu s HCV nukleotidovou sekvencí, in vitro, při kterém se provádějí následující stupně:

50 (a) za podmínek, kdy může být hybridizace využita, se uvede do kontaktu nepřírozně se vyskytující nukleová kyselina se vzorkem, o kterém se předpokládá, že obsahuje HCV nukleotidovou sekvenci,

55 (b) vytvoří se hybridizační podmínky pro tvorbu hybridizačního produktu za přítomnosti HCV nukleotidové sekvence a

(b) detekuje se uvedený hybridizační produkt,

5 **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že uvedenou nepřírozně se vyskytující nukleovou kyselinou je nukleová kyselina podle nároku 1.

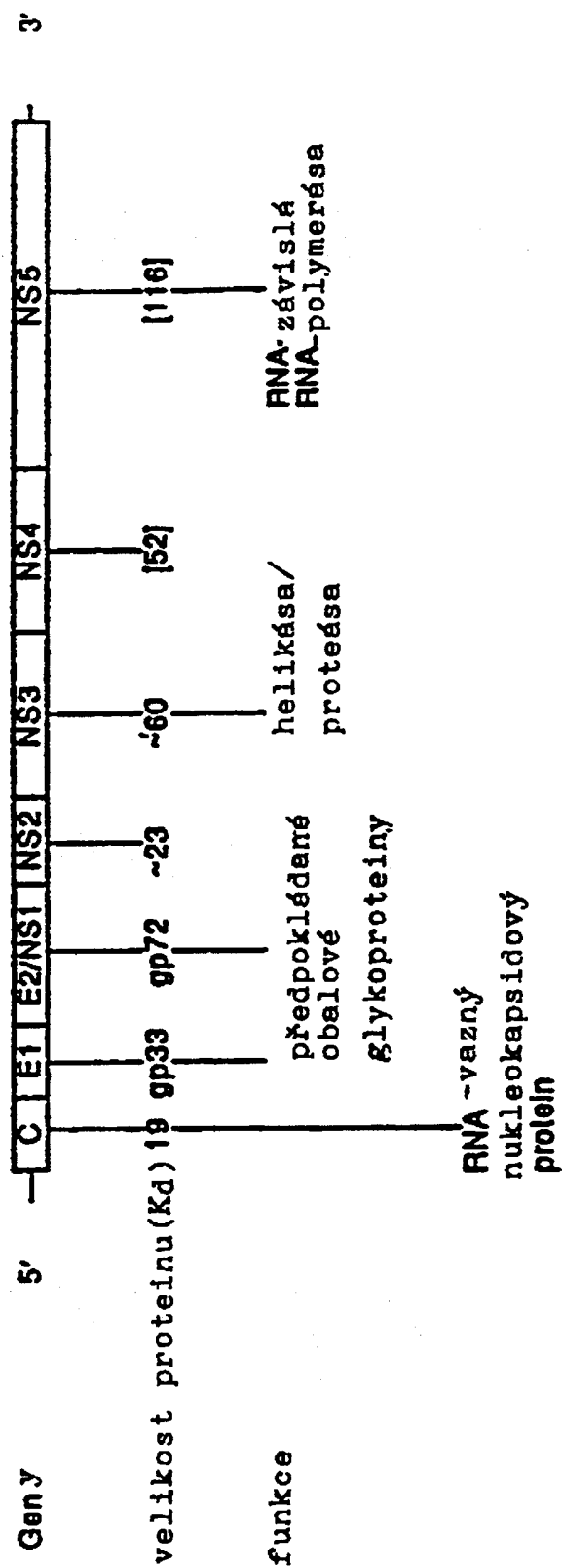
9. Způsob detekce jednoho nebo více genotypů HCV, in vitro, při kterém se provádějí následující stupně:

10 (a) za podmínek, kdy může hybridizace být využita, se uvede do kontaktu nepřírozně se vyskytující nukleová kyselina se vzorkem, o kterém se předpokládá, že obsahuje HCV nukleotidovou sekvenci, pro kterou se má stanovit genotyp,

15 (b) vytvoří se hybridizační podmínky pro tvorbu hybridizačního produktu za přítomnosti HCV nukleotidové sekvence a

20 (c) detekuje se uvedený hybridizační produkt, který je indikativní pro přítomnost alespoň jednoho stanovovaného genotypu HCV, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že uvedenou nepřírozně se vyskytující nukleovou kyselinou je nukleová kyselina podle nároku 1.

21 výkresů



Obr. 1

2a

Obr.

NS5 REGION

sekvenoe ID číslo genotyp			
1	GI	1	CTCCACAGTC ACTGAGGCG ACATCCGTAC GGAGAGGCA ATCTACCAAT GTTGTACCT CGACCCCAA
2		1	CTCCACAGTC ACTGAGGCG ACATCCGTAC GGAGAGGCA ATTACCAAT GTTGTACCT GGACCCCAA
3		1	CTCCACAGTC ACTGAGGCG ACATCCGTAC GGAGAGGCA ATCTACCAAT GTTGTACCT GGACCCCAA
4		1	CTCTACAGTC ACTGAGGCG ACATCCGTAC GGAGAGGCA ATTACCAAT GTTGTACCT GGACCCCAA
5		1	CTCCACAGTC ACTGAGGCG ATATCCGTAC GGAGAGGCA ATCTACCAAT GTTGTACCT GGACCCCAA
6		1	CTCTACAGTC ACTGAGGCG ATATCCGTAC GGAGAGGCA ATCTACCAAT GTTGTACCT GGACCCCAA
7	GII	1	CTCCACAGTC ACTGAGGCG ACATCCGTAC GGAGAGGCA ATCTACCAAT GTTGTACCT GGACCCCAA
8		1	CTCAACGGTC ACTGAGGCG ACATCCGTAC GGAGAGGCA ATCTACCAAT GTTGTACCT GGACCCCAA
9		1	CTCAACGGTC ACTGAGGCG ACATCCGTAC GGAGAGGCA ATCTACCAAT GTTGTACCT GGACCCCAA
10		1	CTCAACGGTC ACTGAGGCG ACATCCGTAC GGAGAGGCA ATCTACCAAT GTTGTACCT GGACCCCAA
11		1	CTCCACAGTC ACTGAGGCG ACATCCGTAC GGAGAGGCA ATCTACCAAT GTTGTACCT GGACCCCAA
12		1	CTCAACGGTC ACTGAGGCG ACATCCGTAC GGAGAGGCA ATCTACCAAT GTTGTACCT GGACCCCAA
13	GIII	1	CTCAACGGTC ACTGAGGCG ACATCCGTAC GGAGAGGCA ATCTACCAAT GTTGTACCT GGACCCCAA
14		1	CTCTACAGTC ACTGAGGCG ACATCCGTAC GGAGAGGCA ATCTACCAAT GTTGTACCT GGACCCCAA
15		1	CTCTACAGTC ACTGAGGCG ACATCCGTAC GGAGAGGCA ATCTACCAAT GTTGTACCT GGACCCCAA
16		1	CTCTACAGTC ACTGAGGCG ACATCCGTAC GGAGAGGCA ATCTACCAAT GTTGTACCT GGACCCCAA
17		1	CTCAACGGTC ACTGAGGCG ACATCCGTAC GGAGAGGCA ATCTACCAAT GTTGTACCT GGACCCCAA
18	GV	1	CTGACCGTT ACCGACATG ACATATGAC TGAAGAGTCT ATTACCAAT CATTTACTT GCAGCTGAG
19		1	CTGACCGTT ACCGACATG ACATATGAC TGAAGAGTCT ATTACCAAT CATTTACTT GCAGCTGAG
20	GIV	1	CTCTACTGTC ACTGAGGCG ACATCCGTAC GGAGAGGCA ATCTACCAAT GTTGTACCT GGACCCCAA
21		1	CTGACTGTC ACTGAGGCG ACATCCGTAC GGAGAGGCA ATCTACCAAT GTTGTACCT GGACCCCAA
22		1	CTCAACTGTC ACTGAGGCG ACATCCGTAC GGAGAGGCA ATCTACCAAT GTTGTACCT GGACCCCAA

