

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

EPIDEMIOLOGIA MOLECULAR DA INFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE B EM DOADORES DE SANGUE NO ESTADO DO PARÁ, NORTE DO BRASIL

LUIZ MARCELO DE LIMA PINHEIRO

BELÉM-PA

Janeiro de 2010



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

EPIDEMIOLOGIA MOLECULAR DA INFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE B EM DOADORES DE SANGUE NO ESTADO DO PARÁ, NORTE DO BRASIL

LUIZ MARCELO DE LIMA PINHEIRO

Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação em Agentes infecciosos e parasitários da UFPA como requisito para obtenção do título de doutor em Agentes Infecciosos e Parasitários.

Orientador: Dr. José Alexandre Rodrigues de Lemos

BELÉM-PA

Janeiro de 2010

A vida do ser humano é mensurada pelo quanto o mesmo consegue aprender em uma escala temporal e como vai utilizar esse aprendizado na referida escala para poder amadurecer e conquistar planos superiores aos seus. Mustafa Kemil, 2009.

Este trabalho é dedicado às pessoas, que, no decorrer de suas vidas, foram surpreendidas por esta doença hepática de característica silenciosa em seu desenvolvimento.

AGRADECIMENTOS

Com tantas pessoas que me apoiaram direta ou indiretamente ao longo do doutoramento, fico com receio de ter esquecido alguém.

Sinceramente meus agradecimentos:

À deus pela oportunidade de muitos resgates e reformas na minha vida;

Aos meus pais Luiz Mariano e Maria Fausta pelo amor, carinho, educação, esforço e apoio em todos os momentos da minha vida;

Aos meus irmãos Carol, Jack, Cláudia e Carla pelo companheirismo e paciência nesta fase da minha vida;

Ao meu orientador Prof. Dr. Alexandre Lemos, que prefiro chamar de chefe, pela sua atenciosa orientação dedicada a mim dentro da virologia, área pela qual me apaixonei quando percebi que era o caminho que estava buscando desde o início da minha graduação, por ter acreditado e confiado a mim as muitas tarefas da grande responsabilidade, assim como, por sua amizade ao longo do doutoramento que será de valor inestimável para o resto de minha vida;

Ao Dr. Ricardo Ishak, chefe do laboratório de virologia da UFPA, por sua confiança e atenção no transcorrer deste doutorado, bem como, pelo apoio logístico com o seqüenciador no transcorrer da parte prática da tese;

Ao Dr. Antonio Vallinoto do laboratório de virologia da UPFA, pela paciência, atenção e conselhos importantes durante o doutoramento;

Ao Dr. Luiz Fernando e Dr. Sandro, ambos do laboratório de virologia da UFPA, pela amizade, atenção e paciência comigo nos momentos finais do doutorado;

À Dra. Margarida Lima, agradeço mais uma vez por ter-me feito enxergar a biologia molecular como ferramenta que eu posso usar e que agora sei onde, na virologia;

À Dr. Lúcia Harada, do laboratório de biologia molecular da UFPA, pela amizade de longa data e seus preciosos conselhos, assim como, por ter me treinado muito bem no período da especialização e mestrado, pois, muito do que sei hoje devo a ela;

À Dra. Ândrea Kely, do laboratório de genética humana da UFPA, pelo seu apoio logístico com a parte computacional que foi necessária em algumas análises.

À Dra. Simone Conde, o laboratório de virologia da UFPA, pelas sugestões a este trabalho, bem como, sua atenção e bom convívio no ambiente de trabalho;

Aos membros da banca examinadora, Lúcia Harada, Márcio Teixeira e Ana Cecília, pela contribuição e excelentes sugestões na defesa do plano de qualificação que enriqueceram esta tese;

Ao amigo de sempre Marcos Benchimol, pelo bom convívio e excelente ambiente de trabalho, pelas valiosas sugestões para esta tese e conversas enriquecedoras que muito me ajudaram ao longo do doutoramento;

Ao amigo Aldemir Blanco, pela valiosa contribuição na parte analítica da tese;

À Lubia Pinheiro, pela amizade, carinho, atenção, conversas agradáveis e paciência nos momentos difíceis da tese, assim como, por seu amor e incentivo a este trabalho;

Aos amigos da ciência que sempre apoiaram este trabalho: Tuca (Ednaldo), Dr. House (Sérgio Alexandre), Chupacabra (Josinaldo), os sobrenaturais (Ronildo e Rosivaldo), Mosca (Emerson) e Crocodilo (André Barros).

Aos amigos da ONG NATUREA: Felipe, Manuela, Emerson, André, Luciana, Dona Ana, Andrei e Nélio. Pelo apoio de vocês em todo o percurso da tese;

Aos colegas de laboratório de biologia celular e molecular da Fundação Hemopa: Aldemir, Adriana, Bruna, Caroline, Delainy, Flávia, Hérika, Magaly, Marcos, Maslova, Priscila, Santana, Taciany e Prof. Lacy. Pela amizade e agradável ambeinte de trabalho;

Aos meus amigos e colegas da "MELB", onde aprendi a controlar minhas emoções e acreditar nas mudanças do comportamento humano para seu melhor;

Aos amigos Suzete, Edileuza, e Roberto, do Hemopa, pelo bom ambiente de trabalho e valorosa amizade, bem como, muitos conselhos importantes;

À família da Lucilia Lúbia, pela acolhida sempre agradável nos momentos difíceis deste trabalho;

A Universidade Federal do Pará e ao Programa de Pós-graduação em Agentes Infecciosos e Parasitários, pela oferta de conhecimento;

À CAPES pelo financiamento científico;

À Fundação Hemopa, pelo apoio logístico e estrutural para o desenvolvimento deste estudo;

Aos doadores de sangue infectados e não infectados pelo VHB que participaram desta pesquisa e permitiram conhecer a situação epidemiológica da hepatite B no Estado Pará.

SUMÁRIO

- /				
20	~	5	^	^
г а	UII		~	
	-		~	-
	-			

SUMÁRIO			
LISTA DE FIGURAS		v	
RESUMO		ix	
ABST	RACT	x	
1	INTRODUÇÃO	1	
1.1	BREVE HISTÓRICO DO VÍRUS DA HEPATITE B	1	
1.2	CLASSIFICAÇÃO	3	
1.3	CARACTERÍSTICA BIOLÓGICA DO VHB	4	
1.4	EPIDEMIOLOGIA DO VHB	7	
1.5	TRANSMISSÃO DO VHB	11	
1.6	QUADRO CLÍNICO	13	
1.7	PATOGÊNESE	14	
1.8	DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA HEPATITE B	15	
1.9	TRATAMENTO	19	
1.10	GENOMA DO VHB	21	
1.10.1	l Fase de leitura aberta Pre-S/S	23	
1.10.2	1.10.2 Fase de leitura aberta Pre-C/C		
1.10.3	1.10.3 Fase de leitura aberta da polimerase		
1.10.4 Fase de leitura aberta x			

1.11	REPLICAÇÃO VIRAL	29
1.12	VARIABILIDADE DO VHB	32
1.12.1	História evolutiva do VHB	36
1.12.2	Mutações no genoma do VHB	37
1.13	OS GENÓTIPOS DO VHB	40
1.13.1	Correlação	40
1.13.2	Distribuição geográfica	42
1.13.3	Prevalência	47
1.13.4	Divergência	49
1.13.5	Filogenia do VHB	51
1.14	DOADORES E O VHB	52
2	OBJETIVOS	54
2.1	OBJETIVO GERAL	54
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	54
3	MATERIAL E MÉTODOS	55
3.1	OBTENÇÃO DE AMOSTRAS DE SANGUE E TRIAGEM	55
SORC	DLÓGICA	
3.1.1	Isolamento de ácido nucléico – DNA	55
3.2	AMPLIFICAÇÃO <i>IN VIITRO</i> DO DNA PELA REAÇÃO EM	57
CADE	IA DA POLIMERASE – PCR	
3.3	SEQUENCIAMENTO DE DNA	60
3.3.1	Preparação das amostras	60
3.3.2	Precipitação de reação de sequenciamento	60
3.3.3	Preparo do gel de sequenciamento	61

3.3.4	Eletroforese de sequenciamento	62		
4	ANÁLISE GENÉTICA	63		
4.1	ALINHAMENTOS DAS SEQÜENCIAS DE NUCLEOTÍDIOS			
E ALI	NHAMENTO DAS SEQÜENCIAS DE AMINOÁCIDOS			
4.2	MÉTODOS DE ANÁLISE FILOGENÉTICA			
5	ANÁLISE ESTATÍSTICA			
6	ÉTICA	69		
7	FATORES DE RISCO	70		
8	RESULTADOS	71		
8.1	GENÓTIPO E SUBGENÓTIPO VERSUS FATOR DE	71		
RISC	0			
8.2	AS CARACTERÍSTICAS DA FASE DE LEITURA ABERTA	72		
PRE-	S/S			
8.3	DIVERGÊNCIA NUCLEOTÍDICA E AGRUPAMENTOS	95		
FILO	GENÉTICOS			
9	DISCUSSÃO	110		
9.1	PREVALÊNCIA DE GENÓTIPOS, SUBGENÓTIPOS E	110		
SUBT	IPOS			
9.2	RELAÇÃO ENTRE GENÓTIPOS / SUBGENÓTIPOS COM	112		
FATO	DR DE RISCO			
9.3	VARIAÇÃO NAS REGIÕES PRE-S1, PRE-S2 E S	112		
9.3.1	Sítios variáveis	112		
9.3.2	Tamanho das regiões pre-S1, pre-S2 e S	113		
9.3.3	Variações na região S	114		

9.3.4	Mutações não identificáveis				
9.4	DIVERGÊNCIA E FILOGENIA DO VHB	116			
9.4.1	Divergência nucleotídica entre os grupos e subgrupos				
do VHB					
9.4.2	O relacionamento filogenético entre grupos e	118			
subgrupos do VHB					
10	CONCLUSÃO	120			
11	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS				
ANEX	ANEXOS				

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1	Micrografia eletrônica mostrando as partículas completas e					
subvirais	do	VHB.	Dis	ponível	em	5
http://web.uc	ct.za/depts/mm	ni/stannard/he	epb.html.			
FIGURA 2	Estrutura	biológica	do VHB.	Disponível	em	
http://www.h	epcentro.com.	br/images/VH	<u>HB.jpg</u> (figu	ra adaptada p	ara o	6
idioma portu	guês).					
FIGURA 3	Distribuição	geográfica	do VHB e	suas freqüê	ncias.	
Disponível					em	9
http://www.c	dc.gov/ncidod/	/diseases/her	oatitis/slidese	et/hep_b/slide_9	<u>9.htm</u>	
(figura adap	tada para o po	rtuguês).				
FIGURA 4	Distribuição	do VHB r	o Brasil e	e suas freqüé	ências	
(adaptado d	e Souto 1999).					10
FIGURAS 5	ae5b Curvas	s sorológica:	s nas infec	ções aguda (5a) e	
crônica	(5b)).	Disponív	vel	em	
http://www.c	dc.gov/ncidod/	/diseases/her	oatitis/slidese	et/hep_b/slide_3	<u>3.htm</u>	17
е						
http://www.c	dc.gov/ncidod/	/diseases/her	oatitis/slidese	et/hep_b/slide_4	<u>1.htm</u>	
respectivam	ente. (figuras a	adaptadas pa	ra o portugu	ês).		18
FIGURA 6	Modelo esqu	iemático do	genoma do	o VHB. O esq	luema	
mostra as qu	uatro fases de	leitura aberta	a (adaptado o	de Bruss, V 200	07).	22
FIGURA 7a,	7b, 7c e 7d	Fases de leit	ura aberta S	, C, P e X, do V	ΉB.	28
FIGURA 8	Modelo esq	uemático d	o ciclo re	eplicativo do	VHB.	

Disponível em http://www.globalserve.net/~harlequin/VHB/VHBcycle.htm 31 (figura adaptada para o português). FIGURA 9 Subtipos sorológicos do VHB e as respectivas posições dos determinantes e subdeterminantes antigênicos na região S do 33 genoma do VHB. FIGURA 10 Distribuição dos 8 genótipos de HBV no mundo. (Adaptado 46 de Schaefer, 2007). FIGURA 11 Distribuição de três (3) dos oito (8) genótipos do VHB em diferentes regiões brasileiras (Adaptado de Mello, FCA et al; 2008). 50 FIGURA 12 Localização dos quatro (4) iniciadores usados neste trabalho. A região de leitura aberta pré-S/S está sobreposta a região de 58 leitura aberta P. FIGURA 13 Programa de computador PC, BioEdit, versão 5 (Hall, T.A. 1999) e Clustal W, versão 1.4, (Thompson, J.D et al., 1994). 64 FIGURA 14 Programa de computador PC programa Mega 4.0 (Tamura et al; 2007) 64 FIGURA 15 Regiões de codificação de proteínas de superfície do VHB. 76 FIGURA 16 Características da seqüência nucleotídica da FLA Pre S/S de VHB. Os códons em vermelho na região S representam o determinante "a" e subdeterminante "d", "y" e "w". 79 Simbologia:
Região Pre-S1, Região Pre-S2; Região S; ⊗⊗⊗ termino da região.

FIGURA 17 Características da seqüência de aminoácidos da FLA Pre S/S de VHB. Os aminoácidos em vermelho na região S representam o determinante "a" e subdeterminante "d", "y" e "w".

M ➡ Região S; ⊗⊗⊗ termino da região.

FIGURA 18 Árvore filogenética de máxima verossimilhança construída a partir do programa PhyML com 2000 réplicas de *bootstrap*, apresentando um alinhamento de 110 seqüencias com 98 aproximadamente 1200 bases nucleotídicas da fase de leitura aberta pré-S/S detectado em doadores de sangue voluntários no Estado do Pará, Norte do Brasil.

FIGURA 19 Árvore filogenética de agrupamento de vizinhos construída
com o programa de computador PAUP v. b10 com 2000 réplicas de *bootstrap*, apresentando um alinhamento de aproximadamente 1200
100
bases nucleotídicas da fase de leitura pré-S/S, detectado em doadores de sangue voluntários no Estado do Pará, Norte do Brasil.

FIGURA 20 Árvore filogenética bayesiana construída a partir do programa MrBayes, apresentando um alinhamento de 110 seqüencias com aproximadamente 1200 bases nucleotídicas da fase de leitura 103 aberta pré-S/S detectado em doadores de sangue voluntários no Estado do Pará, Norte do Brasil.

FIGURA 21 Árvore filogenética de agrupamento de vizinhos construída

91

com o programa de computador PAUP v. b10 com 2000 réplicas de *bootstrap*, apresentando um alinhamento de aproximadamente 1200 **107** bases nucleotídicas da fase de leitura pré-S/S, detectado em doadores de sangue voluntários no Estado do Pará, Norte do Brasil.

RESUMO

O vírus da hepatite B (VHB) é composto por uma molécula de DNA circular parcialmente fita dupla e seu genoma é totalmente codificante apresentando quatro fases de leitura aberta designadas de pre-S/S, pre-C/C, P e X. Os genótipos e subtipos do VHB apresentam uma distribuição geográfica, característica nas diferentes regiões do mundo. Não há uma correlação direta entre os genótipos e subtipos, pois, alguns subtipos podem ser encontrados em mais de um genótipo diferente. A estrutura molecular do gene S (Pre-S1, Pre-S2 e S), estudados em doadores de sangue, é similar às descobertas para os demais grupos de amostras já estudados em outros trabalhos. Em nosso trabalho os genótipos e subgenótipos não apresentaram relação com algum dos fatores de risco aqui relatados. O subgenótipo A1 se mostrou mais prevalente em nossa população. Os subtipos, determinante com subdeterminante, não conseguiram caracterizar genótipo ou subgenótipo. O genótipo F e o H já relatado em outros estudos como sendo dois grupos distintos, aqui parecem ser um só grupo. Não foram encontradas neste estudo mutações que indicassem o escape vacinal na população estudada. Os subgrupos encontrados no genótipo A podem ser os subgenótipos já relados em trabalhos anteriores, que tratam dos subgenótipos A3, A4 e A5. Apesar da evidência de grupos e subgrupos nas análises filogenéticas, para a espécie do vírus da hepatite b, do gênero Orthohepadnavirus, os níveis de similaridade de sequência, os valores de divergência e o comprimento dos ramos da árvore NJ sugerem uma única espécie para o vírus estudado.

ABSTRACT

The hepatitis B virus (HBV) is composed of a circular DNA molecule partially double stranded genome is totally four phases showing coding open reading frames designated pre-S / S, pre-C / C, P and X. The genotypes and subtypes of HBV have a geographic distribution, characteristics in different regions of the world. There is a direct correlation between genotypes and subtypes, because some subtypes can be found in more than a different genotype. The molecular structure of the S gene (pre-S1, Pre-S2 and S), studied in blood donors is similar to findings for other groups of samples already studied in other works. In our study, the genotypes and subgenótipos not correlate with any of the risk factors reported here. The subgenotype A1 was more prevalent in our population. Subtypes, subdeterminante determinant, failed to characterize genotype or subgenotype. The genotype F and H have been reported in other studies as being two distinct groups here seem to be a single group. No mutations were found in this study indicate that the escape vaccine in this population. The subgroups found in the genotype may be the subgenótipos relados already in previous works, dealing with subgenotipos A3, A4 and A5. Despite the evidence of the groups and subgroups phylogenetic analyzes for the kind of hepatitis B virus, the genus Orthohepadnavirus levels of sequence similarity, the divergence values and the length of the branches NJ suggest one species for the virus studied.

1 INTRODUÇÃO

1.1 BREVE HISTÓRICO DO VÍRUS DA HEPATITE B

A icterícia epidêmica é encontrada desde o período anterior à Era Cristã e foi descrita inicialmente por Hipocrates (400 a.c), porém, somente no final do século XIX, após a vacinação contra a varíola em 1.289 trabalhadores do estaleiro de Bremen (Alemanha) dos quais 15% se tornaram ictéricos, tornou-se evidente a associação desta enfermidade a um agente de transmissão parenteral (Lurman, 1885).

Em 1947, MacCallum designou os termos "vírus da hepatite A" (VHA) e "vírus da hepatite B" (VHB) referindo-se aos supostos agentes etiológicos das hepatites de período de incubação curto (18 a 37 dias) ou infecciosa e de período de incubação longo (50 a 180 dias) ou soro-homóloga, respectivamente. Esta terminologia foi adotada pelo comitê das hepatites virais da Organização Mundial de Saúde permanecendo até os dias atuais (Hollinger, 1991).

Em 1965, Blumberg e colaboradores publicaram o que viria a ser uma das mais importantes revelações sobre as hepatites virais. Com o objetivo de estudar características polimórficas hereditárias, Blumberg e sua equipe examinaram milhares de amostras de soro de diferentes áreas geográficas do mundo. Durante o curso da investigação, a equipe descobriu que uma amostra de soro de um aborígene da Austrália continha um antígeno que reagia especificamente com um anticorpo presente no soro de um paciente hemofílico dos Estados Unidos. Estudos subsequentes revelaram que este "antígeno Austrália" era relativamente raro na população da América do Norte e Oeste Europeu, porém prevalente em algumas regiões Africanas e Asiáticas e entre pacientes com leucemia, síndrome de Down e hepatite aguda (Blumberg *et al.,* 1967, Bayer *et al.,* 1968). Em 1968 foi estabelecida a correlação do antígeno Austrália (designado antígeno de superfície do vírus da hepatite B ou HBsAg) com a infecção pelo VHB (Prince, 1968; Okochi *et al.,* 1968). Posteriormente, a purificação do VHB foi realizada a partir do soro de portadores do antígeno Austrália e a partícula completa ou vírion foi detectada por microscopia eletrônica (Dane *et al.,* 1970).

Na primeira metade do século XX, surtos de hepatite de "período de incubação longo" (50 a 180 dias), foram observados em muitos países e foram associados às transfusões de sangue, ao uso de medicação injetável com seringas e agulhas não esterilizadas e à administração de vacina, como por exemplo, o surto de hepatite/icterícia ocorrido entre os militares que foram vacinados contra a febre amarela durante a Segunda Guerra Mundial (Krugman, 1989).

Atualmente é conhecida uma série de vírus hepatotrópicos humanos, sendo o VHB, o primeiro deles a ter sido detectado (1970), seguido pelo vírus da hepatite A (VHA) (Feinstone *et al.,* 1973), vírus da hepatite D (VHD) (Rizzeto *et al.,* 1977), vírus da hepatite E (VHE) (Balayan *et al.,* 1983) e vírus da hepatite C (VHC) (Choo *et al.,* 1989). Outros novos agentes foram identificados em indivíduos com hepatite pós-transfusional não A-E, porém uma relação causal entre infecção por estes vírus e hepatopatias ainda não pôde ser confirmada. Entre eles destacam-se os vírus da hepatite G (VHG) (Simons *et al.,* 1995), vírus

TT (VTT) (Nishizawa *et al.,* 1997), "TTV-like mini virus" (TLMV) (Takahashi *et al.,* 2000) e SEN-V (Tanaka *et al.,* 2001).

1.2 CLASSIFICAÇÃO

O VHB faz parte de um grupo de vírus DNA hepatotrópicos, classificados na família Hepadnaviridae, os quais compartilham características comuns, tais como, tamanho e ultraestrutura deste vírus, tamanho e organização da molécula de DNA e um mecanismo exclusivo de replicação por transcrição reversa dentre os vírus de DNA que infectam animais. Esta família é dividida em dois gêneros, Orthohepadnavirus e Avihepadnavirus, representando os vírus cujos hospedeiros são mamíferos e aves, respectivamente. Os representantes do primeiro gênero são encontrados em humanos (VHB), marmotas (VHW) (Summers et al. 1978), esquilos (VHGS) (Marion et al. 1980) e primatas não humanos (VHB) (Vaudin et al. 1988, Hu et al. 2000, Robertson 2001). Foi isolado de um primata do Novo Mundo (Lagothrix lagotricha – macaco barrigudo), um novo representante deste gênero, denominado de "VHBWM – Woolly Monkey Hepatitis B Virus" (Lanford et al. 1998). Os vírus pertencentes ao gênero Avihepadnavirus encontram-se infectando patos (VHBD) (Zhou 1980, Mason et al. 1980), garças (VHBH) (Sprengel et al. 1988) e, recentemente, foi descoberto em cegonhas (VHBST) (Pult et al. 2001).

1.3 CARACTERÍSTICAS BIOLÓGICAS DO VHB

Este vírus apresenta um mecanismo único entre os que infectam o *Homo sapiens*, o qual permite a produção de diferentes tipos de partículas virais. Em preparações para a microscopia eletrônica de soro de indivíduos infectados, três formas de partículas são observadas: partículas completas infecciosas, partículas incompletas não infecciosas esféricas e partículas incompletas não infecciosas esféricas e partículas incompletas não infecciosas filamentosas (Figura 1). A concentração da partícula viral completa em soro de pessoas infectadas, também chamada partícula de Dane, pode ultrapassar a 10⁹ por ml e possui uma densidade de flutuação de 1,22 g/cm³ em gradiente de equilíbrio de cloreto de césio.

