



(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 1996/02/26
(87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 1996/09/06
(45) Date de délivrance/Issue Date: 2012/01/10
(85) Entrée phase nationale/National Entry: 1997/08/20
(86) N° demande PCT/PCT Application No.: FR 1996/000294
(87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 1996/027013
(30) Priorité/Priority: 1995/02/27 (FR95/02236)

(51) Cl.Int./Int.Cl. *C12N 7/01* (2006.01),
A61K 39/21 (2006.01), *C07K 14/16* (2006.01),
C07K 16/10 (2006.01), *C12N 15/49* (2006.01),
C12N 7/00 (2006.01), *C12Q 1/70* (2006.01),
G01N 33/569 (2006.01), *A61K 39/00* (2006.01)

(72) Inventeurs/Inventors:
SIMON, FRANCOIS, FR;
SARAGOSTI, SENTOB, FR;
LOUSSERT-AJAKA, IBTISSAM, FR;
LY, THOAI-DUONG, FR;
CHAIX-BAUDIER, MARIE-LAURE, FR

(73) Propriétaires/Owners:

(54) Titre : VIH-1 DE GROUPE O, FRAGMENTS DESDITS VIRUS, AINSI QUE LEURS APPLICATIONS
(54) Title: GROUP O HIV-1, FRAGMENTS OF SUCH VIRUSES, AND USES THEREOF

(57) **Abrégé/Abstract:**

Souches de rétrovirus VIH-1 de groupe O et en particulier les souches dénommées BCF02, BCF01, BCF06, BCF07, BCF08, BCF11, BCF03, BCF09, BCF12, BCF13 et BCF14, fragments desdits rétrovirus ainsi que leurs applications, en tant que réactif de diagnostic et en tant qu'agent immunogène.



(73) **Propriétaires(suite)/Owners(continued):**ASSISTANCE PUBLIQUE HOPITAUX DE PARIS, FR;
INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE-INSERM, FR

(74) **Agent:** BORDEN LADNER GERVAIS LLP

PCTORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE
Bureau international

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ :
**C12N 15/49, 7/00, C12Q 1/70, C07K
 14/16, A61K 39/21, G01N 33/569, C07K
 16/10**

A1(11) Numéro de publication internationale: **WO 96/27013**

(43) Date de publication internationale: 6 septembre 1996 (06.09.96)

(21) Numéro de la demande internationale: **PCT/FR96/00294**(22) Date de dépôt international: **26 février 1996 (26.02.96)**

(30) Données relatives à la priorité:
95/02236 27 février 1995 (27.02.95) FR

(71) Déposants (pour tous les Etats désignés sauf US): INSTITUT
 NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE
 MEDICALE-INSERM [FR/FR]; 101, rue de Tolbiac, F-
 75654 Paris Cédex 13 (FR). ASSISTANCE PUBLIQUE-
 HOPITAUX DE PARIS [FR/FR]; 3, avenue Victoria, F-
 75100 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (US seulement): SIMON, François
 [FR/FR]; 8, rue Germain-Pilon, F-75018 Paris (FR).
 SARAGOSTI, Sentob [FR/FR]; 69 bis, rue de Billancourt,
 F-92100 Boulogne-Billancourt (FR). LOUSSERT-AJAKA,
 Ibtissam [FR/FR]; 26, avenue de la République, F-78500
 Sartrouville (FR). LY, Thoai-Duong [FR/FR]; 22, rue Per-
 reire, F-92500 Rueil-Malmaison (FR). CHAIX-BAUDIER,
 Marie-Laure [FR/FR]; 37, rue Godefroy-Cavaignac,
 F-75011 Paris (FR).

(74) Mandataire: CABINET ORES; 6, avenue de Messine, F-75008
Paris (FR).(81) Etats désignés: CA, JP, US, brevet européen (AT, BE, CH,
DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).**Publiée**

*Avec rapport de recherche internationale.
 Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des
 revendications, sera republiée si de telles modifications sont
 reçues.*

(54) Title: GROUP O HIV-1, FRAGMENTS OF SUCH VIRUSES, AND USES THEREOF

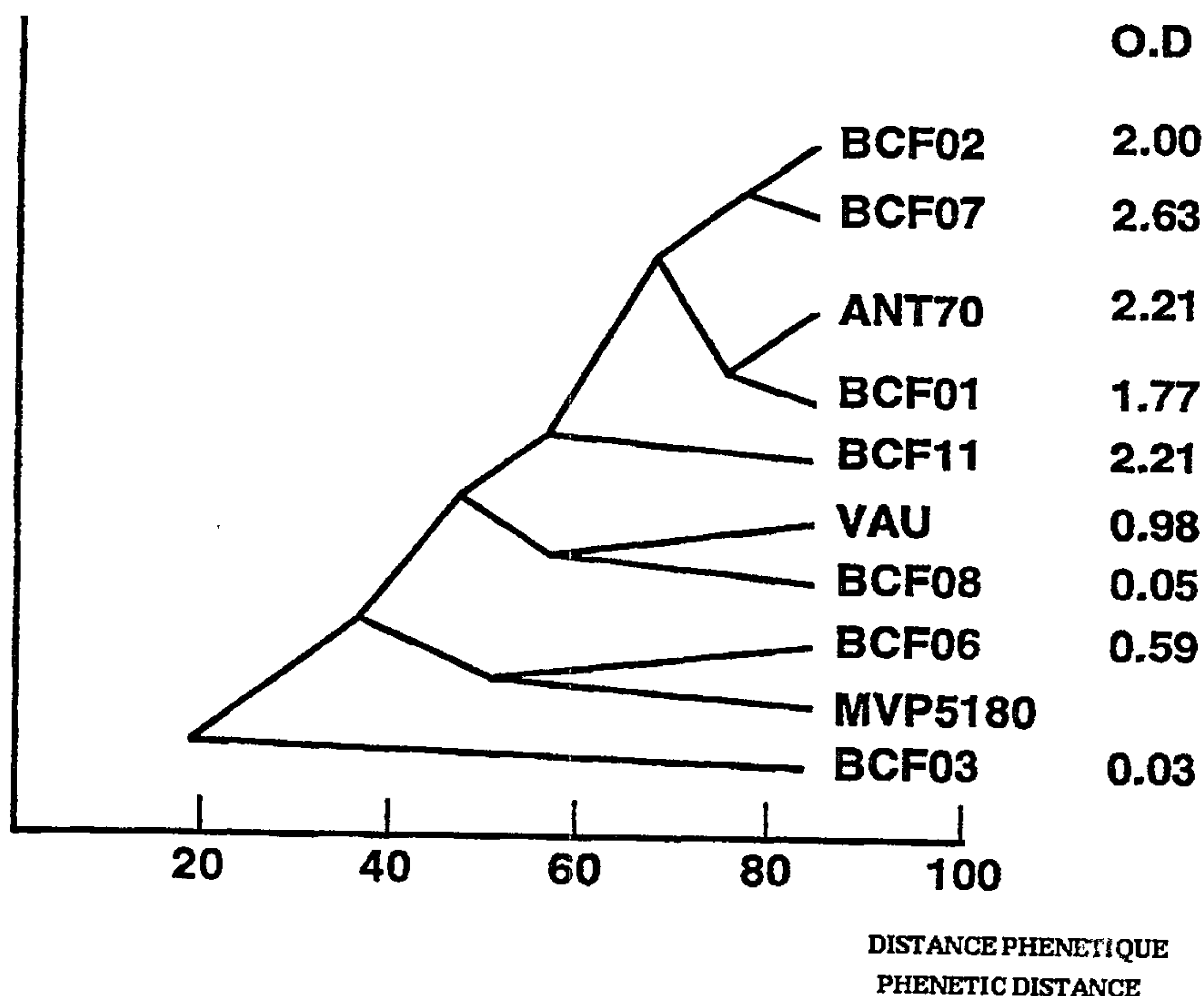
(54) Titre: VIH-1 DE GROUPE O, FRAGMENTS DESDITS VIRUS, AINSI QUE LEURS APPLICATIONS

(57) Abstract

Group O HIV-1 retrovirus strains, particularly the strains known as BCF02, BCF01, BCF06, BCF07, BCF08, BCF11, BCF03, BCF09, BCF12, BCF13 and BCF14, fragments of said retroviruses, and the uses thereof as a diagnostic reagent and as an immunogen, are disclosed.

(57) Abrégé

Souches de rétrovirus VIH-1 de groupe O et en particulier les souches dénommées BCF02, BCF01, BCF06, BCF07, BCF08, BCF11, BCF03, BCF09, BCF12, BCF13 et BCF14, fragments desdits rétrovirus ainsi que leurs applications, en tant que réactif de diagnostic et en tant qu'agent immunogène.



VIH-1 DE GROUPE O, FRAGMENTS DESDITS VIRUS, AINSI QUE LEURS APPLICATIONS.

La présente invention est relative à des souches de rétrovirus du groupe VIH-1, groupe O et en particulier les souches dénommées BCF02 (ESS), BCF01 (FAN), BCF06 (LOB), BCF07 (MAN), BCF08 (NKO), BCF11 (NAN) et BCF03 (POC), à des fragments desdits rétrovirus ainsi qu'à leurs applications, en tant que réactif de diagnostic et en tant qu'agent immunogène.

Deux types distincts de VIH (virus de l'immunodéficience humaine : VIH-1 et VIH-2) ont été décrits et sont les agents responsables du SIDA. L'analyse de leur séquence d'acide nucléique a permis d'identifier différents sous-types de VIH-1, bien qu'aucune corrélation entre la variabilité et la pathogénicité n'ait pu être établie. De manière similaire, le VIH-2 présente une plus grande diversité génétique et biologique que celle antérieurement envisagée.

L'analyse de fragments nucléotidiques de différents isolats de VIH-1, a montré l'existence, à travers l'analyse du gène env, d'au moins 7 sous-types différents, dénommés A à G (MYERS G. et al., Human retroviruses and AIDS, 1993, Los Alamos Nat. Lab.).

Plus récemment, deux autres isolats, considérés comme nettement plus distants des 7 autres sous-types, c'est-à-dire dont l'homologie de séquence est la plus distante de celle des souches de références VIH-1, ont également été isolés : VIH-1ANT70 et VIH-1MVP5180, obtenus à partir de patients camerounais, et ont été rattachés à un nouveau groupe de VIH-1, le groupe O, par opposition au groupe M correspondant aux 7 sous-types A-G précités, compte-tenu de leur organisation génomique (5' LTR Gag Pol Vif Vpu Vpr Tat Rev Env Nef LTR 3'), (Demande de Brevet WO 89/12094, Demande de Brevet européen n° 0 591 914, GÜRTLER L.G. et al., J. Virol., 1994, 68, 1581-85).

L'analyse des séquences d'ADN a montré 65-70 % de similarité avec VIH-1 et 56 % avec VIH-2.

En mettant en oeuvre une méthode d'*immunoblotting* par compétition, utilisant un peptide V3 de MVP5180, une prévalence de 7-8 % est retrouvée à Yaoundé. Cette prévalence pourrait être sous-estimée, dans la mesure où la boucle V3 est connue, dans tous les sous-types d'HIV-1, pour être une région hautement variable. Des études moléculaires indiquent également la présence de virus de groupe O, au Gabon, en France, en Espagne et en Allemagne.

Des études sérologiques en cours mettent en évidence des infections par les VIH-1 du groupe O au Nigeria, au Niger et au Sénégal.

La connaissance de ces différents groupes et sous-types est particulièrement importante pour mettre au point :

- des réactifs de dépistage des infections par VIH, suffisamment sensibles et spécifiques, c'est-à-dire ne conduisant pas à des résultats faussement négatifs ou faussement positifs ; et

- des compositions protectrices vis-à-vis de tous les sous-types existants, y compris l'ensemble des virus du groupe O.

En effet, il a été montré, en particulier, que certains réactifs de détection n'étaient pas suffisamment sensibles et ne permettaient pas toujours de détecter les infections par VIH-1, groupe O (LOUSSERT-AJAKA I. et al., Lancet, 1994, **343**, 1393-94), ce qui a conduit au retrait de trois kits de dépistage et au déclassement de deux autres, sur le marché français.

Les résultats révèlent que les virus de groupe O sont très distants des sous-types du groupe M de VIH-1. Ces résultats indiquent que les virus VIH-1 devraient être classés dans deux groupes différents, à savoir : VIH-1 M et VIH-1 O. Les virus du groupe O semblent pou-

voir être transmis par des voies horizontales et verticales, conduisant à une distribution très large de cette infection. La pathogénicité de ces virus est en cours d'étude. La divergence de ces virus doit être prise en compte dans la sensibilité des tests de diagnostic et dans le développement de vaccins.

En conséquence, la Demanderesse s'est donné pour but de pourvoir à des fragments, issus de souches sélectionnées de VIH-1 du groupe O, aptes à permettre à la fois une détection de l'ensemble des virus VIH-1 de groupe O et une différenciation spécifique intra-groupe O et également susceptibles d'induire une protection vis-à-vis de l'ensemble des sous-types de VIH-1, y compris le groupe O, lesquels fragments permettent d'éviter l'obtention de résultats faussement négatifs ou faussement positifs, pour ce faire, les Inventeurs ont sélectionné un ensemble de souches et de séquences, issues essentiellement d'une région du gène *env*, notamment au niveau d'un fragment hypervariable situé dans la boucle V3 (C2V3) ou au niveau de la gp41 et d'une région du gène *gag*.

La présente invention a pour objet des souches de VIH-1 de groupe O, présentant les caractéristiques morphologiques et immunologiques de l'un des rétrovirus déposés à la Collection Nationale de Cultures de Microorganismes tenue par l'Institut Pasteur, sous les numéros I-1544 (dénommé BCF02 (ESS)), I-1543 (dénommé BCF01 (FAN)), I-1546 (dénommé BCF07 (MAN)), I-1547 (dénommé BCF08 (NKO)), I-1545 (dénommé BCF03 (POC)), en date du 24 février 1995.

La présente invention a également pour objet un fragment d'acide nucléique, caractérisé en ce que sa séquence nucléotidique est choisie parmi celles qui sont contenues dans l'une des séquences nucléotidiques comprises dans les gènes *env* ou *gag* des souches de VIH-1 de groupe O et ses variants et comprend :

- soit l'une des séquences suivantes, incluse dans le fragment de gène C2V3-env (boucle hypervariable de la gp120) : SEQ ID N°1 (BCF02 (ESS)), SEQ ID N°2 (BCF08 (NKO)), SEQ ID N°3 (BCF03 (POC)), SEQ ID N°4 (BCF06 (LOB)), SEQ ID N°5 (BCF07 (MAN)), SEQ ID N°6 (BCF01 (FAN)), SEQ ID N°7 (BCF11 (NAN)), SEQ ID N°50 (BCF09), SEQ ID N°51 (BCF12), SEQ ID N°52 (BCF13), SEQ ID N°53 (BCF14),

- soit l'une des séquences suivantes, incluse dans le fragment gp41 du gène env. : SEQ ID N°8 (BCF02 (ESS)), SEQ ID N°9 (BCF08 (NKO)), SEQ ID N°10 (BCF03 (POC)), SEQ ID N°11 (BCF06 (LOB)), SEQ ID N°12 (BCF07 (MAN)), SEQ ID N°13 (BCF01 (FAN)), SEQ ID N°14 (BCF11 (NAN)) SEQ ID N°54 (BCF09), SEQ ID N°55 (BCF12), SEQ ID N°56 (BCF13), SEQ ID N°57 (BCF14),

- soit l'une des séquences suivantes, incluse dans le gène gag : SEQ ID N°15 (BCF02 (ESS)), SEQ ID N°16 (BCF08 (NKO)), SEQ ID N°17 (BCF03 (POC)), SEQ ID N°18 (BCF06 (LOB)), SEQ ID N°19 (BCF07 (MAN)), SEQ ID N°20 (BCF01 (FAN)), SEQ ID N°21 (BCF11 (NAN)), SEQ ID N°58 (BCF09), SEQ ID N°59 (BCF12), SEQ ID N°60 (BCF13), SEQ ID N°61 (BCF14),

- soit, si la séquence n'est pas identique à l'une des séquences nucléotidiques ci-dessus, ou n'est pas complémentaire de l'une de ces séquences, est néanmoins susceptible de s'hybrider avec une séquence nucléique issue d'un virus VIH-1 de groupe O.

Au sens de la présente invention, on entend par séquence nucléique, les séquences, telles que précisées ci-dessus et leurs séquences complémentaires, ainsi que les séquences les contenant.

De telles séquences trouvent application à la fois dans l'identification spécifique d'un VIH-1 de groupe O, comme réactif de diagnostic, seules ou en pool avec d'autres réactifs, pour l'identification de

n'importe quel VIH-1 ou bien, selon les cas, comme réactif de différenciation intra-groupe O.

Ces séquences peuvent notamment être mises en oeuvre dans des tests de diagnostic comprenant, soit une hybridation directe avec la séquence virale à détecter, soit une amplification de ladite séquence virale, en utilisant comme amorces, un oligonucléotide, inclus dans l'une quelconque des séquences ci-dessus et notamment l'une des séquences suivantes :

10 * séquences *gag*

GAG/5'CAM ou G5 : CAGGGACAAATGGTACATCA (positions 1250-1269) (SEQ ID N°74)

GAG/3'CAM ou G3 : AGTAGCTTGCTCAGCTCTTAAT (positions 1768-1747) (SEQ ID N°75)

15 * séquences *gp41*

- SEQ ID N°22 (gp41/5'CAM-1) :

AGRGAAAAAAGAGCAGTAGGAT (positions 7800-7821)

- SEQ ID N°23 (gp41/5'CAM-2) :

TCTAAGTGCAGCAGGTAGCACTAT (positions 7843-7866)

20 - SEQ ID N°24 (gp41/3'CAM-2) :

CTAAGTTGCTCAAGAGTGGTA (positions 8594-8573)

- SEQ ID N°25 (gp41/3'CAM-1) :

GTTGCTCAAGAGGTGGTAAGT (positions 8590-8570)

 * séquences C2V3 :

25 C2V3/5'CAM ou V3L5 : TRGTTACTTGTACACATGGCAT (positions 6991-7012) (SEQ ID N°76)

C2V3/3'CAM ou V3L3 : ACAATAAAAGAATTCTCCATGACAGT (positions 7421-7396) (SEQ ID N°77).