Obr. 2b

NS5 REGION - (2/5)

sequence ID	GENOTYP		
1	GI	71	GCCTGGGTGG CCATCAAGTC CCTCACCAG AGGCTTTATG TTGGGGGCCC TCTTACCAAT TCAGGGGGGG
2	GI	71	GCCTGGCATGG CCATCAAGTC CCTCACCAG AGGCTTTATG TCAGGGGGCCC TCTTACCAAT TCAGGGGGGG
3	GI	71	GCCTGGGTGG CCATCAAGTC CCTCACCAG AGGCTTTATG TTGGGGGCCC TCTTACCAAT TCAGGGGGGG
4	GI	71	GCCTGGGTGG CCATCAAGTC CCTCACCAG AGGCTTTATG TTGGGGGCCC TCTTACCAAT TCAGGGGGGG
5	GI	71	GCCTGGGTGG CCATCAAGTC CCTCACCAG AGGCTTTATG TCAGGGGGCCC TCTTACCAAT TCAGGGGGGG
6	GI	71	GCCTGGGTGG CCATCAAGTC CCTCACCAG AGGCTTTATG TTGGGGGCCC TCTTACCAAT TCAGGGGGGG
7	GII	71	GCCTGGGTGG CCATCAAGTC CCTCACCAG AGGCTTTATG TCAGGGGGCCC TCTTACCAAT TCAGGGGGGG
8	GI	71	GCCTGGGTGG CCATCAAGTC CCTCACCAG AGGCTTTATG TCAGGGGGCCC TCTTACCAAT TCAGGGGGGG
9	GI	71	GCCTGGGTGG CCATCAAGTC CCTCACCAG AGGCTTTATG TCAGGGGGCCC TCTTACCAAT TCAGGGGGGG
10	GI	71	GCCTGGGTGG CCATCAAGTC CCTCACCAG AGGCTTTATG TCAGGGGGCCC TCTTACCAAT TCAGGGGGGG
11	GI	71	GCCTGGGTGG CCATCAAGTC CCTCACCAG AGGCTTTATG TCAGGGGGCCC TCTTACCAAT TCAGGGGGGG
12	GI	71	GCCTGGGTGG CCATCAAGTC CCTCACCAG AGGCTTTATG TCAGGGGGCCC TCTTACCAAT TCAGGGGGGG
13	GII	71	GCCTGGGTGG CCATCAAGTC CCTCACCAG AGGCTTTATG TCAGGGGGCCC TCTTACCAAT TCAGGGGGGG
14	GI	71	GCCTGGGTGG CCATCAAGTC CCTCACCAG AGGCTTTATG TCAGGGGGCCC TCTTACCAAT TCAGGGGGGG
15	GI	71	GCCTGGGTGG CCATCAAGTC CCTCACCAG AGGCTTTATG TCAGGGGGCCC TCTTACCAAT TCAGGGGGGG
16	GI	71	GCCTGGGTGG CCATCAAGTC CCTCACCAG AGGCTTTATG TCAGGGGGCCC TCTTACCAAT TCAGGGGGGG
17	GI	71	GCCTGGGTGG CCATCAAGTC CCTCACCAG AGGCTTTATG TCAGGGGGCCC TCTTACCAAT TCAGGGGGGG
18	GV	71	GCCTGGGTGG CCATCAAGTC CCTCACCAG AGGCTTTATG TCAGGGGGCCC TCTTACCAAT TCAGGGGGGG
19	GI	71	GCCTGGGTGG CCATCAAGTC CCTCACCAG AGGCTTTATG TCAGGGGGCCC TCTTACCAAT TCAGGGGGGG
20	GIV	71	GCCTGGGTGG CCATCAAGTC CCTCACCAG AGGCTTTATG TCAGGGGGCCC TCTTACCAAT TCAGGGGGGG
21	GI	71	GCCTGGGTGG CCATCAAGTC CCTCACCAG AGGCTTTATG TCAGGGGGCCC TCTTACCAAT TCAGGGGGGG
22	GI	71	GCCTGGGTGG CCATCAAGTC CCTCACCAG AGGCTTTATG TCAGGGGGCCC TCTTACCAAT TCAGGGGGGG

Obr. 2C

NBS REGION - (3/5)

sequence id	seqno	genotyp	seq
1	141	01	AGAACTGCGG CTATCGCAGG TCCCGCGCGA GCGGCGTACT GACAACTAGC TGTGTTAACA CCTCAGCTTG
2	141		AGAACTGCGG CTATCGCAGG TCCCGCGCGA GCGGCGTACT GACAACTAGC TGTGTTAACA CCTCAGCTTG
3	141		AGAACTGCGG CTATCGCAGG TCCCGCGCGA GCGGCGTACT GACAACTAGC TGTGTTAACA CCTCAGCTTG
4	141		AGAACTGCGG CTATCGCAGG TCCCGCGCGA GCGGCGTACT GACAACTAGC TGTGTTAACA CCTCAGCTTG
5	141		AGAACTGCGG CTATCGCAGG TCCCGCGCGA GCGGCGTACT GACAACTAGC TGTGTTAACA CCTCAGCTTG
6	141		AGAACTGCGG CTATCGCAGG TCCCGCGCGA GCGGCGTACT GACAACTAGC TGTGTTAACA CCTCAGCTTG
7	141	011	AGAACTGCGG CTATCGCAGG TCCCGCGCGA GCGGCGTACT GACAACTAGC TGTGTTAACA CCTCAGCTTG
8	141		AGAACTGCGG CTATCGCAGG TCCCGCGCGA GCGGCGTACT GACAACTAGC TGTGTTAACA CCTCAGCTTG
9	141		AGAACTGCGG CTATCGCAGG TCCCGCGCGA GCGGCGTACT GACAACTAGC TGTGTTAACA CCTCAGCTTG
10	141		AGAACTGCGG CTATCGCAGG TCCCGCGCGA GCGGCGTACT GACAACTAGC TGTGTTAACA CCTCAGCTTG
11	141		AGAACTGCGG CTATCGCAGG TCCCGCGCGA GCGGCGTACT GACAACTAGC TGTGTTAACA CCTCAGCTTG
12	141		AGAACTGCGG CTATCGCAGG TCCCGCGCGA GCGGCGTACT GACAACTAGC TGTGTTAACA CCTCAGCTTG
13	141	011	AGAACTGCGG CTATCGCAGG TCCCGCGCGA GCGGCGTACT GACAACTAGC TGTGTTAACA CCTCAGCTTG
14	141		AGAACTGCGG CTATCGCAGG TCCCGCGCGA GCGGCGTACT GACAACTAGC TGTGTTAACA CCTCAGCTTG
15	141		AGAACTGCGG CTATCGCAGG TCCCGCGCGA GCGGCGTACT GACAACTAGC TGTGTTAACA CCTCAGCTTG
16	141		AGAACTGCGG CTATCGCAGG TCCCGCGCGA GCGGCGTACT GACAACTAGC TGTGTTAACA CCTCAGCTTG
17	141		AGAACTGCGG CTATCGCAGG TCCCGCGCGA GCGGCGTACT GACAACTAGC TGTGTTAACA CCTCAGCTTG
18	141	GV	AGAACTGCGG CTATCGCAGG TCCCGCGCGA GCGGCGTACT GACAACTAGC TGTGTTAACA CCTCAGCTTG
19	141		AGAACTGCGG CTATCGCAGG TCCCGCGCGA GCGGCGTACT GACAACTAGC TGTGTTAACA CCTCAGCTTG
20	141	01V	AGAACTGCGG CTATCGCAGG TCCCGCGCGA GCGGCGTACT GACAACTAGC TGTGTTAACA CCTCAGCTTG
21	141		AGAACTGCGG CTATCGCAGG TCCCGCGCGA GCGGCGTACT GACAACTAGC TGTGTTAACA CCTCAGCTTG
22	141		AGAACTGCGG CTATCGCAGG TCCCGCGCGA GCGGCGTACT GACAACTAGC TGTGTTAACA CCTCAGCTTG