As partículas incompletas são compostas exclusivamente de HBsAg e são encontradas em excesso (em torno de 10¹³ por ml) no soro de indivíduos infectados. Ambas as partículas subvirais, esféricas e filamentosas, apresentam um diâmetro de 22 nm, sendo as últimas de comprimento variável. Estas partículas apresentam uma densidade de aproximadamente 1,18 g/cm³ em cloreto de césio. As partículas virais infecciosas são esféricas com diâmetro de aproximadamente 42 nm. Estes vírions apresentam um envelope lipídico externo composto pelas proteínas S ("small"), M ("middle") e L ("large") o qual constitui o antígeno de superfície do VHB (HBsAg). O nucleocapsídeo possui simetria icosaédrica e é constituído pela proteína do core (HBcAg) e pelo genoma viral (Tiollais *et al.* 1985) (Figura 2).



Figura 1 – Micrografia eletrônica mostrando as partículas completas e subvirais do VHB. Disponível em <u>http://web.uct.ac.za/depts/mmi/stannard/hepb.html</u>.



Figura 2 – Estrutura biológica do VHB. Disponível em http://www.hepcentro.com.br/images/VHB.jpg. (Figura adpatada para o idioma português).

O VHB não se replica em linhagens celulares contínuas, sendo necessário à utilização de células primárias humanas, porém, a indisponibilidade de tais culturas dificulta o cultivo (Galle *et al.* 1994). A utilização de modelos animais em infecções experimentais é restrita, uma vez que o VHB infecta, além do homem, apenas primatas não humanos. Embora não suportem a infecção viral, algumas linhagens humanas de hepatomas, tais como, HepG2, HuH6 e HuH7, toleram a replicação do VHB quando transfectadas com o genoma viral clonado (Tsurimoto *et al.* 1987, Sells *et al.* 1988).

A partícula viral é estável em pH 2,4 por 6 horas e a 98°C por 1 minuto ou 60°C por 10 horas. A infecciosidade do VHB, após estocagem a 30 - 32°C por seis meses ou a –20°C por quinze anos, também é conservada. Entretanto, a exposição do vírus ao hipoclorito de sódio na concentração de 0,25% por 3 minutos inibe a antigenicidade do vírus e provavelmente a infecciosidade. Outros agentes como álcool isopropílico, álcool etílico ou combinações desses, inativam o VHB. Além disso, a exposição direta à ebulição por 2 minutos, autoclavação em 121°C por 20 minutos e ao calor seco em 160°C por 1 minuto, também anulam a infecciosidade deste vírus em amostras de soro (Bond *et al.* 1983, Hollinger 1996).

1.4 EPIDEMIOLOGIA DO VHB

A infecção pelo VHB exibe altas prevalências (8% a 15%) no Sul e Sudeste asiático, China, Filipinas, África, bacia amazônica e Oriente Médio. Prevalências intermediárias para o VHB (2-7%) são observadas no Leste Europeu, Ásia Central, Japão, Israel e ex-União Soviética, enquanto, prevalências baixas (<2%), são encontradas na América do Norte, Europa Ocidental, Austrália e Sul da América Latina (Margolis *et al.*, 1991) (Figura 3).

O Brasil é considerado uma área de endemicidade intermediária para a infecção pelo VHB, porém, observam-se taxas variáveis de prevalência em diferentes regiões do país inclusive em nível de sub-regiões, uma vez que, localidades vizinhas podem apresentar graus distintos de endemicidade (Souto 1999). A região Sul, que apresentava os menores índices do VHB do país, possui caracterizadas sub-regiões, mais precisamente as regiões de Francisco Beltrão (PR), Cascavel (PR) e Chapecó (SC), com prevalência moderada a elevada do VHB. A mesma situação é observada na região Sudeste, onde os níveis de endemicidade são moderados, porém há a presença de sub-áreas com altos índices de infecção pelo VHB, localizadas nos estados do Espírito Santo e Minas Gerais (Souto 1999) (Figura 4). Ao contrário, na região Norte no Amazonas, que é a principal área de alta endemicidade do VHB no Brasil e que tem recebido maior atenção dos estudiosos e das autoridades sanitárias, verificou-se uma sub-região (em Barcellos) no Norte do Estado do Amazonas, cuja prevalência para o VHB é baixa (1,6%) (Arboleda *et al.* 1995).



http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/slideset/hep_b/slide_9.htm. (Figura adaptada para o português).



Figura 4 – Distribuição do VHB no Brasil e suas frequências (adaptado de Souto 1999).

Na região Nordeste, os poucos estudos de soroprevalência da hepatite B que foram realizados, apontam índices moderados na cidade de Salvador e baixos nos estados do Ceará e Rio Grande do Norte (Lyra *et al.* 1986, Souto 1999). Para a região Centro-Oeste, os números conhecidos sugerem que a região pode ser dividida em duas grandes áreas quanto ao padrão epidemiológico da hepatite B: a primeira mais ao Sul, englobando o Mato Grosso do Sul com prevalência baixa, Goiás e Sul do Mato Grosso, com prevalência moderada, Norte do Mato Grosso e sudoeste do Pará com prealência muito baixa. As capitais, Goiânia, Campo Grande e Cuiabá, apresentam prevalência baixa a muito baixa do HBsAg (0,8% a 1,9%, 0,8% e 1,7%, respectivamente) entre seus doadores sadios de sangue (Souto 1999).

1.5 TRANSMISSÃO DO VHB

A carga viral pode ser maior que dez bilhões de vírions por mililitro de sangue em portadores com sorologia positiva para o HBeAg (antígeno indicador de replicação do VHB). O VHB pode ser detectado em outros fluidos corporais, como na urina, saliva, fluido nasofaringeano, sêmen e fluido menstrual (Alter *et al.* 1977, Davison *et al.* 1987). O VHB não foi detectado em fezes, provavelmente devido à inativação e degradação do vírion na mucosa intestinal ou pela flora bacteriana (Grabow *et al.* 1975).

A transmissão ocorre pela exposição perinatal, relação sexual, exposição a sangue ou derivados, pelo transplante de órgão ou tecidos, através de seringas compartilhadas pelos usuários de drogas endovenosas, por lesões de pele, por

picadas de agulhas ou através de outras exposições de origens desconhecidas (Gonçales 2004). Nas áreas de alta incidência de infecção pelo VHB, a disseminação ocorre principalmente na infância, seja ao nascer (perinatal), ou nos primeiros anos de vida por transmissão horizontal entre familiares (Margolis *et al.* 1991). Na exposição perinatal a transmissão mãe-filho pode se fazer durante o parto pela exposição do recém-nascido ao sangue ou líquido amniótico (onde está presente o VHB), durante a passagem pelo canal vaginal ou pela amamentação (Gonçales 2004).

O contato familiar continuado das crianças com mães reativas para os antígenos HBsAg / HBeAg nos anos seguintes ao nascimento levará ao risco considerável de aquisição do VHB se não forem vacinadas (Beasley & Hwang 1987, Kiesslich *et al.*, 2003). Em áreas de baixa prevalência a infecção ocorre principalmente em indivíduos adultos, sendo a via de transmissão dependente de padrões ambientais e comportamentais como o compartilhamento de seringas ou agulhas na utilização de drogas injetáveis (Alter 1993, Oliveira *et al.*, 1999), relações sexuais com múltiplos parceiros (homossexuais ou heterossexuais) (Piot *et al.* 1990), através de acidentes com materiais perfurocortantes contaminados com sangue em profissionais de saúde (Beltrami *et al.* 2000) e pacientes politransfundidos e / ou submetidos à cirurgia ou outros procedimentos invasivos (Teles *et al.* 1998).

1.6 QUADRO CLÍNICO

O período de incubação da hepatite B é de 50-180 dias com média de 75 dias. Decorrido este tempo inicia-se o chamado período prodrômico (pré-ictérico), que dura vários dias e se caracteriza pelo aparecimento de fraqueza, anorexia e mal-estar geral. Nesta fase os doentes podem referir dores abdominais difusas, náuseas, intolerância a vários alimentos, distúrbios gustativos, desconforto abdominal e vômitos. A ocorrência de artrites, artralgias e mialgias é freqüentemente referida nos casos de hepatite B, bem como a observação de exantemas cutâneos rubeoliformes ou lembrando urticárias (McIntyre 1990).

O aparecimento de icterícia com colúria e hipocolia fecal (período ictérico) ocorre em somente 20% dos doentes sendo a hepatite B uma doença assintomática no restante dos casos. Quando aparece a icterícia os sintomas gerais como febre e mialgias diminuem de intensidade. Neste momento se elevarão os níveis séricos das bilirrubinas, principalmente da fração direta. As transaminases estarão muito elevadas no soro, expressando a ocorrência de lesões hepatocíticas. Este quadro ictérico costuma durar cerca de 20 dias ou mais e pode, às vezes, provocar pruridos cutâneos. Os demais sinais observados nas icterícias hepatocelulares, como hipocolia ou acolia fecal e colúria, tornam-se bastante evidentes no período ictérico da hepatite B. Com a evolução da doença a hepatomegalia dolorosa e a esplenomegalia se presentes, vão diminuir paulatinamente, bem como, todos os sintomas dispépticos e aqueles relacionados com a icterícia. Este período de convalescência dura em média 20 a 30 dias (Gonçales 2004).

1.7 PATOGÊNESE

Acredita-se que a participação dos dois componentes da resposta imune (celular e humoral) seja necessária para que ocorra a eliminação do vírus, além da inativação viral intracelular produzida por citocinas liberadas pelas células linfomononucleares, tais como, interferon-gama e o fator de necrose tumoral (TNF) (Rapicetta et al. 2002). Durante a fase aguda da hepatite viral os hepatócitos expressam na sua superfície um complexo formado por proteínas do core (HBcAg) do VHB e proteínas de classe I do HLA. O linfócito T citotóxico reconhece este complexo de proteínas do core/MHC classe I e ao atacar este hepatócito infectado produz a lise hepatocítica. A resposta das células T às proteínas do VHB que se expressam associadas a antígenos HLA de classe I na superfície dos hepatócitos infectados, representa o maior determinante da lise destes hepatócitos. Quando este mecanismo é totalmente eficiente, leva à recuperação da infecção (Rapicetta et al. 2002). Esta lise imunológica dos hepatócitos infectados é, portanto, a base histopatológica da enfermidade aguda produzida pelo VHB. O indivíduo poderá desenvolver hepatite B crônica porque não ocorre expressão da classe I do HLA ou porque o linfócito T citotóxico não é apropriadamente estimulado ou ainda por algum outro mecanismo desconhecido (Thomas 1991).

O desenvolvimento do hepatocarcinoma surge após a integração do DNA do VHB no genoma do hospedeiro. Esta alteração cromossômica, freqüentemente envolvendo o cromossomo 17, levará a transformações celulares (Hino *et al.*

1986, 1989, Zhou *et al.* 1988) que produzirão após alguns anos o carcinoma de células primárias do fígado. Através de técnicas de biologia molecular pôde-se inserir o gene que produz o antígeno X do VHB em ratos e os animais produziram este antígeno e desenvolveram carcinoma hepatocelular mesmo na ausência de lesão hepatocítica (Kim *et al.* 1991). Estes fatos apontam para a participação do VHB no desenvolvimento de neoplasias hepáticas.

1.8 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA HEPATITE B

O HBsAg pode ser determinado sem que o indivíduo tenha ainda sintomas ou evidências de necrose hepatocelular (Hoofnagle & Di Bisceglie 1991). Ao iniciar a sintomatologia e a elevação de aminotransferases, aparecem o anticorpo anti-HBc da classe IgM, com o anticorpo anti-HBc da classe IgG. O anti-HBc IgM juntamente com o HBsAg, constituem a chave do diagnóstico da infecção aguda, uma vez, que a fração IgG deste anticorpo serve apenas como evidência de memória imunológica. Apesar de ser um anticorpo de longa duração, o anti-HBc não confere imunidade ao indivíduo, pois, não possui capacidade neutralizante (Sjogren 1994). Na fase inicial da doença os marcadores de replicação (HBeAg e o VHB-DNA) são encontrados em títulos altos. À medida que a infecção se instala a resposta imunológica do hospedeiro modula a infecção diminuindo progressivamente a replicação viral.

Os indivíduos que apresentam resposta imunológica satisfatória conseguem debelar a replicação viral geralmente até o 3º mês da doença, fazendo com que o HBeAg desapareça dando lugar ao aparecimento do anti-HBe,

anticorpo que está associado a uma baixa replicação do VHB. A ausência da soroconversão HBeAg/anti-HBe até o 3º mês da doença aguda é sinal de mau prognóstico, pois, indica falha do sistema imunológico e tendência para cronificação do processo. Cessando a replicação viral ocorrerá o desaparecimento progressivo do HBsAg, e algumas semanas após, surgirá o anti-HBs, anticorpo neutralizante e indicativo de cura da infecção.

A hepatite crônica é determinada pela persistência do HBsAg no soro por mais de seis meses após o início da infecção. Nestes pacientes os marcadores de replicação viral e as manifestações clínicas serão dependentes da interação "vírus x hospedeiro" (Sjogren 1994) (Figura 5a e 5b). Provas bioquímicas de função hepática, tais como, a dosagem das transaminases (alanina aminotransferase - ALT e aspartato aminotransferase – AST) e bilirrubina são também realizadas para fins de diagnóstico, pois, seus níveis aumentam no soro durante os episódios de lesão ou necrose hepatocelular em decorrência da infecção viral (Sjogren 1994).



Figura 5a



Figura 5b

 Figura 5a e 5b – Curvas sorológicas nas infecções aguda e crônica

 respectivamente.
 Disponível
 em

 http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/slideset/hep_b/slide_3.htm e
 http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/slideset/hep_b/slide_4.htm.
 (figuras adaptadas para o português).

1.9 TRATAMENTO

O IFN α foi à primeira droga licenciada pelo FDA ("Food and Drug Administration") para utilização na terapêutica da hepatite B. O interferon tem ação imunomoduladora e antiviral (Raj 2001). Alguns fatores parecem contribuir para que o indivíduo apresente uma boa resposta ao tratamento, tais como, aquisição da doença na fase adulta, alta atividade das amino-transferases (ALT), baixa viremia, ausência de cirrose e sexo feminino (Gitlin 1997). A sua utilização está definida em pacientes com imunointolerância, com ativação do sistema imunológio contra o VHB. A resposta antiviral é alcançada em no máximo 40% dos indivíduos tratados (Wong et al. 1993). Dentro dos diversos esquemas terapêuticos preconizados, os mais aceitos são: 5 MU diário ou 10 MU 3 vezes por semana, por via subcutânea, por 16 a 24 semanas. Os efeitos adversos do interferon têm sintomatologia variável e atingem vários órgãos e sistemas. Entre efeitos. destacam-se sintomas gripais e reações hematológicas, estes neuropsiquiátricas, dermatológicas, endocrinológicas, pneumológicas, oftalmológicas e cardio-vasculares (Fattovich et al. 1996).

A lamivudina (2'-3'-dideoxi-3'-thiacitidina) é um nucleosídeo análago da deoxycytidina com propriedades antivirais através da inibição da polimerase viral e da transcrição reversa. A absorção da lamivudina após administração via oral é rápida, com poucos efeitos colaterais e a droga é amplamente distribuída no organismo (Johnson *et al.* 1999). A atividade antiviral dos nucleosídeos análogos incluindo a lamivudina encontra explicação pela competição que esta droga faz aos outros nucleosídeos naturais para ligar-se ao sítio ativo da polimerase viral. A lamivudina pode incorporar-se no DNA viral inibindo a sua síntese, cuja conseqüência final é bloquear a replicação viral. A principal desvantagem do
tratamento com lamivudina é o desenvolvimento de resistência viral a esta droga. Isolados do VHB resistentes a lamivudina apresentam mutações no motivo Tyr-Met-Asp-Asp (YMDD), que é essencial para a atividade de transcrição reversa da polimerase viral (Mutimer 2001).

A primeira vacina contra o VHB foi licenciada em 1981 e era derivada de plasma humano de portadores crônicos do VHB (Heptavax-B, Merck & Co). O risco de transmissão de outros agentes infecciosos presentes no plasma, impulsionou o desenvolvimento de vacinas recombinantes compostas de HBsAg produzido por engenharia genética (Engerix-B, SmithKline e Recombivax, Merck & Co). Para a produção destas vacinas utiliza-se a tecnologia do DNA recombinante para expressão do HBsAg em leveduras (Assad & Francis 1999). A vacina apresenta uma boa imunogenicidade contra o VHB, cerca de 90% dos indivíduos vacinados desenvolvem uma adequada resposta de anticorpos. Além disso, a vacina tem um potencial para reduzir as taxas de incidência e mortalidade do hepatocarcinoma celular (Blumberg 1997).

O esquema atualmente recomendado com as vacinas recombinantes disponíveis é de 3 doses via intramuscular, no músculo deltóide, com intervalos de 1 mês (entre 1ª e 2ª dose) e de 5 meses (entre 2ª e 3ª dose) - esquema 0,1,6 meses (Assad & Francis 1999).

1.10 GENOMA DO VHB

Este vírus é um dos menores entre os vírus que infectam o homem e compreende aproximadamente 3.200 pares de bases (pb). É composto por uma molécula de DNA circular parcialmente fita dupla. A fita maior é complementar aos RNAs virais e por convenção possui polaridade negativa (fita negativa). Nesta fita existe uma proteína covalentemente ligada à sua extremidade 5' (Gerlich & Robinson 1980). Na fita de polaridade positiva, a posição da extremidade 5' terminal é fixa, enquanto que a posição da extremidade 3' terminal é variável, portanto, o comprimento da fita positiva é variável correspondendo entre 50% a 90% do comprimento da fita complementar (Figura 6). Próxima às extremidades 5' de ambas as fitas, há duas pequenas seqüências de 11 nucleotídeos que são diretamente repetidas e chamadas de "direct repeats" (DR1 e DR2, Figura 6). Estas seqüências são importantes para a inicialização da replicação do VHB (Seeger *et al.* 1986, Lien *et al.* 1987, Will *et al.* 1987, Bruss, V 2007).

O genoma é totalmente codificante e apresenta quatro fases de leitura aberta designadas de pre-S/S, pre-C/C, P e X. Através de um engenhoso sistema que sobrepõe as fases de leitura aberta, todos os genes do vírus estão intimamente ligados e o VHB pode produzir aproximadamente 50% mais proteínas do que o esperado para o tamanho do seu genoma (Ganem & Varmus 1987). A região genômica pre-S/S codifica as proteínas de superfície viral que compõem o HBsAg; pre-C/C é responsável pela síntese do HBcAg e do antígeno <u>e</u> (HBeAg); o gene P codifica a polimerase viral; a região X sintetiza uma proteína regulatória chamada de proteína X.



Figura 6 – Modelo Esquemático do Genoma do VHB. O esquema mostra as quatro fases de leitura aberta (Adaptado de Bruss,

V 2007).

A numeração dos pares de bases do genoma do VHB mais comumente utilizada, inicia a partir de um sítio único para a enzima de restrição *EcoRI* que está localizado na região pre-S2 ou em sítios homólogos, caso o sítio *EcoRI* esteja ausente.

1.10.1 Fase de Leitura Aberta Pre-S/S

Esta FLA (Fase de leitura aberta) inclui as regiões pre-S1, pre-S2 e S, com três códons de iniciação na mesma fase de leitura. A proteína de maior tamanho, L "large" (368 aa), é codificada a partir do códon de iniciação localizado no começo da região pre-S1 e a síntese desta proteína se estende pelas regiões pre-S1, pre-S2 e S. A proteína de tamanho intermediário, M "middle" (281 aa), é codificada pelas regiões pre-S2 e S, enquanto a proteína de menor tamanho, S "small" (226 aa) é sintetizada a partir do terceiro códon de iniciação localizado no início da região S. Todas estas proteínas possuem o mesmo códon de terminação localizado no glicosiladas e não glicosiladas, sendo que a proteína M pode se apresentar diglicosilada (Ganem *et al.* 1996, Seeger & Mason 2000).

Os três tipos de proteínas não são distribuídos uniformemente entre as diferentes formas de partículas virais (Heermann *et al.* 1984). Partículas subvirais de 22 nm são compostas predominantemente por proteínas S apresentando quantidades variáveis de proteína M e poucas ou nenhuma cadeia L. As partículas completas (vírions) são enriquecidas de proteínas L, uma vez que, as proteínas contêm os sítios de ligação do VHB aos receptores específicos nos hepatócitos (Neurath *et al.* 1986^a, 1986b, 1986c, Klingmuller & Schaller 1993),

este enriquecimento de proteínas L poderia prevenir as partículas subvirais que são mais numerosas de competir com os vírions pelos receptores presentes na superfície celular (Ganem 1996).

A proteína M também atua como elemento de ligação para a adsorção do VHB. Esta proteína possui uma região de ligação com a albumina sérica humana e esta ligação permite que o VHB penetre via receptores celulares de albumina no citoplasma do hepatócito (Thung & Gerber 1984, Dash *et al.* 1991). A proteína S, que é a principal proteína que forma o HBsAg, é capaz de induzir resposta imunológia protetora (anti-HBs) contra o VHB e é o antígeno utilizado na formulação de vacinas (Grob 1998). Mutações em epítopos específicos, ocorrendo dentro do gene S, podem interferir na proteção vacinal, na análise de resultados sorológicos, bem como prejudicar a terapia baseada na utilização de anticorpos específicos para suprimir a infecção em indivíduos transplantados (Blum 1993, Wallace & Carman 1997). As cepas do VHB podem ser classificadas em diferentes subtipos de acordo com a identificação de determinantes antigênicos ("a", "d", "y", "w" e "r") presentes no HBsAg (Couroucé-Pauty *et al.* 1983). Esta característica confere o uso contínuo desta fase de leitura para a subtipagem.

1.10.2Fase de Leitura Aberta Pre-C/C

A região pre-C/C possui dois códons de iniciação na mesma fase de leitura aberta. O HBeAg é traduzido a partir do único códon de iniciação da região pre-C. Inicialmente, é produzido um polipeptídeo precursor de 214 aminoácidos compreendendo os 29 aminoácidos da região pre-C e os demais aminoácidos do gene C. O produto é então translocado para o retículo endoplasmático rugoso onde é clivado nas duas extremidades, resultando na formação do HBeAg com 159 aminoácidos (Figura 7b). O HBeAg é então secretado na circulação sanguínea, usualmente ligado a proteínas do soro, sendo um indicador de replicação viral (Garcia *et al.* 1988, Nassal & Rieger 1993). A correlação entre a expressão do antígeno "e" e o estabelecimento da infecção crônica em crianças de mães portadoras do VHB demonstra que este antígeno tem uma provável função de induzir tolerância imunológica, uma vez que, é capaz de atravessar a placenta e atingir a circulação sanguínea do feto (Milich *et al.* 1990).

O HBcAg corresponde a um polipeptídeo de 185 aminoácidos. O nucleocapsídeo viral é formado por 180 monômeros desta proteína que espontâneamente se auto-ligam para formar uma partícula icosaédrica (Nassal & Schaller 1996). O HBcAg é ainda capaz de induzir a produção de anticorpos (anti-HBc) independentemente de células T, tanto na infecção natural pelo VHB quanto em animais imunizados (Milich & Mclachlam 1986).