30 Les positions précitées correspondent à celles de la séquence Ant70 (Myers, Korber et al., précité).

La présente invention a également pour objet des souches de VIH-1 de groupe O, caractérisées en ce qu'elles comprennent au moins l'une des séquences sélectionnées dans le groupe constitué par les séquences
35 SEQ ID N°1 à SEQ ID N°7 ou SEQ ID N°50 à SEQ ID N°53, au moins l'une des séquences sélectionnées dans le groupe

constitué par les séquences SEQ ID N°8 à SEQ ID N°14 ou SEQ ID N°54 à SEQ ID N°57 et au moins l'une des séquences sélectionnées dans le groupe constitué par les séquences SEQ ID N°15 à SEQ ID N°21 ou SEQ ID N°58 à SEQ ID N°61.

5 Selon un mode de réalisation avantageux de ladite souche, elle comprend les séquences SEQ ID N°50, SEQ ID N°54, SEQ ID N°58 ; cette souche a été dénommée BCF09.

10 Selon un autre mode de réalisation avantageux de ladite souche, elle comprend les séquences SEQ ID N°51, SEQ ID N°55, SEQ ID N°59 ; cette souche a été dénommée BCF12.

15 Selon encore un autre mode de réalisation avantageux de ladite souche, elle comprend les séquences SEQ ID N°52, SEQ ID N°56, SEQ ID N°60 ; cette souche a été dénommée BCF13.

20 Selon encore un autre mode de réalisation avantageux de ladite souche, elle comprend les séquences SEQ ID N°53, SEQ ID N°57, SEQ ID N°61 ; cette souche a été dénommée BCF14.

Selon un autre mode de réalisation avantageux de ladite souche, elle comprend les séquences SEQ ID N°7, SEQ ID N°14, SEQ ID N°21 ; cette souche a été dénommée BCF11.

25 Selon encore un autre mode de réalisation avantageux de ladite souche, elle comprend les séquences SEQ ID N°4, SEQ ID N°11, SEQ ID N°18 ; cette souche a été dénommée BCF06.

30 L'invention a également pour objet l'utilisation des séquences décrites ci-dessus pour la mise en oeuvre d'un procédé d'hybridation ou d'amplification génique de séquences nucléiques du type VIH-1, ces procédés étant applicables au diagnostic *in vitro* de l'infection potentielle d'un individu par un
35 virus du type VIH-1, y compris le groupe O.

Cette méthode de diagnostic *in vitro* est réalisée à partir d'un échantillon biologique (sérum, lymphocytes circulants) et comprend :

- . une étape d'extraction de l'acide nucléique à détecter, appartenant au génome du virus du type VIH-1, éventuellement présent dans l'échantillon biologique et le cas échéant une étape de traitement de l'acide nucléique, à l'aide d'une transcriptase inverse, si ce dernier est sous forme d'ARN,
- 10 . au moins un cycle comprenant les étapes de dénaturation de l'acide nucléique, d'hybridation avec au moins une séquence conforme à l'invention et extension de l'hybride formé, en présence des réactifs convenables (agent de polymérisation, tel qu'ADN polymérase et dNTP)
- 15 et

- . une étape de détection de la présence éventuelle de l'acide nucléique appartenant au génome d'un virus de type VIH-1 de groupe O (spécificité de groupe).

L'invention a également pour objet un peptide, caractérisé en ce qu'il est exprimé par une séquence nucléotidique telle que définie ci-dessus.

Parmi ces peptides, on peut citer, en particulier :

- ceux exprimés par le fragment de gène C2V3-env, conforme à l'invention : SEQ ID N°26 (BCF02 (ESS)), SEQ ID N°27 (BCF01 (FAN)), SEQ ID N°28 (BCF01 (FAN)), SEQ ID N°29 (BCF06 (LOB)), SEQ ID N°30 (BCF07 (MAN)), SEQ ID N°31 (BCF11 (NAN)), SEQ ID N°32 (BCF08 (NKO)), SEQ ID N°33 (BCF08 (NKO)), SEQ ID N°34 (BCF03 (POC)), SEQ ID N°35 (BCF03 (POC)), SEQ ID N°62 (BCF09), SEQ ID N°63 (BCF12), SEQ ID N°64 (BCF13), SEQ ID N°65 (BCF14),

- ceux exprimés par le fragment de gène gp41-env, conforme à l'invention : SEQ ID N°36 (BCF02 (ESS)), SEQ ID N°37 (BCF01 (FAN)), SEQ ID N°38 (BCF06 (LOB)), SEQ ID N°39 (BCF07 (MAN)), SEQ ID N°40 (BCF08 (NKO)), SEQ ID N°41 (BCF03 (POC)), SEQ ID N°42 (BCF11 (NAN)), SEQ ID

N°66 (BCF09), SEQ ID N°67 (BCF12), SEQ ID N°68 (BCF13),
SEQ ID N°69 (BCF14),

- ceux exprimés par le fragment de gène gag conforme à l'invention : SEQ ID N°43 (BCF02 (ESS)), SEQ
5 ID N°44 (BCF01 (FAN)), SEQ ID N°45 (BCF06 (LOB)), SEQ ID
N°46 (BCF07 (MAN)), SEQ ID N°47 (BCF11 (NAN)), SEQ ID
N°48 (BCF08 (NKO)), SEQ ID N°49 (BCF03 (POC)), SEQ ID
N°70 (BCF09), SEQ ID N°71 (BCF12), SEQ ID N°72 (BCF13),
SEQ ID N°73 (BCF14).

10 L'invention a également pour objet des compositions immunogènes comprenant un ou plusieurs produits de traduction des séquences nucléotidiques selon l'invention ou un fragment de ceux-ci et/ou au moins l'un des peptides tels que définis ci-dessus.

15 L'invention a également pour objet les anticorps dirigés contre l'un ou plusieurs des peptides décrits ci-dessus et leur utilisation pour la mise en oeuvre de méthodes de diagnostic *in vitro* de l'infection d'un individu par un virus de type VIH-1, selon les pro-
20 cédés connus de l'Homme du métier.

A titre d'illustration, une telle méthode de diagnostic *in vitro* selon l'invention comprend la mise en contact d'un échantillon biologique prélevé chez un patient, avec des anticorps selon l'invention, et la
25 détection à l'aide de tout procédé approprié, notamment à l'aide d'anti-immunoglobulines marquées, des complexes immunologiques formés entre les antigènes des virus du type VIH-1 éventuellement présents dans l'échantillon biologique et lesdits anticorps.

30 La présente invention a également pour objet un procédé de criblage et de typage de VIH-1, groupe O, caractérisé en ce qu'il comprend la mise en contact de l'un quelconque des fragments nucléotidiques conformes à l'invention avec l'acide nucléique du virus à typer et la
35 détection de l'hybride formé.

Outre les dispositions qui précèdent, l'invention comprend encore d'autres dispositions, qui ressortiront de la description qui va suivre, qui se réfère à des exemples de mise en oeuvre du procédé objet
5 de la présente invention ainsi qu'aux dessins annexés, dans lesquels :

- la figure 1 représente les séquences comparées d'acides aminés exprimés par le fragment de gène env C2V3;

10 - la figure 2 représente les séquences comparées d'acides aminés exprimés par le fragment de gène gag ;

- la figure 3 illustre les résultats obtenus avec les 7 souches BCF02 (ESS), BCF01 (FAN), BCF07 (MAN), BCF11 (NAN), BCF08 (NKO), BCF03 (POC) et BCF06 (LOB) sur
15 gel d'agarose, d'une PCR réalisée avec les amorces C2V3 précitées ;

- la figure 4 illustre les résultats obtenus avec les 7 souches BCF02 (ESS), BCF01 (FAN), BCF07 (MAN), BCF11 (NAN), BCF08 (NKO), BCF03 (POC) et BCF06 (LOB) sur
20 gel d'agarose, d'une PCR réalisée avec les amorces Gag précitées ;

- la figure 5 représente les marqueurs utilisés dans les figures 3 et 4 ;

- la figure 6 illustre la réactivité des
25 sérums correspondant aux souches selon l'invention, par rapport à l'organisation phénétique de ces variants ;

- la figure 7 illustre une analyse phylogénétique basée sur la région gag.

Il doit être bien entendu, toutefois, que ces
30 exemples sont donnés uniquement à titre d'illustration de l'objet de l'invention, dont ils ne constituent en aucune manière une limitation.

EXEMPLE 1 : Obtention des séquences conformes à l'invention.

Patients :

Sept patients camerounais, consultants ou hospitalisés dans les hôpitaux de Paris sont inclus dans cette étude.

Au moment du diagnostic de la séropositivité, quatre patients sont au stade de SIDA (CDC IVA n=1, CDC IVC1 n=3) et 3 patients sont asymptomatiques (CDC II). La tranche d'âge varie entre 22 à 44 ans pour les patients symptomatiques et elle s'étale entre 22 et 68 ans pour les patients asymptomatiques.

Quatre patients ont un taux de CD4+ < $200 \times 10^6/\mu\text{l}$ (10, 19, 91, 97), 2 patients ont des CD4+ compris entre 200 et $500 \times 10^6/\mu\text{l}$ (384, 420) et un patient a des CD4+ $> 500 \times 10^6/\mu\text{l}$ (575).

Cultures :

Dix à vingt ml de sang total pour ces 7 patients ont été recueillis sur héparine de lithium. Les cellules mononucléées du sang périphérique (CMSP) sont isolées sur un gradient de centrifugation Ficoll-Hypaque^{MC} (Pharmacia). Le culot cellulaire obtenu est lavé 2 fois avec du RPMI 1640 et resuspendu dans du milieu de culture à une concentration de $2 \cdot 10^6$ cellules/ml. Ce milieu de culture contient du RPMI 1640 complété avec 20 % du sérum de veau foetal, 10 % d'interleukine humaine, 150 $\mu\text{g/ml}$ de streptomycine, 250 unités /ml de pénicilline G et 5 % de L-glutamine. Un million des cellules du patient est co-cultivé en duplicate avec un million de cellules de donneurs stimulés au PHA dans des plaques de culture 24 puits (Costar). Le milieu de culture est changé 2 fois par semaine, et 3×10^5 cellules de donneurs sont rajoutées à chaque puits à j7, j14 et j21.

La réplication virale est surveillée dans les surnageants de culture pendant 28 jours, simultanément par une microtechnique (mesure de l'activité transcriptase

réverse) et la détection de l'antigène p24 (ELAVIA® p24 Ag, Sanofi-Diagnostic Pasteur). Les surnageants de cultures positifs sont recueillis et gardés à -80°C pour les réinoculations.

5 **Préparation de l'ADN :**

Une PCR est réalisée à partir de l'ADN de lymphocytes frais extraits d'un patient ou de lymphocytes, après 6 jours de coculture ou du plasma après RT. A partir de 100 µl d'un mélange réactionnel, contenant du
10 Tris-HCl 10 mmol/l pH 8,3, du KCl 50 mmol/l, du MgCl₂ 2 mmol/l, 0,2 mmol/l de chaque dNTP, 40 pmole de chaque amorce, 2,5 U de Taq polymérase^{MC} (Perkin Elmer Cetus, St Quentin Yvelines, France) et 1 µg d'ADN cellulaire. Les amorces utilisées sont celles précisées ci-dessus, à
15 savoir :

* séquences gag :

GAG/5'CAM : CAGGGACAAATGGTACATCA (positions 1250-1269)
(SEQ ID N°74) ; GAG/3'CAM : AGTAGCTTGCTCAGCTCTTAAT
(positions 1768-1747) (SEQ ID N°75)

20 * séquences gp41

gp41/5'CAM-1 : AGRGAAAAAGAGCAGTAGGAT (positions 7800-7821) (SEQ ID N°22)
gp41/5'CAM-2 : TCTAAGTGCAGCAGGTAGCACTAT (positions 7843-7866) (SEQ ID N°23)
25 gp41/3'CAM-2 : CTAAGTTGCTCAAGAGTGGTA (positions 8594-8573) (SEQ ID N°24)
gp41/3'CAM-1 : GTTGCTCAAGAGGTGGTAAGT (positions 8590-8570) (SEQ ID N°25)

* ou bien l'une des séquences suivantes : SEQ
30 ID N°76 et SEQ ID N°77 pour la région env et SEQ ID N°74 et SEQ ID N°75 pour la région gag, correspondant respectivement aux nucléotides 6991-7012, 7421-7396 et 1250-1269, 1768-1747 de la séquence HIV1^{Ant70}.

Les échantillons sont soumis à 40 cycles
35 d'amplification, chaque cycle comprenant les trois étapes suivantes : dénaturation à 94°C pendant une minute,

hybridation des amorces à 50°C pour la séquence gag et à 55°C pour la séquence env, pendant une minute et extension à 72°C pendant une minute. Lors du premier cycle, la dénaturation est réalisée pendant 4 minutes et pour le
 5 dernier cycle, l'extension est réalisée pendant 5 minutes. Les produits amplifiés sont soumis à une digestion enzymatique (*Xho*1, *Eco*R1), purifiés et clonés dans un vecteur M13mp18, digéré par les enzymes de restriction *Sal*1 and *Eco*R1.

10 Pour chaque patient, entre 3 et 4 clones sont séquencés (Applied 373A sequencer), dans une région de 406 pb du gène gag, dans une région de 320 pb du gène env comprise dans la région V3 et au niveau de la région codant pour la gp41.

15 **EXEMPLE 2 : Immunodétection d'un VIH-1 de groupe O.**

Des tests ELISA sont réalisés dans des plaques de microtitration (Falcon 3912, microtest III®, Becton Dickinson).

Les puits sont recouverts de 100 µl de l'un
 20 des peptides V3 définis ci-dessus : BCF08 (NKO) : R T I Q E I H S G P M A W Y S L G L K R N T T V R (SEQ ID N°33) ; BCF01 (FAN) : R S V Q E M K I G P L S W Y S M G L A A N S S I K (SEQ ID N°28) ; BCF03 (POC) : R I K Q I G I G P M S V Y S G S L A D L G N N N (SEQ ID N°35), dilué à 10 µg.ml⁻¹ dans un tampon carbonate 0,05 M, pH 9,6 par incubation une nuit, à +4°C.
 25

Les plaques sont ensuite lavées trois fois avec un tampon PBS contenant du Tween® 20 (Prolabo, France), (PBS-Tween®) 0,1 %, puis saturées avec du PBS, supplémenté avec du lait à 1 %, (Gloria Co., France), pendant 1h à 37°C.
 30

Des sérums (1/100), dilués dans un mélange PBS-lait contenant du Tween® 20 à 0,1 % (PBS-lait-Tween®), sont incubés pendant 2h à 37°C.

Après trois lavages, des anticorps polyvalents anti-humains, conjugués à de la phosphatase alcaline (Sigma), dilués au 1:10 000 dans du PBS-lait-Tween, sont ajoutés et incubés pendant 1h à 37°C. Après le dernier lavage, la réaction colorée est développée à 37°C, avec un substrat de la phosphatase alcaline, le p-nitrophenyl phosphate (Sigma), dilué dans un tampon carbonate à 0,05 M, pH 9,5, contenant du MgCl₂ 2 mM, pour obtenir une concentration de 1 mg.ml⁻¹. L'absorbance, mesurée à 405 nm (A_{405}) est enregistrée avec un appareil (MR 5000, Dynatech). Un seuil de coupure est déterminé pour chaque sérum testé et correspond à trois fois la valeur A_{405} obtenue avec le peptide E19S, dérivé de *Plasmodium malariae*.

Le Tableau I ci-après montre les résultats obtenus.

Les séquences consensus et FR 15-1 correspondent à celles obtenues à partir du sous-type B, retrouvé en France.

35
30
25
20
15
10
5

Peptides\Serum Serologie HIV	Patients africains séronégatifs et séropositifs (groupeM)														Patients Groupe O				Neg	Blancs
	8189	8362	8364	8365	8366	8370	8429	8499	8503	8116	8122	8186	3171	BCF06	BCF07	BCF01	BCF03	BCF09	VAU	BCF08
Neg	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
CONS	0,129	0,319	0,158	0,158	0,328	0,152	0,17	0,157	0,28	0,201	0,14	0,171	0,17	0,299	0,175	0,197	0,257	0,146	0,181	0,327
FR15-1							1,46		0,65	2,52	1,72	1,92								0,72
MVP5180							2,64		1,04	2,77	2,3	2,86			0,76					0,67
ANT70															>3	1,83			0,5	
BCF08 (NKO)														0,68	1,76	1,16				
BCF01 (FAN)														1,08	2,28	1,51		0,68	0,59	
BCF03 (POC)																				

Seuls les résultats supérieurs à deux fois le bruit de fond ont été conservés

Séquence des peptides

Consensus	NTRKSIHIGPGRAFYATGEII
FR 15-1	NTRKGINIGPGRAFYTTGEII
MVP5180	REVQDIYTGPMRWRSMTLKRSNNTS
ANT70	RDIQEMRIGPMAWYSMGIGGTAGNS
BCF08 (NKO)	RTIQEIHSGPMAWYSLGLKRNTTVR
BCF01 (FAN)	RSVQEMKIGPLSWYSMGLAANSSIK
BCF03 (POC)	RIKQIGIPMSVYSGSLADLGNNN

15

Ce Tableau I montre la spécificité des peptides selon l'invention.

EXEMPLE 3 : Particularités sérotypiques, phénotypiques et génotypiques des souches selon l'invention.

Ces particularités sont illustrées aux Tableaux II et III ci-après.