Obř. 2d

NS5 REGION - (4/5)

```

sequence
ID 81slo GENOTYP
-----
1 211 GI CTACATCAAG GCCCGGCGAG CCTGTCGAGC CGCAGGGCTC CAGGACTGCA CCATGCTCGT GTGTGGCGAC
2 211 CTACATCAAG GCCCGGCGAG CCTGTCGAGC CGCAGGGCTC CAGGACTGCA CCATGCTTGT GTGTGGCGAC
3 211 CTACATCAAG GCCCGGCGAG CCTGTCGAGC CGCAGGGCTC CAGGACTGCA CCATGCTCGT GTGTGGTGGAC
4 211 CTACATTAAG GCCCGGCGAG CCTGTCGAGC CGCAGGGCTC CAGGACTGCA CCATGCTCGT GTGTGGCGAC
5 211 TTACATCAAG GCCCAAGGCA CCTGTCGAGC CGCAGGGCTC CAGGACTGCA CCATGCTCGT GTGTGGCGAC
6 211 TTACATCAAG GCCCGGCGAG CCTGTCGAGC CGCAGGGCTC CAGGACTGCA CCATGCTCGT GTGTGGCGAC
-----
7 211 GII CTACCTGAAG GCCACAGCGG CCTGTCGAGC TGCCAGGCTC CAGGACTGCA CGATGCTCGT GAACGGAGAC
8 211 TTACTTGAAG GCCACTGCGG CCTGTAGAGC TGCGAAGCTC CAGGACTGCA CGATGCTCGT GTGCGGAGAC
9 211 TTACTTGAAG GCCCTGCGAG CCTGTCGAGC CGCGAAGCTC CAGGACTGCA CGATGCTCGT GTGTGGGGAC
10 211 TTACTTGAAG GCCCTGCGAG CCTGTCGAGC TGCAAGGCTC CAGGACTGCA CGATGCTCGT GAACGGGGAC
11 211 TTACTTGAAG GCCCTGCGG CCTGTCGAGC TGCGAAGCTC CAGGACTGCA CGATGCTCGT GTGCGGTTGAC
12 211 TTACCTGAAG GCCAGTGGCG CCTGTCGAGC TGCGAAGCTC CAGGACTGCA CAATGCTCGT GTGCGGTTGAC
-----
13 211 GIII CTATGTAAAG GCCCTAGCGG CTTCGAAGGC TGCAAGGATA GTTGCACCCCT CAATGCTGGT ATGCGGCGAC
14 211 CTACGTAAAG GCCAGGGCGG CGTGTACGC CGCGGGGATT GTTGTCTCCA CCATGCTGGT GTGCGGTTGAC
15 211 CTACGTGAAG GCCAGAGCGG CGTGTACGC CGCGGGCATT GTTGTCTCCA CCATGTTGGT GTGCGGCGAC
16 211 CTACGTGAAG GCTAAAGCGG CATGTACGC CGCGGGCATT GTTGTCTCCA CCATGTTGGT GTGCGGCGAC
17 211 CTACATCAAG GCCCTTGGAG CGTGTACGC TGCGAAGGC GTGGACCTTA TCATGCTGGT GTGTGGAGAC
-----
18 211 GV CTACATTAAG GCTTAGGCT CTGTAGAGC CGCAAGGCTC CAGGACTGCA CGCTCTGGT GTGTGGTGGT
19 211 CTACATCAAG GCTTCAGCGG CGTGTAGAGC TGCAAGGCTC CAGGACTGCA CGCTCTGGT GTGTGGTGGT
-----
20 211 GIV TTACATCAAG GCTAGAGCGG CTTCGAAGGC CGCAGGGCTC CGGAACCCGG ACTTCTTGT CTGCGGAGAT
21 211 TTACATCAAG GCTAGAGCGG CTTCGAAGGC CGCAGGGCTC CGGAACCCGG ACTTCTTGT CTGCGGAGAT
22 211 TTACATCAAG GCTAGAGCGG CTTCGAAGGC CGCAGGGCTC CGGAACCCGG ACTTCTTGT CTGCGGAGAT
-----

```

Obr. 2e

NS5 REGION - (3/5)

sequence

ID číslo GENOTYP

```

1 281 GACTTAGTCC TTATCTGTGA AAGCGCGGG GTCCAGGAGG ACGCGGCGAG CCTGAGAGCC
2 281 GACTTAGTCC TTATCTGTGA AAGTCCGCGG GTCCAGGAGG ACGCGGCGAG CCTGAGAGCC
3 281 GACTTAGTCC TTATCTGTGA GAGTCCGCGG GTCCAGGAGG ACGCGGCGAG CCTGAGAGCC
4 281 GACTTAGTCC TTATCTGTGA GAGTCCGCGG GTCCAGGAGG ACGCGGCGAG CCTGAGAGCC
5 281 GACTTAGTCC TTATCTGTGA AAGTCCAGGGA GTCCAGGAGG ATCCAGGCGAA CCTGAGAGCC
6 281 GACTTAGTCC TTATCTGTGA AAGTCCGCGG GTCCAGGAGG ACGCGGCGAG CCTGAGAGCC
7 281 GACTTAGTCC TTATCTGTGA AAGCGCGGG AACCAAGAGG ACGCGGCGAG CCTGAGAGCC
8 281 GACTTAGTCC TTATCTGTGA AAGCGCGGG AACCAAGAGG ATCCGCGGAG CCTGAGAGCC
9 281 GACTTAGTCC TTATCTGTGA AAGCGCGGG AACCAAGAGG ACGCGGCGAG CCTGAGAGCC
10 281 GACTTAGTCC TTATCTGTGA GAGCGCGGG AACCAAGAGG ACGCGGCGAG CCTGAGAGCC
11 281 GACTTAGTCC TTATCTGTGA GAGCGCGGG AACCAAGAGG ACGCGGCGAG CCTGAGAGCC
12 281 GACTTAGTCC TTATCTGTGA GAGCGCGGG AACCAAGAGG ACGCGGCGAG CCTGAGAGCC
13 281 GACTTAGTCC TCATCTCAGA AAGCGAGGG ACTGAGGAGG ACAGCGCGAA CCTGAGAGCC
14 281 GACTTAGTCC TCATCTCAGA GAGTCCAGG ACTGAGGAGG ACAGCGCGAA CCTGAGAGCC
15 281 GACTTAGTCC TCATCTCAGA GAGTCCAGG ACTGAGGAGG ATGAGCGGAA CCTGAGAGCC
16 281 GACTTAGTCC TCATCTCAGA GAGTCCAGG ACTGAGGAGG ATGAGCGGAA CCTGAGAGCC
17 281 GACTTAGTCC TCATCTCAGA GAGCGAGGT AAGCGAGGAGG ACAGCGCGAA CCTGAGAGCC
18 281 GACTTAGTCC CCATTTCCGA GAGCGAGGG ACAGCGAGG ATAAAGCGAG CCTGAGAGCC
19 281 GACTTAGTCC CCATTTCCGA GAGCGAGGG ACAGCGAGG ATGAGCGGTG CCTGAGAGCC
20 281 GACTTAGTCC TGGTGGCTGA GAGTGAATGG GTGAGGAGG ATAGAGGAGC CCTGAGAGCC
21 281 GACTTAGTCC TGGTGGCTGA GAGTGAATGG GTGAGGAGG ATAGAGGAGC CCTGAGAGCC
22 281 GACTTAGTCC TGGTGGCTGA GAGTGAATGG GTGAGGAGG ATAGAGGAGC CCTGAGAGCC