Diversas mutações na região pre-C/C têm sido descritas por vários autores (Carman *et al.* 1989, Fiordalisi *et al.* 1990, Maruyama *et al.* 2000, De Castro *et al.* 2001). Uma das mutações mais freqüentes é a troca de uma guanina no nucleotídeo 1896, por uma adenina que altera o códon 28 da proteína HBeAg, inicialmente UGG em um códon de terminação (UAG) para a tradução protéica, portanto, não ocorre a expressão do HBeAg. A ocorrência desta mutação depende da presença de uma uracila no nucleotídeo 1858, o qual vai parear com o nucleotídeo 1896 na estrutura ε do sinal de encapsidação do RNA prégenômico. Os genótipos B, C, D e E apresentam uma uracila nesta posição,

explicando assim, a alta prevalência de mutantes A1896 na Asia e no Mediterrâneo onde os três primeiros genótipos são encontrados. A infecção pelo VHB mutante na região do pre-core, incapaz de secretar HBeAg, tem sido associada com hepatite fulminante (Sato *et al.* 1995), hepatite crônica severa (Brunetto *et al.* 1989) e também tem sido descrita em pacientes assintomáticos (Okamoto *et al.* 1990).

1.10.3 Fase de Leitura Aberta da Polimerase (P)

O gene P cobre aproximadamente 3/4 do genoma e codifica uma enzima de 832 aminoácidos, com atividade de DNA polimerase, transcriptase reversa e RNAse H. Existem quatro domínios na polimerase viral: o domínio amino-terminal que atua como proteína terminal ou primase, necessário para o início da síntese da fita de DNA de polaridade negativa; uma região chamada de "espaçadora" que parece não ter nenhuma função em particular; o domínio de transcriptase reversa; e o domínio C-terminal que exibe atividade de RNAse H (Figura 7c). Existe homologia entre a polimerase viral e outras transcriptases reversas, em particular estas enzimas compartilham o motivo Tyr-Met-Asp-Asp (YMDD) que é essencial para a atividade de transcrição reversa (Toh *et al.* 1983). Pacientes submetidos à terapia com drogas antivirais, como a lamivudina, podem apresentar mutações no motivo YMDD que causam resistência à droga (François *et al.* 2001).

1.10.4 Fase de Leitura Aberta X

O gene X é a menor região genômica do VHB e é responsável pela síntese da proteína HBxAg de 154 aminoácidos (Figura 7d). Este gene está presente somente nos vírus do gênero *Orthohepadnavirus*. A função exata desta proteína na infecção pelo VHB ainda não foi completamente definida, porém, sabe-se que o HBxAg estimula a replicação e a expressão de genes virais, o que pode ser importante para o estabelecimento e manutenção do estado de portador crônico (Feitelson & Duan 1997).

Apesar da determinação dos sítios de integração do genoma do VHB no genoma do hospedeiro pareça ser aleatória, existem regiões de preferência dentro do genoma viral. Durante a replicação do VHB, a origem de replicação para cada fita de DNA consiste em uma seqüência de 11 pares de bases repetidas e invertidas ("direct repeats") (Dejean et al. 1984). Uma vez que estas seqüências estão sobrepostas ao gene X este gene se torna à seqüência mais freqüentemente integrada ao genoma do hepatócito. A maioria dos tumores primários apresenta produtos de RNA do gene X e apenas poucos apresentam RNAs de outras regiões genômicas do VHB (Diamantis et al. 1992, Paterlini et al. 1995). Muitos desses fragmentos integrados codificam HBxAg que atua como trans-ativador de promotor tanto in vitro (Wollersheim et al. 1988) como in vivo (Balsano et al. 1994). A proteína X pode interferir na atividade da p53, uma proteína supressora de tumor e ativadora da apoptose celular (Feitelson et al.1993, Truant et al.1995). Estas propriedades parecem contribuir para o desenvolvimento de cirrose e carcinoma hepatocelular em portadores crônicos do VHB (Zhu et al. 1993, Arbuthnot & Kew 2001).



Figura 7a, 7b, 7c e 7d – Fases de leitura aberta S, C, P e X, do VHB.

1.11 REPLICAÇÃO VIRAL

Há evidências que indicam que as proteínas L, M e S participam da ligação a receptores de células hepáticas, após adsorção o nucleocapsídeo viral penetra no hepatócito e libera o DNA do VHB no núcleo da célula hospedeira. Primeiramente, o DNA viral é convertido na forma circular dupla fita covalentemente ligada (cccDNA) (Figura 8). Para isto, a fita positiva é completada pela DNA polimerase celular e a RNA polimerase II celular transcreve o genoma do VHB a partir da forma cccDNA em RNAs genômicos e subgenômicos. Todos os produtos de transcrição são capeados na extremidade 5' e compartilham o mesmo sinal de poliadenilação (AATAAA) na extremidade 3'. Ao longo de todo o genoma viral, existem quatro promotores (pre-S1, pre-S2, pre-C/C e X) e dois elementos "enhancer" (EnhI e EnhII). O promotor pre-C/C controla a transcrição de diferentes RNAs de tamanho em torno de 3,5 kb, que possuem heterogeneidade na extremidade 5'. Entre estes RNAs, o chamado de RNA prégenômico (pgrna) é o molde para a síntese do DNA genômico, através de um complexo sistema de transcrição reversa(Beck & nassal 2007).

O pgrna serve também de molde para a síntese da proteína do core e da polimerase viral. Os RNAs de 3,5 kb com extremidade 5' localizada acima do códon de iniciação da região pre-C, moldam a síntese do HBeAg. No caso das proteínas de envelope que compõem o HBsAg, são conhecidos dois promotores, promotor pre-S1 e promotor pre-S2/S. O promotor pre-S1 controla a transcrição de um único RNA subgenômico de 2,4 kb que perfaz toda a região pre-S/S e é o único RNA mensageiro para a proteína "large". O promotor pre-S2/S controla uma

família de RNAs subgenômicos de 2,1 kb possuindo microheterogeneidade da extremidade 5', de modo que, um destes transcritos se inicia imediatamente antes do AUG da região pre-S2 e os demais após este códon de iniciação. Desta forma, um dos transcritos de 2,1 kb origina a proteína "middle", enquanto os demais RNAs mensageiros de 2,1 kb originam a proteína "small". O promotor X controla a transcrição de um RNA subgenômico de 0,9 kb que é traduzido na proteína HbxAg (Beck & nassal 2007).

Após a tradução dos RNAs no citoplasma o pgrna é encapsidado dentro das partículas do core (HBcAg), juntamente com a polimerase viral. Acredita-se que o empacotamento do pgrna dependa da interação entre a polimerase, proteína do core e o sinal de encapsidação (ε) localizado na extremidade 5' do pgrna (Bartenschlager & Schaller 1992). No interior do nucleocapsídeo ocorre a transcrição reversa do pgrna em DNA. Inicialmente é sintetizada a fita de DNA de polaridade negativa. Paralelamente, a atividade de RNAse H da polimerase viral degrada o molde de RNA. Com o término da polimerização da fita negativa iniciase a síntese da fita de polaridade positiva, a qual não é formada completamente. Uma vez que a síntese da fita positiva começa o nucleocapsídeo adquire o envelope lipoprotéico viral. Este processo ocorre no retículo endoplasmático rugoso seguindo depois no complexo de Golgi, onde finalmente os vírions são secretados (Ganem 1996) (Figura 8).



http://www.globalserve.net/~harlequin/VHB/VHBcycle.htm (figura adaptada para o português).

1.12 VARIABILIDADE DO VHB

Os primeiros relatos de variabilidade no VHB vieram de Le Bouvier (1971) que descreveu dois determinantes antigênicos mutuamente exclusivos, *d* e *y*. Estes determinantes residem na proteína de superfície do vírus, juntamente com o principal determinante antigênico *a*, localizado entre os aminoácidos 120 a 147 da região S (Levene & Blumberg 1969). Dois determinantes adicionais, *w* e *r*, foram descritos por Bancroft *et al.* (1972) que observaram que cada cepa de VHB poderia ser caracterizada como pertencendo a um dos subtipos *adw, adr, ayw* ou *ayr*. Em um amplo estudo, subtipos adicionais foram caracterizados por Couroucé-Pauty *et al.* (1983). A variabilidade é bastante elevada na região S que torna evidente nove subtipos já descritos, estes são: *ayw1, ayw2, ayw3, ayw4, ayr, adw2, adw4, adrg* – e *adrg* +(Figura 9).



Figura 9 – Subtipos sorológicos do VHB e as respectivas posições dos determinantes e subdeterminantes antigênicos na região S do genoma do VHB.

Através de técnicas moleculares, foi possível demonstrar que substituições de aminoácidos (lisina por arginina) nas posições 122 e 160 da proteína S estão associadas às variações alélicas "d/y" e "w/r", respectivamente, enquanto que no resíduo 127, estão relacionadas as subespecificidades do subdeterminante w, sendo prolina (w1/w2), treonina (w3) ou leucina (w4) (Okamoto et al. 1987a, Norder et al. 1992a). Os demais determinantes têm sido mapeados em aminoácidos localizados nas posições 144, 145, 158, 159, 177 e 178 (Okamoto et al. 1989, Norder et al. 1992a). A subtipagem de cepas do VHB pode ser utilizada para estudos epidemiológicos e, em alguns casos, para verificar a possibilidade de infecção nosocomial ou para encontrar correlação entre virulência e um subtipo em particular. Entretanto, nos últimos anos a subtipagem tem sido substituída pela genotipagem (Kidd-Ljunggren et al. 2002). Em 1987, Okamoto e colaboradores sugeriram que os subtipos tradicionais poderiam ser complementados ou substituídos por uma classificação de cepas do VHB em subgrupos genéticos. Comparando a seqüência completa de 18 cepas de VHB, eles observaram que estas seqüências se agrupavam em quatro grupos, denominados de A a D, com mais de 8% de divergência intergenotípica. Esta porcentagem de divergência na seqüência nucleotídica passou a ser utilizada para distinguir os genótipos.

Comparações de seqüências do gene S foram feitas por Norder *et al.* (1992b) e mais outros dois genótipos (E e F) foram descritos. Em um amplo estudo, eles compararam seqüências da região S de 122 cepas e confirmaram a existência destes dois novos genótipos (Norder *et al.* 1993). Neste mesmo ano, Naumann *et al.* (1993), descreveram uma cepa do Brasil bastante divergente das

demais cepas, com relação à seqüência genômica (15%). Esta cepa expressava o fenótipo *adw4*, e pertencia ao genótipo F. Ela tem sido freqüentemente utilizada como um grupo externo em estudos filogenéticos do VHB, uma vez que o genótipo F é o mais divergente entre os já relatados em humanos. Dois novos genótipos foram propostos. Stuyver *et al.* (2000) descreveram o genótipo G, o qual foi encontrado na França e nos EUA, e Arauz-Ruiz *et al.* (2002) encontraram três cepas, sendo duas da Nicarágua e uma da Califórnia, que formam um grupo à parte, o novo genótipo H.

Os genótipos e subtipos do VHB apresentam uma distribuição geográfica, característica nas diferentes regiões do mundo. Não há uma correlação direta entre os genótipos e subtipos, pois, alguns subtipos podem ser encontrados em mais de um genótipo diferente. É o caso do subtipo adw2 que é encontrado nos genótipos A, B, C e G, e o subtipo ayw1 que é encontrado nos genótipos A e B. O subtipo adw4 que até recentemente era exclusivo do genótipo F foi observado, através da análise de aminoácidos da região S, em cepas pertencentes ao novo genótipo H. No Brasil, amostras provenientes das cinco regiões do país foram subtipadas (Gaspar & Yoshida 1987), encontrando-se os subtipos ayw2, ayw3, ayw4, adw2 e adw4. Os subtipos adw4 e adw2 foram predominantes na região Norte. Todas as amostras originárias do Nordeste foram subtipadas como adw2. Os subtipos adw2 e ayw3 foram os principais encontrados na região Sudeste. No Sul o subtipo predominante foi ayw3, seguido pelo ayw2, enquanto na região Centro-Oeste, o subtipo prevalente foi adw2. Com relação aos genótipos, Niel et al. (1994), compararam 14 amostras do VHB obtidas no Rio de Janeiro, pertencentes aos subtipos adw2, adw4, ayw2 e ayw3, com 26 amostras

internacionais, evidenciando uma grande variabilidade genética nas amostras brasileiras. Posteriormente, Moraes *et al.* (1996) e De Castro *et al.* (2001), identificaram os genótipos A, D e F em amostras de portadores crônicos no Rio de Janeiro. O genótipo C, característico do continente asiático, tem sido encontrado com muito pouca freqüência, nas populações da cidade de São Paulo e do Estado do Paraná (Tonetto *et al.* 2005, Bertolini *et al.* 2004, 2006, Souza, *et al.* 2001). Este genótipo possui mais um subtipo que é o ayw3, também encontrado no genótipo D (Cavinta *et al.* 2007).

1.12.1 História Evolutiva do VHB

Várias tentativas foram feitas para reconstruir o caminho evolutivo dos *hepadnavirus* (Bollyky e Holmes, 1999; Fares e Holmes, 2002; Orito *et al*; 1989). O relato mais antigo de diferenciação do VHB é o de pato com 30.000 anos seguido de VHB de esquilos e marmotas com 10.000 anos, enquanto que, os diferentes genótipos de VHB emergiram à aproximadamente 3.000 anos (Orito *et al*; 1989; Simmonds, 2001). Como não somos capazes de estimar a real taxa de mutação do VHB através dos séculos ou milênios, não é possível calcular com exatidão quando ocorreu a separação dos genótipos do VHB ou de outras espécies da família *hepadnaviridae*. O genoma ancestral do VHB possui 3215 nucleotídeos (genótipos B, C, F e H), enquanto que, os outros genótipos diferem em tamanho devido a deleções e inserções ocorridas no genoma original.

Segundo Bollyky *et al* (1997), a distribuição geográfica dos diferentes genótipos VHB sugerem que o mesmo se originou nas Américas e se espalhou pelo Velho Mundo nos últimos 400 anos, durante esse período o VHB teria se

diversificado, embora, cálculos de relógio molecular viral estimem um tempo muito maior para tal evento (aproximadamente de 2.000 a 3.000 anos). Essa proposta de foi descartada e no lugar foi sugerido que o VHB co-evoluiu com os humanos ao mesmo tempo em que eles migraram a partir da África há 100.000 anos. No entanto há pouca senão nenhuma relação entre distribuição dos genótipos do VHB com algum outro grupo populacional (Simmonds, 2001).

Segundo Takahashi *et al* (2000) a hipótese que explicaria melhor toda essa situação é da infecção humana pelo VHB por contatos múltiplos entre seres humanos e diferentes espécies de primatas, isto é, suportado pela existência de áreas de alta prevalência do VHB na população humana serem regiões onde o contato entre duas espécies é mais provável (América do Sul, África sub-saariana e nordeste Asiático). A distribuição dos genótipos de VHB ancestrais (F, B e C) é específica dessas áreas, sendo que os genótipos encontrados fora dessas regiões, como na Europa e América do Norte são provavelmente resultados de variações mais recentes do genoma viral ao entrar em contato com grupos mais recentemente expostos.

1.12.2 Mutações no genoma do VHB

O primeiro estudo com o objetivo de estimar a taxa de mutação do VHB foi realizado por Okamoto *et al.* (1987b). Através da comparação de diferentes clones isolados do soro de uma mulher de 54 anos, infectada via transmissão neonatal, a taxa de mutação do VHB foi estimada entre 1,4 e 3,2 x 10⁻⁵ substituições por sítio/por ano. Esta taxa de mutação é mais alta do que em vírus de DNA e mais próxima a certos vírus de RNA. Em outro estudo, Orito *et al.*

(1989), encontrou uma taxa de substituições sinônimas (que não alteram o aminoácido) de aproximadamente 5 x 10^{-5} por sítio/por ano.

As taxas de substituições *in vivo* depende de vários fatores relativos ao VHB (genoma compacto e replicação por transcrição reversa), ao seu hospedeiro (resposta imune) e a fatores externos (tratamentos anti-virais) (Kidd-Ljunggren *et al.* 2002). O genoma compacto do VHB, onde as quatro fases de leitura estão parcialmente sobrepostas, restringe o número de mutações que ocorrem naturalmente durante a replicação viral, uma vez que, a ocorrência de uma mutação em uma determinada fase de leitura, por exemplo, na pre-S/S pode gerar uma mutação na fase de leitura sobreposta, no caso o gene da polimerase que poderá afetar a viabilidade da replicação viral (Chen & Oon 1999). Por outro lado, a estratégia de replicação através de transcrição reversa utilizando-se uma RNA polimerase que não possui atividade de reparação de erro ("proof reading"), como as DNA polimerases, contribui para um aumento nas taxas de mutação do genoma do VHB.

O combate à infecção pelo VHB baseia-se na proteção imunológica conferida pela vacina e na inibição terapêutica da replicação viral. Assim as cepas do VHB estão em permanente contato com estes fatores que de um lado induzem a produção de anticorpos neutralizantes específicos para os determinantes antigênicos do HBsAg e que de outro lado se utilizam de análogos de nucleosídeos, como a lamivudina que interrompe a síntese da fita de DNA durante a replicação do VHB. Estas medidas de controle da infecção pelo VHB estão significativamente reduzindo a incidência da infecção pelo VHB na população em geral, porém, uma série de cepas mutantes do VHB tem sido identificada. Estes

mutantes são capazes de escapar da proteção neutralizante dos anticorpos anti-HBs induzidos pela vacina ("vaccine escape mutants"), ou são mutantes resistentes a agentes anti-virais. A infecção por estas cepas mutantes está associada a vários estágios de doenças no fígado incluindo hepatite aguda e o desenvolvimento de hepatocarcinoma celular (Chen & Oon 1999).

Em um estudo realizado por Oon *et al.* (1995) em Singapura, assim como Ogura et al (1999), foram identificadas mutações em várias posições do determinante antigênico a do HBsAg em 41 crianças infectadas pelo VHB, que tinham sido vacinadas previamente para o VHB. Estas mutações incluem Gly-145-Arg (primeira mutação descrita de escape da vacina (Carman et al. 1990), Asp-144-Ala, Met-133-Leu, Gln-129-His e lle/Thr-126-Ala (Carman 1997). Estas mutações resultam em uma mudança de antigênicidade do HBsAg, diminuindo a afinidade deste antígeno com o anticorpo neutralizante anti-HBs. A emergência de cepas mutantes de escape à vacina também foi confirmada no Japão (Miyake et al. 1996), China (He et al. 1998), Espanha (Wallace et al. 1994), Gambia (Fortuin et al. 1994) e Alemanha (Zuckerman et al. 1994). Em outro trabalho realizado por Cooreman et al (2001), foi descrito algumas mutações que promovem o escape vacinal, tais mutações são encontradas na posição T-118-V, P-120-T, G-128-R, G-130-N, K-141-E e P-142-S. Segundo Yamamoto et al (1994) a mutação no sítio 126 e 145 causa a interrupção da expressão de determinantes HbsAg específicos.

Um outro ponto mutacional no gene S é o sítio R-169-P, onde esta mutação promove bloqueio da secreção de partículas virais e sub-virais, da mesma forma que, a mutação G-119-E que tem a mesma ação, além de impedir o

reconhecimento viral por métodos comerciais (Khan *et al*; 2004). A mutação no sítio G-145-R e I-110-M também possuem a mesma ação de impedir a liberação de novos vírions (Kalinina *et al*; 2003). Outro tipo de mutação é a C-138-S que afeta a formação de pontes disulfídricas inter e intramolecular (Mangold e Streeck, 1993) resultando em complexos multi-protéicos de alto peso molecular influenciando assim a conformação da proteína resultante. Esta mutação também promove déficit na secreção de virions.

Se por um lado, a relevância clínica de mutações no HBsAg está relacionada à vacinação, mutações no gene da polimerase viral, estão relacionadas à resistência a anti-virais após tratamento prolongado com análogos de nucleosídeos (lamivudina e famcyclovir). Mutações na região catalítica da polimerase do VHB, em particular Met-552-Ile ou Met-552-Val no motivo conservado "Tyr-Met-Asp-Asp" (YMDD) que compreende parte do sítio ativo (domínio C) da transcriptase reversa, têm sido associadas com a perda da atividade inibitória da lamivudina (Bartholomew *et al.* 1997).

1.13 OS GENÓTIPOS DO VHB

1.13.1 Correlação

A detecção do genótipo de VHB, tem sido de grande utilidade em estudos epidemiológicos da hepatite B em uma dada população (Moraes *et al.* 1996, Mbayed *et al.* 1998, Kato *et al.* 2002), em estudos para detectar a ocorrência de transmissão nosocomial do VHB (Kidd-Ljunggren *et al.* 1999, De Castro *et al.* 2000, Teles *et al.* 2002) e em estudos que propõem uma correlação entre o curso

clínico da doença e os genótipos do VHB. Em um trabalho realizado por Kao *et al.* (2000) com indivíduos de Taiwan, observou-se que o genótipo C era mais freqüente em pacientes com cirrose e de idade acima de 50 anos. Casey *et al.* (1996), postularam que cepas do VHB do genótipo F, coinfectadas com cepas do VHD (vírus da hepatite D) do genótipo III, seriam responsáveis por formas graves de hepatite que acometeram militares peruanos na bacia amazônica peruana.

Em um outro estudo realizado por Mayerat *et al.* (1999), o genótipo A foi relacionado ao desenvolvimento de cronicidade da infecção, uma vez que, este genótipo foi mais detectado em pacientes com hepatite crônica do que o genótipo D. Em pacientes com hepatite aguda a situação observada foi oposta. Em um estudo feito por Conde *et al* (2009), não foi observada a correlação entre genótipo e a cronicidade do VHB.

Em um estudo desenvolvido por Koibuchi *et al.* (2001), foi observado que em homens homossexuais no Japão, coinfectados com o vírus da imunodeficiência humana do tipo 1 (HIV-1), o genótipo A era o mais prevalente, ao invés dos genótipos B ou C, que são os mais comuns no Japão. Segundo Huy *et al.* (2004) o genótipo C forma dois subgrupos, ou seja, dois subtipos C1 que é prevalente do Japão, China e Korea, e C2 com prevalência no Vietnam Thailandia e Myanmar. Mayerat *et al.* (1999) detectou que o genótipo A é mais freqüente em pacientes de países europeus com hepatite B crônica do que com hepatite B aguda, sugerindo que a infecção por cepas do genótipo A teria uma possível tendência à cronicidade. Em indivíduos infectados por cepas do genótipo G, freqüentemente observa-se coinfecção com cepas do genótipo A. As cepas do genótipo G apresentam dois códons de terminação da tradução nos nucleotídeos 2 e 28 da região do pre-core, não havendo assim, a síntese da proteína HBeAg. Porém, indivíduos infectados com cepas do genótipo G, apresentam positividade para este antígeno. Posteriormente, descobriu-se que a proteína do pre-core encontrada em pacientes infectados pelo genótipo G é codificada por cepas do genótipo A em coinfecção com o genótipo G. Após a soroconversão para anti-HBe, os isolados do genótipo G são selecionados positivamente, não havendo mais a detecção das cepas do genótipo A no indivíduo (Kato *et al.* 2002). O genótipo A foi encontrado no Uzbekistão em 13% dos indivíduos analisados (Kato *et al.* 2002), e, na população Afro-Venezuelana, em uma porcentagem maior do que na população geral da Venezuela, possivelmente refletindo a introdução do genótipo A durante o período de escravidão (Quintero *et al.* 2002).