TABLEAU II

SEROTYPE

PHENOTYPE

10

Antigène EIA HIV-1

V3 ANT70

Sensibilité aux antiviraux

	1	2	3	4	5	6	7	TIBO RO82913	DELAVERDINE	SAQUINAVIR
BCF01	-	+	+	+	+	+	+	R	R	R
BCF02	-	-	-	-	-	+	+	R	R	S
BCF03	+	-	+	+	-	-	-	R	R	S
BCF06	+	-	+	+	+	±	+	R	R	S
BCF07	+	-	-	+	+	+	+	R	R	S
BCF08	+	-	+	+	+	-	±	R	R	S
BCF11	+	-	+	+	+	+	±	R	S	R
VAU	+	-	+	+	+	+	+	S	S	S

1 Test WELLCOME competition HIV-1

2 Test CLONATEC indirect HIV-1/2

15 3 Test ABBOTT 3rd

4 Test WELLCOME 3rd

5 Test BOEHRINGER

6 EIA ANT70 V3

7 Dot blot ANT70 V3 INNOLIA

R : Résistant

S : Sensible

20

TABLEAU III

	PHENOTYPE		GENOTYPE						
	sur cellules MT2		SOMMET BOUCLE V3						
	SI / NSI	p24	PCR ROCHE						
BCF01	NSI	+	-	K	I	G	P	L	S W
BCF02	NSI	+	-	R	I	G	P	M	A W
BCF03	SI	+	-	G	I	G	P	M	S V
BCF06	NSI	+	-	A	T	G	P	L	R W
BCF07	NSI	+	-	K	I	G	P	M	A W
BCF08	NSI	+	-	H	S	G	P	M	A W
BCF11	NSI /	-	-	G	I	G	P	L	S W
	NR								
VAU	Non	Non testé	Non testé	M	A	G	P	M	A W
	testé								

SI : Induction de syncytia sur cellules MT2

5 NSI : Pas d'induction de syncytia sur cellules MT2

NR : Non répliatif

p24 : Production (+) ou absence (-) d'antigène p24 sur cultures de cellules MT2

L'analyse sérotypique sur un ensemble de tests commercialisés (Tableau II) (à l'exception du test n° 6, EIA Ag V3 ANT70, produit de recherche non commercialisé) met en évidence la grande diversité de réponse anticorps vis-à-vis des antigènes du sous-type B dominant en occident et par rapport à l'antigène de la boucle V3 de la souche ANT70. Les sérums, correspondant à chacun des isolats selon l'invention, présentent un profil unique et caractéristique. BCF 01 est le seul positif sur le test 2 (Clonatec®). BCF 02 est complètement négatif sur les anti-gènes sous-type B. BCF 03, inversement, réagit sur le sous-type B mais est négatif sur les antigènes ANT70. BCF 07 est le seul négatif sur les tests n° 2 (Clonatec) et n° 3 (Abbott 3rd), mais réactif sur l'ensemble des autres tests avec antigène du groupe M. BCF 08 est strictement négatif sur le test EIA V3 ANT70 mais comme BCF 11, faiblement réactif sur cet antigène par le test 7 (InnoLIA). Par comparaison, le sérum correspondant à la

souche VAU, qui a été caractérisée moléculairement par CHARNEAU et al. (Virology, 1994, **205**, 247-253), est positif sur tous ces antigènes à l'exception du test 2 ((Clonatec®). Cette diversité de réponse anticorps est à
5 interpréter comme le reflet de la diversité antigénique de ces souches. Un lien avec l'immunodépression est exclu, les patients BCF 07, 08 et 11 étant complètement asymptomatiques avec un nombre de CD4 >400/ml. La figure 6 indique la réactivité des sérums correspondant aux
10 souches selon l'invention par rapport à l'organisation phénétique de ces variants.

La caractérisation phénotypique des isolats selon l'invention montre l'importance et la nécessité de disposer d'un grand nombre de réactifs sensibles. Tous
15 sont résistants naturellement à la molécule Tibo Ro82913 (Tableau III) comme déjà rapporté pour VIH-2. Une absence d'activité inhibitrice de croissance *in vitro* en dehors d'un traitement par Ro82913 n'a jamais été rapportée pour VIH-1 auparavant. En contraste, la souche VAU est parfaite-
20 tement sensible au Ro82913.

Les souches sont également résistantes à un autre inhibiteur non nucléosidique, la Delaverdine, à l'exception de la souche BCF 11, qui est sensible.

Inversement, cette souche est résistante au
25 Saquinavir, une anti-protéase, alors que les autres souches y sont sensibles.

Cette diversité de réponse aux anti-rétroviraux renforce la notion d'une grande dispersion au sein même des variants du Cameroun.

30 De plus, les résultats de formation de syncytia sur la lignée continue MT2 complique toute classification puisque sans corrélation aux résultats sérotypiques ou génotypiques précédents et sans rapport au stade clinique. Ces souches n'induisent pas de forma-
35 tion syncytiale alors que la détection d'antigène p24

dans les surnageants confirme la répllication sur cette lignée.

Enfin, au niveau génotypique, toutes les amplifications des génomes des souches selon l'invention
5 sont négatives par PCR utilisant un kit commercialisé par Roche Diagnostics, qui utilise des amorces et des sondes correspondant à une région conservée du gène Gag de VIH-1 ; une négativité de ce test était également possible dans les sous-types A de VIH-1 (LOUSSERT-AJAKA et al.,
10 1995, Lancet, **346**, 912-913 ; LOUSSERT-AJAKA et al., 1995, **346**, 1489). Cette négativité au sein des isolats variants du Cameroun mais aussi au sein des sous-types A renforce cette notion de grande variabilité VIH-1 et montre la nécessité pour la détection des acides nucléiques VIH-1,
15 d'utiliser un large panel de séquences et en particulier celles selon la présente invention.

Les figures 6 et 7 correspondent à une analyse phylogénétique basée sur la région de gag.

La phylogénie des gènes gag confirme la dispersion de ces variants et la difficulté de les regrouper
20 soit en sous-type, soit même en un groupe d'exclusion et montre la nécessité d'une sélection de variants présentant des caractères phénétiques et génétiques particuliers et dont les sérums correspondant ont des profils de réactivité ou de non-réactivité caractéristiques, aptes à
25 permettre la détection de VIH-1 dans des sérums précédemment considérés comme faussement négatifs.

Ainsi que cela ressort de ce qui précède, l'invention ne se limite nullement à ceux de ses modes de
30 mise en oeuvre, de réalisation et d'application qui viennent d'être décrits de façon plus explicite ; elle en embrasse au contraire toutes les variantes qui peuvent venir à l'esprit du technicien en la matière, sans s'écarter du cadre, ni de la portée, de la présente invention.
35

LISTE DE SEQUENCES

(1) INFORMATIONS GENERALES:

(i) DEPOSANT:

(A) NOM: INSTITUT NATIONAL DE LA RECHERCHE MEDICALE -INSERM
(B) RUE: 101 RUE DE TOLBIAC
(C) VILLE: PARIS
(E) PAYS: FRANCE
(F) CODE POSTAL: 75654 CEDEX 13

(A) NOM: ASSISTANCE PUBLIQUE - HOPITAUX DE PARIS
(B) RUE: 3 AVENUE VICTORIA
(C) VILLE: PARIS
(E) PAYS: FRANCE
(F) CODE POSTAL: 75004

(A) NOM: SIMON Francois
(B) RUE: 8 rue Germain Pilon
(C) VILLE: PARIS
(E) PAYS: FRANCE
(F) CODE POSTAL: 75018

(A) NOM: SARAGOSTI Sentob
(B) RUE: 69 bis rue de Billancourt
(C) VILLE: BOULOGNE-BILLANCOURT
(E) PAYS: FRANCE
(F) CODE POSTAL: 92100

(A) NOM: LOUSSERT-AJAKA Ibtissam
(B) RUE: 26 avenue de la REPUBLIQUE
(C) VILLE: SARTROUVILLE
(E) PAYS: FRANCE
(F) CODE POSTAL: 78500

(A) NOM: LY Thoai-Duong
(B) RUE: 22 rue PERREIRE
(C) VILLE: RUEIL-MALMAISON
(E) PAYS: FRANCE
(F) CODE POSTAL: 92500

(A) NOM: CHAIX-BAUDIER Marie-Laure
(B) RUE: 37 rue Godefroy Cavaignac
(C) VILLE: PARIS

20

(E) PAYS: FRANCE

(F) CODE POSTAL: 75011

(ii) TITRE DE L' INVENTION: VIH-1 DE GROUPE O, FRAGMENTS DESDITS
VIRUS ET LEURS APPLICATIONS.

(iii) NOMBRE DE SEQUENCES: 77

(iv) FORME DECHIFFRABLE PAR ORDINATEUR:

(A) TYPE DE SUPPORT: Floppy disk

(B) ORDINATEUR: IBM PC compatible

(C) SYSTEME D' EXPLOITATION: PC-DOS/MS-DOS

(D) LOGICIEL: PatentIn Release #1.0, Version #1.30 (OEB)

(vi) DONNEES DE LA DEMANDE ANTERIEURE:

(A) NUMERO DE LA DEMANDE: FR 9502236

(B) DATE DE DEPOT: 27-FEB-1995

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 1:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

(A) LONGUEUR: 291 paires de bases

(B) TYPE: nucléotide

(C) NOMBRE DE BRINS: simple

(D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN (génomique)

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 1:

```
GTGGTTACTT GTACACATGG CATCAAGCCA ACAGTAAGTA CTCAGCTAAT ATTAAATGGA 60
ACACTCTCAG AAGGAAAGAT AAGAATGATG GCAAAAAATA TTTCGGATAG TGGCCAAAAT 120
ATCATAGTGA CCCTAAATAC TACTATAAAC ATGACCTGCC AGAGACCAGG ACATCAAACA 180
GTACAAGAGA TAAGGATAGG TCCAATGGCC TGGTACAGCA TGGGCTTAGC GGCAGGAAAC 240
GGATCTGAGT CAAGAAGAGC TTATTGTGAA TATAATACCA CTAATTGGAT A 291
```

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 2:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

(A) LONGUEUR: 294 paires de bases

(B) TYPE: nucléotide

(C) NOMBRE DE BRINS: simple

(D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN (génomique)

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 2:

21

```

GTAGTTACTT GTACACATGG CATCAAGCCA ACAGTGAGTA CTCATCTAAT ATTAAATGGG 60
ACAATCTCTG AAGGAGAAAT AAGAATTATG GGAAAAAATA TTCGGGAAAA TGCTAAAAAT 120
ATCATAGTGA CCCTAAATTC TACTATAAAC ATGACCTGTG AGAGACCAGA GGGAAATCTG 180
ACAATACAAG AGATACACTC AGGACCAATG GCCTGGTACA GCTTGGGACT AAAGAGAAAT 240
ACAACCGTAA GATCAAGATC AGCTCATTGC AAGTATAACA CCACTAATTG GGAA      294

```

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 3:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

- (A) LONGUEUR: 297 paires de bases
- (B) TYPE: nucléotide
- (C) NOMBRE DE BRINS: simple
- (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN (génomique)

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 3:

```

GTGGTTACTT GTACACATGG CATCAAGCCA GCAGTAAGTA CTCAGCTAAT ATTAAATGGG 60
ACACTCTCTA AAGGAAAAAT AAGAATTATG GCAAAAAATA TTACAAACAC TGGGAATAAT 120
ATCATAGTGA CTCTAAATTC CACCATAAAC ATAACCTGTA ACAGACCAGG AAGGGGAATA 180
AAACAGATAG GTATAGGTCC AATGTCCGTA TACAGCGGGA GCTTAGCGGA CTTAGGGGGA 240
AACAACAACCT CAAGGATAGC TTATTGCGAT TATGACATCA CTAAGTGGAA CGAAACA      297

```

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 4:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

- (A) LONGUEUR: 294 paires de bases
- (B) TYPE: nucléotide
- (C) NOMBRE DE BRINS: simple
- (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN (génomique)

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 4:

```

GTAGTTACTT GTACACATGG CATCAAGCCA ACAGTAAGTA CTCATTAAT AATGAATGGG 60
ACACTCTCTA GAGGGAAGAT AAGAATTATG GGAAGAAATA TTACAGACAA TACAAAGAAT 120
ATTATAGTAA CCTTAAACAC TTCTATAAAC ATGACATGTA TGAGAAAAGG AAGAGGTAAA 180
ATACAAAGGA TAGCGACAGG TCCACTGCGA TGGGTCAGTA TGGCAGCTAA AACAGAGTCA 240
CAGAACACAG GGTCAAGGAT AGCTTATTGT ATGTATAATA AACTGAATG GATA      294

```

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 5:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

- (A) LONGUEUR: 291 paires de bases
- (B) TYPE: nucléotide
- (C) NOMBRE DE BRINS: simple
- (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN (génomique)

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 5:

```

GTGGTTACTT GTACACATGG CATCAAGCCA ACAGTAAGTA CTCAGCTAAT ATTAAATGGA 60

```

22

ACACTCTCGA AAGGAAAGAT AAGACTGATG GCAAAAAATA TTTCGGATAG TGGCCAAAAT 120
 ATCATAGTGA CCCTAAATAC TACTATAAAC ATGACCTGCC ATAGACCAGG AAATCTAAAA 180
 GTACAGGAGA TAAAGATAGG TCCAATGGCC TGGTACAGCA TGGGCATAGA GAATGAAAAC 240
 ATACCTGATT CAAGAAAAGC TTATTGTGAT TATAATACCA CTAAGTGGGT A 291

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 6:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

- (A) LONGUEUR: 291 paires de bases
- (B) TYPE: nucléotide
- (C) NOMBRE DE BRINS: simple
- (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN (génomique)

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 6:

GTAGTTACTT GTACACATGG CATCAAGCCC ACAGTGAGTA CTCAACTGAT ATTAAATGGG 60
 ACACTCTCTG AAAAGGGAAT AAGAATTATG GGAAAAACA TTTCAAAAC TGGGGAAAAT 120
 ATCATAGTGA CCCTAAATGT AAGCATAAAC ATTACTTGTC ATAGACCAGG AAATCTGTCA 180
 GTACAAGAGA TGAAATAGG TCCACTGTCC TGGTACAGCA TGGGCCTAGC GGCAAACTCA 240
 AGCATAAAGT CAAGGGTAGC TTATTGCAAT TATAGTACCA CTGAATGGAC A 291

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 7:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

- (A) LONGUEUR: 296 paires de bases
- (B) TYPE: nucléotide
- (C) NOMBRE DE BRINS: simple
- (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN (génomique)

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 7:

GTGGTTACTT GACACATGGC ATCAAGCCAG CAGTAAGTAC TCAACTAATA CTAAATGGGA 60
 CACTCTCTGA AGGGAAGATA AGAATTATGG GACAAAATAT CTCTGACAGT GGAAAGAATA 120
 TCATAGTAAC CCTAAATAAG ACTGTAAACA TGAACATAAC CTGCACAAGA GATGGAGATC 180
 AGAAGGTACA AGAGATAGGG ATAGGTCCAC TGTGATGGTA CAGTATGAGC ATTGCAGAAG 240
 ACAGCGCTAA AAACACAAGA GCAGCTTATT GTAACATAG TGCAAGTAGT TGGAAG 296

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 8:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

- (A) LONGUEUR: 120 paires de bases
- (B) TYPE: nucléotide
- (C) NOMBRE DE BRINS: simple
- (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN (génomique)

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 8:

AGACAACTCC GAGCTCGCCT GCTAGCCTTA GAAACCTTAA TACAGAATCA GCAACTCCTA 60
 AACTCGTGGG GCTGTAAGGG AAGGATAGTC TGCTACACAT CAGTAAAATG GAACTGGACA 120

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 9:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

(A) LONGUEUR: 120 paires de bases

(B) TYPE: nucléotide

(C) NOMBRE DE BRINS: simple

(D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN (génomique)

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 9:

AGACAACTCC GAGCTCGCCT GCTAGCCTTA GAAACCTTAA TACAGAATCA GCAACTCCTA 60
 AACCTATGGG GCTGTAAGGG AAGGCTACTC TGCTACACAT CAGTAAAATG GAATACGACA 120

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 10:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

(A) LONGUEUR: 120 paires de bases

(B) TYPE: nucléotide

(C) NOMBRE DE BRINS: simple

(D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN (génomique)

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 10:

AGACAACTCC GAGCTCGCCT GCAAGCCTTA GAAACCTTAA TCCAGAATCA GCAACTCCTA 60
 AGCCTGTGGG GCTGTAAAGG AAGGCTAGTC TGCTACACAT CAGTAAAATG GCACAACACA 120

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 11:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

(A) LONGUEUR: 120 paires de bases

(B) TYPE: nucléotide

(C) NOMBRE DE BRINS: simple

(D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN (génomique)

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 11:

AGACAACTCC GAGCTCGCCT GCAAGCCTTA GAACCCCTTA TACAGAATCA GCAACGCCTA 60
 AGCCTATGGG GATGTAAGGG AAGGATAATA TGTTACACAT CAGCAAAATG GAACAACACA 120

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 12:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

(A) LONGUEUR: 120 paires de bases

(B) TYPE: nucléotide

(C) NOMBRE DE BRINS: simple

(D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN (génomique)

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 12:

AGACAACTCC GAGCTCGCCT GCTAGCCTTA GAAACCTTAA TACAGAATCA GCAACTCCTA 60

AACTCATGGG GCTGTAAGGG AAGGCTAGTC TGTTACACAT CAGTAAAATG GAACGAGACA 120

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 13:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

- (A) LONGUEUR: 120 paires de bases
- (B) TYPE: nucléotide
- (C) NOMBRE DE BRINS: simple
- (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN (génomique)

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 13:

AGACAACTCC GAGCTCGCCT GCTAGCCTTA GAAACCTTGA TACAGAATCA GCAACTCCTA 60
AACCTATGGG GCTGTAAGGG AAGGCTACTC TGCTACACAT CAGTAAAATG GAACAGTACA 120

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 14:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

- (A) LONGUEUR: 120 paires de bases
- (B) TYPE: nucléotide
- (C) NOMBRE DE BRINS: simple
- (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN (génomique)

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 14:

AGACAACTCC GAGCTCGCCT GGTTGCCTTA GAAACCCTTG TACAGAATCA GCAACTCCTA 60
AACCTATGGG GCTGTAAAGG AAGACTAACA TGCTATACAT CAGTAAAATG GAATGACACA 120