```

340 celkem

Obr. 3
Obalový region

sekvenoe genotyp.	id	číslo	genotyp.
23	GI	1	GACGGGTTG GTAAATGGCTC AGCTGTCTCC GATCCACAA GCCATCTTGG ACATGATCGC
24		1	GACGGGTTG GTGATAGCTC AGTACTCC GATCCACAA GCCATCATGG ACATGATCGC
25		1	AACGGGCTG GTAGTAGCTC AGCTGTCTCC GATCCACAA GCCATCTTGG ACATGATCGC
26	GII	1	GACAGCCCTA GTGATATCC AGTACTCC GATCCACAA GCCATCATGG ATATGATCGC
27		1	AGCAGCCCTA GTGATATCC AGTACTCC GATCCACAA AGCATCTTGG ACATGATCGC
28		1	GCCAGCCCTA GTGATATCC AGTACTCC GATCCACAA GCTGTCTTGG ACATGATCGC
29	GIV	1	TGTGGTATG GTGATATCC AGTACTCC GATCCACAA AGCTGTCTGG ACATAATAGC
30		1	TGTGGTATG GTGATATCC AGTACTCC GATCCACAA AGCTGTCTGG ACATAATAGC
31		1	TGTGGTATG GTGATATCC AGTACTCC GATCCACAA AGCTGTCTGG ACATAATAGC
32	GIII	1	TACCACATG CTCTGGCAT AGTGTCTCC GATCCACAA GTCATCTTGG ACATATCAC
23	GI	61	TGTGTCTAC TGGGATCC TGGGATCC TGGGATCC TGGGATCC
24		61	TGGATCCAC TGGGATCC TGGGATCC TGGGATCC TGGGATCC
25		61	TGGATCCAC TGGGATCC TGGGATCC TGGGATCC TGGGATCC
26	GII	61	GCGGATCC TGGGATCC TGGGATCC TGGGATCC TGGGATCC
27		61	GCGGATCC TGGGATCC TGGGATCC TGGGATCC TGGGATCC
28		61	GCGGATCC TGGGATCC TGGGATCC TGGGATCC TGGGATCC
29	GIV	61	GCGGATCC TGGGATCC TGGGATCC TGGGATCC TGGGATCC
30		61	GCGGATCC TGGGATCC TGGGATCC TGGGATCC TGGGATCC
31		61	GCGGATCC TGGGATCC TGGGATCC TGGGATCC TGGGATCC
32	GIII	61	GCGGATCC TGGGATCC TGGGATCC TGGGATCC TGGGATCC
100 celkem			

Obr. 4a

5'UT Region

```

=====
sequence
ID číslo GENOTYP
=====
33 1 GI GTTAGTATGA GTGTCGTGCA GCCTCCAGGA CCCCCTCTCC CGGAGAGGCC ATAGTGGTCT
34 1 GTTAGTATGA GTGTCGTGCA GCCTCCAGGA CCCCCTCTCC CGGAGAGGCC ATAGTGGTCT
35 1 GTTAGTATGA GTGTCGTGCA GCCTCCAGGA CCCCCTCTCC CGGAGAGGCC ATAGTGGTCT
36 1 GTTAGTATGA GTGTCGTGCA GCCTCCAGGA CCCCCTCTCC CGGAGAGGCC ATAGTGGTCT
37 1 GTTAGTATGA GTGTCGTGCA GCCTCCAGGA CCCCCTCTCC CGGAGAGGCC ATAGTGGTCT
38 1 GTTAGTATGA GTGTCGTGCA GCCTCCAGGA CCCCCTCTCC CGGAGAGGCC ATAGTGGTCT
=====
39 1 GII GTTAGTATGA GTGTCGTGCA GCCTCCAGGA CCCCCTCTCC CGGAGAGGCC ATAGTGGTCT
40 1 GTTAGTATGA GTGTCGTGCA GCCTCCAGGA CCCCCTCTCC CGGAGAGGCC ATAGTGGTCT
41 1 GTTAGTATGA GTGTCGTGCA GCCTCCAGGA CCCCCTCTCC CGGAGAGGCC ATAGTGGTCT
42 1 GTTAGTATGA GTGTCGTGCA GCCTCCAGGA CCCCCTCTCC CGGAGAGGCC ATAGTGGTCT
43 1 GTTAGTATGA GTGTCGTGCA GCCTCCAGGA CCCCCTCTCC CGGAGAGGCC ATAGTGGTCT
44 1 GTTAGTATGA GTGTCGTGCA GCCTCCAGGA CCCCCTCTCC CGGAGAGGCC ATAGTGGTCT
45 1 GTTAGTATGA GTGTCGTGCA GCCTCCAGGA CCCCCTCTCC CGGAGAGGCC ATAGTGGTCT
=====
46 1 GIII GTTAGTATGA GTGTCGTGCA GCCTCCAGGA CCCCCTCTCC CGGAGAGGCC ATAGTGGTCT
47 1 GTTAGTATGA GTGTCGTGCA GCCTCCAGGA CCCCCTCTCC CGGAGAGGCC ATAGTGGTCT
=====
48 1 GIV GTTAGTATGA GTGTCGTGCA GCCTCCAGGA CCCCCTCTCC CGGAGAGGCC ATAGTGGTCT
49 1 GTTAGTATGA GTGTCGTGCA GCCTCCAGGA CCCCCTCTCC CGGAGAGGCC ATAGTGGTCT
=====
50 1 GV GTTAGTATGA GTGTCGTGCA GCCTCCAGGA CCCCCTCTCC CGGAGAGGCC ATAGTGGTCT
51 1 GTTAGTATGA GTGTCGTGCA GCCTCCAGGA CCCCCTCTCC CGGAGAGGCC ATAGTGGTCT
=====