1.13.2 Distribuição geográfica

A genotipagem através do sequênciamento automático do genoma completo ou de um determinado gene do VHB é um método de referência para a mesma. Naito *et al.* (2001), descreveram um método de genotipagem do VHB por PCR, utilizando-se oligonucleotídeos específicos para cada genótipo. Métodos de genotipagem baseados na análise do polimorfismo no tamanho dos fragmentos de restrição (RFLP) têm sido desenvolvidos por muitos grupos de pesquisa (Niel *et al.* 1994, Lindh *et al.* 1998, Mizokami *et al.* 1999).

Cepas do genótipo A geralmente possuem um genoma (cerca de 3221 pb) maior do que os dos outros genótipos, D (3188 pb) e F (3215 pb), encontrados no Brasil. Entre os sorotipos *adw2* e *ayw1* que compõem o genótipo A, no Brasil apenas o sorotipo *adw2* foi encontrado (Gaspar & Yoshida 1987). O genótipo A é prevalente no Noroeste da Europa, América do Norte e África (Norder *et al.* 1993). Algumas cepas do genótipo A também foram encontradas nas Filipinas, possivelmente refletindo o estreito contato com a América do Norte, especialmente durante este último século (Norder *et al.* 1993, 1994). A distribuição geográfica dos genótipos do VHB ainda é controversa, pois, não existindo barreiras geográficas para a espécie humana não há localização pontual de um ou outro genótipo (Lindh *et al.*, 1997, Stuyver *et al.* 2000, Sugauchi *et al.* 2001; Schaefer, 2007) (Figura 10). Uma associação epidemiológica similar poderia explicar a presença de cepas do genótipo A isoladas de pacientes de Hong Kong (Lok *et al.* 1994). Um padrão geográfico de distribuição dos subtipos pôde ser confirmado no tabela 1 (Schaefer, 2007).

Tabela 1 – Distribuição geográfica dos genótipos e subtipos.(Adaptado de Schaefer, 2007).

Genótipo	Subtipo	Localização	Referência
A1	adw2	África, Ásia e América do Sul	Magnius & Norder 1995;
A2	ayw1	Europa	Kimbi <i>et al.</i> 2004; Kramvis <i>et</i>
A3		Gabão e Camarão	<i>al.</i> 2002; Kurbanov <i>et al.</i>
A4		Mali	2005; Makuwa <i>et al.</i> 2006;
A5		Nigéria	Olinger <i>et al.</i> 2006.
B1	adw2	Japão	Magnius & Norder 1995;
B2	ayw1	Ásia	Norder <i>et al.</i> 2004; Sugauchi
B3		Indonésia e Filipinas	<i>et al.</i> 2002 e 2003.
B4		Vietnam	
B5		Filipinas	
C1	adw2	Sudoeste da Ásia	Magnius & Norder 1995;
C2	adr	Korea, Japão e China	Norder <i>et al.</i> 2004; Chan <i>et</i>
C3	ayr	Micronésia	<i>al.</i> 2005; Tanaka <i>et al.</i> 2005;
C4	ayw3	Austrália	Sakamoto et al. 2006;
C5		Filipinas e Vietnam	Sugauchi <i>et al.</i> 2001;
C6		Filipinas	Cavinta <i>et al.</i> 2007.

Tabela	1 -	 Distribuição 	geográfica	dos	genótipos	е	subtipos.(Adaptado	de
Schaefe	er, 20	007).					Continuaç	ão.

-	D1	ayw2	Mongolia e Belarus	Magnius & Norder 1995;
	D2	ayw3	Índia	Banerge <i>et al.</i> 2006; Kimbi <i>et</i>
	D3		África do Sul, leste da Índia e	al. 2004; Sugauchi et al.
	D4		Sibéria	2001.
	D5		Austrália	
			Leste da Índia	
	Е	ayw4	África Ocidental	Magnius & Norder 1995.
	F1	adw4	América Central e do Sul	Magnius & Norder 1995;
	F2		América do Sul	Kato et al. 2005; Norder et
	F3		Bolívia	<i>al.</i> 2003; Naumann <i>et al.</i>
	F4		Argentina	1993; Devesa <i>et al.</i> 2004;
				Huy <i>et al.</i> 2006.
	G	adw2	EUA e França	Stuyver <i>et al.</i> 2000.
	Н	adw4	Nicaragua, México e	Arauz-Ruiz <i>et al.</i> 2002.
			California	



Figura 10 – Distribuição dos 8 genótipos de HBV no mundo. (Adaptado de Schaefer, 2007).

1.13.3 Prevalência

A filogenia da região pre-S2/S, que 59% das cepas do genótipo A isoladas na Africa, juntamente com uma cepa internacional das Filipinas, formavam um subgrupo à parte. Este subgrupo foi denominado de A. Cepas do genótipo A de outras localidades mundiais, principalmente da Europa, juntamente com as demais cepas da África do Sul se agruparam em outro subgrupo denominado A' (Bowyer et al. 1997; Sugauchi et al. 2004). Kramvis et al. (2002), analisou o genoma completo de isolados da África do Sul, pertencentes ao genótipo A, e confirmou a predominância do subgrupo A' nesta região; usando o gene S também chegou na mesma conclusão. Alguns destes isolados já tinham sido analisados previamente por Bowyer et al. (1997) assim como, Sugauchi et al. 2004. Hannoun et al. 2005, evidenciou a presença dos subtipos A1 no sudeste da África, Somália e sudoeste da Ásia. O genótipo A2 circula na Europa e África do sul como já mencionado, enquanto o A3 circula em Gâmbia, oeste da África. Este Mesmo subtipo já foi relatado em Camarão na África, assim como o subtipo E (Kurbanov et al. 2007). A filogenia para os subgenótipos A1 e A2 é a mesma se for usado o HBeAg para genotipar (Hasegawa et al. 2004).

Interessante observar que o genótipo A, que parece ser o mais prevalente em nossa população (Teles *et al.* 1999, De Castro *et al.* 2000), é predominantemente encontrado entre dois (Europeus e Africanos) dos três povos que participaram da formação da população brasileira. Sabe-se que o índio, que é o terceiro povo que participou da miscigenação para compor o povo brasileiro, é o hospedeiro originário do genótipo F. Os estudos de genotipagem de VHB realizados na América do Sul

mostram a predominância de genótipo F em regiões urbanas como Buenos Aires, Argentina (Mbayed *et al.* 1998; Talenta *et al.* 1997), floresta peruana (Casey *et al.* 1996), assim como, encontrado no Japão, Venezuela, Panamá e Estados Unidos, onde evidenciou-se os subtipos F1 e F2 (Kato *et al.* 2005). Portanto entre os países da America do Sul, o Brasil possui uma maior prevalência dos genótipos A e D, enquanto que em outros países o genótipo F, originário da população indígena, é predominante. Em um estudo feito por Conde, SRSS *et al.*, 2004, o genótipo A1 foi o mais prevalente no Estado do Pará, cerca de 81 a 90% nos grupos estudados, tal como, assintomáticos, sintomáticos HBeAg positivo e sintomático HBeAg negativo.

No estudo de Fiskes *et al.* 2004, o genótipo D (41%) foi o mais prevalente na Dinamarca, enquanto o genótipo A (15%) estava menos prevalente. Mais recentemente, Mello *et al.* 2008, foram genotipados 303 indivíduos doadores positivos através da técnica de PCR-RFLP, demonstrando uma co-circulação dos genótipos A, D e F nas cinco regiões do Brasil, sendo que nenhum outro genótipo foi identificado. Foi encontrada uma alta prevalência do genótipo A com 48,5% sendo classificado como subgenótipo AI. O genótipo D estava mais prevalente no sul do Brasil com 84,2% e centro oeste com 47,6%, enquanto que o genótipo F apresentou uma prevalência baixa de 13% (Figura 11). No estudo de Andrade *et al* (2008), foi sequenciado 62 indivíduos da amostra de 303 genotipados onde obtiveram o agrupamento dos genótipos A1, A2, D2, D3, F1 e F2 que usou amostras da região sul, sudeste, centro-oeste e nordeste e obteve resultados semelhantes aos de Mello *et al* (2008).

1.13.4 Divergência

Segundo Arauz-Ruiz et al. 2000 e 1997b, o genótipo F que é o mais divergente, com 11 a 15% em relação aos outros genótipos e entre os outros genótipos F com cerca de 1 a 4% de divergência (Talenta et al. 1997; Mbayed et al. 1998), agrupa com o genótipo H com 100% de nível de confiança estatístico (bootstrap) e 8% de divergência. A divergência intragenotípica dos genótipos do VHB é de aproximadamente 1 a 6%, enquanto que a intergenotípica é de 8% a 15% (Norder et al. 1994; Naumann et al. 1993; Nakato et al. 2001; Kramvis et al. 2002; Sloan et al. 2009). Esta percentagem é visível no trabalho de Sugauchi et al. (2001), onde o mesmo estudou o genótipo C. Stuyver et al. (2000), demonstra através do uso do gene S que o genótipo G tem o mesmo padrão de divergência nucleotídica que os outros genótipos do VHB. Nos genótipos A1 e A2 foi identificado divergência intragenotípica é de 4% a 6% (Sugauchi et al. 2004). Kurbanov et al. 2005, usando o gene S, demonstra que a divergência entre o genótipo A3 e os Genótipos A1 e A2 é a mesma encontrada em trabalhos já mencionados, enquanto que a divergência nas sequências nucleotídicas de A1, A2 e A3, varia de 1% a 4%. Segundo Lusida et al. (2008) e (2009) os agrupamentos de genótipos e subgenótipos seguem a mesma percentagem mencionada anteriormente, o genótipo C, D e B, possuem divergência intragenotípica de 1% a 4%, ao passo que a intergenotípica é de 8% a 13% nesses genótipos, o mesmo é encontrado para os subgenótipos do genótipo D (Meldal et a;. 2009). Cavinta et al. (2009), encontrou uma divergência de 4% a 7% entre os subgenótipos do genótipo C (Cha et a; 2009).



Figura 11 – Distribuição de três (3) dos oito (8) genótipos do VHB em diferentes regiões brasileiras (Adaptado de Mello, FCA *et al;* 2008).

1.13.5 Filogenia do VHB

Os primeiros trabalhos que usaram a filogenia como ferramenta para genotipar o VHB datam do final da década de 90 do século passado, onde, Moraes *et al* (1996) e Talenta *et al.* (1997) usando sequências do gene S propuseram que os genótipos de VHB estavam separados em dois grandes grupos, o F e outro que contendo os genótipos A, B, C, D e E, onde, estava identificado a proximidade de B com C e A, assim como, a proximidade de D com E. Este agrupamento filogenético também é encontrado nos trabalhos de Huy *et al.* (2004), Kramvis *et al.* (2004), Fisker *et al.* (2004), Fujiwara *et al.* (2005) e Kato *et al.* (2005).

No estudo de Stuyver *et al.* (2000) e Sugauchi *et al.* (2001) o genótipo G aparece próximo de D e E, assim como, no trabalho de Arauz-Ruiz *et al.* (2002) o genótipo H aparece próximo de F, sendo que, este genótipo H agrupou com 100% de *bootstrap*, isto foi encontrado em outros trabalhos mais recentes (Banerjee *et al*; 2006, Ribeiro *et al*; 2006, Schaefer, 2007).

O genótipo A, bem como, seus subgenótipos, foram mais bem estudados nos trabalhos de Sugauchi *et al.* (2004), Hasegawa et al. (2004) e Hannoun *et al.* (2005), onde, melhor foi evidenciado a existência de subgenótipos Aa (A1 Africano), Ae (A2 Europeu) e Ac (A3 Africano). Nestes estudos os subgenótipos A1 e A2 estavam separados com bootstrap acima de 93%, enquanto que o subgenótipo A3 estava agrupado com o subgenótipo A1 com *bootstrap* de 90%.

1.14 DOADOR E O VHB

Entende-se por segurança transfusional o conjunto de medidas quantitativas e qualitativas adotadas que visem um menor risco aos doadores e receptores de sangue, além de garantir estoques estratégicos capazes de atender a demanda transfusional. Porém, ainda assim, "não existe transfusão isenta de riscos" (Carrazone *et al.*, 2004).

O doador espontâneo e habitual é o mais desejado e, conseqüentemente, aquele com possibilidade de promover uma melhor segurança transfusional. Por isto no ano de 1980 foi proibida a doação de sangue remunerada, direta ou indiretamente (Legislação. Sangue e Hemoderivados). A recusa de doadores inaptos foi introduzida por dois motivos: proteger a saúde do receptor e, proteger a saúde do doador (Brittenham *et al.*, 2001).

A seleção clínica e epidemiológica dos doadores de sangue é a fase inicial mais importante nos serviços de hemoterapia. As normas brasileiras determinam que toda doação deve ser precedida de triagem clínica-epidemiológica criteriosa, visando à observação de sinais e sintomas de enfermidades no candidato a doação que possam causar risco para si próprio ou para o receptor (Langhi *et al.*, 1998).

Doadores com infecções crônica ou assintomática, dificilmente, são excluídos na triagem clínica. Outro fator que deve ser considerado na análise clínico-epidemiológica é a possibilidade de omissão de fatores considerados íntimos (uso de drogas ilícitas, múltiplos parceiros, etc) (Rached *et al.*, 1992).

Além da triagem clínica, como medida adicional de segurança é oferecido ao candidato considerado apto à oportunidade de auto-exclusão, caso este ache que a bolsa de sangue coletada não deve ser transfundida. Denominado voto de auto-exclusão, esta medida tem como objetivo oferecer ao doador que omitiu ou não na triagem clínica um comportamento de risco para a transmissão de doenças pelo sangue, outra oportunidade. O voto deve ser confidencial e não impede a coleta do sangue, mas quando positivo, implica no descarte da bolsa coletada (Brasil – Manual Técnico para Investigação da Transmissão de Doenças pelo Sangue).

A implantação de testes de triagem sorológica para VHB nos Hemocentros e Serviços de Hemoterapia, fez com que fosse possível identificar doadores infectados, que necessitavam de orientação e acompanhamento, além de impedir que estes agentes virais fossem transmitidos através de transfusão em procedimentos hemoterápicos, que empregam componentes celulares.

Os testes de triagem sorológica das unidades de sangue coletadas devem ter alta sensibilidade e, se possível, uma alta especificidade. A alta sensibilidade dos testes visa aumentar a segurança para o receptor. Porém, quando associada à baixa especificidade gera resultados falso-positivo, o que pode implicar em situações delicadas para o doador de sangue. Além do que, isto implica em descarte de bolsa e desperdício, para os serviços de hemoterapia (Salles *et al.*, 2003).

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Contribuir para o esclarecimento de quais formas variantes, genótipos, do vírus da hepatite B em doadores do Hemocentro, oriundo de Belém e região metropolitana, bem como outras localidades e como se relacionam filogeneticamente.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Comparar os genótipos estudados em Belém e região metropolitana com os genótipos da literatura quanto a sua variabilidade genética;
- ii. Identificar os genótipos virais e a distribuição de suas freqüencias na população de Belém e região metropolitana;
- iii. Estabelecer as relações filogenéticas entre os genótipos virais identificados em Belém e região metropolitana, comparando-os com os já descritos na literatura;
- iv. Analisar a associação de fatores de risco aos genótipos virais.
- v. Estabelecer se os subtipos podem caracterizar ou não um genótipo;
- vi. Analisar se ocorrem mutações específicas para o escape vacinal no gene S;

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 OBTENÇÃO DE AMOSTRAS DE SANGUE E TRIAGEM SOROLÓGICA

Foram utilizadas amostras fornecidas pela Divisão de Sorologia, da Fundação HEMOPA com teste ELISA positivo de doadores de sangue para genotipagem, estas foram aproveitadas para realizar o seqüênciamento de seu ácido nucléico. Foi utilizada uma amostra de 117 indivíduos de sangue reativo para VHB, a fim de realizar o seqüênciamento do gene S viral da hepatite B. Todas as amostras de plasma dos doadores de sangue foram testadas quanto à presença de anticorpos anti-HBV utilizando kit comercial da Abbott Murex versão 4.0 (Murex Biotech S.A., Kyalami, África do Sul). As amostras reagentes para o HBV foram submetidas posteriormente ao diagnóstico confirmatório da infecção viral utilizando PCR em tempo real (Plataforma ABI Prism 7000, Applied Biosystems, Foster City, CA, USA).

3.1.1 Isolamento de Ácidos Nucléicos - DNA

Foi feito o isolamento de DNA de 110 indivíduos.

O isolamento do DNA viral total foi feito utilizando-se o kit QIAamp (Qiagem Inc.), seguindo o protocolo do fabricante, descrito a seguir:

 \Rightarrow foi adicionado em um tubo eppendorf de 1,5 ml, 200 µl de soro;

 ⇒ foram adicionados 20 µl de proteinase K (20mg/ml), misturando os reagentes no agitador de tubos;
- ⇒ foram adicionados 200 µl de tampão AL, homogeneizando a mistura e incubando a 56°C por 10 minutos;
- ⇒ foram adicionados 200 µl de etanol absoluto e misturou-se rapidamente no agitador de tubos;
- ⇒ foi colocado uma coluna QIAamp em um tubo de 2 ml, e cuidadosamente transferido para ela a mistura obtida no passo anterior;
- ⇒ foi centrifugado a 8.000 rpm por 1 minuto, em seguida colocou-se a coluna em um novo tubo de 2 ml e descartar o filtrado;
- ⇒ foram adicionados à coluna 500 µl de tampão AW1, centrifugando a 8.000 rpm por 1 minuto e descartando o filtrado;
- ⇒ foram adicionados à coluna 500 µl de tampão AW2, centrifugando a 14.000
 rpm por 3 minutos e descartando o filtrado;
- ⇒ foi colocado a coluna em um novo microtubo de 1,5 ml, o DNA retido na coluna através da matriz foi eluido com 100 µl do tampão AE e incubado por um minuto a temperatura ambiente;
- ⇒ foi centrifugado a 8.000 rpm por 1 minuto, em seguida quantificou-se o produto do isolamento em gel de agarose, posteriormente acondicionado a -20° C.

3.2 AMPLIFICAÇÃO *IN VITRO* DO DNA PELA REAÇÃO EM CADEIA DA POLIMERASE – PCR

A técnica é fundamentada na capacidade da DNA polimerase de sintetizar cadeias complementares quando estas se encontrarem dissociadas pelo aquecimento, isto foi feito com um microtubo contendo reagentes oriundos do "kit" de PCR da empresa Invitrogen e geramos um formulário para acompanhar a PCR (Anexo 1). A PCR foi feita como descrito abaixo:

- no microtubo foram adicionados 2 μl de DNA total (50-100 ng/μl), 0,5 μl de cada iniciador (10 μM) (Figura 12), os iniciadores (Gomes *et al*, 1996) estão descritos na tabela 2, 3 μl da mistura de dinucleotídios (1,25 μM), 0,5 μl de Taq polimerase (5 U/μl), 1,5 μl de cloreto de magnésio (50 mM), 5,0 μl de *tampão* e completar com água destilada até 50 μl;
- foi utilizado um programa específico para a amplificação, a dissociação das moléculas foi feita em 94^o C por 1 minuto, o pareamento dos iniciadores a fita molde, foi obtido em 52° C por 50 segundos, sendo que, para estender o oligonucleotídio, a máquina de PCR foi ajustada em 72° C por 1 minuto e 30 segundos, a desnaturação, pareamento e extensão foi repetida 35 vezes;
- ⇒ para polimerização de moléculas que não estejam completamente polimerizadas o termociclador foi ajustado em 72° C por 5 minutos;
- \Rightarrow para quantificar, foi misturado 4 μl do produto da PCR com 2 μl de corante em gel de agarose a 1,5 % com brometo de etídio. Pode ser guardado a -20° C.



Iniciador P3 = PS1 com P2=S2 fragmento com 1200 bases

Figura 12 – Localização dos quatro (4) iniciadores usados neste trabalho. A região de leitura aberta pré-S/S está sobreposta a região de leitura aberta P.

Tabela 2 – Seqüências nucleotídicas dos 4 iniciadores usados neste trabalho para amplificação do gene S do vírus da hepatite B.

Iniciador	Posição no gene S	Desenho dos iniciadores
P1	124-143-RI	PS2- 5` GGTCCCCAGTCCTCGAGGAG 3`
P2	819-841-RE	S2-5` GGGTTTAAATGTATACCCAAAGA 3`
P3	2826-2845-FE	PS1- 5` CATATTCTTGGGAACAAGA 3`
P4	3199-3218-Fi	PS4-5` CATCCTCAGGCCATGCAGTG 3`

3.3 SEQÜENCIAMENTO DO DNA

3.3.1 Preparação das amostras

O DNA purificado foi seqüenciado através do método didesoxiterminal (Sanger *et al.*, 1977) utilizando o "*Kit Applied Biosystems*" e o seqüenciador automático ABI 377 ambos da *Applied Byossistems*. A reação de seqüenciamento cíclico contém os seguintes reagentes: 2µl de Big Dye terminator Mix, 6 µl de tampão, 1 µl do iniciador, 5 µl de DNA dependendo da concentração, e água destilada estéril para completar o volume de 20 µl.

O termociclador foi programado para efetuar os seguintes passos: 96° C por 3 minutos (desnaturação inicial), 50° C por 15 segundos (ligação dos iniciadores), 60° C por 4 minutos (extensão). Essas etapas foram repetidas 25 vezes. No final a temperatura se estabilizou em 4° C. A amostra passou por um processamento de precipitação.

3.3.2 Precipitação de reação de seqüênciamento

- ⇒ foram adicionados 80 µl de isopropanol a 65 % no produto da reação de sequenciamento, misturando brevemente no agitador de tubos;
- ⇒ foi incubado à temperatura ambiente por 15 minutos para precipitar o produto da extensão;
- ⇒ a solução foi centrifugada a 14.000 rpm por 20 minutos, e foi descartado todo o sobrenadante;

- \Rightarrow foram adicionados 250 μl de etanol a 60 % e misturado brevemente no agitador de tubos;
- A solução foi centrifugada 14.000 rpm por 5 minutos, e descartado completamente o sobrenadante, aspirando com uma micropipeta;
- em seguida o tubo eppendorf foi colocado na estufa para secar o precipitado.
 Após seco, adicionou-se no microtubo 4 μl do tampão de aplicação e misturouse bem. Posteriormente foi aquecido a 90° C por 3 minutos, para haver a desnaturação do DNA à migração. Imediatamente após esse procedimento o tubo foi imerso em gelo picado até o momento da aplicação no gel. Aplica-se 2 μl da amostra no gel de sequenciamento.

3.3.3 Preparo do gel de sequenciamento

As placas de vidro *ABI Model* 377 *DNA Sequencer*, foram devidamente lavadas com água corrente e alcanox, e enxaguadas com água destilada quente. Depois de secas, as placas foram montadas usando-se espaçadores de 0,2 mm, e afixadas em um suporte, para uso específico no seqüenciador automático. Isto manteve as placas fixas até o final da eletroforese. O gel de seqüenciamento foi preparado da seguinte forma:

- ⇒ foram adicionados 10,8 g de uréia, 15,6 ml de água, 3 ml de TBE (10x) e 3 ml de gel "Long Ranger" (Labiconter) em um "becker", misturando até a completa dissolução da uréia;
- ⇒ em seguida foi filtrado com auxílio de bomba a vácuo e em dispositivo próprio;

- foram adicionados 150 μl APS (persulfato de amônia) a 10% e 21 μl de
 TEMED; misturou-se rapidamente;
- com auxílio de uma seringa, foi aplicado o gel entre as placas, acoplando logo após o pente na placa para moldar a linha de aplicação.