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 15:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

- (A) LONGUEUR: 399 paires de bases
- (B) TYPE: nucléotide
- (C) NOMBRE DE BRINS: simple
- (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN (génomique)

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 15:

CCCATTTCTC CTAGAACTTT AAATGCATGG GTAAAGGCAG TAGAAGAGAA AGCCTTTAAC 60
CCTGAAATCA TTCCTATGTT CATGGCATTG TCAGAGGGAG CTGTTCCCTA TGATATTAAT 120
ACTATGCTAA ATGCCATAGG AGAACATCAA GGGGCTTTAC AAGTGCTAAA GGAAGTAATC 180
AATGAGGAAG CATTGAGGTG GGATAGAACT CACCCACCAC CGATAGGGCC GTTACCACCA 240
GGGCAGATAA GGGACCCAAC AGGAAGTGAC ATTGCTGGAA CAACTAGCAC TCAGCAAGAG 300
CAAGTTCACT GGGTGACCAG GAACCCCAAC CCTATCCCAG TAGGAGACAT CTATTGGAAA 360
TGGATAGTGT TTGGGCTTAA CAAATTGGTT AAAATGTAC 399

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 16:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

- (A) LONGUEUR: 399 paires de bases

25

- (B) TYPE: nucléotide
- (C) NOMBRE DE BRINS: simple
- (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN (génomique)

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 16:

```

CCCCCTCTCCC CCAGGACTTT AAATGCATGG GTAAAGGCAG TAGAAGAAAA AGCCTTTAAC   60
CCTGAGATCA  TTCCTATGTT CATGGCATTG TCAGAGGGAG CTATTCCCTA TGATATTAAT  120
ACTATGCTAA  ATGCCATAGG AGGACATCAA GGAGCCCTAC AAGTGCTAAA GGAAGTAATC  180
AATGAGGAAG  CAGCAGATTG GGATAGAACT CACCCGCCAC CGATAGGGCC ATTACCACCA  240
GGGCAGATAA  GGGAACCAAC AGGAAGTGAC ATTGCTGGGA CAACTAGCAC CCAGCAAGAG  300
CAAGTTCACT  GGATTACCAG AGCCAACCAA TCTATCCCAG TAGGAGACAT CTATAGAAAA  360
TGGATAGTGT  TAGGACTAAA CAAAATGGTA AAAATGTAC                               399

```

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 17:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

- (A) LONGUEUR: 399 paires de bases
- (B) TYPE: nucléotide
- (C) NOMBRE DE BRINS: simple
- (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN (génomique)

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 17:

```

CCCCCTCTCCC CCAGGACTCT AAATGCATGG GTAAAGGCAG TAGAAGAAAA AGCCTTTAAC   60
CCTGAAATCA  TTCCTATGTT CATGGCATTG TCAGAGGGAG CAATTCCCTA TGATATTAAT  120
ACTATGCTAA  ATGCCATAGG AGGACATCAA GGAGCTTTAC AAGTGTTAAA GGAAGTAATC  180
AATGAGGAAG  CATCAGATTG GGATAGAACT CACCCACCAC CGATAGGGCC GCTGCCTCCA  240
GGGCAAATAA  GGGAACCAAC AGGAAGTGAC ATTGCTGGGA CAACTAGTAC CCAGCAAGAG  300
CAAGTTCACT  GGACTACCAG ACCCAATCAA CCTATCCCAG TAGGAGACAT CTATAGAAAA  360
TGGATAGTGT  TAGGACTAAA CAAAATGGTA AAAATGTAC                               399

```

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 18:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

- (A) LONGUEUR: 399 paires de bases
- (B) TYPE: nucléotide
- (C) NOMBRE DE BRINS: simple
- (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN (génomique)

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 18:

```

GCCCTCTCCC CCAGGACGTT AAATGCATGG GTAAAGGCAG TAGAAGAAAA GGCCTTTAAC   60
CCTGAAATTA  TTCCTATGTT TATGGCATTG TCAGAAGGAG CTGTTCCCTA TGATATCAAT  120
ACCATGCTAA  ATGCCATAGG AGGACACCAA GGGGCTTTAC AAGTGTTGAA GGAAGTAATC  180
AATGAGGAAG  CAGCAGAATG GGATAGAACT CATCCACCAG CAATGGGGCC GTTACCACCA  240
GGGCAGCTAA  GAGATCCAAC AGGAAGTGAC ATTGCTGGAA CAACTAGCAC ACAGCAAGAG  300
CAAATTAACT  GGATTACTAG ACCAAATAAC CCTGTCCCTG TAGGAGACAT CTATAGAAAA  360

```

TGGATAGTGC TAGGATTAAA TAAAATGGTA AAGTTGTAC

399

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 19:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

- (A) LONGUEUR: 399 paires de bases
- (B) TYPE: nucléotide
- (C) NOMBRE DE BRINS: simple
- (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN (génomique)

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 19:

```

GCCCTTTCCC CTAGAACTTT AAATGCATGG GTAAAGGCAG TAGAAGAAAA AGCCTTTAAC 60
CCTGAAATCA TTCCTATGTT CATGGCATTG TCAGAGGGAG CTATTTCCCTA TGACATTAAT 120
ACTATGCTAA ATGCCATAGG AGGACATCAA GGGGCTTTAC AAGTGCTAAA GGAAGTAATC 180
AATGAGGAAG CAGCAGAGTG GGATAGAACT CACCCAATAC CGGTAGGGCC GTTACCACCA 240
GGGCAGATAA GGGACCCAAC AGGAAGTGAC ATTGCTGGGA CAACTAGCAC CCAGCAAGAA 300
CAAGTTCACT GGACAACCAG ACCCAACAAC CCTATCCCAG TAGGAGACAT CTATAGGAAA 360
TGGATAGTGT TGGGGCTTAA CAAAATGGTA AAAATGTAC 399

```

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 20:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

- (A) LONGUEUR: 399 paires de bases
- (B) TYPE: nucléotide
- (C) NOMBRE DE BRINS: simple
- (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN (génomique)

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 20:

```

GCTATCTCCC CCAGGACTTT AAATGCATGG GTAAAGGCAG TAGAAGAGAA GGCCTTTAAC 60
CCTGAAATCA TTCCTATGTT CATGGCATTG TCAGAGGGAG CTATTCCCTA CGATATTAAT 120
ACCATGCTAA ATGCCATAGG AGGACATCAA GGAGCCTTGC AGGTGCTAAA GGAAGTAATC 180
AATGATGAAG CAGCAGATTG GGATAGAACT CACACACCAC CGGTAGGGCC GTTGCCACCA 240
GGGCAGATAA GGGAACCAAC AGGAAGTGAC ATTGCTGGGA CAACTAGCAC CCAGCAAGAG 300
CAAGTTCATT GGATTACTAG GCCCAACAAC CCTATCCCAG TAGGAGACAT CTATAGAAAA 360
TGGATAGTGT TAGGGTTAAA CAAAATGGTA AAAATGTAC 399

```

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 21:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

- (A) LONGUEUR: 399 paires de bases
- (B) TYPE: nucléotide
- (C) NOMBRE DE BRINS: simple
- (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN (génomique)

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 21:

```

GCCCTCTCCC CCAGGACTTT AAATGCATGG GTAATAGCAG TAGAAGAGAA AGCCTTTAAC 60

```

27

CCTGAAATTA TTCCTATGTT TATGGCATT TCAGAAGGAG CTGTTCCCTA TGATATCAAT 120
 ACCATGCTAA ATGCCATAGG AGGACACCAG GGGGCTTTAC AAGTGTTGAA GGAAGTGATC 180
 AATGAAGAAG CAGCAGATTG GGACAGAACT CATCCACCAC CAGTAGGGCC GTTACCACCA 240
 GGTCAGATAA GGGAACCAAC AGGGAGTGAT ATTGCTGGAA CCACTAGCAC ACAGCAAGAG 300
 CAAATTCAC TGGATTACTAG GGGAGGTAAT TCTATCCCAG TAGGAGACAT ATATAGGAAA 360
 TGGATAGTGC TAGGATTAAA CAAAATGGTA AAAATGTAC 399

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 22:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

- (A) LONGUEUR: 22 paires de bases
- (B) TYPE: nucléotide
- (C) NOMBRE DE BRINS: simple
- (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: Autre acide nucléique

- (A) DESCRIPTION: /desc = "primer"

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 22:

AGRGAAAAA GAGCAGTAGG AT

22

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 23:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

- (A) LONGUEUR: 24 paires de bases
- (B) TYPE: nucléotide
- (C) NOMBRE DE BRINS: simple
- (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: Autre acide nucléique

- (A) DESCRIPTION: /desc = "primer"

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 23:

TCTAAGTGCA GCAGGTAGCA CTAT

24

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 24:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

- (A) LONGUEUR: 21 paires de bases
- (B) TYPE: nucléotide
- (C) NOMBRE DE BRINS: simple
- (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: Autre acide nucléique

- (A) DESCRIPTION: /desc = "primer"

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 24:

CTAAGTTGCT CAAGAGTGGT A

21

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 25:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

- (A) LONGUEUR: 21 paires de bases

28

(B) TYPE: nucléotide
 (C) NOMBRE DE BRINS: simple
 (D) CONFIGURATION: linéaire
 (ii) TYPE DE MOLECULE: Autre acide nucléique
 (A) DESCRIPTION: /desc = "primer"
 (xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 25:
 GTTGCTCAAG AGGTGGTAAG T

21

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 26:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

(A) LONGUEUR: 97 acides aminés
 (B) TYPE: acide aminé
 (C) NOMBRE DE BRINS: simple
 (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: protéine

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 26:

Val	Val	Thr	Cys	Thr	His	Gly	Ile	Lys	Pro	Thr	Val	Ser	Thr	Gln	Leu
1				5				10						15	
Ile	Leu	Asn	Gly	Thr	Leu	Ser	Glu	Gly	Lys	Ile	Arg	Met	Met	Ala	Lys
		20						25						30	
Asn	Ile	Ser	Asp	Ser	Gly	Gln	Asn	Ile	Ile	Val	Thr	Leu	Asn	Thr	Thr
		35					40					45			
Ile	Asn	Met	Thr	Cys	Gln	Arg	Pro	Gly	His	Gln	Thr	Val	Gln	Glu	Ile
	50					55				60					
Arg	Ile	Gly	Pro	Met	Ala	Trp	Tyr	Ser	Met	Gly	Leu	Ala	Asn	Gly	Asn
65				70					75					80	
Gly	Ser	Glu	Ser	Arg	Arg	Ala	Tyr	Cys	Glu	Tyr	Asn	Thr	Thr	Asn	Trp
				85					90					95	
Ile															

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 27:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

(A) LONGUEUR: 97 acides aminés
 (B) TYPE: acide aminé
 (C) NOMBRE DE BRINS: simple
 (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: protéine

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 27:

Val	Val	Thr	Cys	Thr	His	Gly	Ile	Lys	Pro	Thr	Val	Ser	Thr	Gln	Leu
1				5				10						15	
Ile	Leu	Asn	Gly	Thr	Leu	Ser	Glu	Lys	Gly	Ile	Arg	Ile	Met	Gly	Lys
		20						25						30	
Asn	Ile	Ser	Lys	Thr	Gly	Glu	Asn	Ile	Ile	Val	Thr	Leu	Asn	Val	Ser

Gln Asn Thr Gly Ser Arg Ile Ala Tyr Cys Met Tyr Asn Asn Thr Glu
85 90 95

30

Trp Ile

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 30:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

(A) LONGUEUR: 97 acides aminés

(B) TYPE: acide aminé

(C) NOMBRE DE BRINS: simple

(D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: protéine

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 30:

Val	Val	Thr	Cys	Thr	His	Gly	Ile	Lys	Pro	Thr	Val	Ser	Thr	Gln	Leu
1				5				10						15	
Ile	Leu	Asn	Gly	Thr	Leu	Ser	Lys	Gly	Lys	Ile	Arg	Leu	Met	Ala	Lys
			20					25					30		
Asn	Ile	Ser	Asp	Ser	Gly	Gln	Asn	Ile	Ile	Val	Thr	Leu	Asn	Thr	Thr
			35				40					45			
Ile	Asn	Met	Thr	Cys	His	Arg	Pro	Gly	Asn	Leu	Lys	Val	Gln	Glu	Ile
	50					55				60					
Lys	Ile	Gly	Pro	Met	Ala	Trp	Tyr	Ser	Met	Gly	Ile	Glu	Ala	Glu	Asn
65					70					75				80	
Ile	Pro	Asp	Ser	Arg	Lys	Ala	Tyr	Cys	Asp	Tyr	Asn	Ala	Thr	Lys	Trp
				85					90					95	
Val															

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 31:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

(A) LONGUEUR: 99 acides aminés

(B) TYPE: acide aminé

(C) NOMBRE DE BRINS: simple

(D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: protéine

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 31:

Val	Val	Thr	Cys	Thr	His	Gly	Ile	Lys	Pro	Ala	Val	Ser	Thr	Gln	Leu
1				5				10						15	
Ile	Leu	Asn	Gly	Thr	Leu	Ser	Glu	Gly	Lys	Ile	Arg	Ile	Met	Gly	Gln
			20					25					30		
Asn	Ile	Ser	Asp	Ser	Gly	Lys	Asn	Ile	Ile	Val	Thr	Leu	Asn	Lys	Thr
			35				40					45			
Val	Asn	Met	Asn	Ile	Thr	Cys	Thr	Arg	Asp	Gly	Asp	Gln	Lys	Val	Gln
	50					55				60					
Glu	Ile	Gly	Ile	Gly	Pro	Leu	Ser	Trp	Tyr	Ser	Met	Ser	Ile	Ala	Glu

31

65	70	75	80
Asp Ser Ala Lys Asn Thr Arg Ala Ala Tyr Cys Asn Tyr Ser Ala Ser			
	85	90	95
Ser Trp Lys			

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 32:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

(A) LONGUEUR: 98 acides aminés

(B) TYPE: acide aminé

(C) NOMBRE DE BRINS: simple

(D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: protéine

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 32:

Val	Val	Thr	Cys	Thr	His	Gly	Ile	Lys	Pro	Thr	Val	Ser	Thr	His	Leu
1				5				10						15	
Ile	Leu	Asn	Gly	Thr	Ile	Ser	Glu	Gly	Glu	Ile	Arg	Ile	Met	Gly	Lys
			20					25						30	
Asn	Ile	Arg	Glu	Asn	Ala	Lys	Asn	Ile	Ile	Val	Thr	Leu	Asn	Ser	Thr
		35					40						45		
Ile	Asn	Met	Thr	Cys	Glu	Arg	Pro	Glu	Gly	Asn	Leu	Thr	Ile	Gln	Glu
	50					55				60					
Ile	His	Ser	Gly	Pro	Met	Ala	Trp	Tyr	Ser	Leu	Gly	Leu	Lys	Arg	Asn
65				70				75						80	
Thr	Thr	Val	Arg	Ser	Arg	Ser	Ala	His	Cys	Lys	Tyr	Asn	Thr	Thr	Asn
			85					90						95	
Trp	Glu														

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 33:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

(A) LONGUEUR: 25 acides aminés

(B) TYPE: acide aminé

(C) NOMBRE DE BRINS: simple

(D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: peptide

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 33:

Arg	Thr	Ile	Gln	Glu	Ile	His	Ser	Gly	Pro	Met	Ala	Trp	Tyr	Ser	Leu
1				5				10						15	
Gly	Leu	Lys	Arg	Asn	Thr	Thr	Val	Arg							
			20					25							

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 34:

32

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

- (A) LONGUEUR: 99 acides aminés
- (B) TYPE: acide aminé
- (C) NOMBRE DE BRINS: simple
- (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: protéine

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 34:

Val	Val	Thr	Cys	Thr	His	Gly	Ile	Lys	Pro	Ala	Val	Ser	Thr	Gln	Leu
1				5				10						15	
Ile	Leu	Asn	Gly	Thr	Leu	Ser	Lys	Gly	Lys	Ile	Arg	Ile	Met	Ala	Lys
		20						25					30		
Asn	Ile	Thr	Asn	Thr	Gly	Asn	Asn	Ile	Ile	Val	Thr	Leu	Asn	Ser	Thr
		35					40					45			
Ile	Asn	Ile	Thr	Cys	Asn	Arg	Pro	Gly	Arg	Gly	Ile	Lys	Gln	Ile	Gly
	50				55					60					
Ile	Gly	Pro	Met	Ser	Val	Tyr	Ser	Gly	Ser	Leu	Ala	Asp	Leu	Gly	Gly
65				70				75					80		
Asn	Asn	Asn	Ser	Arg	Ile	Ala	Tyr	Cys	Asp	Tyr	Asp	Ile	Thr	Lys	Trp
			85					90					95		
Asn	Glu	Thr													

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 35:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

- (A) LONGUEUR: 24 acides aminés
- (B) TYPE: acide aminé
- (C) NOMBRE DE BRINS: simple
- (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: peptide

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 35:

Arg	Ile	Lys	Gln	Ile	Gly	Ile	Gly	Pro	Met	Ser	Val	Tyr	Ser	Gly	Ser
1				5				10						15	
Leu	Ala	Asp	Leu	Gly	Asn	Asn	Asn								
				20											

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 36:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

- (A) LONGUEUR: 40 acides aminés
- (B) TYPE: acide aminé
- (C) NOMBRE DE BRINS: simple
- (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: peptide

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 36:

33

Arg	Gln	Leu	Arg	Ala	Arg	Leu	Leu	Ala	Leu	Glu	Thr	Leu	Ile	Gln	Asn
1				5					10					15	
Gln	Gln	Leu	Leu	Asn	Ser	Trp	Gly	Cys	Lys	Gly	Arg	Ile	Val	Cys	Tyr
			20					25					30		
Thr	Ser	Val	Lys	Trp	Asn	Trp	Thr								
			35				40								

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 37:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

(A) LONGUEUR: 40 acides aminés

(B) TYPE: acide aminé

(C) NOMBRE DE BRINS: simple

(D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: peptide

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 37:

Arg	Gln	Leu	Arg	Ala	Arg	Leu	Leu	Ala	Leu	Glu	Thr	Leu	Ile	Gln	Asn
1				5					10					15	
Gln	Gln	Leu	Leu	Asn	Leu	Trp	Gly	Cys	Lys	Gly	Arg	Leu	Leu	Cys	Tyr
			20					25					30		
Thr	Ser	Val	Lys	Trp	Asn	Ser	Thr								
			35				40								

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 38:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

(A) LONGUEUR: 40 acides aminés

(B) TYPE: acide aminé

(C) NOMBRE DE BRINS: simple

(D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: peptide

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 38:

Arg	Gln	Leu	Arg	Ala	Arg	Leu	Gln	Ala	Leu	Glu	Pro	Leu	Ile	Gln	Asn
1				5					10					15	
Gln	Gln	Arg	Leu	Ser	Leu	Trp	Gly	Cys	Lys	Gly	Arg	Ile	Ile	Cys	Tyr
			20					25					30		
Thr	Ser	Ala	Lys	Trp	Asn	Asn	Thr								
			35				40								

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 39:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

(A) LONGUEUR: 40 acides aminés

(B) TYPE: acide aminé

(C) NOMBRE DE BRINS: simple

(D) CONFIGURATION: linéaire

34

(ii) TYPE DE MOLECULE: peptide

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 39:

Arg	Gln	Leu	Arg	Ala	Arg	Leu	Leu	Ala	Leu	Glu	Thr	Leu	Ile	Gln	Asn
1				5					10					15	
Gln	Gln	Leu	Leu	Asn	Ser	Trp	Gly	Cys	Lys	Gly	Arg	Leu	Val	Cys	Tyr
			20					25					30		
Thr	Ser	Val	Lys	Trp	Asn	Glu	Thr								
			35				40								

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 40:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

(A) LONGUEUR: 40 acides aminés

(B) TYPE: acide aminé

(C) NOMBRE DE BRINS: simple

(D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: peptide

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 40:

Arg	Gln	Leu	Arg	Ala	Arg	Leu	Leu	Ala	Leu	Glu	Thr	Leu	Ile	Gln	Asn
1				5					10					15	
Gln	Gln	Leu	Leu	Asn	Leu	Trp	Gly	Cys	Lys	Gly	Arg	Leu	Leu	Cys	Tyr
			20					25					30		
Thr	Ser	Val	Lys	Trp	Asn	Thr	Thr								
			35				40								

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 41:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

(A) LONGUEUR: 40 acides aminés

(B) TYPE: acide aminé

(C) NOMBRE DE BRINS: simple

(D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: peptide

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 41:

Arg	Gln	Leu	Arg	Ala	Arg	Leu	Gln	Ala	Leu	Glu	Thr	Leu	Ile	Gln	Asn
1				5					10					15	
Gln	Gln	Leu	Leu	Ser	Leu	Trp	Gly	Cys	Lys	Gly	Arg	Leu	Val	Cys	Tyr
			20					25					30		
Thr	Ser	Val	Lys	Trp	His	Asn	Thr								
			35				40								

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 42:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

(A) LONGUEUR: 40 acides aminés

(B) TYPE: acide aminé

35

(C) NOMBRE DE BRINS: simple

(D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: peptide

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 42:

Arg	Gln	Leu	Arg	Ala	Arg	Leu	Val	Ala	Leu	Glu	Thr	Leu	Val	Gln	Asn
1				5					10					15	
Gln	Gln	Leu	Leu	Asn	Leu	Trp	Gly	Cys	Lys	Gly	Arg	Leu	Thr	Cys	Tyr
			20					25					30		
Thr	Ser	Val	Lys	Trp	Asn	Asp	Thr								
			35				40								

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 43:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

(A) LONGUEUR: 133 acides aminés

(B) TYPE: acide aminé

(C) NOMBRE DE BRINS: simple

(D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: protéine

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 43:

Pro	Ile	Ser	Pro	Arg	Thr	Leu	Asn	Ala	Trp	Val	Lys	Ala	Val	Glu	Glu
1				5					10					15	
Lys	Ala	Phe	Asn	Pro	Glu	Ile	Ile	Pro	Met	Phe	Met	Ala	Leu	Ser	Glu
			20					25					30		
Gly	Ala	Val	Pro	Tyr	Asp	Ile	Asn	Thr	Met	Leu	Asn	Ala	Ile	Gly	Glu
			35				40					45			
His	Gln	Gly	Ala	Leu	Gln	Val	Leu	Lys	Glu	Val	Ile	Asn	Glu	Glu	Ala
			50				55					60			
Leu	Glu	Trp	Asp	Arg	Thr	His	Pro	Pro	Pro	Ile	Gly	Pro	Leu	Pro	Pro
65				70						75				80	
Gly	Gln	Ile	Arg	Asp	Pro	Thr	Gly	Ser	Asp	Ile	Ala	Gly	Thr	Thr	Ser
			85					90					95		
Thr	Gln	Gln	Glu	Gln	Val	His	Trp	Val	Thr	Arg	Asn	Pro	Asn	Pro	Ile
			100					105					110		
Pro	Val	Gly	Asp	Ile	Tyr	Trp	Lys	Trp	Ile	Val	Phe	Gly	Leu	Asn	Lys
			115				120					125			
Leu	Val	Lys	Met	Tyr											
			130												

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 44:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

(A) LONGUEUR: 133 acides aminés

(B) TYPE: acide aminé

(C) NOMBRE DE BRINS: simple

36

(D) CONFIGURATION: linéaire
(ii) TYPE DE MOLECULE: protéine
(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 44:

Ala	Ile	Ser	Pro	Arg	Thr	Leu	Asn	Ala	Trp	Val	Lys	Ala	Val	Glu	Glu
1				5					10					15	
Lys	Ala	Phe	Asn	Pro	Glu	Ile	Ile	Pro	Met	Phe	Met	Ala	Leu	Ser	Glu
			20					25					30		
Gly	Ala	Ile	Pro	Tyr	Asp	Ile	Asn	Thr	Met	Leu	Asn	Ala	Ile	Gly	Gly
		35					40					45			
His	Gln	Gly	Ala	Leu	Gln	Val	Leu	Lys	Glu	Val	Ile	Asn	Asp	Glu	Ala
	50					55					60				
Ala	Asp	Trp	Asp	Arg	Thr	His	Thr	Pro	Pro	Val	Gly	Pro	Leu	Pro	Pro
65					70					75				80	
Gly	Gln	Ile	Arg	Glu	Pro	Thr	Gly	Ser	Asp	Ile	Ala	Gly	Thr	Thr	Ser
			85					90					95		
Thr	Gln	Gln	Glu	Gln	Val	His	Trp	Ile	Thr	Arg	Pro	Asn	Asn	Pro	Ile
			100					105					110		
Pro	Val	Gly	Asp	Ile	Tyr	Arg	Lys	Trp	Ile	Val	Leu	Gly	Leu	Asn	Lys
		115					120					125			
Met	Val	Lys	Met	Tyr											
			130												

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 45:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

- (A) LONGUEUR: 133 acides aminés
(B) TYPE: acide aminé
(C) NOMBRE DE BRINS: simple
(D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: protéine

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 45:

Ala	Leu	Ser	Pro	Arg	Thr	Leu	Asn	Ala	Trp	Val	Lys	Ala	Val	Glu	Glu
1				5					10					15	
Lys	Ala	Phe	Asn	Pro	Glu	Ile	Ile	Pro	Met	Phe	Met	Ala	Leu	Ser	Glu
			20					25					30		
Gly	Ala	Val	Pro	Tyr	Asp	Ile	Asn	Thr	Met	Leu	Asn	Ala	Ile	Gly	Gly
		35					40					45			
His	Gln	Gly	Ala	Leu	Gln	Val	Leu	Lys	Glu	Val	Ile	Asn	Glu	Glu	Ala
	50					55					60				
Ala	Glu	Trp	Asp	Arg	Thr	His	Pro	Pro	Ala	Met	Gly	Pro	Leu	Pro	Pro
65					70					75				80	
Gly	Gln	Ile	Arg	Asp	Pro	Thr	Gly	Ser	Asp	Ile	Ala	Gly	Thr	Thr	Ser
			85					90					95		

37

Thr Gln Gln Glu Gln Ile Asn Trp Ile Thr Arg Pro Asn Asn Pro Val
 100 105 110
 Pro Val Gly Asp Ile Tyr Arg Lys Trp Ile Val Leu Gly Leu Asn Lys
 115 120 125
 Met Val Lys Leu Tyr
 130

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 46:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

(A) LONGUEUR: 133 acides aminés

(B) TYPE: acide aminé

(C) NOMBRE DE BRINS: simple

(D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: protéine

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 46:

Ala Leu Ser Pro Arg Thr Leu Asn Ala Trp Val Lys Ala Val Glu Glu
 1 5 10 15
 Lys Ala Phe Asn Pro Glu Ile Ile Pro Met Phe Met Ala Leu Ser Glu
 20 25 30
 Gly Ala Ile Ser Tyr Asp Ile Asn Thr Met Leu Asn Ala Ile Gly Gly
 35 40 45
 His Gln Gly Ala Leu Gln Val Leu Lys Glu Val Ile Asn Glu Glu Ala
 50 55 60
 Ala Glu Trp Asp Arg Thr His Pro Ile Pro Val Gly Pro Leu Pro Pro
 65 70 75 80
 Gly Gln Ile Arg Asp Pro Thr Gly Ser Asp Ile Ala Gly Thr Thr Ser
 85 90 95
 Thr Gln Gln Glu Gln Val His Trp Thr Thr Arg Pro Asn Asn Pro Ile
 100 105 110
 Pro Val Gly Asp Ile Tyr Arg Lys Trp Ile Val Leu Gly Leu Asn Lys
 115 120 125
 Met Val Lys Met Tyr
 130

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 47:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

(A) LONGUEUR: 133 acides aminés

(B) TYPE: acide aminé

(C) NOMBRE DE BRINS: simple

(D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: protéine

38

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 47:

Ala	Leu	Ser	Pro	Arg	Thr	Leu	Asn	Ala	Trp	Val	Ile	Ala	Val	Glu	Glu
1				5					10					15	
Lys	Ala	Phe	Asn	Pro	Glu	Ile	Ile	Pro	Met	Phe	Met	Ala	Leu	Ser	Glu
			20					25					30		
Gly	Ala	Val	Pro	Tyr	Asp	Ile	Asn	Thr	Met	Leu	Asn	Ala	Ile	Gly	Gly
		35					40					45			
His	Gln	Gly	Ala	Leu	Gln	Val	Leu	Lys	Glu	Val	Ile	Asn	Glu	Glu	Ala
	50					55					60				
Ala	Asp	Trp	Asp	Arg	Thr	His	Pro	Pro	Pro	Val	Gly	Pro	Leu	Pro	Pro
65					70					75				80	
Gly	Gln	Ile	Arg	Glu	Pro	Thr	Gly	Ser	Asp	Ile	Ala	Gly	Thr	Thr	Ser
			85					90					95		
Thr	Gln	Gln	Glu	Gln	Ile	His	Trp	Ile	Thr	Arg	Gly	Gly	Asn	Ser	Ile
			100					105					110		
Pro	Val	Gly	Asp	Ile	Tyr	Arg	Lys	Trp	Ile	Val	Leu	Gly	Leu	Asn	Lys
		115					120					125			
Met	Val	Lys	Met	Tyr											
			130												

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 48:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

- (A) LONGUEUR: 133 acides aminés
- (B) TYPE: acide aminé
- (C) NOMBRE DE BRINS: simple
- (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: protéine

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 48:

Pro	Leu	Ser	Pro	Arg	Thr	Leu	Asn	Ala	Trp	Val	Lys	Ala	Val	Glu	Glu
1				5					10					15	
Lys	Ala	Phe	Asn	Pro	Glu	Ile	Ile	Pro	Met	Phe	Met	Ala	Leu	Ser	Glu
			20					25					30		
Gly	Ala	Ile	Pro	Tyr	Asp	Ile	Asn	Thr	Met	Leu	Asn	Ala	Ile	Gly	Gly
		35					40					45			
His	Gln	Gly	Ala	Leu	Gln	Val	Leu	Lys	Glu	Val	Ile	Asn	Glu	Glu	Ala
	50					55					60				
Ala	Asp	Trp	Asp	Arg	Thr	His	Pro	Pro	Pro	Ile	Gly	Pro	Leu	Pro	Pro
65					70					75				80	
Gly	Gln	Ile	Arg	Glu	Pro	Thr	Gly	Ser	Asp	Ile	Ala	Gly	Thr	Thr	Ser
			85					90					95		
Thr	Gln	Gln	Glu	Gln	Val	His	Trp	Ile	Thr	Arg	Ala	Asn	Gln	Ser	Ile
			100					105					110		

39

Pro Val Gly Asp Ile Tyr Arg Lys Trp Ile Val Leu Gly Leu Asn Lys
 115 120 125
 Met Val Lys Met Tyr
 130

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 49:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

(A) LONGUEUR: 133 acides aminés

(B) TYPE: acide aminé

(C) NOMBRE DE BRINS: simple

(D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: protéine

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 49:

Pro Leu Ser Pro Arg Thr Leu Asn Ala Trp Val Lys Ala Val Glu Glu
 1 5 10 15
 Lys Ala Phe Asn Pro Glu Ile Ile Pro Met Phe Met Ala Leu Ser Glu
 20 25 30
 Gly Ala Ile Pro Tyr Asp Ile Asn Thr Met Leu Asn Ala Ile Gly Gly
 35 40 45
 His Gln Gly Ala Leu Gln Val Leu Lys Glu Val Ile Asn Glu Glu Ala
 50 55 60
 Ser Asp Trp Asp Arg Thr His Pro Pro Pro Ile Gly Pro Leu Pro Pro
 65 70 75 80
 Gly Gln Ile Arg Glu Pro Thr Gly Ser Asp Ile Ala Gly Thr Thr Ser
 85 90 95
 Thr Gln Gln Glu Gln Val His Trp Thr Thr Arg Pro Asn Gln Pro Ile
 100 105 110
 Pro Val Gly Asp Ile Tyr Arg Lys Trp Ile Val Leu Gly Leu Asn Lys
 115 120 125
 Met Val Lys Met Tyr
 130

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 50:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

(A) LONGUEUR: 282 paires de bases

(B) TYPE: nucléotide

(C) NOMBRE DE BRINS: simple

(D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN (génomique)

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 50:

TGTACACATG GCATCAAACC AACAGTGAGT ACTCACCTAA TATTAAATGG GACACTCTCT 60
 GAAGGAAAAA TAAGAATTAT GGGAAAAAAT ATCTCGGACA CTGGGAAAAA TATCATAGTG 120
 ACCCTAAATT CTACTATAAA CATAACCTGT GTGAGACCAT GGAATCAGAC AGTACAAACG 180

40

ATAGGAATAG GACCAATGTC CTGGCTCAGC ATGGACATAA ATGCAGATAA AAACAATAAC 240
TCAAGAATAG CTTATTGCGA GTATAACACC ACGGATTGGG AA 282

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 51:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

- (A) LONGUEUR: 279 paires de bases
- (B) TYPE: nucléotide
- (C) NOMBRE DE BRINS: simple
- (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN (génomique)

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 51:

TGTACACATG GCATCAAGCC CACAGTGAGC ACCCACCTGA TATTAAATGG GACACTCTCT 60
GAAGGAAAAA TAAGAATTAT GGGAAAAAAC ATTTTCAGATA ATGCGAAAAA TATCATAGTG 120
ACCCTAAAC AGACTATAAG CATAACTTGT GAGAGACCAG GAAATCTTTC AGTACAAGAG 180
ATAAAAATAG GTCCAATGGC CTGGTACAGC ATGGCCGTAG AGCAAGATAA GTCAACCTCC 240
AGGACAGCTT ATTGCAAGTA TAATGTCACT AAGTGGAAA 279

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 52:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

- (A) LONGUEUR: 282 paires de bases
- (B) TYPE: nucléotide
- (C) NOMBRE DE BRINS: simple
- (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN (génomique)

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 52:

TGTACACATG GCATCAAGCC AACAGTAAGT ACTCAGTTAA TATTAAATGG AACACTCTCG 60
GAAGGAAAGA TAAGAATAAT GGCAAAAGAT ATTTTAAATA GTGGCAAAAA TATCATAGTG 120
ACCCTAAATA CTA CTGTGAAA CATGACCTGC GTGAGACCAG GAAATATAAC AATACAAACG 180
TTAAAGATAG GTCCACTGGC CTGGTACAGC ATGGACATAG CGAATGAAAA AGACCATAAG 240
TCAAGAACAG CTTATTGTGA GTATAATACC ACTAATTGGG TA 282

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 53:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

- (A) LONGUEUR: 279 paires de bases
- (B) TYPE: nucléotide
- (C) NOMBRE DE BRINS: simple
- (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN (génomique)

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 53:

TGTACACATG GCATCAAGCC AACAGTAAGT ACTCAGCTAA TATTAAATAG AACACTCTCG 60
GAAGGAAAGA TAAAAATAAT GACAAAAAAT ATTTTCGGAGA ATGGAAATAT TATAGTGACC 120
CTAAATACTA CTATAACAT GACCTGCGAG AGACCAGGAA ATCTATCAGT ACAAGAGATA 180
AACATAGGTC CACTGGCCTG GTACAGCATG AGCATAAAGA ATGAAGGAAA AACTGAGTCA 240

AGAGTAGCTT ATTGTGAGTA TAACAGCACT AATTGGGTA

279

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 54:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

(A) LONGUEUR: 120 paires de bases

(B) TYPE: nucléotide

(C) NOMBRE DE BRINS: simple

(D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN (génomique)

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 54:

AGACAACTCC GAGCTCGCCT GCTAGCCTTA GAAACCTTAA TACAGAATCA GCAACTCCTA 60
AACCTATGGG GCTGTAAGGG AAGGCTGGTC TGTTACACAT CAGTAAAATG GAACATGTCA 120

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 55:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