```

Obr. 4b

5'UT Region (2/5)

```

=====
sekvenoe
ID číslo GENOTY
=====
33      61      61      GCGGAACCGG TGAATACACC GGAATTGCCA GGAAGACCGG GTCTTTTCTT GGAATCAACCC
34      61      61      GCGGAACCGG TGAATACACC GGAATTGCCA GGAAGACCGG GTCTTTTCTT GGAATCAACCC
35      61      61      GCGGAACCGG TGAATACACC GGAATTGCCA GGAAGACCGG GTCTTTTCTT GGAATCAACCC
36      61      61      GCGGAACCGG TGAATACACC GGAATTGCCA GGAAGACCGG GTCTTTTCTT GGAATCAACCC
37      61      61      GCGGAACCGG TGAATACACC GGAATTGCCA GGAAGACCGG GTCTTTTCTT GGAATCAACCC
38      61      61      GCGGAACCGG TGAATACACC GGAATTGCCA GGAAGACCGG GTCTTTTCTT GGAATCAACCC
=====
39      61      61      GCGGAACCGG TGAATACACC GGAATTGCCA GGAAGACCGG GTCTTTTCTT GGAATCAACCC
40      61      61      GCGGAACCGG TGAATACACC GGAATTGCCA GGAAGACCGG GTCTTTTCTT GGAATCAACCC
41      61      61      GCGGAACCGG TGAATACACC GGAATTGCCA GGAAGACCGG GTCTTTTCTT GGAATCAACCC
42      61      61      GCGGAACCGG TGAATACACC GGAATTGCCA GGAAGACCGG GTCTTTTCTT GGAATCAACCC
43      61      61      GCGGAACCGG TGAATACACC GGAATTGCCA GGAAGACCGG GTCTTTTCTT GGAATCAACCC
44      61      61      GCGGAACCGG TGAATACACC GGAATTGCCA GGAAGACCGG GTCTTTTCTT GGAATCAACCC
45      61      61      GCGGAACCGG TGAATACACC GGAATTGCCA GGAAGACCGG GTCTTTTCTT GGAATCAACCC
=====
46      61      61      GCGGAACCGG TGAATACACC GGAATTGCCA GGAAGACCGG GTCTTTTCTT GGAATCAACCC
47      61      61      GCGGAACCGG TGAATACACC GGAATTGCCA GGAAGACCGG GTCTTTTCTT GGAATCAACCC
=====
48      61      61      GCGGAACCGG TGAATACACC GGAATCGCTG GGAAGACCGG GTCTTTTCTT GGAATCAACCC
49      61      61      GCGGAACCGG TGAATACACC GGAATCGCTG GGAAGACCGG GTCTTTTCTT GGAATCAACCC
=====
50      61      61      GCGGAACCGG TGAATACACC GGAATCGCTG GGAAGACCGG GTCTTTTCTT GGAATCAACCC
51      61      61      GCGGAACCGG TGAATACACC GGAATCGCTG GGAAGACCGG GTCTTTTCTT GGAATCAACCC
=====

```

Obr. 4C

5'UT Region (3/5)

```

=====
sequence
idxislo  GENOTYP
=====
33      121  GCTCAATGCC TGGAGATTG GCGTGCCCC CGCAAGACTG CTAGCCGAGT AGTGTGGGT
34      121  GCTCAATGCC TGGAGATTG GCGTGCCCC CGCAAGACTG CTAGCCGAGT AGTGTGGGT
35      121  GCTCAATGCC TGGAGATTG GGCACGCCCC CGCAAGATCA CTAGCCGAGT AGTGTGGGT
36      121  GCTCAATGCC TGGAGATTG GCGTGCCCC CGCGAGACTG CTAGCCGAGT AGTGTGGGT
37      121  GCTCAATGCC TGGAGATTG GCGTGCCCC CGCAAGACTG CTAGCCGAGT AGTGTGGGT
38      121  GCTCAATGCC TGGAGATTG GCGTGCCCC CGCAAGACTG CTAGCCGAGT AGTGTGGGT
=====
39      121  GCTCAATGCC TGGAGATTG GCGTGCCCC CGCGAGACTG CTAGCCGAGT AGTGTGGGT
40      121  GCTCAATGCC TGGAGATTG GCGTGCCCC CGCGAGACTG CTAGCCGAGT AGTGTGGGT
41      121  GCTCAATGCC TGGAGATTG GCGTGCCCC CGCGAGACTG CTAGCCGAGT AGTGTGGGT
42      121  GCTCAATGCC TGGAGATTG GCGTGCCCC CGCGAGACTG CTAGCCGAGT AGTGTGGGT
43      121  GCTCAATGCC TGGAGATTG GCGTGCCCC CGCGAGACTG CTAGCCGAGT AGTGTGGGT
44      121  GCTCAATGCC TGGAGATTG GCGTGCCCC CGCGAGACTG CTAGCCGAGT AGTGTGGGT
45      121  GCTCAATGCC TGGAGATTG GCGTGCCCC CGCGAGACTG CTAGCCGAGT AGTGTGGGT
=====
46      GIII 121  ACTCTATGCC CCGCCATTG GCGTGCCCC CGCAAGACTG CTAGCCGAGT AGCCTTGGT
47      121  ACTCTATGCC CAGCCATTG GCGTGCCCC CGCAAGACTG CTAGCCGAGT AGCCTTGGT
=====
48      GIV  121  GCTCAATACC CAGAAATTG GCGTGCCCC CGCGAGATCA CTAGCCGAGT AGTGTGGT
49      121  GCTCAATACC CAGAAATTG GCGTGCCCC CGCGAGATCA CTAGCCGAGT AGTGTGGT
=====
50      GV   121  GCTCAATGCC CCGAGATTG GCGTGCCCC CGCGAGACTG CTAGCCGAGT AGTGTGGT
51      121  GCTCAATGCC CCGAGATTG GCGTGCCCC CGCGAGACTG CTAGCCGAGT AGTGTGGT
=====

```

Obr. 4d

Obalový REGION (4/5)

sequence
ID číslo genotyp

```

33 181 CGCGAAAGGC CTTGTGGTAC TGCCCTGATAG GGTGCTTGGC AGTGCCTCCCG GAGGTCTCGT
34 181 CGCGAAAGGC CTTGTGGTAC TGCCCTGATAG GGTGCTTGGC AGTGCCTCCCG GAGGTCTCGT
35 181 CGCGAAAGGC CTTGTGGTAC TGCCCTGATAG GGTGCTTGGC AGTGCCTCCCG GAGGTCTCGT
36 181 CGCGAAAGGC CTTGTGGTAC TGCCCTGATAG GGTGCTTGGC AGTGCCTCCCG GAGGTCTCGT
37 181 CGCGAAAGGC CTTGTGGTAC TGCCCTGATAG GGTGCTTGGC AGTGCCTCCCG GAGGTCTCGT
38 181 CGCGAAAGGC CTTGTGGTAC TGCCCTGATAG GGTGCTTGGC AGTGCCTCCCG GAGGTCTCGT

39 181 CGCGAAAGGC CTTGTGGTAC TGCCCTGATAG GGTGCTTGGC AGTGCCTCCCG GAGGTCTCGT
40 181 CGCGAAAGGC CTTGTGGTAC TGCCCTGATAG GGTGCTTGGC AGTGCCTCCCG GAGGTCTCGT
41 181 CGCGAAAGGC CTTGTGGTAC TGCCCTGATAG GGTGCTTGGC AGTGCCTCCCG GAGGTCTCGT
42 181 CGCGAAAGGC CTTGTGGTAC TGCCCTGATAG GGTGCTTGGC AGTGCCTCCCG GAGGTCTCGT
43 181 CGCGAAAGGC CTTGTGGTAC TGCCCTGATAG GGTGCTTGGC AGTGCCTCCCG GAGGTCTCGT
44 181 CGCGAAAGGC CTTGTGGTAC TGCCCTGATAG GGTGCTTGGC AGTGCCTCCCG GAGGTCTCGT
45 181 CGCGAAAGGC CTTGTGGTAC TGCCCTGATAG GGTGCTTGGC AGTGCCTCCCG GAGGTCTCGT

46 181 TGCGAAAGGC CTTGTGGTAC TGCCCTGATAG GGTGCTTGGC AGTGCCTCCCG GAGGTCTCGT
47 181 TGCGAAAGGC CTTGTGGTAC TGCCCTGATAG GGTGCTTGGC AGTGCCTCCCG GAGGTCTCGT

48 181 CGCGAAAGGC CTTGTGGTAC TGCCCTGATAG GGTGCTTGGC AGTGCCTCCCG GAGGTCTCGT
49 181 CGCGAAAGGC CTTGTGGTAC TGCCCTGATAG GGTGCTTGGC AGTGCCTCCCG GAGGTCTCGT