3.3.4 Eletroforese de sequenciamento

Depois de duas horas, tempo necessário para a completa polimerização do gel. O suporte com as placas foram colocados no seqüenciador, ligou-se o equipamento, e verificou-se a placa com o laser. Adicionou-se o tampão TBE pH 8.0 (1x) nas cubas que ficam nas extremidades das placas, e em seguida iniciar a prémigração a 3.000 Voltz, até o gel atingir 51° C.

Após isso, interromper a eletroforese e aplicar as amostras, primeiro as ímpares depois as pares. Programar o seqüenciador para a eletroforese nas mesmas condições de voltagem. Após o termino da migração, as seqüências nucleotídicas são armazenadas no computador, e estarão disponíveis para análise, sob a forma de cromatogramas indicando a intensidade de cada base nitrogenada, lidas pelo laser, através de picos de cores distintas.

4 ANÁLISE FILOGENÉTICA

As sequências utilizadas neste estudo foram comparadas com sequências de DNA do VHB descritos na literatura (Tabela – 3). A comparação foi necessária na análise filogenética para sabermos qual percentagem de proximidade ou distância que existe nos genótipos do VHB que circula em Belém e região metropolitana, além da análise de alguns sítios importantes que já mencionamos anteriormente, estes podem identificar os subgenótipos. Dessa forma conseguimos classificar que genótipo e subgenótipo incidem com maior prevalência na região do estudo, Belém.

4.1 ALINHAMENTO DAS SEQÜÊNCIAS DE NUCLEOTÍDIOS E ALINHAMENTO DAS SEQUÊNCIAS DE AMINOÁCIDOS

As seqüências obtidas, foram alinhadas manualmente pelo Bioedit e automaticamente pelo Clustal W (figura 13), tendo como referência aquelas descritas na literatura, empregando-se o editor de seqüências *BioEdit* (figura 13), versão 5 (Hall, T.A. 1999). Além do alinhamento manual foi feito o alinhamento automático com o programa *Clustal W* (figura 13), versão 1.4, (Thompson, J.D *et al.*, 1994). As sequências de nucleotídeos obtidas, tais sequências foram traduzidas utilizando o programa Mega 4.0 (Tamura *et al*; 2007) (figura 14), a partir desta sequências de aminoácidos foi obtido o subtipo de cada subgenótipo.

HioEdit Sequence	Alignment Editor -	[\\Kboffice\com	non\kbwong\ASI\w	orkshop\powerpoi	nt\html\3cpro.	
≽ File Edit Seque	nce Alignment View	World Wide Web	Accessory Application	RNA Options W	indow Help	_ 8 ×
🕞 🖸						
🔒 📇 Courier N	ew 🔽 11	B	8 total sequences			
Mode: Edit	▼ Insert ▼ Sele Posi	ction: 0 ion:	Seque Numbe	nce Mask: None ring Mask: None		Start ruler
∎ I D I	<u>D</u> 🔒 c/D ·I· [a 🎇 🎫 🎊 🗐	TTAG TTAG Atag atag CT CT CTCT	E GAT CAT	🚯 мі [💼 Scroll 🛙
•	10	20	30	40	50	60 ⁰
sars 1n9uF	SGFRKMAFPSGK SGLRKMAOPSGI	VEGCMVQVTC@ VEPCIVRVSY@	FTTTLNGLWLDDT FNNVLNGLWLGDE	VYCPRHVICTAE VICPRHVIASDI	DMLNPNYED: TRVINYENE	LLIRKS MSSVRL
HumanCoV229e	AGLRKMAQP SGF	VEKCVVRVCY	NTVLNGLWLGDI	VYCPRHVIASNI	TSAIDYDHE	YSIMRL
Feline IPV Porcine EDV	SGLRKMAQP SGV AGLRKMAOP SGV	VEPCIVRVAY® VEKCIVRVCY®	GNNVLNGLWLGDE GNMALNGLWLGDI	VICPRHVIASDI VMCPRHVIASSI	SRVINYENE. TSTIDYDYA	LSSVRL LSVLRL
Murine HV	SGIVKMVŠPTSK	VEPCIVSVTY	MMTLNGLWLDDK	VYCPRHVICSSA	DMTDP DYP N	LLCRVT
Bovine CoV Avian IBV	SGIVKMVNPTSK SGFKKLVSPSSA	VEPCIVSVTY VEKCIVSVSY	GNMTLNGLWLDDK GNNLNGLWLGDT	VYCPRHVICSAS IYCPRHVLGKFS	GDMTNPDYTN GDOWNDVLN	LLCRVT LANNHE
					р 	
	•					Þ

FIGURA 13 Programa de computador PC, *BioEdit*, versão 5 (Hall, T.A. 1999)

e Clustal W, versão 1.4, (Thompson, J.D et al., 1994).

		1					
file gnalym	x Halp		1.0	(HOK)		1912) AN	
E - Algn - Rates -	Tr Data O Clocks	안 Models	- Distance	, [™] Divercity	t⊈ ™ Phylogeny ™ U	Ser Tree * Ancestors *	Selection
	Thi	sis a BETA M	et telease. Plea	se DO NOT use	results generated in pub	lications.	

FIGURA 14 Programa de computador PC programa Mega 4.0 (Tamura et al; 2007)

filogenética			
Tabela – 3 Sequências da literatu	ira utilizadas neste estudo	o como referência à a	análise

enótipo da literatura / n° na tese	N° NCBI	REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA
WMHBV / 1WMHBV	AF046996	Lanford <i>et al.</i> , 1998.
WMHBV / 2WMHBV	AY226578	Lanford et al., 2003.
VHB-F / 17HBVF	X69798	Naumann <i>et al.</i> , 1993.
VHB-F / 18HBVF	X75658	
VHB-F / 19HBVF	X75663	Norder et al., 1994.
VHB-F / 10HBVF	X75657	
	X75664	
	AB106564	Abe and Tran 2003
	AE121220	Hoppoup of al. 2000.
	AF121239	
	AF 121243	
	X65259	Lai et al., 1992.
VHB-D / 5HBVD	AB078032	Chen <i>et al.</i> , 2003.
VHB-G / 14HBVG	AF160501	Stuyver et al., 2000.
VHB-G / 15HBVG	AB056514	Kato <i>et al</i> ., 2001.
VHB-G / 16HBVG	AB056515	
VHB-H / 23HBVH	AY090460	Arauz-Ruiz <i>et al</i> ., 2002.
VHB-H / 24HBVH	AY090457	
VHB-H / 25HBVH	AY090454	
VHB-B / 28HBVB	AB014366	Takahashi <i>et al</i> ., 1998.
VHB-C / 30HBVC	AB014376	
VHB-A / 35HBVA	AB014370	
VHB-B / 29HBVB	D00329	Okamoto et al., 1988.
VHB-C / 31HBVC	AY247030	Odgerel et al., 2000.
VHB-C / 32HBVC	AB031262	Yuasa et al. 2000
$VHB-\Delta / 36HBV\Delta$	M57663	Estacio et al. 1988
$\Lambda = \Delta / 37 HB / \Delta$	A 1012207	Heermann et al. 1998
$\Lambda = \frac{1}{38} + \frac{1}{$	X51070	Koechel et al. 1996
	X31970 X70195	Recipier Adams of al. 1990.
	A70105 AFE26524	Preisiel-Adams <i>et al.</i> , 1993a.
	AF330324	Palekii <i>el al.</i> , 2003.
	AF462041	Monarty et al., 1981.
VHB-A / 42HBVA	AJ309369	Jeantet et al., 2001.
VHB-A / 43HBVA	AF090839	Stuyver et al., 1999.
VHB-A / 44HBVA	AY128092	Roch and Oslowy, 2002.
VHB-A / 45HBVA	Z72478	Schories et al.,
VHB-A / 46HBVA	AB116089	Sugauchi <i>et al</i> ., 2004.
VHB-A / 47HBVA	AB116083	
VHB-A / 48HBVA	AF297621	Owiredu <i>et al</i> ., 2001.
VHB-A / 49HBVA	AF297625	
VHB-A / 50HBVA	U87742	Bowyer <i>et al.</i> , 1997.
VHB-A / 51HBVA	AB076679	Sugauchi et al., 2002.
VHB-A / 52HBVA	AB076678	Sugauchi et al., 2003.
VHB-A / 53HBVA	AY934763	Hannoun <i>et al.</i> , 2005.
VHB-A / 54HBVA	AY934764	······································
VHB-C / 33HBVC	FU670263	Cavinta et al 2008
VHB-C / 34HBVC	EU410080	
	E 1904/33	Meldel et al. 2000
	E 1004426	
	FJ304430 AV000464	Arouz Duiz at al 2002
	A 1 U9U40 I	Arauz-Kuiz et al., 2002.
	A 1 U9U459	
VHB-H / 26HBVH	AY090460	
VHB-F / 22HBVF	AB036905	Nakano <i>et al.</i> , 2001.
VHB-D / 8HBVD	X72702	Preisler-Adams et al., 1993b

4.2 MÉTODOS DE ANÁLISE FILOGENÉTICA

A freqüência relativa dos quatro nucleotídeos, e determinação das taxas de transição e transversão entre os nucleotídeos foram calculadas através do programa MEGA-*Molecular Evolutionary Genetics Analisys* 4.0 (Tamura *et al.,* 2007). As análises filogenéticas foram obtidas através dos métodos de agrupamento de vizinhos e máxima parcimônia com a utilização do programa PAUP – *Phylogenetic Analysis Using Parcimony* (**and Other Methods*) – versão 4.0b10, desenvolvido por Swofford (1998). As análises filogenéticas foram obtidos pelo programa *MODELTEST* 3.0 (Posada & Crandall, 1998). Um outro programa para analisar o alinhamento e inferir filogenia, foi o PhyML que determina a árvore de máxima verossimilhança.

O Modeltest é um programa que utiliza os testes de quociente de verossimilhança e do critério de informação de Akaike (AIC, do inglês Akaike Information Criterion) para realizar diversas comparações sucessivas entre modelos hierárquicos, um mais simples e um mais complexo, de forma a encontrar o modelo mais simples que melhor represente os dados analisados. Ele não só fornece o modelo ideal para as amostras que se deseja analisar, como também os parâmetros que serão utilizados no programa que constrói a filogenia.

O PAUP é um programa proprietário que se tornou um dos mais populares em análises filogenéticas (Swofford, 1999). Ele foi criado para inferir filogenias a partir de dados discretos usando o método de máxima parcimônia. Há dois outros, a verossimilhança e distância, como critérios na construção e escolha das árvores. O programa oferece uma série de opções que permitem diversas possibilidades de avaliação dos dados. Por questões de foco deste trabalho, descreveremos apenas as relacionadas às utilizadas nas análises dos nossos dados. O programa permite a realização tanto de uma busca exaustiva, ou seja, a análise de todas as filogenias possíveis a partir dos dados que estão sendo analisados, o que só é viável para pequenas quantidades de dados, quanto de uma busca heurística, que permite a análise de um conjunto maior de dados não garantindo a escolha da melhor árvore. Usamos o PAUP apenas para a distância, pois, a verossimilhança necessitaria de mais memória no computador, haja vista a quantidade de sequências que geramos, 110.

Utilizamos o PhyML para a árvore de máxima verossimilhança. O PhyML (Guindon e Gascuel, 2003) é um programa de código livre que serve para realização de filogenia utilizando o método de máxima verossimilhança (ML). O programa começa com uma árvore inicial construída por métodos de distância e vai modificando de forma simultânea a topologia e o comprimento dos ramos, na tentativa de aumentar a verossimilhança da árvore. Esse processo vai ocorrendo de forma progressiva e os parâmetros do modelo, como relação transição / transversão ou parâmetro gamma da taxa de variação entre os sítios, podem ser ajustados. O algoritmo utilizado pelo PhyML é mais rápido que os utilizados por outros programas que também utilizam ML. Essa abordagem não só permite a inferência de árvores grandes como também a análise de bootstrap. O arquivo de entrada utilizado pelo programa é o NEXUS e o arquivo de saída pode ser no mesmo formato. No PhyML, foram fornecidos os valores do parâmetro alfa e a proporção de sítios invariáveis

(inferidos pelo Modeltest) e permitimos que o programa estimasse todos os demais parâmetros. A análise de *bootstrap* foi realizada com 2000 reamostragens.

Utilizamos o MrBayes (Huelsenbeck e Ronquist, 2003), para construirmos a árvore bayesiana, que é um programa de código livre que utiliza o método de inferência Bayesiana para construir filogenias baseado na distribuição de probabilidade posterior das árvores, que é a probabilidade da árvore condicionada às observações. A condição é obtida através do uso do teorema de Bayes. A distribuição de probabilidade posterior das árvores não pode ser calculada analiticamente, então o programa usa a técnica de simulação MCMC para aproximar a probabilidade posterior das árvores. O programa usa como entrada uma matriz de caracteres em formato de arquivo NEXUS e a saída são vários arquivos com parâmetros que foram amostrados pelo algoritmo de MCMC.

O MrBayes pode sumarizar as informações permitindo avaliar se o processo já chegou a um estado estacionário. O programa permite o uso de diversos modelos evolutivos, além de possibilitar a determinação de partições que podem ser avaliadas de forma independente. É possível determinar o número de corridas que serão feitas simultaneamente e indicar qual a quantidade de cadeias em cada corrida. Em intervalos determinados pelo usuário, são amostradas árvores das corridas e a cada dez árvores amostradas é feito um cálculo de desvio-padrão entre as árvores das diferentes corridas. Á medida que os parâmetros das árvores se aproximam do estado estacionário, espera-se que o desvio-padrão entre as corridas diminua, permitindo a parada do processo. As árvores que desejamos são aquelas mais

próximas do estado estacionário dos parâmetros que devemos avaliar apenas os elos da porção final das cadeias, descartando os iniciais.

5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Cada possível fator de risco à infecção pelo HBV foi analisado isoladamente com o diagnóstico molecular por regressão logística simples para estabelecimento do valor-p (p<0.05), *odds ratios* e IC 95%. A análise por regressão logística múltipla foi feita para determinar a associação independente e controlada de cada fator com o genótipo e subgenótipo. Para esta análise estatística foi feita através do programa BioEstat versão 4.0 (Ayres *et al.*, 2005).

6 ÉTICA

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Núcleo de Medicina Tropical, Universidade Federal do Pará, Brasil. Todos os doadores de sangue foram esclarecidos sobre o objetivo da pesquisa e assinaram termo de consentimento (Anexo 2) livre e esclarecido permitindo a inclusão de seus dados neste estudo.

7 FATORES DE RISCO

Foi aplicado um questionário, ficha epidemiológica (Anexo 3), estruturado sobre possíveis fatores de risco à infecção pelo HBV foi aplicado à população de doadores de sangue no Estado do Pará. O questionário continha questões quanto à idade, uso de agulhas e seringas de vidros esterilizadas em casa, uso de drogas ilícitas injetável ou não-injetável, recebimento de transfusão sangüínea antes e depois de 1993, realização de cirurgia antes e depois de 1993, uso de preservativo durante relação sexual, número de parceiros sexuais maior que cinco no último ano, realização de tratamento dentário invasivo (canal dentário e tartarectomia), uso compartilhado de lâminas em domicílio, uso de lâminas descartáveis em ambientes públicos (salões de beleza, barbearias e similares) e uso de material próprio de manicure e pedicure. Este questionário serviu para fazer a associação dos fatores de risco com os genótipos e subgenótipos.

8 **RESULTADOS**

8.1 GENÓTIPO E SUBGENÓTIPO VERSUS FATOR DE RISCO

Em nosso estudo a população foi composta de 110 indivíduos, desta amostragem obtivemos o tecido sanguíneo que foi processado e posteriormente sequenciado, sendo que 108 foram genotipados como A (90,52%) e subgenotipados como A1 (105/108) e A2 (2/108) com 89% e 1,67% respectivamente, assim como, subtipados como adw2 (75/105) e ayw1 (30/105) com prevalência de 64,65% e 25,86% respectivamente. Encontramos o genótipo D (6/117) com 5,17% da amostragem estudada.

O subtipo do genótipo D foi o ayw3 presente no referido genótipo e no C, porém, não existe relatos do mesmo na população de Belém e área metropolitana. Outro genótipo relatado neste estudo é o F (2/116) com 1,72% de incidência na população estudada, este foi subtipado como adw4. O adw4 pode ser encontrado também no genótipo H, que apesar de não circular na região geográfica estudada existe na análise filogenética, onde encontramos uma falta de consenso entre duas de nossas sequências e as da literatura (F e H), isto será mais bem explicado adiante.

A análise estatística usando o teste de regressão logística simples para verificarmos se existe correlação entre genótipo / subgenótipo e subtipo com os fatores de risco, não identificou correlação entre os mesmos e os fatores de risco mencionados anteriormente.

8.2 AS CARACTERÍSTICAS DA FASE DE LEITURA ABERTA PRE-S/S

A FLA PRE-S/S das amostras investigadas no presente estudo variou de 1094 até 1177 pares de bases (pb) (Quadro 1). As sequências obtidas foram alinhadas com as sequências de VHB da literatura (Tabela 3) gerando um alinhamento com 1190 pb. A maioria das deleções inseridas no alinhamento é bastante uniforme para o VHB. Usamos duas sequências (Tabela 3) da literatura de WMHBV (Lanford *et al.*, 1998 e 2003) para padronizar o alinhamento automático e em seguida o manual. O restante das sequências foi alinhado a partir destas sequências de WMHBV.

Os pontos de deleções e inserções em VHB comparados com os da literatura, encontrados nas regiões Pre-S1, S2 e S, variaram bastante. A região Pre-S1 possui vinte deleções de um ou dois nucleotídeos e 15 inserções de um ou dois nucleotídeos. Na região Pre-S2 não encontramos deleções, porém, a região S apresenta quatro deleções de um dois nucleotídeos e duas inserções de um nucleotídeo (Figura 15).

N° da següência	Ode de	N° da	Qde de	N° da	Qde de
	bases	seqüência	bases	seqüência	bases
1.HBV	1094	39.HBV	1175	77.HBV	1175
2.HBV	1177	40.HBV	1175	78.HBV	1175
3.HBV	1177	41.HBV	1175	79.HBV	1175
4.HBV	1113	42.HBV	1175	80.HBV	1174
5.HBV	1175	43.HBV	1175	81.HBV	1176
6.HBV	1174	44.HBV	1175	82.HBV	1176
7.HBV	1174	45.HBV	1175	83.HBV	1176
8.HBV	1173	46.HBV	1175	84.HBV	1176
9.HBV	1174	47.HBV	1175	85.HBV	1176
10.HBV	1120	48.HBV	1175	86.HBV	1176
11.HBV	1174	49.HBV	1176	87.HBV	1176
12.HBV	1174	50.HBV	1176	88.HBV	1176
13.HBV	1174	51.HBV	1176	89.HBV	1176
14.HBV	1174	52.HBV	1176	90.HBV	1176
15.HBV	1175	53.HBV	1176	91.HBV	1176
16.HBV	1121	54.HBV	1176	92.HBV	1176
17.HBV	1121	55.HBV	1176	93.HBV	1176
18.HBV	1154	56.HBV	1176	94.HBV	1176
19.HBV	1143	57.HBV	1176	95.HBV	1176
20.HBV	1130	58.HBV	1177	96.HBV	1176
21.HBV	1120	60.HBV	1177	97.HBV	1176
22.HBV	1174	61.HBV	1176	98.HBV	1176
23.HBV	1125	62.HBV	1176	99.HBV	1176
24.HBV	1120	63.HBV	1176	100.HBV	1176
25.HBV	1173	64.HBV	1176	101.HBV	1176
26.HBV	1176	65.HBV	1176	102.HBV	1176
27.HBV	1121	66.HBV	1176	103.HBV	1176
28.HBV	1123	67.HBV	1175	104.HBV	1176
29.HBV	1175	68.HBV	1178	105.HBV	1176
30.HBV	1123	69.HBV	1176	106.HBV	1176
31.HBV	1122	70.HBV	1176	107.HBV	1176
32.HBV	1176	71.HBV	1178	108.HBV	1176
33.HBV	1177	72.HBV	1131	109.HBV	1176
34.HBV	1175	73.HBV	1175	110.HBV	1176
35.HBV	1175	74.HBV	1175		
36.HBV	1175	75.HBV	1175		
37.HBV	1175	76.HBV	1175		
38.HBV	1175	77.HBV	1175		

Quadro 1 – Quantidade de pb de nossas sequências usadas neste estudo.

A composição nucleotídica da FLA Pré S/S do VHB das sequências usadas neste trabalho foi em média de 23,92% de adenina (A); 29,69% de citosina (C); 21,28% de guanina (G) e 25,12% de timina (T). Na região pre-S1 encontramos 20.1% de T, 31.7% de C, 23.6% de A e 24.6% de G, enquanto que na região Pre-S2 obtivemos 24.3% de T, 31.6% de C, 22.1% de A e 22.0% de G e na região S 31.2% de T; 27.8% de C; 20.1% A e 20.9% G. As guaninas estão em maior número nas regiões pre-S1 e pre-S2, porém, pobremente representadas na região S.

Na FLA pré S/S temos 655 sítios conservados, 540 sítios variáveis, 449 são informativos para parcimônia e 91 sítios são simples, ou seja, sem variação. Quanto aos sitos conservados, variados, parcimoniosos e simples das regiões pre-S1, pre-S2 e S estão mais bem representados na Tabela 4 e 5. A região Pre-S1 se mostrou a mais variável em VHB das nossas sequências. Estas quando comparadas às da literatura apresentaram alta divergência de nucleotídeos. Os limites destas regiões são: posição 1 até 354 para Pre-S1; posição 355 até 534 para a região Pre-S2 e da posição 535 até 1188 para a região S (Figura 15 e 16).

A FLA Pre-S/S possui uma pequena variação de tamanho em relação às da literatura (Figura 15). A maior homologia entre as sequências da literatura e as nossas está na região S com 497 sítios conservados, no entanto, a região Pre-S1 é a mais variável com 231 sítios variáveis, sendo que, as duas regiões Pre-S1 e S2 possuem 337 sítios variáveis (Figura 15). A região Pre-S2 está constituída por poucos sítios conservados, variáveis, parcimoniosos e simples, em virtude do seu tamanho, 150 pb. Nas três regiões estudadas encontramos os códons de início.

Tabela 4 – Característica dos sítios das regiões Pre-S1, Pre-S2 e S em suasequência de nucleotídeo.

Deniãos	N° de sítios	N° de sítios	N° de sítios	N° de sítios
Regiões	conservados	variáveis	parcimoniosos	simples
FLA Pre-	694	494	386	108
S/S				
Pre-S1	138	231	184	47
Pre-S2	59	106	80	26
S	497	157	122	35

Tabela 5 – Característica dos sítios das regiões Pre-S1, Pre-S2 e S em sua

Pagiãos	N° de sítios	N° de sítios	N° de sítios	N° de sítios
Regiões	conservados	variáveis	parcimoniosos	simples
FLA Pre-	175	221	180	41
S/S				
Pre-S1	29	94	75	19
Pre-S2	12	43	37	6
S	134	84	68	16



Figura 15 – Regiões de codificação de proteínas de superfície do VHB.