(A) LONGUEUR: 120 paires de bases

(B) TYPE: nucléotide

(C) NOMBRE DE BRINS: simple

(D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN (génomique)

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 55:

AGACAACTCC GAGCTCGCCT GCTAGCCTTA GAAACCTTAA TACAGAATCA GCAACTCCTA 60
AACCTATGGG GCTGTAAGGG AAGACTAATC TGCTACACAT CAGTAAAATG GAACTCGACA 120

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 56:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

(A) LONGUEUR: 119 paires de bases

(B) TYPE: nucléotide

(C) NOMBRE DE BRINS: simple

(D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN (génomique)

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 56:

AGACAACTCC GAGCTCGCCT GCTAGCCTTA GAAACCTTAA TACAGAATCA GCAACTCCTA 60
AACTCGTGGG GCTGTTGGGA AGACTAGTCT GTTACACATC AGTAGAATGG AACTGGACA 119

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 57:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

(A) LONGUEUR: 120 paires de bases

(B) TYPE: nucléotide

(C) NOMBRE DE BRINS: simple

(D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN (génomique)

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 57:

AGACAACTCC GAGCTCGCCT GCTAGCCTTA GAAACCTTAA TTCAGAATCA GCAACTCCTA 60
AACTCGTGGG GCTGTAAGGG AAGACAAGTC TGTTACACAT CAGTAAAATG GAACAATACA 120

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 58:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

- (A) LONGUEUR: 399 paires de bases
- (B) TYPE: nucléotide
- (C) NOMBRE DE BRINS: simple
- (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN (génomique)

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 58:

GCCCTCTCCC CCAGGACTTT AAATGCATGG GTAAAGGCAG TAGAAGAAAA GGCCTTTAAC 60
CCGGAATCA TTCCTATGTT CATGGCATTG TCAGAGGGAG CTGTTCCCTA TGATATTAAT 120
ACTATGCTAA ATGCCATAGG AGGACATCAA GGAGCATTAC AAGTGCTAAA AGAAGTAATC 180
AATGAGGAAG CAGCAGAGTG GGATAGAAGT CACCCACAAG CAGTAGGGCC ATTGCCACCA 240
GGACAGATAA GGGAACCAAC AGGAAGTGAC ATTGCTGGAA CAACCAGTAC CCAGCAAGAG 300
CAAATTCAT GGACTACCAG GGCCAACCCC CCTATCCCAG TAGGAGACAT CTATAGAAAA 360
TGGATAGTGT TAGGGCTAAA CAAAATGGTA AAAATGTAC 399

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 59:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

- (A) LONGUEUR: 399 paires de bases
- (B) TYPE: nucléotide
- (C) NOMBRE DE BRINS: simple
- (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN (génomique)

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 59:

GCCCTCTCCC CCAGGACTTT AAATGCATGG GTAAAGGCAG TAGAAGAAAA GGCCTTTAAC 60
CCTGAAATCA TTCCTATGTT CATGGCATTG TCAGAGGGAG CTATTTCCCTA TGATATTAAT 120
ACCATGCTAA ATGCCATAGG AGGACATCAA GGGGCTCTAC AGGTGCTAAA GGAAGTAATC 180
AATGAAGAAG CAGCAGATTG GGATAGAGCT CACCCACCAG TGGTAGGGCC GTTGGCACCA 240
GGGCAGATGA GGGACCCAAC AGGAAGTGAC ATCGCTGGGA CAACTAGCAC CCAGCAAGAG 300
CAAATTCATT GGACTACCAG GCCCAACAAC CCTATCCCAG TAGGAGACAT CTATAGAAAA 360
TGGATAGTGT TAGGACTAAA CAAAATGGTA AAAATGTAC 399

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 60:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

- (A) LONGUEUR: 397 paires de bases
- (B) TYPE: nucléotide
- (C) NOMBRE DE BRINS: simple
- (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN (génomique)

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 60:

```

GCCATTTCCC CTAGGACTTT AAATGCATGG GTAAAGGCAG TAGAAGAAAA AGCCTTTAAC 60
CCTAAAATCA TTCCTATGTT CATGGCATTG TCAGAGGGAG CTGTTCCCTA TGATATTAAT 120
ACTATGCTAA ATGCCATAGG AGGACATCAA GGGGCTTTAC AAGTGCTAAA GGAAGTAATC 180
AATGAGGAAG CATCGGAGTG GGATAGAACT CACCCACCAC CGATAGGGCC GTTACCACCA 240
GGCAGATAAG GGACCCAACA GGAAGTGACA TTGCTGGACA ACTAGCACCC AGCAAGAGCA 300
AGTTCACTGG ATTACCAGGG CCCCCAACC TATCCCAGTA GGAGACATCT ATAGAAAATG 360
GATAGTGTTG GGAATAACA AAATGGTAAA AATGTAC

```

397

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 61:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

- (A) LONGUEUR: 399 paires de bases
- (B) TYPE: nucléotide
- (C) NOMBRE DE BRINS: simple
- (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN (génomique)

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 61:

```

GCCATTTCCC CTAGGACTCT AAATGCATGG GTAAAGGCAG TAGAAGAAAA GGCCTTTAAC 60
CCTGAAATCA TTCCTATGTT CATGGCATTG TCAGAGGGAG CTATTCCCTA TGATATTAAT 120
ACCATGCTAA ATGCCATAGG AGGACATCAA GGGGCTTTAC AAGTGCTAAA GGAAGTAATC 180
AATGAGGAAG CATCAGAATG GGATAGAACT CACCCACAAC AGGCAGGGCC GTTACCACCA 240
GGGCAGATAA GGGACCCAAC AGGAAGTGAC ATTGCTGGGA CAACTAGCAC CCAGCAAGAG 300
CAAGTTCACT GGAATAACCAG GGCCGCCAAC CCTATCCCAG TAGGAGACAT CTATAGAAAA 360
TGGATAGTGT TGGGACTAAT CAAAATGGTA AAAATGTAC

```

399

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 62:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

- (A) LONGUEUR: 94 acides aminés
- (B) TYPE: acide aminé
- (C) NOMBRE DE BRINS: simple
- (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: protéine

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 62:

```

Cys Thr His Gly Ile Lys Pro Thr Val Ser Thr His Leu Ile Leu Asn
1           5           10           15
Gly Thr Leu Ser Glu Gly Lys Ile Arg Ile Met Gly Lys Asn Ile Ser
          20           25           30
Asp Thr Gly Lys Asn Ile Ile Val Thr Leu Asn Ser Thr Ile Asn Ile
          35           40           45
Thr Cys Val Arg Pro Trp Asn Gln Thr Val Gln Thr Ile Gly Ile Gly
          50           55           60
Pro Met Ser Trp Leu Ser Met Asp Ile Asn Ala Asp Lys Asn Asn Asn
65           70           75           80

```

44

Ser Arg Ile Ala Tyr Cys Glu Tyr Asn Thr Thr Asp Trp Glu
85 90

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 63:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

(A) LONGUEUR: 93 acides aminés

(B) TYPE: acide aminé

(C) NOMBRE DE BRINS: simple

(D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: protéine

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 63:

Cys	Thr	His	Gly	Ile	Lys	Pro	Thr	Val	Ser	Thr	His	Leu	Ile	Leu	Asn
1				5					10					15	
Gly	Thr	Leu	Ser	Glu	Gly	Lys	Ile	Arg	Ile	Met	Gly	Lys	Asn	Ile	Ser
			20					25					30		
Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Ile	Ile	Val	Thr	Leu	Lys	Gln	Thr	Ile	Ser	Ile
		35					40					45			
Thr	Cys	Glu	Arg	Pro	Gly	Asn	Leu	Ser	Val	Gln	Glu	Ile	Lys	Ile	Gly
	50					55				60					
Pro	Met	Ala	Trp	Tyr	Ser	Met	Ala	Val	Glu	Gln	Asp	Lys	Ser	Thr	Ser
65					70					75					80
Arg	Thr	Ala	Tyr	Cys	Lys	Tyr	Asn	Val	Thr	Lys	Trp	Lys			
					85					90					

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 64:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

(A) LONGUEUR: 94 acides aminés

(B) TYPE: acide aminé

(C) NOMBRE DE BRINS: simple

(D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: protéine

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 64:

Cys	Thr	His	Gly	Ile	Lys	Pro	Thr	Val	Ser	Thr	Gln	Leu	Ile	Leu	Asn
1				5					10					15	
Gly	Thr	Leu	Ser	Glu	Gly	Lys	Ile	Arg	Ile	Met	Ala	Lys	Asp	Ile	Leu
			20					25					30		
Asn	Ser	Gly	Lys	Asn	Ile	Ile	Val	Thr	Leu	Asn	Thr	Thr	Val	Asn	Met
		35					40					45			
Thr	Cys	Val	Arg	Pro	Gly	Asn	Ile	Thr	Ile	Gln	Thr	Leu	Lys	Ile	Gly
	50					55				60					
Pro	Leu	Ala	Trp	Tyr	Ser	Met	Asp	Ile	Ala	Asn	Glu	Lys	Asp	His	Lys
65					70					75					80

45

Ser Arg Thr Ala Tyr Cys Glu Tyr Asn Thr Thr Asn Trp Val
 85 90

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 65:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

(A) LONGUEUR: 93 acides aminés

(B) TYPE: acide aminé

(C) NOMBRE DE BRINS: simple

(D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: protéine

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 65:

Cys Thr His Gly Ile Lys Pro Thr Val Ser Thr Gln Leu Ile Leu Asn
 1 5 10 15
 Arg Thr Leu Ser Glu Gly Lys Ile Lys Ile Met Thr Lys Asn Ile Ser
 20 25 30
 Glu Asn Gly Asn Ile Ile Val Thr Leu Asn Thr Thr Ile Asn Met Thr
 35 40 45
 Cys Glu Arg Pro Gly Asn Leu Ser Val Gln Glu Ile Asn Ile Gly Pro
 50 55 60
 Leu Ala Trp Tyr Ser Met Ser Ile Lys Asn Glu Gly Lys Thr Glu Ser
 65 70 75 80
 Arg Val Ala Tyr Cys Glu Tyr Asn Ser Thr Asn Trp Val
 85 90

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 66:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

(A) LONGUEUR: 42 acides aminés

(B) TYPE: acide aminé

(C) NOMBRE DE BRINS: simple

(D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: peptide

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 66:

Arg Gln Leu Arg Ala Arg Leu Leu Ala Leu Glu Thr Leu Ile Gln Asn
 1 5 10 15
 Gln Gln Leu Leu Asn Leu Trp Gly Cys Lys Gly Arg Leu Val Cys Tyr
 20 25 30
 Thr Ser Val Lys Trp Asn Met Ser Trp Ala
 35 40

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 67:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

(A) LONGUEUR: 41 acides aminés

(B) TYPE: acide aminé

46

(C) NOMBRE DE BRINS: simple

(D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: peptide

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 67:

Arg	Gln	Leu	Arg	Ala	Arg	Leu	Leu	Ala	Leu	Glu	Thr	Leu	Ile	Gln	Asn
1				5				10						15	
Gln	Gln	Leu	Leu	Asn	Leu	Trp	Gly	Cys	Lys	Gly	Arg	Leu	Ile	Cys	Tyr
			20					25					30		
Thr	Ser	Val	Lys	Trp	Asn	Ser	Thr	Trp							
			35					40							

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 68:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

(A) LONGUEUR: 40 acides aminés

(B) TYPE: acide aminé

(C) NOMBRE DE BRINS: simple

(D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: peptide

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 68:

Arg	Gln	Leu	Arg	Ala	Arg	Leu	Leu	Ala	Leu	Glu	Thr	Leu	Ile	Gln	Asn
1				5				10						15	
Gln	Gln	Leu	Leu	Asn	Ser	Trp	Gly	Cys	Lys	Gly	Arg	Leu	Val	Cys	Tyr
			20					25					30		
Thr	Ser	Val	Glu	Trp	Asn	Trp	Thr								
			35					40							

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 69:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

(A) LONGUEUR: 41 acides aminés

(B) TYPE: acide aminé

(C) NOMBRE DE BRINS: simple

(D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: peptide

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 69:

Arg	Gln	Leu	Arg	Ala	Arg	Leu	Leu	Ala	Leu	Glu	Thr	Leu	Ile	Gln	Asn
1				5				10						15	
Gln	Gln	Leu	Leu	Asn	Ser	Trp	Gly	Cys	Lys	Gly	Arg	Gln	Val	Cys	Tyr
			20					25					30		
Thr	Ser	Val	Lys	Trp	Asn	Asn	Thr	Trp							
			35					40							

47

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 70:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

(A) LONGUEUR: 133 acides aminés

(B) TYPE: acide aminé

(C) NOMBRE DE BRINS: simple

(D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: protéine

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 70:

Ala	Leu	Ser	Pro	Arg	Thr	Leu	Asn	Ala	Trp	Val	Lys	Ala	Val	Glu	Glu
1						5			10					15	
Lys	Ala	Phe	Asn	Pro	Glu	Ile	Ile	Pro	Met	Phe	Met	Ala	Leu	Ser	Glu
			20					25					30		
Gly	Ala	Val	Pro	Tyr	Asp	Ile	Asn	Thr	Met	Leu	Asn	Ala	Ile	Gly	Gly
		35					40					45			
His	Gln	Gly	Ala	Leu	Gln	Val	Leu	Lys	Glu	Val	Ile	Asn	Glu	Glu	Ala
	50					55					60				
Ala	Glu	Trp	Asp	Arg	Thr	His	Pro	Gln	Ala	Val	Gly	Pro	Leu	Pro	Pro
65					70					75				80	
Gly	Gln	Ile	Arg	Glu	Pro	Thr	Gly	Ser	Asp	Ile	Ala	Gly	Thr	Thr	Ser
			85						90				95		
Thr	Gln	Gln	Glu	Gln	Ile	His	Trp	Thr	Thr	Arg	Ala	Asn	Pro	Pro	Ile
		100						105					110		
Pro	Val	Gly	Asp	Ile	Tyr	Arg	Lys	Trp	Ile	Val	Leu	Gly	Leu	Asn	Lys
		115					120					125			
Met	Val	Lys	Met	Tyr											
															130

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 71:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

(A) LONGUEUR: 133 acides aminés

(B) TYPE: acide aminé

(C) NOMBRE DE BRINS: simple

(D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: protéine

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 71:

Ala	Leu	Ser	Pro	Arg	Thr	Leu	Asn	Ala	Trp	Val	Lys	Ala	Val	Glu	Glu
1						5			10					15	
Lys	Ala	Phe	Asn	Pro	Glu	Ile	Ile	Pro	Met	Phe	Met	Ala	Leu	Ser	Glu
			20					25					30		
Gly	Ala	Ile	Ser	Tyr	Asp	Ile	Asn	Thr	Met	Leu	Asn	Ala	Ile	Gly	Gly
		35					40					45			
His	Gln	Gly	Ala	Leu	Gln	Val	Leu	Lys	Glu	Val	Ile	Asn	Glu	Glu	Ala
	50						55					60			

48

Ala Asp Trp Asp Arg Ala His Pro Pro Val Val Gly Pro Leu Ala Pro
 65 70 75 80
 Gly Gln Met Arg Asp Pro Thr Gly Ser Asp Ile Ala Gly Thr Thr Ser
 85 90 95
 Thr Gln Gln Glu Gln Ile His Trp Thr Thr Arg Pro Asn Asn Pro Ile
 100 105 110
 Pro Val Gly Asp Ile Tyr Arg Lys Trp Ile Val Leu Gly Leu Asn Lys
 115 120 125
 Met Val Lys Met Tyr
 130

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 72:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

- (A) LONGUEUR: 133 acides aminés
- (B) TYPE: acide aminé
- (C) NOMBRE DE BRINS: simple
- (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: protéine

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 72:

Ala Ile Ser Pro Arg Thr Leu Asn Ala Trp Val Lys Ala Val Glu Glu
 1 5 10 15
 Lys Ala Phe Asn Pro Glu Ile Ile Pro Met Phe Met Ala Leu Ser Glu
 20 25 30
 Gly Ala Val Pro Tyr Asp Ile Asn Thr Met Leu Asn Ala Ile Gly Gly
 35 40 45
 His Gln Gly Ala Leu Gln Val Leu Lys Glu Val Ile Asn Glu Glu Ala
 50 55 60
 Ser Glu Trp Asp Arg Thr His Pro Pro Pro Ile Gly Pro Leu Pro Pro
 65 70 75 80
 Gly Gln Ile Arg Asp Pro Thr Gly Ser Asp Ile Ala Gly Thr Thr Ser
 85 90 95
 Thr Gln Gln Glu Gln Val His Trp Ile Thr Arg Ala Pro Asn Pro Ile
 100 105 110
 Pro Val Gly Asp Ile Tyr Arg Lys Trp Ile Val Leu Gly Leu Asn Lys
 115 120 125
 Met Val Lys Met Tyr
 130

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 73:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

- (A) LONGUEUR: 133 acides aminés
- (B) TYPE: acide aminé
- (C) NOMBRE DE BRINS: simple

22

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 76:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

(A) LONGUEUR: 22 paires de bases

(B) TYPE: nucléotide

(C) NOMBRE DE BRINS: simple

(D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: Autre acide nucléique

(A) DESCRIPTION: /desc = "primer"

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 76:

TRGTTACTTG TACACATGGC AT

22

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 77:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

(A) LONGUEUR: 26 paires de bases

(B) TYPE: nucléotide

(C) NOMBRE DE BRINS: simple

(D) CONFIGURATION: linéaire

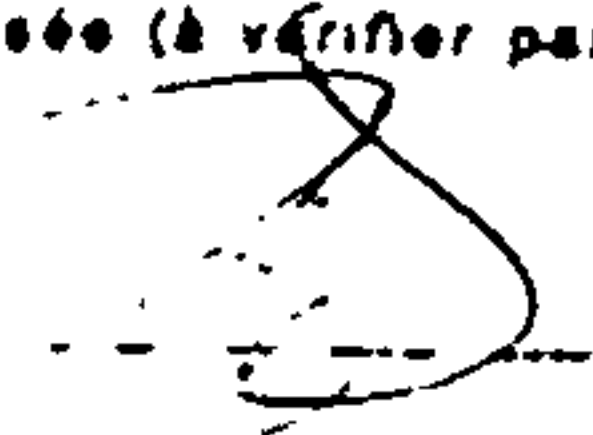
(ii) TYPE DE MOLECULE: Autre acide nucléique