```

Obr. 4e

5'UT Region (5/5)

```
=====
sekvence
ID číslo oproti.
=====
33      GI      241  AGACCGTGCA CC
34      241  AGACCGTGCA CC
35      241  AGACCGTGCA CC
36      241  AGACCGTGCA CC
37      241  AGACCGTGCA CC
38      241  AGACCGTGCA CC
=====
39      GII     241  AGACCGTGCA CC
40      241  AGACCGTGCA TC
41      241  AGACCGTGCA CC
42      241  AGACCGTGCA CC
43      241  AGACCGTGCA CC
44      241  AGACCGTGCA CC
45      241  AGACCGTGCA CC
=====
46      GIII    241  AGACCGTGCA TC
47      241  AGACCGTGCA TC
=====
48      DIV     241  AGACCGTGCA AC
49      241  AGACCGTGCA AC
=====
252 celkem
```

IDENTIFICATION GENOTYP.

- 93 -

Obr. 5b

Jaderný region (2/9)

sekvence	ID číslo GENOTYP		
52	GI	61	GACGTCAAGT TCCCGGGTGG CCGTCAGATC GTTGGTGGAG TTTACTTGTI GCCGCGCAGG
53		61	GACGTCAAGT TCCCGGGTGG CCGTCAGATC GTTGGTGGAG TTTACTTGTI GCCGCGCAGG
54		61	GACGTCAAGT TCCCGGGTGG CCGTCAGATC GTTGGTGGAG TTTACTTGTI GCCGCGCAGG
55		61	GACGTCAAGT TCCCGGGTGG CCGTCAGATC GTTGGTGGAG TTTACTTGTI GCCGCGCAGG
56		61	GACGTCAAGT TCCCGGGTGG CCGTCAGATC GTTGGTGGAG TTTACTTGTI GCCGCGCAGG
57		61	GACGTCAAGT TCCCGGGTGG CCGTCAGATC GTTGGTGGAG TTTACTTGTI GCCGCGCAGG
58	GII	61	GACGTCAAGT TCCCGGGTGG TGGCCAGGTC GTTGGTGGAG TTTACTTGTI GCCGCGCAGG
59		61	GACGTCAAGT TCCCGGGTGG TGGTCAGATC GTTGGTGGAG TTTACTTGTI GCCGCGCAGG
60		61	GACGTCAAGT TCCCGGGTGG TGGTCAGATC GTTGGTGGAG TTTACTTGTI GCCGCGCAGG
61		61	GACGTCAAGT TCCCGGGTGG TGGTCAGATC GTTGGTGGAG TTTACTTGTI GCCGCGCAGG
62		61	GACGTCAAGT TCCCGGGTGG TGGTCAGATC GTTGGTGGAG TTTACTTGTI GCCGCGCAGG
63		61	GACGTCAAGT TCCCGGGTGG TGGTCAGATC GTTGGTGGAG TTTACTTGTI GCCGCGCAGG
64		61	GACGTCAAGT TCCCGGGTGG TGGTCAGATC GTTGGTGGAG TTTACTTGTI GCCGCGCAGG
65	GIII	61	GACGTCAAGT TCCCGGGTGG TGGCCAGATC GTTGGTGGAG TTTACTTGTI GCCGCGCAGG
66		61	GACGTCAAGT TCCCGGGTGG TGGTCAGATC GTTGGTGGAG TTTACTTGTI GCCGCGCAGG

Obr. 50

Jaderný region (3/9)

sekvence
ID čísla GENOTYP

```

52 121 G1 GGCCCTAGAT TGGGTGTGCG CGCGACGAGA AAGACTTCCG AGCGGTGCGA ACCTCGAGGT
53 121 GGCCCTAGAT TGGGTGTGCG CGCGACGAGG AAGACTTCCG AGCGGTGCGA ACCTCGAGGT
54 121 GGCCCTAGAT TGGGTGTGCG CGCGACGAGG AAGACTTCCG AGCGGTGCGA ACCTCGAGGT
55 121 GGCCCTAGAT TGGGTGTGCG CACGACGAGG AAGACTTCCG AGCGGTGCGA ACCTCGAGGT
56 121 GGCCCTAGAT TGGGTGTGCG CGCGACGAGG AAGACTTCCG AGCGGTGCGA ACCTCGAGGT
57 121 GGCCCTAGAT TGGGTGTGCG CGCGACGAGG AAGACTTCCG AGCGGTGCGA ACCTCGAGGT

58 G11 GGCCCCAGGT TGGGTGTGCG CGCGACTAGG AAGACTTCCG AGCGGTGCGA ACCTCGTGGA
59 121 GGCCCCAGGT TGGGTGTGCG CGCGACTAGG AAGACTTCCG AGCGGTGCGA ACCTCGTGGA
60 121 GGCCCCAGGT TGGGTGTGCG CGCGACTAGG AAGACTTCCG AGCGGTGCGA ACCTCGTGGA
61 121 GGCCCCAGGT TGGGTGTGCG CGCGACTAGG AAGACTTCCG AGCGGTGCGA ACCTCGTGGA
62 121 GGCCCCAGGT TGGGTGTGCG CGCGACTAGG AAGACTTCCG AGCGGTGCGA ACCTCGTGGA
63 121 GGCCCCAGGT TGGGTGTGCG CGCGACTAGG AAGACTTCCG AGCGGTGCGA ACCTCGTGGA
64 121 GGCCCCAGGT TGGGTGTGCG CGCGACTAGG AAGACTTCCG AGCGGTGCGA ACCTCGTGGA

65 G11 GGCCCCAGAT TGGGTGTGCG CGCGACGAGG AAGACTTCCG AAGACTTCCG GCCACGCGGA
66 121 GGCCCCAGGT TGGGTGTGCG CGCGACGAGG AAGACTTCCG AAGACTTCCG GCCACGCGGG