Os genótipos D da literatura, da posição 07 a 42, apresentaram uma deleção de 35 pb logo após o códon de início da região Pre-S1, onde nenhuma outra seqüência possui a mesma. Os quatro genótipos D que obtivemos em nossas sequências não apresentaram esta deleção, no entanto, esta deleção é também encontrada em VHB de primatas, mais precisamente em macaco barrigudo já descrito na literatura (Lanford *et al.*, 1998 e 2003) e que foi usado como grupo externo para inferir filogenia.

As nossas sequências HBV 1, 4, 10, 11, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 23, 24, 27, 28, 30, 31 e 71 apresentaram uma deleção variando de 50 pb a 80 pb, logo após o códon de início da região Pre-S2, esta deleção não aparece nas sequências da literatura (Figura 16). Nesta posição 07 a 42, nas outras sequências da literatura e nas nossas possuem inserções de 35 pb com características similares nos referidos genótipos estudados. No genótipo F, D, A1 e A2 das nossas sequências obtivemos o segmento 5' – GTTGGTCACTCAAAAACCTCGCAAAGGCA-TGGGGAC – 3 ' na referida posição já comentada, sendo que tal segmento é semelhante para quase todos os genótipos exceto para os genótipos E, F, G e H da literatura. Nesta posição, os genótipos da literatura E e G (5' – -CTT--TCTTGGACGGTCCCTCTCGAA----TGGGG – 3') possuem seqüência similar, da mesma forma que F e H (5' – GCACC-TCTCCAACGACAAGGGGCA-TGGG – 3') (Figura 16).

Comparando-se as sequências do VHB, a razão média da taxa transição / transversão (s/v) foi de 1.157. Estas taxas variaram de 2.20 a 15.33, sendo que os maiores valores foram verificados entre 21.HBV e 30.HBV em comparação com as sequências da literatura, tal como, os subgenótipos A1, A2 e A3.

Nas nossas sequências nucleotídicas encontramos os códons que representam o determinante "a", assim como, os subdeterminantes "d", "y", "w" e "r". O determinante "a" (P=prolina) está presente na posição 892, representado pelos códons CCA, CCU, CCG ou CCC, de nossas sequências nucleotídicas, da mesma forma que o subdeterminante "d" (K=lisina) e "y" (R=arginina), encontrados na posição 898. Nesta posição o subdeterminante "d" é representado pelos códons AAA ou AAG, enquanto que o subdeterminante "y" está representado pelo códons CGU, CGG, CGC ou CGA (Figura 16).

Em nossas sequências nucleotídicas evidenciamos a presença do subdeterminante "w" (K=lisina), porém, o "r" (R=arginina) não foi encontrado neste estudo. O "w" ou "r", segundo Bancroft *et al.* (1972), está presente na posição 160 da sequência de aminoácidos. Nas nossas sequências nucleotídicas está na posição 1011 (Figura 16). O subdeterminante "w" apresenta subespecificidades encontrados na posição 127 da sequência de aminoácidos da região S. Nas nossas sequências nucleotídicas o "w" está localizado na posição 903 relacionadas as do subdeterminante *w*, sendo prolina (*w1/w2*), treonina (*w3*) ou leucina (*w4*) (Okamoto *et al.* 1987a, Norder *et al.* 1992a). O w1 não aparece junto com o subdeterminante "d", mas geralmente encontramos com o "y", ou seja, w2, w3 e w4, segue junto com adw e ayw, enquanto que w1 segue junto somente com ayw (Figura 17). As figuras 16 e 17 representam as 110 sequências de nucleotídeos e aminoácidos respectivamente, que foram analisadas neste estudo.