(A) DESCRIPTION: /desc = "primer"

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 77:

ACAATAAAAG AATTCTCCAT GACAGT

26

MICRO-ORGANISMES	
Feuille facultative relative au micro-organisme mentionné en page <u>3</u> , ligne <u>27</u> de la description 1	
A. IDENTIFICATION DU DÉPÔT :	
D'autres dépôts sont identifiés sur une feuille supplémentaire ☒	
Nom de l'institution de dépôt :	
Collection Nationale de Cultures de Microorganismes	
Adresse de l'institution de dépôt (y compris le code postal et le pays) :	
28 rue du Docteur Roux, 75724 PARIS CEDEX 15	
Date du dépôt :	N° d'ordre :
24 février 1995	I-1544
B. INDICATIONS SUPPLÉMENTAIRES : (à ne remplir que si nécessaire). Une feuille séparée est jointe pour la suite de ces renseignements ☐	
"En ce qui concerne les désignations dans lesquelles un brevet européen est demandé, un échantillon du micro-organisme déposé ne sera accessible, jusqu'à la publication de la mention de la délivrance du brevet européen ou jusqu'à la date à laquelle la demande sera rejetée, retirée ou réputée retirée, que par la remise d'un échantillon à un expert désigné par le requérant. (règle 28.4) de la CBE)".	
C. ÉTATS DÉSIGNÉS POUR LESQUELS LES INDICATIONS SONT DONNÉES : (si les indications ne sont pas données pour tous les États désignés)	
CANADA EUROPE ETATS-UNIS JAPON	
D. INDICATIONS FOURNIES SÉPARÉMENT : (à ne remplir que si nécessaire)	
Les indications énumérées ci-après seront soumises ultérieurement au Bureau international ? (spécifier la nature générale des indications p. ex., «No d'ordre du dépôt»)	
E. ☐ La présente feuille a été reçue avec la demande internationale lorsque celle-ci a été déposée (à vérifier par l'office récepteur)	
 (Fonctionnaire autorisé)	
☐ Date de réception (en provenance du déposant) par le Bureau international :	
(Fonctionnaire autorisé)	

MICRO-ORGANISMES	
Feuille facultative relative au micro-organisme mentionné en page ... 3 ... , ligne 27 de la description 1	
A. IDENTIFICATION DU DÉPÔT : D'autres dépôts sont identifiés sur une feuille supplémentaire ☒	
Nom de l'institution de dépôt : Collection Nationale de Cultures de Microorganismes	
Adresse de l'institution de dépôt (y compris le code postal et le pays) : 28 rue du Docteur Roux, 75724 PARIS CEDEX 15	
Date du dépôt : 24 février 1995	N° d'ordre : I-1543
B. INDICATIONS SUPPLÉMENTAIRES : (à ne remplir que si nécessaire). Une feuille séparée est jointe pour la suite de ces renseignements ☐	
"En ce qui concerne les désignations dans lesquelles un brevet européen est demandé, un échantillon du micro-organisme déposé ne sera accessible, jusqu'à la publication de la mention de la délivrance du brevet européen ou jusqu'à la date à laquelle la demande sera rejetée, retirée ou réputée retirée, que par la remise d'un échantillon à un expert désigné par le requérant. (règle 28.4) de la CBE)".	
C. ÉTATS DÉSIGNÉS POUR LESQUELS LES INDICATIONS SONT DONNÉES : (si les indications ne sont pas données pour tous les États désignés)	
CANADA EUROPE ETATS-UNIS JAPON	
D. INDICATIONS FOURNIES SÉPARÉMENT : (à ne remplir que si nécessaire)	
Les indications énumérées ci-après seront soumises ultérieurement au Bureau international : (spécifier la nature générale des indications p. ex., « No d'ordre du dépôt »)	
E. ☐ La présente feuille a été reçue avec la demande internationale lorsque celle-ci a été déposée (à vérifier par l'office récepteur)	
(Fonctionnaire autorisé)	
☐ Date de réception (en provenance du déposant) par le Bureau international :	
(Fonctionnaire autorisé)	

MICRO-ORGANISMES	
Feuille facultative relative au micro-organisme mentionné en page 3 ligne 28 de la description I	
A. IDENTIFICATION DU DÉPÔT : D'autres dépôts sont identifiés sur une feuille supplémentaire : ☒	
Nom de l'institution de dépôt : Collection Nationale de Cultures de Microorganismes	
Adresse de l'institution de dépôt (y compris le code postal et le pays) : 28 rue du Docteur Roux, 75724 PARIS CEDEX 15	
Date du dépôt : 24 février 1995	N° d'ordre : I-1546
B. INDICATIONS SUPPLÉMENTAIRES : (à ne remplir que si nécessaire). Une feuille séparée est jointe pour la suite de ces renseignements ☐	
"En ce qui concerne les désignations dans lesquelles un brevet européen est demandé, un échantillon du micro-organisme déposé ne sera accessible, jusqu'à la publication de la mention de la délivrance du brevet européen ou jusqu'à la date à laquelle la demande sera rejetée, retirée ou réputée retirée, que par la remise d'un échantillon à un expert désigné par le requérant. (règle 28.4) de la CBE)".	
C. ÉTATS DÉSIGNÉS POUR LESQUELS LES INDICATIONS SONT DONNÉES : (si les indications ne sont pas données pour tous les États désignés)	
CANADA EUROPE ETATS-UNIS JAPON	
D. INDICATIONS FOURNIES SÉPARÉMENT : (à ne remplir que si nécessaire)	
Les indications énumérées ci-après seront soumises ultérieurement au Bureau international : (spécifier la nature générale des indications p. ex., « N° d'ordre du dépôt »)	
E. ☐ La présente feuille a été reçue avec la demande internationale lorsque celle-ci a été déposée (à vérifier par l'office récepteur)	
(Fonctionnaire autorisé)	
☐ Date de réception (en provenance du déposant) par le Bureau international :	
(Fonctionnaire autorisé)	

MICRO-ORGANISMES	
Feuille facultative relative au micro-organisme mentionné en page ... 3 ... ligne 28 de la description 1	
A. IDENTIFICATION DU DÉPÔT 1 D'autres dépôts sont identifiés sur une feuille supplémentaire : ☒	
Nom de l'institution de dépôt : Collection Nationale de Cultures de Microorganismes	
Adresse de l'institution de dépôt (y compris le code postal et le pays) 4 28 rue du Docteur Roux, 75724 PARIS CEDEX 15	
Date du dépôt 5 24 février 1995	N° d'ordre 6 I-1547
B. INDICATIONS SUPPLÉMENTAIRES 7 (à ne remplir que si nécessaire). Une feuille séparée est jointe pour la suite de ces renseignements ☐	
"En ce qui concerne les désignations dans lesquelles un brevet européen est demandé, un échantillon du micro-organisme déposé ne sera accessible, jusqu'à la publication de la mention de la délivrance du brevet européen ou jusqu'à la date à laquelle la demande sera rejetée, retirée ou réputée retirée, que par la remise d'un échantillon à un expert désigné par le requérant. (règle 28.4) de la CBE)".	
C. ÉTATS DESIGNÉS POUR LESQUELS LES INDICATIONS SONT DONNÉES 8 (si les indications ne sont pas données pour tous les États désignés)	
CANADA EUROPE ETATS-UNIS JAPON	
D. INDICATIONS FOURNIES SÉPARÉMENT 9 (à ne remplir que si nécessaire)	
Les indications énumérées ci-après seront soumises ultérieurement au Bureau international 9 (spécifier la nature générale des indications p. ex., « No d'ordre du dépôt »)	
E. ☐ La présente feuille a été reçue avec la demande internationale lorsque celle-ci a été déposée (à vérifier par l'office récepteur)	
(Fonctionnaire autorisé)	
☐ Date de réception (en provenance du déposant) par le Bureau international 10	
(Fonctionnaire autorisé)	

MICRO-ORGANISMES	
Feuille facultative relative au micro-organisme mentionné en page ... 3 ... , ligne 29 de la description 1	
A. IDENTIFICATION DU DÉPÔT : D'autres dépôts sont identifiés sur une feuille supplémentaire : ☐	
Nom de l'institution de dépôt : Collection Nationale de Cultures de Microorganismes	
Adresse de l'institution de dépôt (y compris le code postal et le pays) : 28 rue du Docteur Roux, 75724 PARIS CEDEX 15	
Date du dépôt : 24 février 1995	N° d'ordre : I-1545
B. INDICATIONS SUPPLÉMENTAIRES : (à ne remplir que si nécessaire). Une feuille séparée est jointe pour la suite de ces renseignements ☐	
"En ce qui concerne les désignations dans lesquelles un brevet européen est demandé, un échantillon du micro-organisme déposé ne sera accessible, jusqu'à la publication de la mention de la délivrance du brevet européen ou jusqu'à la date à laquelle la demande sera rejetée, retirée ou réputée retirée, que par la remise d'un échantillon à un expert désigné par le requérant. (règle 28.4) de la CBE)".	
C. ÉTATS DESIGNÉS POUR LESQUELS LES INDICATIONS SONT DONNÉES : (si les indications ne sont pas données pour tous les États désignés)	
CANADA EUROPE ETATS-UNIS JAPON	
D. INDICATIONS FOURNIES SÉPARÉMENT : (à ne remplir que si nécessaire)	
Les indications énumérées ci-après seront soumises ultérieurement au Bureau international : (spécifier la nature générale des indications p. ex., « No d'ordre du dépôt »)	
E. ☐ La présente feuille a été reçue avec la demande internationale lorsque celle-ci a été déposée (à vérifier par l'office récepteur)	
(Fonctionnaire autorisé)	
☐ Date de réception (en provenance du déposant) par le Bureau international :	
(Fonctionnaire autorisé)	

REVENDICATIONS

1°) Souches de VIH-1 de groupe O, caractérisées en ce qu'elles comprennent au moins l'une des séquences sélectionnées dans le groupe constitué par les séquences SEQ ID N°1 à SEQ ID N°7 ou SEQ ID N°50 à SEQ ID N°53, au moins l'une des séquences sélectionnées dans le groupe constitué par les séquences SEQ ID N°8 à SEQ ID N°14 ou SEQ ID N°54 à SEQ ID N°57 et au moins l'une des séquences sélectionnées dans le groupe constitué par les séquences SEQ ID N°15 à SEQ ID N°21 ou SEQ ID N°58 à SEQ ID N°61.

2°) Souches de VIH-1 de groupe O selon la revendication 1, caractérisées en ce qu'elles sont sélectionnées dans le groupe constitué par :

- la souche qui comprend les séquences SEQ ID N°1, SEQ ID N°8 et SEQ ID N°15, dénommée BCF02 ;
- la souche qui comprend les séquences SEQ ID N°2, SEQ ID N°9 et SEQ ID N°16, dénommée BCF08 ;
- la souche qui comprend les séquences SEQ ID N°3, SEQ ID N°10 et SEQ ID N°17, dénommée BCF03 ;
- la souche qui comprend les séquences SEQ ID N°4, SEQ ID N°11 et SEQ ID N°18, dénommée BCF06 ;
- la souche qui comprend les séquences SEQ ID N°5, SEQ ID N°12 et SEQ ID N°19, dénommée BCF07 ;
- la souche qui comprend les séquences SEQ ID N°6, SEQ ID N°13 et SEQ ID N°20, dénommée BCF01 ;
- la souche qui comprend les séquences SEQ ID N°7, SEQ ID N°14 et SEQ ID N°21, dénommée BCF11 ;
- la souche qui comprend les séquences SEQ ID N°50, SEQ ID N°54 et SEQ ID N°58, dénommée BCF09 ;
- la souche qui comprend les séquences SEQ ID N°51, SEQ ID N°55 et SEQ ID N°59, dénommée BCF12 ;
- la souche qui comprend les séquences SEQ ID N°52, SEQ ID N°56 et SEQ ID N°60, dénommée BCF13 ; et
- la souche qui comprend les séquences SEQ ID

N°53, SEQ ID N°57 et SEQ ID N°61, dénommée BCF14.

3°) Souches de VIH-1 de groupe O selon la revendication 2, déposées à la Collection Nationale de Cultures de Microorganismes tenue par l'Institut Pasteur, sous les numéros I-1544 dénommé BCF02 (ESS), I-1543 dénommé BCF01 (FAN), I-1546 dénommé BCF07 (MAN), I-1547 dénommé BCF08 (NKO), I-1545 dénommé BCF03 (POC), en date du 24 février 1995.

4°) Fragment d'acide nucléique issu d'un VIH-1 de groupe O, caractérisé en ce que sa séquence nucléotidique est choisie parmi celles qui sont contenues dans l'une des séquences nucléotidiques comprises dans les gènes *env* ou *gag* et comprend :

- soit l'une des séquences SEQ ID N°1, SEQ ID N°2, SEQ ID N°3, SEQ ID N°4, SEQ ID N°5, SEQ ID N°6, SEQ ID N°7, SEQ ID N°50, SEQ ID N°51, SEQ ID N°52, SEQ ID N°53, incluse dans le fragment de gène C2V3-*env* qui est la boucle hypervariable de la gp120 ;

- soit l'une des séquences SEQ ID N°8, SEQ ID N°9, SEQ ID N°10, SEQ ID N°11, SEQ ID N°12, SEQ ID N°13, SEQ ID N°14, SEQ ID N° 54, SEQ ID N°55, SEQ ID N°56, SEQ ID N°57, incluse dans le fragment gp41 du gène *env*; ou

- soit l'une des séquences SEQ ID N°15, SEQ ID N°16, SEQ ID N°17, SEQ ID N°18, SEQ ID N°19, SEQ ID N°20, SEQ ID N°21, SEQ ID N°58, SEQ ID N°59, SEQ ID N°60, SEQ ID N°61, incluse dans le gène *gag*.

5°) Procédé de détection d'un VIH-1 de groupe O par hybridation ou amplification génique, réalisé à partir d'un échantillon biologique, lequel procédé est caractérisé en ce qu'il comprend :

- . une étape d'extraction de l'acide nucléique à détecter, appartenant au génome du virus du type VIH-1, éventuellement présent dans l'échantillon biologique et le

cas échéant une étape de traitement de l'acide nucléique, à l'aide d'une transcriptase inverse, si ce dernier est sous forme d'ARN,

. au moins un cycle comprenant les étapes de dénaturation de l'acide nucléique, d'hybridation avec au moins une séquence selon la revendication 4 et extension de l'hybride formé, en présence des réactifs convenables et

. une étape de détection de la présence éventuelle de l'acide nucléique appartenant au génome d'un virus de type VIH-1 de groupe O.

6°) Procédé selon la revendication 5, caractérisé en ce que l'échantillon biologique est du sérum ou des lymphocytes circulants.

7°) Procédé selon la revendication 5, caractérisé en ce que lesdits réactifs convenables pour l'extension de l'hybride formé sont les agents de polymérisation ADN polymérase et dNTP.

8°) Peptide, caractérisé en ce qu'il est exprimé par une souche de VIH-1 selon la revendication 1 ou la revendication 2, ou codé par une séquence nucléotidique selon la revendication 4, et en ce qu'il est sélectionné dans le groupe constitué par :

- ceux exprimés par le fragment de gène C2V3-env, soit l'une des séquences : SEQ ID N°26, SEQ ID N°27, SEQ ID N°28, SEQ ID N°29, SEQ ID N°30, SEQ ID N°31, SEQ ID N°32, SEQ ID N°33, SEQ ID N°34, SEQ ID N°35, SEQ ID N°62, SEQ ID N°63, SEQ ID N°64 et SEQ ID N°65,

- ceux exprimés par le fragment de gène gp41 env, soit l'une des séquences : SEQ ID N° 36, SEQ ID N° 37, SEQ ID N°38, SEQ ID N°39, SEQ ID N°40, SEQ ID N° 41, SEQ ID N°42, SEQ ID N°66, SEQ ID N°67, SEQ ID N° 68 et SEQ ID N° 69, et

- ceux exprimés par le fragment de gène gag soit l'une des séquences : SEQ ID N° 43, SEQ ID N° 44, SEQ

ID N°45, SEQ ID N°46, SEQ ID N°47, SEQ ID N°48, SEQ ID N°49, SEQ ID N°70, SEQ ID N°71, SEQ ID N°72 et SEQ ID N°73.

9°) Compositions immunogènes, caractérisées en ce qu'elles comprennent un ou plusieurs produits de traduction des séquences nucléotidiques selon la revendication 4 ou au moins l'un des peptides selon la revendication 8, et un excipient ou diluent acceptable sur le plan pharmaceutique.

10°) Compositions immunogènes, caractérisées en ce qu'elles comprennent un ou plusieurs produits de traduction des séquences nucléotidiques selon la revendication 4 et au moins l'un des peptides selon la revendication 8.

11°) Anticorps dirigés contre un ou plusieurs des peptides selon la revendication 8.

12°) Méthode de diagnostic *in vitro* d'un VIH-1 de groupe O, caractérisée en ce qu'elle comprend la mise en contact d'un échantillon biologique prélevé chez un patient, avec des anticorps selon la revendication 11 et la détection des complexes immunologiques formés entre les antigènes de VIH-1, éventuellement présents dans l'échantillon biologique et lesdits anticorps.

13°) Procédé de criblage et de typage de VIH-1, groupe O, caractérisé en ce qu'il comprend la mise en contact de l'un quelconque des fragments nucléotidiques selon la revendication 4 avec l'acide nucléique du virus à typer et la détection de l'hybride formé.

14°) Réactif de diagnostic d'un VIH-1 de groupe O, caractérisé en ce qu'il comprend un fragment d'acide nucléique selon la revendication 4 ou un peptide selon la revendication 8.