```

Obr. 5d

Jaderný region (4/9)

```

=====
sekvence
ID  číslo  GENOTYP
=====
52  181  AGACGTGAGC CTATGCCCA  GGCTGCTCGG CCCGAGGGCA GGACCTGGGC TCAGCCCGGG
53  181  AGACGTGAGC CTATGCCCA  GGCTGCTCGG CCCGAGGGCA GGACCTGGGC TCAGCCCGGG
54  181  AGACGTGAGC CTATGCCCA  GGCTGCTCGG CCCGAGGGCA GGACCTGGGC TCAGCCCGGG
55  181  AGACGTGAGC CCATGCCCA  GGCTGCTCGG CCCGAGGGCA GGACCTGGGC TCAGCCCGGG
56  181  AGACGTGAGC CTATGCCCA  GGCTGCTCGG CCCGAGGGTA GGACCTGGGC TCAGCCCGGG
57  181  AGACGTGAGC CTATGCCCA  GGCTGCTCGG CCCGAGGGCA GGACCTGGGC TCAGCCCGGG
=====
58  181  AGGCGACAAC CTATGCCCA  GGCTGCTCGG CCCGAGGGCA GGCTGCTGGC TCAGCCCGGG
59  181  AGGCGACAAC CTATGCCCA  GGCTGCTCGG CCCGAGGGCA GGCTGCTGGC TCAGCCCGGG
60  181  AGGCGACAAC CTATGCCCA  GGCTGCTCGG CCCGAGGGCA GGCTGCTGGC TCAGCCCGGG
61  181  AGGCGACAAC CTATGCCCA  GGCTGCTCGG CCCGAGGGTA GGCTGCTGGC TCAGCCCGGG
62  181  AGGCGACAAC CTATGCCCA  GGCTGCTCGG CCCGAGGGCA GGCTGCTGGC TCAGCCCGGG
63  181  AGGCGACAAC CTATGCCCA  GGCTGCTCGG CCCGAGGGCA GGCTGCTGGC TCAGCCCGGG
64  181  AGGCGACAAC CTATGCCCA  GGCTGCTCGG CCCGAGGGCA GGCTGCTGGC TCAGCCCGGG
=====
65  181  AGGCGTACG CCATGCCCA  AGATGCTCGC ACCGCTGGCA AGTCTTGGGG AAGGCCAGGA
66  181  AGGCGTACG CCATGCCCA  AGATGCTCGC ACCGCTGGCA AGTCTTGGGG AAGGCCAGGA
=====

```

Obr. 5e

Jaderný region (5'9)

```

=====
sekvence
ID číslo GENOTYP.
=====
52 241 0I TACCCCTTGGC CCTCTATGG CAATGAGGGT TGCGGGTGGG CCGGATGGCT CCTGTCTCCC
53 241 TACCCCTTGGC CCTCTATGG CAATGAGGGT TGCGGGTGGG CCGGATGGCT CCTGTCTCCC
54 241 TACCCCTTGGC CCTCTATGG TAATGAGGGT TGCGGGTGGG CCGGATGGCT CCTGTCTCCC
55 241 TACCCCTTGGC CCTCTATGG CAATGAGGGC TGCGGGTGGG CCGGATGGCT CCTGTCTCCC
56 241 TACCCCTTGGC CCTCTATGG CAATGAGGGT TGCGGGTGGG CCGGATGGCT CCTGTCTCCC
57 241 TACCCCTTGGC CCTCTATGG CAATGAGGGT TGCGGGTGGG CCGGATGGCT CCTGTCTCCC
=====
58 241 GII TACCCCTTGGC CCTCTATGG CAATGAGGGT ATGGGCTGGG CAGGATGGCT CCTGTCTACCC
59 241 TACCCCTTGGC CCTCTATGG CAACGAGGGT ATGGGCTGGG CAGGATGGCT CCTGTCTACCC
60 241 TACCCCTTGGC CCTCTATGG CAACGAGGGT ATGGGCTGGG CAGGATGGCT CCTGTCTACCC
61 241 TACCCCTTGGC CCTCTATGG CAATGAGGGT ATGGGCTGGG CAGGATGGCT CCTGTCTACCC
62 241 TATCCCTTGGC CCTCTATGG CAATGAGGGT CTGGGCTGGG CAGGATGGCT CCTGTCTACCC
63 241 TACCCCTTGGC CCTCTATGG CAATGAGGGT ATGGGCTGGG CAGGATGGCT CCTGTCTACCC
64 241 TACCCCTTGGC CCTCTATGG CAATGAGGGT ATGGGCTGGG CAGGATGGCT CCTGTCTACCC
=====
65 241 GIII TATCCCTTGGC CCTCTATGG GAATGAGGGT CTCGGCTGGG CAGGATGGCT CCTGTCTACCC
66 241 TACCCCTTGGC CCTCTATGG GAATGAGGGT CTCGGCTGGG CAGGATGGCT CCTGTCTACCC
=====

```

Obr. 5f

Jaderný region (6/9)

sekvence	ID	číslo	genotyp	
52	GI	301	CGTGGCTCTC GGCCTAGCTG GGGCCCCACA GACCCCCGGC GTAGGTCGCG CAATTGGGT	
53		301	CGTGGCTCTC GGCCTAGCTG GGGCCCCACA GACCCCCGGC GTAGGTCGCG CAATTGGGT	
54		301	CGTGGCTCTC GGCCTAGCTG GGGCTCTACA GACCCCCGGC GTAGGTCGCG CAATTGGGT	
55		301	CGTGGCTCTC GGCCTAGCTG GGGCCCCACA GACCCCCGGC GTAGGTCGCG CAATTGGGT	
56		301	CGCGGCTCTC GGCCTAGCTG GGGCCCCACA GACCCCCGGC GTAGGTCGCG CAATTGGGT	
57		301	CGTGGCTCTC GGCCTAGCTG GGGCCCCACA GACCCCCGGC GTAGGTCGCG CAATTGGGT	
58	GIY	301	CGTGGCTCTC GGCCTAGCTG GGGCCCCACA GACCCCCGGC GTAGGTCGCG TAAATTGGGT	
59		301	CGTGGCTCTC GGCCTAGCTG GGGCCCCACA GACCCCCGGC GTAGGTCGCG TAAATTGGGT	
60		301	CGCGGCTCCC GGCCTAGCTG GGGCCCCACA GACCCCCGGC GTAGGTCGCG TAAATTGGGT	
61		301	CGCGGCTCCC GGCCTAGCTG GGGCCCCACA GACCCCCGGC GTAGGTCGCG TAAATTGGGT	
62		301	CGCGGCTCTC GGCCTAGCTG GGGCCCCACA GACCCCCGGC GTAGGTCGCG TAAATTGGGT	
63		301	CGTGGCTCTC GGCCTAGCTG GGGCCCCACA GACCCCCGGC GTAGGTCGCG TAAATTGGGT	
64		301	CGCGGCTCCC GGCCTAGCTG GGGCCCCACA GACCCCCGGC GTAGGTCGCG TAAATTGGGT	
65	GIYI	301	CGTGGCTCTC GGCCTAGCTG GGGCCCCACA GACCCCCGGC ATAGATCAGG CAACITGGGT	
66		301	CGCGGCTCTC GGCCTAGCTG GGGCCCCACA GACCCCCGGC ATAGATCAGG CAACITGGGT	