·····

	1() 2() 3() 4() 5() 60
				-		
litHBVDayw	ATGGGG				CAGAATCT	TTCCACCAGC
litHBVEayw	ATGGGG-CTT	TCTTGGAC	GGTCCCTCTC	GAATGGG	GGAAGAATAT	TTCCACCACC
litHBVGadw	ATGGGG-CTT	TCTTGGAC	GGTCCCTCTC	GAGTGGG	GAAAGAACCT	TTCCACCAGC
litHBVFadw	ATG GGAGCAC	C-TCTCTCAA	CGACAAGAAG	GGGCA-TGGG	-ACAGAATCT	TTCTGTGCCC
litHBVHadw	ATG GGAGCAC	C-TCTCTCAA	CGGCGAGAAG	GGGCA-TGGG	-ACAGAATCT	CTCTGTGCCC
litHBVBadw	ATG GGAGGTT	GGTCT-TCCA	AACCTCGGAA	AGGCA-TGGG	GAC-AAATCT	TTCTGTCCCC
litHBVCadr	ATG GGAGGTT	GGTCT-TCCA	AACCTCGACA	AGGCA-TGGG	GAC-GAATCT	TTCTGTTCCC
litHBVAadw	ATG GGAGGTT	GGTCA-TCAA	AACCTCGCAA	AGGCA-TGGG	GAC-GAACCT	TTCTGTTCCC
litHBVAead	ATG GGAGGTT	GGTCA-TCAA	AACCTCGCAA	AGGCA-TGGG	GAC-GAATCT	TTCTGTTCCC
litHBVAaay	ATG GGAGGTT	GGTTAC-CAA	AACCTCGCAA	AGGCA-TGGG	GAC-GAATCT	TTCTGTCCCC
litHBVAcay	ATG GGAGGTT	GGTTAC-CAA	AACCTCGCAA	AGGCA-TGGG	GAC-GAATCT	TTCTGTTCCC
01.HBVadw2	ATG GGAGGTT	GGTCACTCAA	AACCTCGCAA	AGGCA-TGGG	GAC-GAACCT	TTCTGTTCCC
04.HBVayw1	ATG GGAGGTT	GGTCACTCAA	AACCTCGCAA	AGGCA-TGGG	GAC-GAACCT	TTCTGTTCCC
19.HBVadw2	ATG GGAGGTT	GGTCACTA-A	AACCTCGCAA	AGGCA-TGGG	GAC-GAACCT	TTCTGTTCCC
20.HBVadw2	ATG GGAGGTT	GGTCACTACA	AACCTCGCAA	AGGCACTGGG	GAC-GAACCT	TTCTGTTCCC
21.HBVadw4	ATG GGAGGTT	GGTCACTAC-	CCTCGCAA	AGGCA-TGGG	GAC-GAATCT	TTCTGTGCCC
22.HBVayw3	ATG GGAGGTT	GGTCACTACA	AACCTCGCAA	AGGCA-TGGG	GAC-GAATCT	TTCTGTTCCC
23.HBVadw2	ATG GGAGGTT	GGTCACTA-A	AACCTCGCAA	AGGCACTGGG	GAC-GAACCT	TTCTGTTCCC
38.HBVayw3	ATG GGAGGTT	GGTCACTAAA	AACCTCGCAA	AGGCAGTGGG	GAC-GAACCT	TTCTGTTCCC
71.HBVadw2	ATG GGAGGTT	GGTCACTAAA	AACCTCGCAA	AGGCAGTGGG	GAC-GAACCT	TTCTGTTCCC
72.HBVayw1	ATG GGAGGTT	GGTCACTAAA	AACCTCGCAA	AGGCAGTGGG	GAC-GAACCT	TTCTGTTCCC
80.HBVadw2	ATGGGAGGTT	GGTCACTAAA	AACCTCGCAA	AGGCAGTGGG	GAC-GAACCT	TTCTGTTCCC
110.HBVadw	ATGGGAGGTT	GGTCACTAAA	AACCTCGCAA	AGGCAGTGGG	GAC-GAACCT	TTCTGTGCCC
	1 1	1 1	1 1	1 1	1 1	1 1
	···· ··· 7() 80	ا ا ا 90	 D 100) 110	···· ···) 120
	••••• ••••• 7(···· ····) 80	···· ····) 9(···· ···· 0 100) 110	···· ···) 120
litHBVDayw	 7(AA-TCCTCTG	GGATTCTTTC	 90 CC-GA-CCAC	CAGTTGGATC	CAGCC-TTCA	-GAGCAAACA
litHBVDayw litHBVEayw	AA-TCCTCTG	GGATTCTTTC GGATTTTTTC	CC-GA-CCAC CC-GA-CCAC	CAGTTGGATC CAGTTGGATC	CAGCC-TTCA CAGCC-TTCA	-GAGCAAACA -GAGCAAACA
litHBVDayw litHBVEayw litHBVGadw	AA-TCCTCTG AA-TCCTCTG AA-TCCTCTG AA-TCCTCTA	GGATTCTTTC GGATTCTTTC GGATTCCTTC	CC-GA-CCAC CC-GA-CCAC CC-GA-CCAC CC-GA-TCAC	CAGTTGGATC CAGTTGGATC CAGTTGGATC CAGTTGGACC	CAGCC-TTCA CAGC-ATTCA CAGC-ATTCA	-GAGCAAACA -GAGCAAACA -GAGCAAACA -GAGCAAATA
litHBVDayw litHBVEayw litHBVGadw litHBVFadw	AA-TCCTCTG AA-TCCTCTG AA-TCCTCTG AA-TCCTCTA AA-TCCACTG	GGATTCTTTC GGATTCTTTC GGATTCCTTC GGCTTCTTGC	CC-GA-CCAC CC-GA-CCAC CC-GA-TCAC CC-GA-TCAC C-AGA-CCAT	CAGTTGGATC CAGTTGGATC CAGTTGGACC CAGTTGGACC CAGCTGGATC	CAGCC-TTCA CAGC-ATTCA CAGC-ATTCA CAGC-ATTCA CGCT-ATTCA	-GAGCAAACA -GAGCAAACA -GAGCAAACA -GAGCAAATA -GAGCAAATA
litHBVDayw litHBVEayw litHBVGadw litHBVFadw litHBVHadw	AA-TCCTCTG AA-TCCTCTG AA-TCCTCTG AA-TCCTCTA AA-TCCACTG AA-TCCTCTG	GGATTCTTTC GGATTCTTTC GGATTCCTTC GGCTTCTTGC GGATTCTTTC	CC-GA-CCAC CC-GA-CCAC CC-GA-TCAC C-GA-TCAC C-AGA-CCAT C-AGA-CCAC	CAGTTGGATC CAGTTGGATC CAGTTGGACC CAGTTGGACC CAGCTGGATC CAGTTGGATC	CAGCC-TTCA CAGC-ATTCA CAGC-ATTCA CAGC-ATTCA CGCT-ATTCA CACT-ATTCA	-GAGCAAACA -GAGCAAACA -GAGCAAACA -GAGCAAATA -GAGCAAATT -GAGCAAATT
litHBVDayw litHBVEayw litHBVGadw litHBVFadw litHBVHadw litHBVBadw	AA-TCCTCTG AA-TCCTCTG AA-TCCTCTG AA-TCCTCTA AA-TCCACTG AA-TCCCTCTG AA-TCCCCTG	GGATTCTTTC GGATTCTTTC GGATTCCTTC GGCTTCTTGC GGATTCTTTC GGATTCTTCC	CC-GA-CCAC CC-GA-CCAC CC-GA-TCAC C-GA-TCAC C-AGA-CCAT C-AGA-CCAC CC-GA-TCAT	CAGTTGGATC CAGTTGGATC CAGTTGGACC CAGTTGGACC CAGCTGGATC CAGTTGGACC	CAGCC-TTCA CAGC-ATTCA CAGC-ATTCA CAGC-ATTCA CGCT-ATTCA CACT-ATTCA CTGC-ATTCA	-GAGCAAACA -GAGCAAACA -GAGCAAACA -GAGCAAATA -GAGCAAATT -GAGCAAATT A-AGCCAACT
litHBVDayw litHBVEayw litHBVGadw litHBVFadw litHBVHadw litHBVBadw litHBVCadr	AA-TCCTCTG AA-TCCTCTG AA-TCCTCTG AA-TCCTCTA AA-TCCACTG AA-TCCCTCTG AA-TCCCTCTG	GGATTCTTTC GGATTCTTTC GGATTCTTC GGATTCTTC GGATTCTTC GGATTCTTC GGATTCTTCC GGATTCTTCC	CC-GA-CCAC CC-GA-CCAC CC-GA-TCAC C-AGA-CCAT C-AGA-CCAT C-AGA-CCAT CC-GG-TCAC	CAGTTGGATC CAGTTGGATC CAGTTGGACC CAGTTGGACC CAGTTGGATC CAGTTGGACC CAGTTGGACC	CAGCC-TTCA CAGC-ATTCA CAGC-ATTCA CAGC-ATTCA CGCT-ATTCA CACT-ATTCA CTGC-ATTCA CGGC-ATTCG	-GAGCAAACA -GAGCAAACA -GAGCAAACA -GAGCAAATA -GAGCAAATT -GAGCAAATT A-AGCCAACT -GAGCCAATT
litHBVDayw litHBVEayw litHBVGadw litHBVFadw litHBVHadw litHBVBadw litHBVCadr litHBVAadw	AA-TCCTCTG AA-TCCTCTG AA-TCCTCTG AA-TCCTCTA AA-TCCACTG AA-TCCCTCTG AA-TCCCTCTG AA-CCCTCTG	GGATTCTTTC GGATTCTTTC GGATTCTTC GGATTCTTC GGATTCTTC GGATTCTTC GGATTCTTC GGATTCTTC GGATTCTTC	CC-GA-CCAC CC-GA-CCAC CC-GA-TCAC C-AGA-CCAT C-AGA-CCAT C-AGA-CCAT CC-GA-TCAT CC-GG-TCAC CC-GA-TCAT	CAGTTGGATC CAGTTGGATC CAGTTGGACC CAGTTGGACC CAGTTGGACC CAGTTGGACC CAGTTGGACC CAGTTGGACC	CAGCC-TTCA CAGC-ATTCA CAGC-ATTCA CAGC-ATTCA CGCT-ATTCA CACT-ATTCA CTGC-ATTCA CGGC-ATTCG CTGC-ATTCG	-GAGCAAACA -GAGCAAACA -GAGCAAATA -GAGCAAATT -GAGCAAATT A-AGCCAACT -GAGCCAATT -GAGCCAATT
litHBVDayw litHBVEayw litHBVGadw litHBVFadw litHBVHadw litHBVBadw litHBVCadr litHBVAadw litHBVAadw	AA-TCCTCTG AA-TCCTCTG AA-TCCTCTG AA-TCCACTG AA-TCCACTG AA-TCCCCTG AA-TCCTCTG AA-TCCTCTG AA-CCCTCTG	GGATTCTTTC GGATTCTTTC GGATTCTTC GGATTCTTC GGATTCTTC GGATTCTTC GGATTCTTC GGATTCTTC GGATTCTTC	CC-GA-CCAC CC-GA-CCAC CC-GA-TCAC C-AGA-CCAT C-AGA-CCAT C-AGA-CCAT CC-GA-TCAT CC-GG-TCAC CC-GA-TCAT	CAGTTGGATC CAGTTGGATC CAGTTGGACC CAGTTGGACC CAGTTGGACC CAGTTGGACC CAGTTGGACC CAGTTGGACC	CAGCC-TTCA CAGC-ATTCA CAGC-ATTCA CGCT-ATTCA CGCT-ATTCA CACT-ATTCA CGGC-ATTCG CTGC-ATTCG CTGC-ATTCG	-GAGCAAACA -GAGCAAACA -GAGCAAATA -GAGCAAATT -GAGCAAATT A-AGCCAACT -GAGCCAATT -GAGCCAATT -GAGCCAATT
litHBVDayw litHBVEayw litHBVGadw litHBVFadw litHBVHadw litHBVBadw litHBVCadr litHBVAadw litHBVAaay	AA-TCCTCTG AA-TCCTCTG AA-TCCTCTG AA-TCCTCTG AA-TCCTCTG AA-TCCCTCTG AA-TCCTCTG AA-CCCTCTG AAC-CCTCTG	GGATTCTTTC GGATTCTTTC GGATTCTTC GGATTCTTC GGATTCTTC GGATTCTTC GGATTCTTC GGATTCTTC GGATTCTTC GGATTCTTC	CC-GA-CCAC CC-GA-CCAC CC-GA-TCAC C-AGA-CCAT C-AGA-CCAT CC-GA-TCAT CC-GG-TCAC CC-GA-TCAT CC-GA-TCAT	CAGTTGGATC CAGTTGGATC CAGTTGGACC CAGTTGGACC CAGTTGGACC CAGTTGGACC CAGTTGGACC CAGTTGGACC CAGTTGGACC	CAGCC-TTCA CAGC-ATTCA CAGC-ATTCA CGCT-ATTCA CGCT-ATTCA CGCC-ATTCA CGGC-ATTCG CTGC-ATTCG CTGC-ATTCG CTGC-ATTCG	-GAGCAAACA -GAGCAAACA -GAGCAAACA -GAGCAAATT -GAGCAAATT -GAGCCAAATT -GAGCCAATT -GAGCCAATT -GAGCCAACT -GAGCCAACT -GAGCCAACT
litHBVDayw litHBVEayw litHBVGadw litHBVFadw litHBVHadw litHBVBadw litHBVCadr litHBVAadw litHBVAaay litHBVAaay	AA-TCCTCTG AA-TCCTCTG AA-TCCTCTG AA-TCCTCTG AA-TCCCTCTG AA-TCCCCTG AA-TCCTCTG AA-CCCTCTG AAC-CCTCTG AAC-CCTCTG AAC-CCTCTG	GGATTCTTTC GGATTCTTTC GGATTCTTCC GGATTCTTCC GGATTCTTCC GGATTCTTCC GGATTCTTCC GGATTCTTCC GGATTCTTCC GGATTCTTCC GGATTCTTCC	CC-GA-CCAC CC-GA-CCAC CC-GA-TCAC C-AGA-CCAT C-AGA-CCAT CC-GA-TCAT CC-GG-TCAC CC-GA-TCAT CC-GA-TCAT CC-GA-TCAT CC-GA-TCAT	CAGTTGGATC CAGTTGGATC CAGTTGGATC CAGTTGGATC CAGTTGGATC CAGTTGGACC CAGTTGGACC CAGTTGGACC CAGTTGGACC CAGTTGGACC CAGTTGGACC	CAGCC-TTCA CAGC-ATTCA CAGC-ATTCA CGCT-ATTCA CGCT-ATTCA CTGC-ATTCA CGGC-ATTCG CTGC-ATTCG CTGC-ATTCG CTGC-ATTCG CTGC-ATTCG	-GAGCAAACA -GAGCAAACA -GAGCAAATA -GAGCAAATT -GAGCAAATT A-AGCCAACT -GAGCCAATT -GAGCCAATT -GAGCCAACT -GAGCCAACT -GAGCCAACT -GAGCCAACT
litHBVDayw litHBVEayw litHBVGadw litHBVFadw litHBVHadw litHBVBadw litHBVCadr litHBVAadw litHBVAaay litHBVAaay litHBVAcay 01.HBVAadw2	AA-TCCTCTG AA-TCCTCTG AA-TCCTCTG AA-TCCTCTG AA-TCCCTCTG AA-TCCCCTG AA-TCCCCTG AA-CCCTCTG AAC-CCTCTG AAC-CCTCTG AAC-CCTCTG AAC-CCTCTG	GGATTCTTTC GGATTCTTTC GGATTCTTTC GGATTCTTCC GGATTCTTCC GGATTCTTCC GGATTCTTTC GGATTCTTTC GGATTCTTTC GGATTCTTTC GGATTCTTTC GGATTCTTTC	CC-GA-CCAC CC-GA-CCAC CC-GA-TCAC C-AGA-CCAT C-AGA-CCAT CC-GG-TCAT CC-GG-TCAT CC-GA-TCAT CC-GA-TCAT CC-GA-TCAT CC-GA-CAT	CAGTTGGATC CAGTTGGATC CAGTTGGACC CAGTTGGACC CAGTTGGACC CAGTTGGACC CAGTTGGACC CAGTTGGACC CAGTTGGACC CAGTTGGACC CAGTTGGACC CAGTTGGACC	CAGCC-TTCA CAGC-ATTCA CAGC-ATTCA CAGC-ATTCA CGCT-ATTCA CTGC-ATTCA CGGC-ATTCG CTGC-ATTCG CTGC-ATTCG CTGC-ATTCG CTGC-ATTCG CTGC-ATTCG	-GAGCAAACA -GAGCAAACA -GAGCAAATA -GAGCAAATT -GAGCAAATT -GAGCCAACT -GAGCCAACT -GAGCCAACT -GAGCCAACT -GAGCCAACT -GAGCCAACT -GAGCCAACT -GAGCCAACT
litHBVDayw litHBVEayw litHBVGadw litHBVFadw litHBVHadw litHBVBadw litHBVCadr litHBVAadw litHBVAaay litHBVAaay litHBVAcay 01.HBVAdw2 04.HBVAdw2	AA-TCCTCTG AA-TCCTCTG AA-TCCTCTG AA-TCCTCTG AA-TCCCTCTG AA-TCCCCTG AA-TCCCCTG AA-CCCTCTG AAC-CCTCTG AAC-CCTCTG AAC-CCTCTG AAC-CCTCTG AAC-CCTCTG	GGATTCTTTC GGATTCTTTC GGATTCTTTC GGATTCTTCC GGATTCTTCC GGATTCTTCC GGATTCTTTC GGATTCTTTC GGATTCTTTC GGATTCTTTC GGATTCTTTC GGATTCTTTC	CC-GA-CCAC CC-GA-CCAC CC-GA-TCAC C-AGA-CCAT C-AGA-CCAT CC-GG-TCAT CC-GG-TCAT CC-GA-TCAT CC-GA-TCAT CC-GA-TCAT CC-GA-TCAT CC-GA-TCAT	CAGTTGGATC CAGTTGGATC CAGTTGGATC CAGTTGGACC CAGTTGGACC CAGTTGGACC CAGTTGGACC CAGTTGGACC CAGTTGGACC CAGTTGGACC CAGTTGGACC CAGTTGGACC	CAGCC-TTCA CAGC-ATTCA CAGC-ATTCA CAGC-ATTCA CGCT-ATTCA CGCC-ATTCA CGGC-ATTCG CTGC-ATTCG CTGC-ATTCG CTGC-ATTCG CTGC-ATTCG CTGC-ATTCG CTGC-ATTCG CTGC-ATTCG	-GAGCAAACA -GAGCAAACA -GAGCAAATA -GAGCAAATT -GAGCAAATT -GAGCCAATT -GAGCCAATT -GAGCCAATT -GAGCCAATT -GAGCCAATT -GAGCCAATT -GAGCCAATT -GAGCCAATT -GAGCCAATT -GAGCCAATT -GAGCCAATT
litHBVDayw litHBVEayw litHBVGadw litHBVFadw litHBVFadw litHBVHadw litHBVCadr litHBVAadw litHBVAaay litHBVAaay litHBVAcay 01.HBVadw2 04.HBVagw1 19.HBVadw2	AA-TCCTCTG AA-TCCTCTG AA-TCCTCTG AA-TCCTCTG AA-TCCCTCTG AA-TCCCCTG AA-TCCCTCTG AA-CCCTCTG AAC-CCTCTG AAC-CCTCTG AAC-CCTCTG AAC-CCTCTG AAC-CCTCTG AAC-CCTCTG AAC-CCTCTG	GGATTCTTTC GGATTCTTTC GGATTCTTTC GGATTCTTC GGATTCTTC GGATTCTTC GGATTCTTC GGATTCTTC GGATTCTTC GGATTCTTC GGATTCTTC GGATTCTTC GGATTCTTC	CC-GA-CCAC CC-GA-CCAC CC-GA-TCAC C-AGA-CCAT C-AGA-CCAT CC-GG-TCAT CC-GG-TCAT CC-GA-TCAT CC-GA-TCAT CC-GA-TCAT CC-GA-TCAT CC-GA-TCAT CC-GA-TCAT	CAGTTGGATC CAGTTGGATC CAGTTGGATC CAGTTGGACC CAGTTGGACC CAGTTGGACC CAGTTGGACC CAGTTGGACC CAGTTGGACC CAGTTGGACC CAGTTGGACC CAGTTGGACC CAGTTGGACC	CAGCC-TTCA CAGC-ATTCA CAGC-ATTCA CAGC-ATTCA CGCT-ATTCA CGCC-ATTCA CGGC-ATTCG CTGC-ATTCG CTGC-ATTCG CTGC-ATTCG CTGC-ATTCG CTGC-ATTCG CTGC-ATTCG CTGC-ATTCG CTGC-ATTCG	-GAGCAAACA -GAGCAAACA -GAGCAAACA -GAGCAAATT -GAGCAAATT -GAGCCAATT -GAGCCAATT -GAGCCAATT -GAGCCAATT -GAGCCAATT -GAGCCAATT -GAGCCAATT -GAGCCAATT -GAGCCAATT -GAGCCAATT -GAGCCAATT
litHBVDayw litHBVEayw litHBVGadw litHBVFadw litHBVHadw litHBVHadw litHBVAadw litHBVAadw litHBVAaay litHBVAaay litHBVAcay 01.HBVAdw2 04.HBVadw2 20.HBVAdw2 20.HBVAdw2	AA-TCCTCTG AA-TCCTCTG AA-TCCTCTG AA-TCCTCTG AA-TCCCTCTG AA-TCCCCTG AA-TCCCTCTG AA-TCCTCTG AA-CCCTCTG AAC-CCTCTG AAC-CCTCTG AAC-CCTCTG AAC-CCTCTG AAC-CCTCTG AAC-CCTCTG AAC-CCTCTG	GGATTCTTTC GGATTCTTTC GGATTCTTTC GGATTCTTCC GGATTCTTCC GGATTCTTCC GGATTCTTTC GGATTCTTTC GGATTCTTTC GGATTCTTTC GGATTCTTTC GGATTCTTTC GGATTCTTTC GGATTCTTTC GGATTCTTTC	CC-GA-CCAC CC-GA-CCAC CC-GA-TCAC C-AGA-CCAT C-AGA-CCAT C-GG-TCAT CC-GG-TCAT CC-GA-TCAT CC-GA-TCAT CC-GA-TCAT CC-GA-TCAT CC-GA-TCAT CC-GA-TCAT CC-GA-TCAT	CAGTTGGATC CAGTTGGATC CAGTTGGATC CAGTTGGATC CAGTTGGATC CAGTTGGACC CAGTTGGACC CAGTTGGACC CAGTTGGACC CAGTTGGACC CAGTTGGACC CAGTTGGACC CAGTTGGACC CAGTTGGACC CAGTTGGACC	CAGCC-TTCA CAGC-ATTCA CAGC-ATTCA CAGC-ATTCA CGCT-ATTCA CGCC-ATTCA CGGC-ATTCG CTGC-ATTCG CTGC-ATTCG CTGC-ATTCG CTGC-ATTCG CTGC-ATTCG CTGC-ATTCG CTGC-ATTCG CTGC-ATTCG CTGC-ATTCG	-GAGCAAACA -GAGCAAACA -GAGCAAACA -GAGCAAATT -GAGCAAATT -GAGCCAATT -GAGCCAATT -GAGCCAACT -GAGCCAACT -GAGCCAACT -GAGCCAACT -GAGCCAACT -GAGCCAATT -GAGCCAATT GGAGCCAATT GGAGCCAATT
litHBVDayw litHBVEayw litHBVGadw litHBVFadw litHBVFadw litHBVHadw litHBVAadw litHBVAadw litHBVAaay litHBVAaay litHBVAcay 01.HBVAdw2 20.HBVadw2 21.HBVadw2	AA-TCCTCTG AA-TCCTCTG AA-TCCTCTG AA-TCCTCTG AA-TCCCTCTG AA-TCCCCTG AA-TCCCTCTG AA-TCCTCTG AA-CCCTCTG AAC-CCTCTG AAC-CCTCTG AAC-CCTCTG AAC-CCTCTG AAC-CCTCTG AAC-CCTCTG AAC-CCTCTG AAC-CCTCTG AAC-CCTCTG AAC-CCTCTG AAC-CCTCTG AAC-CCTCTG	GGATTCTTTC GGATTCTTTC GGATTCTTTC GGATTCTTTC GGATTCTTTC GGATTCTTTC GGATTCTTTC GGATTCTTTC GGATTCTTTC GGATTCTTTC GGATTCTTTC GGATTCTTTC GGATTCTTTC GGATTCTTTC GGATTCTTTC	CC-GA-CCAC CC-GA-CCAC CC-GA-TCAC C-AGA-CCAT C-AGA-CCAT CC-GG-TCAT CC-GG-TCAT CC-GA-TCAT CC-GA-TCAT CC-GA-TCAT CC-GA-TCAT CC-GA-TCAT CC-GA-TCAT CC-GA-TCAT CC-GA-TCAT CC-GA-TCAT	CAGTTGGATC CAGTTGGATC CAGTTGGATC CAGTTGGACC CAGTTGGATC CAGTTGGACC CAGTTGGACC CAGTTGGACC CAGTTGGACC CAGTTGGACC CAGTTGGACC CAGTTGGACC CAGTTGGACC CAGTTGGACC CAGTTGGACC CAGTTGGACC CAGTTGGACC	CAGCC-TTCA CAGC-ATTCA CAGC-ATTCA CAGC-ATTCA CGCT-ATTCA CGCC-ATTCA CGCC-ATTCG CTGC-ATTCG CTGC-ATTCG CTGC-ATTCG CTGC-ATTCG CTGC-ATTCG CTGC-ATTCG CTGC-ATTCG CTGC-ATTCG CTGC-ATTCC CTGC-ATTCC CTGC-ATTCC	-GAGCAAACA -GAGCAAACA -GAGCAAACA -GAGCAAATT -GAGCAAATT -GAGCAAATT -GAGCCAATT -GAGCCAATT -GAGCCAATT -GAGCCAATT -GAGCCAATT -GAGCCAATT -GAGCCAATT -GAGCCAATT GGAGCCAATT GGAGCCAATT AGAGCAAATT
litHBVDayw litHBVEayw litHBVFadw litHBVFadw litHBVHadw litHBVAadw litHBVCadr litHBVAadw litHBVAadw litHBVAaay litHBVAcay 01.HBVAdw2 04.HBVagw1 19.HBVadw2 20.HBVadw2 21.HBVadw4 22.HBVagw3 23.HBVadw2	AA-TCCTCTG AA-TCCTCTG AA-TCCTCTG AA-TCCTCTG AA-TCCCTCTG AA-TCCCCTG AA-TCCTCTG AA-TCCTCTG AA-CCCTCTG AAC-CCTCTG AAC-CCTCTG AAC-CCTCTG AAC-CCTCTG AAC-CCTCTG AAC-CCTCTG AAC-CCTCTG AAC-CCTCTG AAC-CCTCTG AAC-CCTCTG AAC-CCTCTG AAC-CCTCTG AAC-CCTCTG AAC-CCTCTG AAC-CCTCTG AAC-CCTCTG	GGATTCTTTC GGATTCTTTC GGATTCTTTC GGATTCTTC GGATTCTTC GGATTCTTC GGATTCTTC GGATTCTTC GGATTCTTC GGATTCTTC GGATTCTTC GGATTCTTC GGATTCTTC GGATTCTTC GGATTCTTC GGATTCTTC CGATTCTTC	CC-GA-CCAC CC-GA-CCAC CC-GA-TCAC C-AGA-CCAT C-AGA-CCAT C-GG-TCAT CC-GG-TCAT CC-GA-TCAT CC-GA-TCAT CC-GA-TCAT CC-GA-TCAT CC-GA-TCAT CC-GA-TCAT CC-GA-TCAT CC-GA-TCAT CC-GA-TCAT CC-GA-TCAT CC-GA-TCAT	CAGTTGGATC CAGTTGGATC CAGTTGGATC CAGTTGGATC CAGTTGGATC CAGTTGGATC CAGTTGGACC CAGTTGGACC CAGTTGGACC CAGTTGGACC CAGTTGGACC CAGTTGGACC CAGTTGGACC CAGTTGGATC CAGTTGGATC CAGTTGGATC CAGTTGGATC	CAGCC-TTCA CAGC-ATTCA CAGC-ATTCA CAGC-ATTCA CGCT-ATTCA CGCC-ATTCA CGCC-ATTCG CTGC-ATTCG CTGC-ATTCG CTGC-ATTCG CTGC-ATTCG CTGC-ATTCG CTGC-ATTCG CTGC-ATTCC CTGC-ATTCC CTGC-ATTC- CTGCCATTC- CTGCCATTC-	-GAGCAAACA -GAGCAAACA -GAGCAAACA -GAGCAAATT -GAGCAAATT -GAGCCAATT -GAGCCAATT -GAGCCAATT -GAGCCAATT -GAGCCAATT -GAGCCAATT -GAGCCAATT -GAGCCAATT GGAGCCAATT GGAGCCAATT AGAGCAAATT AGAGCAAATT
litHBVDayw litHBVEayw litHBVFadw litHBVFadw litHBVFadw litHBVAadw litHBVCadr litHBVAadw litHBVAadw litHBVAaay litHBVAcay 01.HBVAaw2 04.HBVAaw2 20.HBVAdw2 21.HBVAdw4 22.HBVAaw3 23.HBVAaw2	AA-TCCTCTG AA-TCCTCTG AA-TCCTCTG AA-TCCTCTG AA-TCCCTCTG AA-TCCCCTG AA-TCCCTCTG AA-CCCTCTG AAC-CCTCTG AAC-CCTCTG AAC-CCTCTG AAC-CCTCTG AAC-CCTCTG AAC-CCTCTG AAC-CCTCTG AAC-CCTCTG AAC-CCTCTG AAC-CCTCTG AAC-CCTCTG AAC-CCTCTG AAC-CCTCTG AACCCCTCTG AACCCCTCTG AACCCCTCTG AACCCCTCTG	GGATTCTTTC GGATTCTTTC GGATTCTTTC GGATTCTTTC GGATTCTTTC GGATTCTTTC GGATTCTTTC GGATTCTTTC GGATTCTTTC GGATTCTTTC GGATTCTTTC GGATTCTTTC GGATTCTTTC GGATTCTTTC GGATTCTTTC GGATTCTTTC GGATTCTTTC	CC-GA-CCAC CC-GA-CCAC CC-GA-TCAC C-AGA-CCAT C-AGA-CCAT C-GG-TCAT CC-GG-TCAT CC-GA-TCAT CC-GA-TCAT CC-GA-TCAT CC-GA-TCAT CC-GA-TCAT CC-GA-TCAT CC-GA-TCAT CC-GA-TCAT CC-GA-TCAT CC-GA-CCAT CC-GA-CCAT CC-GA-CCAT CC-GA-CCAT	CAGTTGGATC CAGTTGGATC CAGTTGGATC CAGTTGGATC CAGTTGGATC CAGTTGGACC CAGTTGGACC CAGTTGGACC CAGTTGGACC CAGTTGGACC CAGTTGGACC CAGTTGGACC CAGTTGGATC CAGTTGGATC CAGTTGGATC CAGTTGGACC	CAGCC-TTCA CAGC-ATTCA CAGC-ATTCA CAGC-ATTCA CGCT-ATTCA CGCT-ATTCA CGCC-ATTCG CTGC-ATTCG CTGC-ATTCG CTGC-ATTCG CTGC-ATTCG CTGC-ATTCG CTGC-ATTCC CTGC-ATTC- CTGCCATTC- CTGCCATTC- CTGCCATTC- CTGCCATTCC	-GAGCAAACA -GAGCAAACA -GAGCAAACA -GAGCAAATA -GAGCAAATT -GAGCAAATT -GAGCCAATT -GAGCCAATT -GAGCCAATT -GAGCCAATT -GAGCCAATT -GAGCCAATT -GAGCCAATT GGAGCCAATT GGAGCCAATT AGAGCAAATT AGAGCAAATT AGAGCAAATT GGAGCCAATT -GAGCCAATT
litHBVDayw litHBVEayw litHBVFadw litHBVFadw litHBVFadw litHBVAadw litHBVCadr litHBVAadw litHBVAadw litHBVAaay litHBVAaay litHBVAcay 01.HBVAaw2 04.HBVayw1 19.HBVadw2 20.HBVadw2 21.HBVadw2 23.HBVadw2 38.HBVagw3 71 HBVadw2	AA-TCCTCTG AA-TCCTCTG AA-TCCTCTG AA-TCCTCTG AA-TCCCTCTG AA-TCCCCTG AA-TCCCTCTG AA-CCCTCTG AAC-CCTCTG	GGATTCTTTC GGATTCTTTC GGATTCTTTC GGATTCTTTC GGATTCTTTC GGATTCTTTC GGATTCTTTC GGATTCTTTC GGATTCTTTC GGATTCTTTC GGATTCTTTC GGATTCTTTC GGATTCTTTC GGATTCTTTC GGATTCTTTC GGATTCTTTC GGATTCTTTC GGATTCTTTC GGATTCTTTC	CC-GA-CCAC CC-GA-CCAC CC-GA-TCAC C-AGA-CCAT C-AGA-CCAT C-AGA-CCAT CC-GA-TCAT CC-GA-TCAT CC-GA-TCAT CC-GA-TCAT CC-GA-TCAT CC-GA-TCAT CC-GA-TCAT CC-GA-TCAT CC-GA-TCAT CC-GA-CCAT CC-GA-CCAT CC-GA-CCAT CC-GA-CCAT CC-GA-TCAT CC-GA-TCAT	CAGTTGGATC CAGTTGGATC CAGTTGGATC CAGTTGGATC CAGTTGGATC CAGTTGGACC CAGTTGGACC CAGTTGGACC CAGTTGGACC CAGTTGGACC CAGTTGGACC CAGTTGGACC CAGTTGGATC CAGTTGGATC CAGTTGGATC CAGTTGGACC CAGTTGGACC CAGTTGGACC CAGTTGGACC CAGTTGGACC	CAGCC-TTCA CAGC-ATTCA CAGC-ATTCA CAGC-ATTCA CGCT-ATTCA CGCT-ATTCA CGCC-ATTCG CTGC-ATTCG CTGC-ATTCG CTGC-ATTCG CTGC-ATTCG CTGC-ATTCG CTGC-ATTCC CTGC-ATTC- CTGCCATTC- CTGCCATTC- CTGCACTCT CTGCACTCC	
litHBVDayw litHBVEayw litHBVFadw litHBVFadw litHBVFadw litHBVAadw litHBVAadw litHBVAadw litHBVAadw litHBVAaay litHBVAcay 01.HBVAadw2 04.HBVayw1 19.HBVadw2 20.HBVadw4 22.HBVagw3 23.HBVadw2 38.HBVagw3 71.HBVadw2	AA-TCCTCTG AA-TCCTCTG AA-TCCTCTG AA-TCCTCTG AA-TCCCTCTG AA-TCCCCTG AA-TCCCTCTG AA-TCCCTCTG AAC-CCTCTG	GGATTCTTTC GGATTCTTTC	CC-GA-CCAC CC-GA-CCAC CC-GA-TCAC C-AGA-CCAT C-AGA-CCAT C-AGA-CCAT CC-GA-TCAT CC-GA-TCAT CC-GA-TCAT CC-GA-TCAT CC-GA-TCAT CC-GA-TCAT CC-GA-TCAT CC-GA-TCAT CC-GA-CCAT CC-GA-CCAT CC-GA-CCAT CC-GA-CCAT CC-GA-CCAT CC-GA-TCAT CC-GA-TCAT CC-GA-TCAT CC-GA-TCAT	CAGTTGGATC CAGTTGGATC CAGTTGGATC CAGTTGGATC CAGTTGGATC CAGTTGGATC CAGTTGGACC CAGTTGGACC CAGTTGGACC CAGTTGGACC CAGTTGGACC CAGTTGGATC CAGTTGGATC CAGTTGGATC CAGTTGGATC CAGTTGGATC CAGTTGGATC CAGTTGGATC CAGTTGGATC CAGTTGGATC CAGTTGGATC CAGTTGGATC	CAGCC-TTCA CAGC-ATTCA CAGC-ATTCA CAGC-ATTCA CGCT-ATTCA CGCT-ATTCA CGCC-ATTCG CTGC-ATTCG CTGC-ATTCG CTGC-ATTCG CTGC-ATTCG CTGC-ATTCG CTGC-ATTCC- CTGCC-ATTC- CTGCC-ATTC- CTGCC-CTTC- CTGCACTTCT- CTGCACTTCT- CTGCC-ATTC- CTGCC-ATTC- CTGCC-ATTC-	-GAGCAAACA -GAGCAAACA -GAGCAAACA -GAGCAAATA -GAGCAAATT -GAGCCAATT -GAGCCAATT -GAGCCAATT -GAGCCAATT -GAGCCAATT -GAGCCAATT -GAGCCAATT GGAGCCAATT GGAGCCAATT GGAGCCAATT GGAGCCAATT GGAGCCAATT GGAGCCAATT GGAGCCAATT GGAGCCAATT
litHBVDayw litHBVEayw litHBVFadw litHBVFadw litHBVFadw litHBVAdw litHBVAadw litHBVAadw litHBVAadw litHBVAaay litHBVAcay 01.HBVAdw2 04.HBVayw1 19.HBVadw2 20.HBVadw2 21.HBVadw2 38.HBVadw2 38.HBVadw2 72.HBVayw1 80.HBVadw2	AA-TCCTCTG AA-TCCTCTG AA-TCCTCTG AA-TCCTCTG AA-TCCCTCTG AA-TCCCCTG AA-TCCCTCTG AA-TCCTCTG AA-CCCTCTG AAC-CCTCTG	GGATTCTTTC GGATTCTTTC	CC-GA-CCAC CC-GA-CCAC CC-GA-TCAC C-AGA-CCAT C-AGA-CCAT C-AGA-CCAT CC-GA-TCAT CC-GA-TCAT CC-GA-TCAT CC-GA-TCAT CC-GA-TCAT CC-GA-TCAT CC-GA-TCAT CC-GA-TCAT CC-GA-CCAT CC-GA-CCAT CC-GA-CCAT CC-GA-TCAT CC-GA-TCAT CC-GA-TCAT CC-GA-TCAT CC-GA-TCAT CC-GA-TCAT	CAGTTGGATC CAGTTGGATC CAGTTGGATC CAGTTGGATC CAGTTGGATC CAGTTGGACC CAGTTGGACC CAGTTGGACC CAGTTGGACC CAGTTGGACC CAGTTGGACC CAGTTGGATC CAGTTGGATC CAGTTGGACC CAGTTGGACC CAGTTGGACC CAGTTGGACC CAGTTGGACC CAGTTGGACC CAGTTGGACC CAGTTGGACC CAGTTGGACC CAGTTGGACC CAGTTGGACC CAGTTGGACC CAGTTGGACC CAGTTGGACC	CAGCC-TTCA CAGC-ATTCA CAGC-ATTCA CAGC-ATTCA CGCT-ATTCA CGCT-ATTCA CGCC-ATTCG CTGC-ATTCG CTGC-ATTCG CTGC-ATTCG CTGC-ATTCG CTGC-ATTCG CTGC-ATTCC- CTGCCATTC- CTGCACTTCT CTGCACTTCT CTGCACTCC- CTGC-ATTC- CTGC-ATTC- CTGC-ATTC- CTGC-ATTC- CTGC-ATTC- CTGC-ATTC-	-GAGCAAACA -GAGCAAACA -GAGCAAACA -GAGCAAATA -GAGCAAATT -GAGCCAATT -GAGCCAATT -GAGCCAATT -GAGCCAATT -GAGCCAATT -GAGCCAATT -GAGCCAATT GGAGCCAATT GGAGCCAATT GGAGCCAATT GGAGCCAATT GGAGCCAATT GGAGCCAATT GGAGCCAATT GGAGCCAATT
litHBVDayw litHBVEayw litHBVFadw litHBVFadw litHBVFadw litHBVAdw litHBVAadw litHBVAadw litHBVAaay litHBVAaay litHBVAcay 04.HBVAaw2 04.HBVAdw2 20.HBVAdw2 21.HBVAdw2 23.HBVAdw2 38.HBVAgw3 71.HBVAdw2 72.HBVAdw2 80.HBVAdw2	AA-TCCTCTG AA-TCCTCTG AA-TCCTCTG AA-TCCTCTG AA-TCCTCTG AA-TCCTCTG AA-TCCTCTG AA-TCCTCTG AA-CCCTCTG AAC-CCTCTG	GGATTCTTTC GGATTCTTTC	CC-GA-CCAC CC-GA-CCAC CC-GA-TCAC C-AGA-CCAT C-AGA-CCAT C-AGA-CCAT CC-GA-TCAT CC-GA-TCAT CC-GA-TCAT CC-GA-TCAT CC-GA-TCAT CC-GA-TCAT CC-GA-TCAT CC-GA-TCAT CC-GA-CCAT CC-GA-CCAT CC-GA-CCAT CC-GA-TCAT CC-GA-TCAT CC-GA-TCAT CC-GA-TCAT CC-GA-TCAT CC-GA-TCAT CC-GA-TCAT CC-GA-TCAT CC-GA-TCAT CC-GA-TCAT	CAGTTGGATC CAGTTGGATC CAGTTGGATC CAGTTGGATC CAGTTGGATC CAGTTGGATC CAGTTGGACC CAGTTGGACC CAGTTGGACC CAGTTGGACC CAGTTGGACC CAGTTGGATC CAGTTGGATC CAGTTGGATC CAGTTGGATC CAGTTGGATC CAGTTGGATC CAGTTGGATC CAGTTGGATC CAGTTGGATC CAGTTGGATC	CAGCC-TTCA CAGC-ATTCA CAGC-ATTCA CAGC-ATTCA CGCT-ATTCA CGCT-ATTCA CGCC-ATTCG CTGC-ATTCG CTGC-ATTCG CTGC-ATTCG CTGC-ATTCG CTGC-ATTCG CTGC-ATTC- CTGCC-ATTC- CTGCACTTCT CTGCA-TTC- CTGCA-TTC- CTGC-ATTC- CTGC-ATTC- CTGC-ATTC- CTGC-ATTC- CTGC-ATTC- CTGC-ATTC- CTGC-ATTC- CTGC-ATTC-	-GAGCAAACA -GAGCAAACA -GAGCAAACA -GAGCAAATA -GAGCAAATT -GAGCCAATT -GAGCCAATT -GAGCCAATT -GAGCCAATT -GAGCCAATT -GAGCCAATT -GAGCCAATT GGAGCCAATT GGAGCCAATT GGAGCCAATT GGAGCCAATT GGAGCCAATT GGAGCCAATT GGAGCCAATT GGAGCCAATT

Figura 16 - Características da seqüência nucleotídica da FLA Pre S/S de VHB. Os códons em vermelho na região S representam o determinante "a" e subdeterminante "d", "y" e "w".