15°) Réactif de diagnostic d'un VIH-1 de groupe O, caractérisé en ce qu'il est sélectionné dans

le groupe constitué par les nucléotides de SEQ ID N°22, SEQ ID N°23, SEQ ID N°24 et SEQ ID N°25, lesquels nucléotides sont aptes à servir d'amorces pour l'amplification d'un fragment gp41 d'un virus VIH-1 de groupe O.

C2 region

CONS	VVTC	THGIkPtVSTqLlLNGTlS*gkIrimgknIsdsgkNIivTLNtti--NmT---
ANT70		RP.....N....K....M.A.D..EG.....NS.L--N.---
MVP5180		RE.....N....N.TE.A.....N.P.--N.---
VAU/HAM		K.N.T.N..N....E..LI..N.----NI..IA
ESS		E....M.A.N....Q.....N....N.---
FAN		EKG.....N..KT.E.....NVS.--NI.---
LOB		MN....R....RN.T.NT.....N.S.--N.---
MAN		K....L.A.N....Q.....N....N.---
NAN		A.....E.....QN.....NK.VNMNI.---
NKO		H....I.E.E.....N.RENA.....NS.--N.---
POC		A.....K....A.N.TNT.N.....NS.--NI.---

V3 Loop

CONS	C*Rp-gn**vQei*iGPmawySmgl--a*n****sR*AyC	*Yn*t*W***
ANT70	.E.--QIDI..MR.....I--GGTAGNS..A...	K.NA.D.G
MVP5180	.I.-E.IAE..D.YT...R.R..T.KRSNNTSPR..V...	T.NK.V.E
VAU/HAM	.E.--NQTI.K.MA.....A.---SNTKGD.T.A...	N.SA.D.N
ESS	.Q...HQT...R.....--ANGNSE..R...	E.NT.N.I
FAN	.H...NLS...MK...LS.....--AANSSIK..V...	N.ST.E.T
LOB	.M.-K.RGKI.R.AT..LR.V..AA-KTESQNTG..I...	M.NN.E.I
MAN	.H...NLK...K.....I--EAENIPD..K...	D.NA.K.V
NAN	.T.-D.DQK...G...LS....SI--AEDSAKNT.A...	N.SASS.K
NKO	.E..E.NLTI...HS.....L...--KRNTTVR..S.H.	K.NT.N.E
POC	.N...RGIK...G...SV..GS.-ADLGGNNN..I...	D.DI.K.NET

FIGURE 1

2/6

ANT70	V.....	T.....Q.....	
MVP5180	AM.....	II.T..GA.S.....	
ESS	I.....D.....	V..NP.....W...F...L.....	
FAN	T.V.....	I.....	
LOB	AM.....D.....	IN.I.....V.....L.....	
MAN	I.V.....D.....	T.....	
NAN	V.....	I..I..GG.S.....	
NKO	I.....	I..A.QS.....	
POC	I.....	T.....Q.....	

FIGURE 2

3/6

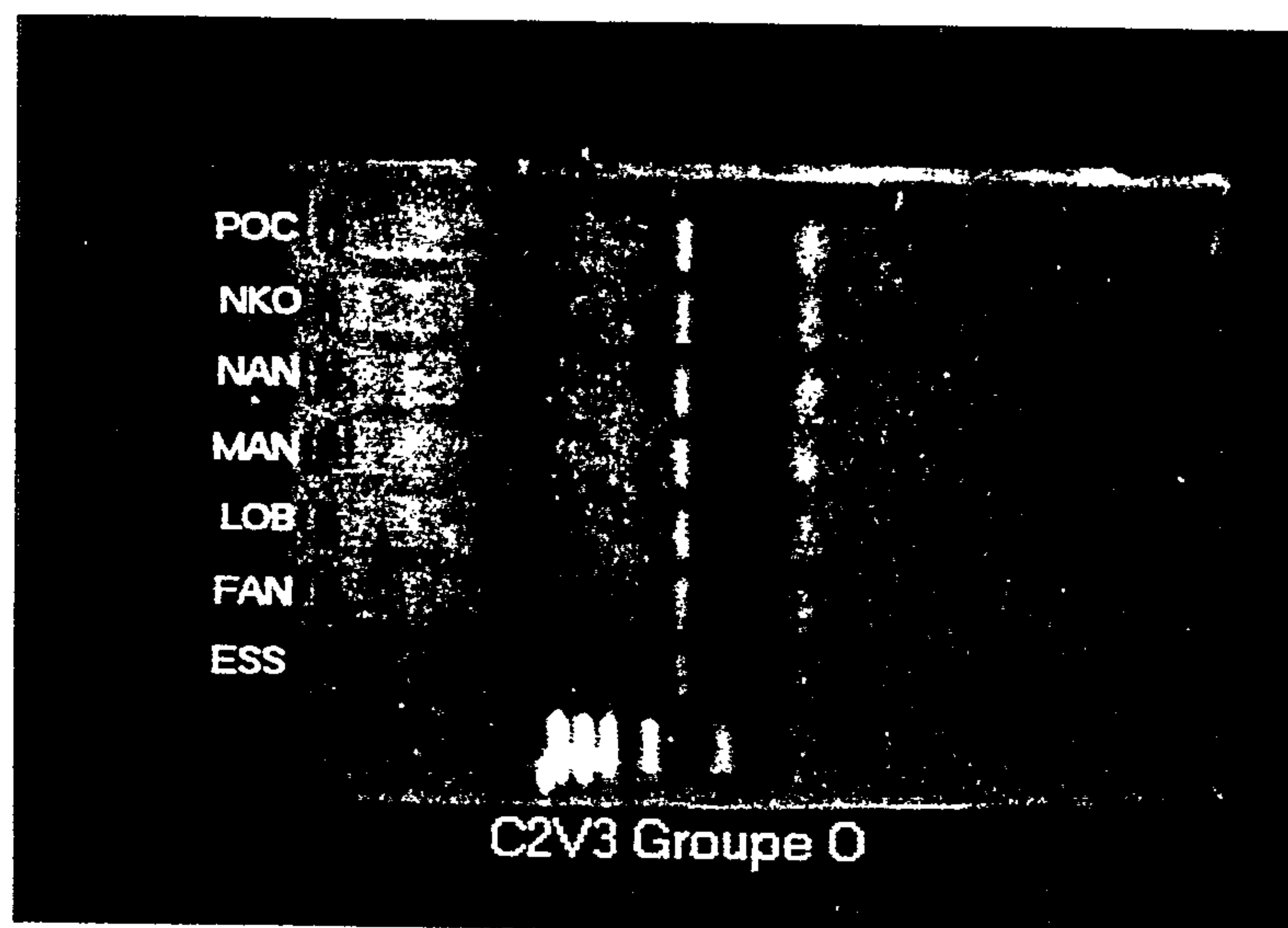


FIGURE 3

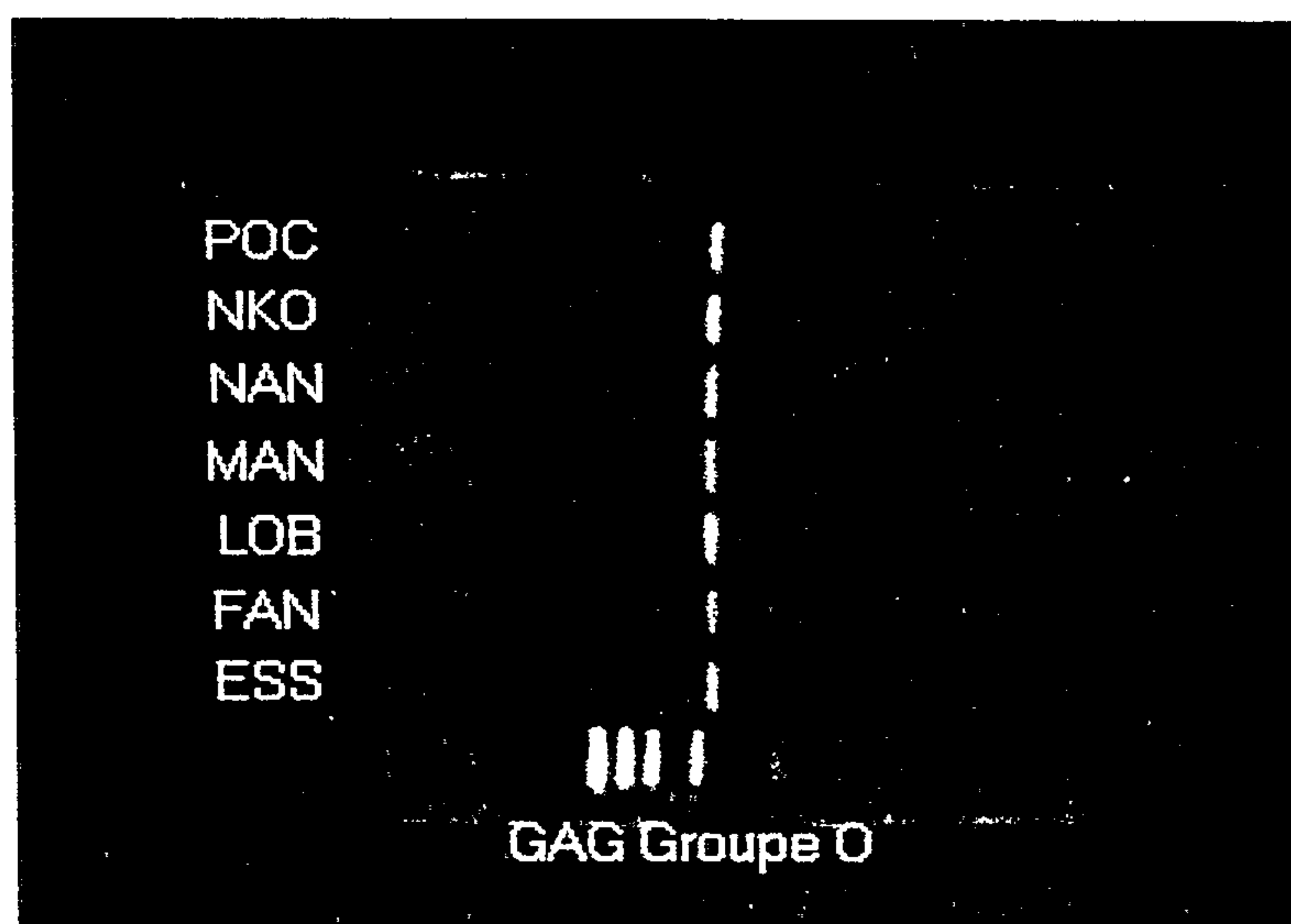


FIGURE 4

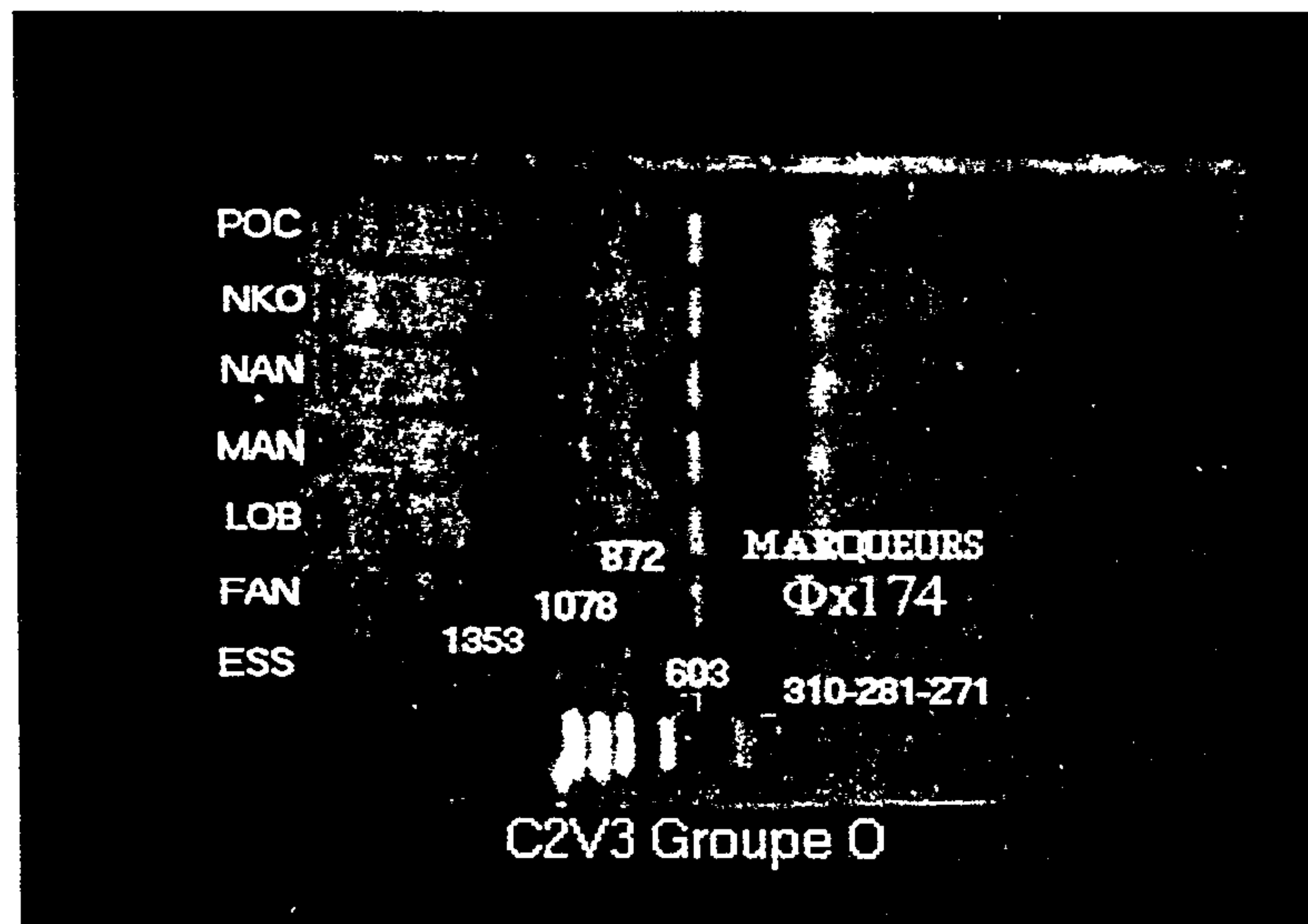


FIGURE 5

5/6

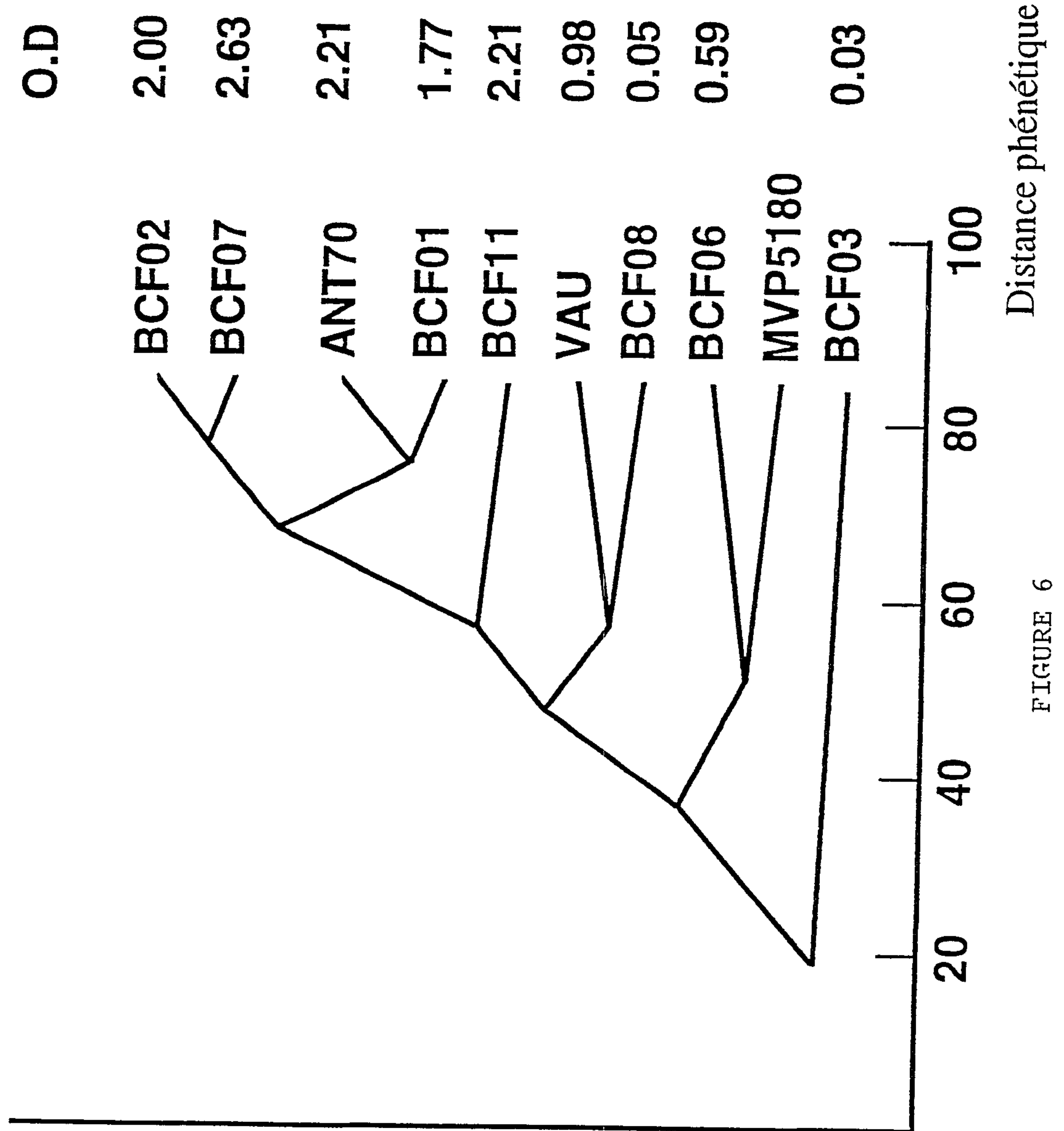


FIGURE 6