Obr. 5g

Jaderný region (7/9)

```

*****
sequence
ID číslo GENOTYP
*****
52 361 GI AAGGTCATCG ATACCTTAC GTGCGGCTTC GCCGACCTCA TGGGGTACAT ACCGCTCGTC
53 361 AAGGTCATCG ATACCTTAC GTGCGGCTTC GCCGACCTCA TGGGGTACAT ACCGCTCGTC
54 361 AAGGTCATCG ATACCTTAC GTGCGGCTTC GCCGACCTCA TGGGGTACAT TCCGCTCGTT
55 361 AAGGTCATCG ATACCTTAC GTGCGGCTTC GCCGACCTCA TGGGGTACAT ACCGCTCGTC
56 361 AAGGTCATCG ATACCTTAC GTGCGGCTTC GCCGACCTCA TGGGGTACAT ACCGCTCGTC
57 361 AAGGTCATCG ATACCTTAC GTGCGGCTTC GCCGACCTCA TGGGGTACAT ACCGCTCGTC
*****
58 361 GII AAGGTCATCG ATACCTTAC GTGCGGCTTC GCCGACCTCA TGGGGTACAT TCCGCTCGTC
59 361 AAGGTCATCG ATACCTTAC GTGCGGCTTC GCCGACCTCA TGGGGTACAT TCCGCTCGTC
60 361 AAGGTCATCG ATACCTTAC GTGCGGCTTC GCCGACCTCA TGGGGTACAT TCCGCTCGTC
61 361 AAGGTCATCG ATACCTTAC GTGCGGCTTC GCCGACCTCA TGGGGTACAT TCCGCTCGTC
62 361 AAGGTCATCG ATACCTTAC GTGCGGCTTC GCCGACCTCA TGGGGTACAT TCCGCTCGTC
63 361 AAGGTCATCG ATACCTTAC GTGCGGCTTC GCCGACCTCA TGGGGTACAT TCCGCTCGTC
64 361 AAGGTCATCG ATACCTTAC GTGCGGCTTC GCCGACCTCA TGGGGTACAT TCCGCTCGTC
*****
65 361 GIII AAGGTCATCG ATACCTTAC GTGCGGCTTC GCCGACCTCA TGGGGTACAT TCCGCTCGTC
66 361 AAGGTCATCG ATACCTTAC GTGCGGCTTC GCCGACCTCA TGGGGTACAT TCCGCTCGTC
*****

```

Obr. 5h

Jaderný region : (8/9)

```

*****
sekvence
*****
ID číslo GENOTYP.
*****
52 421 G1 GGC GCCCCTC TTGAGGCGC TGCCAGGCGC CTGGCGCATG GCGTCCGGT TCTGGAAAGAC
53 421 GGC GCCCCTC TTGAGGCGC TGCCAGGCGT CTGGCGCATG GCGTCCGGT TCTGGAAAGAC
54 421 GGC GCCCCTC TTGAGGCGC TGCCAGGCGC CTGGCGCATG GCGTCCGGT TCTGGAAAGAC
55 421 GGC GCCCCTC TTGAGGCGC TGCCAGGCGC CTGGCGCATG GCGTCCGGT TCTGGAAAGAC
56 421 GGC GCCCCTC TTGAGGCGC TGCCAGGCGC CTGGCGCATG GCGTCCGGT TCTGGAAAGAC
57 421 GGC GCCCCTC TTGAGGCGC TGCCAGGCGC CTGGCGCATG GCGTCCGGT TCTGGAAAGAC
*****
58 421 G11 GGC GCCCCTC TTAGGGGCGC TGCCAGGCGC TTGGCGCATG GCGTCCGGT TCTGGAGGAC
59 421 GGC GCCCCTC TAGGGGCGC TGCCAGGCGC CTGGCGCATG GCGTCCGGT TCTGGAGGAC
60 421 GGC GCCCCTC TAGGGGCGC TGCCAGGCGC CTGGCGCATG GCGTCCGGT TCTGGAGGAC
61 421 GGC GCCCCTC TAGGGGCGC TGCCAGGCGC CTGGCGCATG GCGTCCGGT TCTGGAGGAC
62 421 GGC GCCCCTC TTAGGGGCGC TGCCAGGCGC CTGGCGCATG GCGTCCGGT TCTGGAGGAC
63 421 GGC GCCCCTC TAGGGGCGC TGCCAGGCGC CTGGCGCATG GCGTCCGGT TCTGGAGGAC
64 421 GGC GCCCCTC TAGGGGCGC TGCCAGGCGC CTGGCGCATG GCGTCCGGT TCTGGAGGAC
*****
65 421 G111 GGC GCCCCTC TTGAGGCGT TGCCAGGCGT CTGGCGCATG GCGTCCGGT TCTGGAGGAT
66 421 GGTGCCCTC TTGTGTGT GTGCCAGC CTGGCGCATG GCGTCCGGT TCTGGAGGAT
*****

```

Obr. 5i

Jaderný region : (9/9)

```

*****
sekvence
ID číslo GENOTYP
*****
52 481 G1 GGCCTGAACAT ATGCAACAGG GAACCTTCCCT GATTGCTCTT TCTCTATCTT CCTTCTGGCC CTGCTCTCT
53 481 GGCCTGAACAT ATGCAACAGG GAACCTTCCCT GATTGCTCTT TCTCTATCTT CCTTCTGGCC CTGCTCTCT
54 481 GGCCTGAACAT ATGCAACAGG GAATCTTCCCT GATTGCTCTT TCTCTATCTT CCTTCTGGCC CTGCTCTCT
55 481 GGCCTGAACAT ATGCAACAGG GAACCTTCCCT GATTGCTCTT TCTCTATCTT CCTTCTGGCC CTGCTCTCT
56 481 GGCCTGAACAT ATGCAACAGG GAACCTTCCCT GATTGCTCTT TCTCTATCTT CCTTCTGGCC CTGCTCTCT
57 481 GGCCTGAACAT ATGCAACAGG GAACCTTCCCT GATTGCTCTT TCTCTATCTT CCTTCTGGCC CTGCTCTCT
*****
58 481 G11 GGCCTGAACAT ACACAACAGG GAATCTGCC GATTGCTCTT TCTCTATCTT CCTTCTGGCC CTGCTCTCT
59 481 GGCCTGAACAT ATGCAACAGG GAATTTGCC GATTGCTCTT TCTCTATCTT CCTTCTGGCC CTGCTCTCT
60 481 GGCCTGAACAT ATGCAACAGG GAATTTGCC GATTGCTCTT TCTCTATCTT CCTTCTGGCC CTGCTCTCT
61 481 GGCCTGAACAT ATGCAACAGG GAATCTGCC GATTGCTCTT TCTCTATCTT CCTTCTGGCC CTGCTCTCT
62 481 GGCCTGAACAT ATGCAACAGG GAATTTGCC GATTGCTCTT TCTCTATCTT CCTTCTGGCC CTGCTCTCT
63 481 GGCCTGAACAT ATGCAACAGG GAATCTGCC GATTGCTCTT TCTCTATCTT CCTTCTGGCC CTGCTCTCT
64 481 GGCCTGAACAT ATGCAACAGG GAATCTGCC GATTGCTCTT TCTCTATCTT CCTTCTGGCC CTGCTCTCT
*****
65 481 G111 GGCCTGAACAT ATGCAACAGG GAATTTGCC GATTGCTCTT TCTCTATCTT CCTTCTGGCC CTGCTCTCT
66 481 GGCCTGAACAT ATGCAACAGG GAATCTGCC GATTGCTCTT TCTCTATCTT CCTTCTGGCC CTGCTCTCT
*****
549 celkem
*****

```

Konec dokumentu