Simbologia: 🚃	Região Pre-S1;	Região Pr	re-S2; 📥	Região	S; 88 8	termino	da
região.							

	 130) 140	···· ····) 150	···· ···) 160	···· ···	···· ···) 180
		3.C3.000CCC3.C		A CA A C CA C C C		
litHBVDayw	CCACAAATCC	AGATTGGGAC		ACAAGGACCC	CTGGCCAG-A	
lituBVCadw	CCAGAAAICC	AGATIGGGAC	TTCAATCCCA	ADAAGACCA	TTCCCCAG-A	CCCCAA-CAA
litHBVFadw	CCACCACTCC	CGACTGGGAC	TTCAACACAA	ACAAGGACCC	TTGGCCAG A	GGCCAA CAA
litHBVHadw	CCAGCAGTCC	CGATTGGGAC	TTCAACACAA	ACAAGGACAA	TTGGCCAAT-	GGCAAA-CAA
litHBVBadw	CAGAAAATCC	AGATTGGGAC	CTCAACCCAC	ACAAGGACAA	CTGGCCGG-A	CGCCCA-CAA
litHBVCadr	CAAACAATCC	AGATTGGGAC	TTCAACCCCA	ACAAGGATCA	ATGGCCAGC-	GGCAAA-CCA
litHBVAadw	CAAACAATCC	AGATTGGGAC	TTCAACCCCA	TCAAGGACCA	CTGGCCA-CA	AGCCAA-CCA
litHBVAead	CAAACAATCC	AGATTGGGAC	TTCAACCCCA	TCAAGGACCA	CTGGCCAGC-	AGCCAA-CCA
litHBVAaay	CAAACAATCC	AGATTGGGAC	TTCAACCCCA	TCAAGGACCA	CTGGCCA-CA	AGCCAAT-CA
litHBVAcay	CAAACAATCC	AGATTGGGAC	TTCAACCCCA	TCAAGGACCA	CTGGCCAA-A	AGCCAA-TCA
01.HBVadw2	CAAACAATCC	AGATTGGGAC	TTCAACCCCA	TCAAGGACCA	CTGGCCA-CA	AGCCAACTCA
04.HBVayw1	CAAACAATCC	AGATTGGGAC	TTCAACCCCA	TCAAGGACCA	CTGGCCA-CA	AGCCAA-TCA
19.HBVadw2	CAAACAATCC	AGATTGGGAC	TTCAACCCCA	TCAAGGACCA	CTGGCCA-CA	AGCCAA-CCA
20.HBVadw2	CAAACAATCC	AGATTGGGAC	TTCAACCCCA	TCAAGGACCA	CTGGCCA-CA	AGCCAA-TCA
21.HBVadw4	CAAACAATCC	AGATTGGGAC	TTCAACACAA	ACAAGGACCA	CTGGCCAAT-	GGCAAA-CAA
22.HBVayw3	CAAACAATCC	AGATTGGGAC	TTCAACCCCA	ACAAGGACCA	CTGGCCA-GA	CGCCAA-CAA
23.HBVadw2	CAAACAATCC	AGATTGGGAC	TTCAACCCCA	TCAAGGACCA	CTGGCCA-CA	AGCCGA-TCA
38.HBVayw3	CAAACAATCC	AGATTGGGAC	TTCAACCCCA	TCAAGGACCA	CTGGCCA-CA	AGCCAA-CCA
71.HBVadw2	CAAACAATCC	AGATTGGGAC	TTCAACCCCA	TCAAGGACCA	CTGGCCA-CA	AGCCAA-CCA
72.HBVayw1	CAAACAATCC	AGATTGGGAC	TTCAACCCCA	TCAAGGACCA	CTGGCCA-CA	AGCCCA-TCA
80.HBVadw2	CAAAAAATCC	AGAATGGGAA	TTCAACCCCA	TCAAGGACCA	CTGGCCAA	AGCCAA-CCA
110.HBVadw	CCAACAATCC	AGATTGGGAC	TTCAACCCCA	ACAAAGACCG	CTGGCCA-CA	AGCCAA-CCA
	 190	200 200	···· ····) 21() 22(···· ····) 23(···· ···· 240
litHBVDayw	GGTAGGAGCG	GGAG-CATTC	GGGCTGGGGT	TCACCCCACC	GCACGGAGGC	CTTT-TGGGG
litHBVDayw litHBVEayw	GGTAGGAGCG GGTAGGAGTG	GGAG-CATTC GGAG-CATTC	GGGCTGGGGT GGGCCTGGGT	TCACCCCACC TCACTCCCCC	GCACGGAGGC ACACGGAGGC	CTTT-TGGGG CTTT-TGGGG
litHBVDayw litHBVEayw litHBVGadw	GGTAGGAGCG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTT	GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CCTAT	GGGCTGGGGT GGGCCTGGGT GGACCCGGGT	TCACCCCACC TCACTCCCCC TCACCCCTCC	GCACGGAGGC ACACGGAGGC ACACGGAGGC	CTTT-TGGGG CTTT-TGGGG CTTT-TGGGG
litHBVDayw litHBVEayw litHBVGadw litHBVFadw	GGTAGGAGCG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTT GGTAGGAGTG	GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CCTAT GGAGG-CTAC	GGGCTGGGGT GGGCCTGGGT GGACCCGGGT GGTCCAGGGT	TCACCCCACC TCACTCCCCC TCACCCCTCC TCACACCCCC	GCACGGAGGC ACACGGAGGC ACACGGAGGC ACACGGTGGC	CTTT-TGGGG CTTT-TGGGG CTTT-TGGGG CTGC-TGGGG
litHBVDayw litHBVEayw litHBVGadw litHBVFadw litHBVHadw litHBVBadw	GGTAGGAGCG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTT GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG	GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CCTAT GGAGG-CTAC GGAGG-CTTT GGAG-CATTC	GGGCTGGGGT GGGCCTGGGT GGACCCGGGT GGTCCAGGGT GGTCCAGGGT	TCACCCCACC TCACTCCCCC TCACCCCTCC TCACACCCCC TCACACCCCC TCACCCCCC	GCACGGAGGC ACACGGAGGC ACACGGAGGC ACACGGTGGC ACACGGTGGC CCATGGCGCA	CTTT-TGGGG CTTT-TGGGG CTTT-TGGGG CTGC-TGGGG CTTC-TGGGG CTCC-TGGGG
litHBVDayw litHBVEayw litHBVGadw litHBVFadw litHBVHadw litHBVBadw litHBVCadr	GGTAGGAGCG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTT GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTGGGAGTG	GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CCTAT GGAGG-CTAC GGAG-CATTC GGAG-CATTC	GGGCTGGGGT GGGCCTGGGT GGACCCGGGT GGTCCAGGGT GGGCCAGGGT GGGCCAGGGT	TCACCCCACC TCACTCCCCC TCACCCCTCC TCACACCCCC TCACACCCCC TCACCCCTCC	GCACGGGAGGC ACACGGAGGC ACACGGAGGC ACACGGTGGC ACACGGTGGC CCATGGGGGA ACACGGCAAT	CTTT-TGGGG CTTT-TGGGG CTTT-TGGGG CTGC-TGGGG CTGC-TGGGG CTGT-TGGGG CTTT-TGGGG
litHBVDayw litHBVEayw litHBVGadw litHBVFadw litHBVHadw litHBVBadw litHBVCadr litHBVAdw	GGTAGGAGCG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTT GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG	GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CCTAT GGAGG-CTAC GGAG-CATTC GGAT-CCTTC GGAG-CATTT	GGGCTGGGGT GGGCCTGGGT GGACCCGGGT GGTCCAGGGT GGCCAGGGT GGGCCAGGGT GGGCCAGGGT	TCACCCCACC TCACTCCCCC TCACCCCTCC TCACACCCCC TCACACCCCC TCACCCCCC TCACTCCACC TCACTCCACC	GCACGGAGGC ACACGGAGGC ACACGGAGGC ACACGGTGGC ACACGGTGGC CCATGGGGGA ACACGGCAAT ACACGGAGT	CTTT-TGGGG CTTT-TGGGG CTTT-TGGGG CTGC-TGGGG CTGC-TGGGG CTGT-TGGGG CTTT-TGGGG GTTT-TGGGG
litHBVDayw litHBVEayw litHBVGadw litHBVFadw litHBVHadw litHBVBadw litHBVCadr litHBVAadw litHBVAadw	GGTAGGAGCG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTT GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG	GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CCTAT GGAGG-CTAC GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CATTT GGAG-CATTC	GGGCTGGGGT GGGCCTGGGT GGACCCGGGT GGTCCAGGGT GGTCCAGGGT GGGCCAGGGT GGGCCAGGGT GGGCCAGGGT	TCACCCCACC TCACTCCCCC TCACCCCCCC TCACACCCCC TCACACCCCCC TCACCCCCCC TCACTCCACC TCACTCCCCC TCACTCCCCC TCACCCCCCC	GCACGGAGGC ACACGGAGGC ACACGGAGGC ACACGGTGGC ACACGGTGGC CCATGGGGGA ACACGGCAAT ACACGGAGT ACACGGCGGT	CTTT-TGGGG CTTT-TGGGG CTTT-TGGGG CTGC-TGGGG CTGC-TGGGG CTGT-TGGGG CTTT-TGGGG GTTT-TGGGG ATT-TTGGGG
litHBVDayw litHBVEayw litHBVGadw litHBVFadw litHBVHadw litHBVBadw litHBVCadr litHBVAadw litHBVAadw litHBVAaay	GGTAGGAGCG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTGGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG	GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CTAT GGAGG-CTAC GGAG-CATTC GGAT-CCTTC GGAG-CATTT GGAG-CATTC GGAG-CATTC	GGGCTGGGGT GGGCCTGGGT GGACCCGGGT GGTCCAGGGT GGTCCAGGGT GGGCCAGGGT GGGCCAGGGT GGGCCAGGGT GGGCCAGGGT	TCACCCCACC TCACTCCCCC TCACACCCCC TCACACCCCC TCACCCCCCC TCACTCCACC TCACTCCACC TCACTCCCCC TCACTCCCCC TCACTCCCCC	GCACGGAGGC ACACGGAGGC ACACGGAGGC ACACGGTGGC CCATGGGGGA ACACGGCAAT ACACGGAGGT ACACGGCGGT ACACGGCGGT	CTTT-TGGGG CTTT-TGGGG CTTC-TGGGG CTGC-TGGGG CTTC-TGGGG CTTT-TGGGG GTTT-TGGGG ATT-TTGGGG GTT-TTGGGG
litHBVDayw litHBVEayw litHBVFadw litHBVFadw litHBVHadw litHBVBadw litHBVCadr litHBVAadw litHBVAadw litHBVAaay litHBVAaay	GGTAGGAGCG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG	GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CTAT GGAGG-CTAT GGAG-CATTC GGAT-CCTTC GGAG-CATTT GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CATTT	GGGCTGGGGT GGGCCTGGGT GGACCCGGGT GGTCCAGGGT GGTCCAGGGT GGGCCAGGGT GGGCCAGGGT GGGCCAGGGT GGGCCAGGGT GGACCAGGGT	TCACCCCACC TCACTCCCCC TCACACCCCC TCACACCCCC TCACACCCCC TCACTCCACC TCACTCCACC TCACTCCCCC TCACTCCCCC TCACTCCCCC TCACCCCCCC	GCACGGAGGC ACACGGAGGC ACACGGAGGC ACACGGTGGC CCATGGGGGA ACACGGCAAT ACACGGCAAT ACACGGAGGT ACACGGAGGT ACACGGAGGT	CTTT-TGGGG CTTT-TGGGG CTTC-TGGGG CTGC-TGGGG CTGC-TGGGG CTGT-TGGGG GTTT-TGGGG ATT-TTGGGG GTT-TTGGGG GTT-TTGGGG GTT-CTGGGG
litHBVDayw litHBVEayw litHBVFadw litHBVFadw litHBVHadw litHBVBadw litHBVCadr litHBVAadw litHBVAadw litHBVAead litHBVAeay litHBVAeay	GGTAGGAGCG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG	GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CTAT GGAGG-CTAT GGAG-CATTC GGAT-CCTTC GGAG-CATTT GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CATTT GGAG-CATTC	GGGCTGGGGT GGGCCTGGGT GGACCCGGGT GGTCCAGGGT GGTCCAGGGT GGGCCAGGGT GGGCCAGGGT GGGCCAGGGT GGGCCAGGGT GGACCAGGGT	TCACCCCACC TCACTCCCCC TCACACCCCC TCACACCCCC TCACACCCCC TCACTCCACC TCACTCCACC TCACTCCCCC TCACTCCCCC TCACTCCCCC TCACCCCCCC TCACTCCCCC	GCACGGAGGC ACACGGAGGC ACACGGAGGC ACACGGTGGC CCATGGGGGA ACACGGCAAT ACACGGCAAT ACACGGAGGT ACACGGAGGT ACACGGAGGT ACACGGAGGT	CTTT-TGGGG CTTT-TGGGG CTTT-TGGGG CTGC-TGGGG CTGC-TGGGG CTGT-TGGGG CTTT-TGGGG GTTT-TGGGG GTT-TTGGGG GTT-TTGGGG GTT-CTGGGG GTT-CTGGGG
litHBVDayw litHBVEayw litHBVFadw litHBVFadw litHBVHadw litHBVBadw litHBVCadr litHBVAadw litHBVAadw litHBVAead litHBVAeay litHBVAeay 01.HBVAdw2 04.HBVayw1	GGTAGGAGCG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG	GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CTAT GGAGG-CTAT GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CATTC	GGGCTGGGGT GGGCCTGGGT GGACCCGGGT GGTCCAGGGT GGGCCAGGGT GGGCCAGGGT GGGCCAGGGT GGGCCAGGGT GGACCAGGGT GGGCCAGGGT GGGCCAGGGT	TCACCCCACC TCACTCCCCC TCACACCCCC TCACACCCCC TCACACCCCC TCACTCCACC TCACTCCACC TCACTCCCCC TCACTCCCCC TCACTCCCCC TCACTCCCCC TCACTCCCCC TCACTCCCCC	GCACGGAGGC ACACGGAGGC ACACGGAGGC ACACGGTGGC CCATGGGGGA ACACGGCAAT ACACGGCAAT ACACGGAGGT ACACGGAGGT ACACGGAGGT ACACGGAGGT ACACGGAGGT	CTTT-TGGGG CTTT-TGGGG CTTT-TGGGG CTGC-TGGGG CTGC-TGGGG CTGT-TGGGG CTTT-TGGGG GTTT-TGGGG GTT-TTGGGG GTT-CTGGGG GTT-CTGGGG GTT-TTGGGG
litHBVDayw litHBVEayw litHBVFadw litHBVFadw litHBVHadw litHBVBadw litHBVCadr litHBVAadw litHBVAadw litHBVAead litHBVAeay 01.HBVAcay 04.HBVayw1 19.HBVadw2	GGTAGGAGCG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG	GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CTAT GGAGG-CTAT GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CATTC	GGGCTGGGGT GGGCCTGGGT GGACCCGGGT GGTCCAGGGT GGGCCAGGGT GGGCCAGGGT GGGCCAGGGT GGGCCAGGGT GGGCCAGGGT GGGCCAGGGT GGGCCAGGGT GGGCCAGGGT	TCACCCCACC TCACTCCCCC TCACACCCCC TCACACCCCC TCACACCCCC TCACTCCACC TCACTCCACC TCACTCCCCC TCACTCCCCC TCACTCCCCC TCACTCCCCC TCACTCCCCC TCACTCCCCC	GCACGGAGGC ACACGGAGGC ACACGGAGGC ACACGGTGGC CCATGGGGGA ACACGGCAAT ACACGGCAAT ACACGGAGGT ACACGGAGGT ACACGGAGGT ACACGGAGGT ACACGGAGGT ACACGGAGGT	CTTT-TGGGG CTTT-TGGGG CTTC-TGGGG CTCC-TGGGG CTTC-TGGGG CTTT-TGGGG GTTT-TGGGG GTT-TTGGGG GTT-TTGGGG GTT-CTGGGG GTT-TTGGGG GTT-TTGGGG GTT-TTGGGG
litHBVDayw litHBVEayw litHBVFadw litHBVFadw litHBVHadw litHBVDadw litHBVAadw litHBVAadw litHBVAaay litHBVAcay 01.HBVAAay 01.HBVAdw2 04.HBVadw2 20.HBVadw2	GGTAGGAGCG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG	GGAG-CATTC GGAG-CTAT GGAGG-CTAT GGAGG-CTAT GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CATTC	GGGCTGGGGT GGGCCTGGGT GGACCCGGGT GGTCCAGGGT GGTCCAGGGT GGGCCAGGGT GGGCCAGGGT GGGCCAGGGT GGGCCAGGGT GGGCCAGGGT GGGCCAGGGT GGGCCAGGGT GGGCCAGGGT	TCACCCCACC TCACTCCCCC TCACACCCCC TCACACCCCC TCACACCCCC TCACTCCACC TCACTCCACC TCACTCCCCC TCACTCCCCC TCACTCCCCC TCACTCCCCC TCACTCCCCC TCACTCCCCC TCACTCCCCC	GCACGGAGGC ACACGGAGGC ACACGGTGGC ACACGGTGGC CCATGGGGGA ACACGGCAAT ACACGGAGGT ACACGGAGGT ACACGGAGGT ACACGGAGGT ACACGGAGGT ACACGGAGGT ACACGGAGGT	CTTT-TGGGG CTTT-TGGGG CTTT-TGGGG CTGC-TGGGG CTGC-TGGGG CTGT-TGGGG CTTT-TGGGG GTTT-TGGGG GTT-TTGGGG GTT-CTGGGG GTT-TTGGGG GTT-TTGGGG GTT-TTGGGG GTT-TTGGGG
litHBVDayw litHBVEayw litHBVFadw litHBVFadw litHBVFadw litHBVBadw litHBVCadr litHBVAadw litHBVAadw litHBVAaay litHBVAcay 01.HBVAdw2 04.HBVadw2 20.HBVadw2 21.HBVadw4	GGTAGGAGCG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG	GGAG-CATTC GGAG-CTAT GGAGG-CTAT GGAGG-CTAT GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CATTC	GGGCTGGGGT GGACCCGGGT GGTCCAGGGT GGTCCAGGGT GGCCAGGGT GGGCCAGGGT GGGCCAGGGT GGGCCAGGGT GGGCCAGGGT GGGCCAGGGT GGGCCAGGGT GGGCCAGGGT GGGCCAGGGT	TCACCCCACC TCACTCCCCC TCACACCCCC TCACACCCCC TCACACCCCC TCACTCCACC TCACTCCACC TCACTCCCCC TCACTCCCCC TCACTCCCCC TCACTCCCCC TCACTCCCCC TCACTCCCCC TCACTCCCCC TCACTCCCCC	GCACGGAGGC ACACGGAGGC ACACGGTGGC ACACGGTGGC CCATGGGGGA ACACGGCAAT ACACGGAGGT ACACGGAGGT ACACGGAGGT ACACGGAGGT ACACGGAGGT ACACGGAGGT ACACGGAGGT ACACGGAGGT ACACGGAGGT	CTTT-TGGGG CTTT-TGGGG CTTT-TGGGG CTGC-TGGGG CTGT-TGGGG CTGT-TGGGG GTTT-TGGGG GTT-TTGGGG GTT-CTGGGG GTT-TTGGGG GTT-TTGGGG GTT-TTGGGG GTT-TTGGGG GTT-TTGGGG
litHBVDayw litHBVEayw litHBVFadw litHBVFadw litHBVFadw litHBVAadw litHBVAadw litHBVAadw litHBVAaay litHBVAcay 01.HBVACay 01.HBVACay 03.HBVAdw2 20.HBVAdw2 21.HBVAdw4 22.HBVAgw3	GGTAGGAGCG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG	GGAG-CATTC GGAG-CTAT GGAGG-CTAT GGAGG-CTAT GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CATTC	GGGCTGGGGT GGACCCGGGT GGTCCAGGGT GGTCCAGGGT GGGCCAGGGT GGGCCAGGGT GGGCCAGGGT GGGCCAGGGT GGGCCAGGGT GGGCCAGGGT GGGCCAGGGT GGGCCAGGGT GGGCCAGGGT GGGCCAGGGT	TCACCCCACC TCACTCCCCC TCACACCCCC TCACACCCCC TCACACCCCC TCACTCCACC TCACTCCACC TCACTCCCCC TCACTCCCCC TCACTCCCCC TCACTCCCCC TCACTCCCCC TCACTCCCCC TCACTCCCCC TCACTCCCCC TCACCCCCC TCACCCCCC TCACCCCCCC	GCACGGAGGC ACACGGAGGC ACACGGAGGC ACACGGTGGC ACACGGTGGC CCATGGGGGA ACACGGCAAT ACACGGAGGT ACACGGAGGT ACACGGAGGT ACACGGAGGT ACACGGAGGT ACACGGAGGT ACACGGAGGT ACACGGAGGT ACACGGAGGT	CTTT-TGGGG CTTT-TGGGG CTTC-TGGGG CTGC-TGGGG CTGC-TGGGG CTGT-TGGGG GTTT-TGGGG GTT-TTGGGG GTT-CTGGGG GTT-TTGGGG GTT-TTGGGG GTT-TTGGGG GTT-TTGGGG GTT-TTGGGG GTT-TTGGGG
litHBVDayw litHBVEayw litHBVFadw litHBVFadw litHBVFadw litHBVBadw litHBVAadw litHBVAadw litHBVAaay litHBVAcay 01.HBVACay 01.HBVAdw2 04.HBVayw1 19.HBVadw2 20.HBVadw2 21.HBVadw4 22.HBVayw3 23.HBVAdw2	GGTAGGAGCG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG	GGAG-CATTC GGAG-CTAT GGAGG-CTAT GGAGG-CTAT GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CATTC	GGGCTGGGGT GGACCCGGGT GGACCCAGGT GGTCCAGGGT GGCCAGGGT GGGCCAGGGT GGGCCAGGGT GGGCCAGGGT GGGCCAGGGT GGGCCAGGGT GGGCCAGGGT GGGCCAGGGT GGGCCAGGGT GGGCCAGGGT	TCACCCCACC TCACTCCCCC TCACACCCCC TCACACCCCC TCACACCCCC TCACTCCACC TCACTCCACC TCACTCCCCC TCACTCCCCC TCACTCCCCC TCACTCCCCC TCACTCCCCC TCACTCCCCC TCACTCCCCC TCACCCCCC TCACCCCCC TCACTCCCCC	GCACGGAGGC ACACGGAGGC ACACGGAGGC ACACGGTGGC ACACGGTGGC CCATGGGGGA ACACGGCAAT ACACGGAGGT ACACGGAGGT ACACGGAGGT ACACGGAGGT ACACGGAGGT ACACGGAGGT ACACGGAGGT ACACGGAGGT ACACGGAGGT	CTTT-TGGGG CTTT-TGGGG CTTC-TGGGG CTGC-TGGGG CTGC-TGGGG CTGT-TGGGG GTTT-TGGGG GTT-TTGGGG GTT-CTGGGG GTT-TTGGGG GTT-TTGGGG GTT-TTGGGG GTT-TTGGGG GTT-TTGGGG
litHBVDayw litHBVEayw litHBVFadw litHBVFadw litHBVFadw litHBVAadw litHBVAadw litHBVAadw litHBVAaay litHBVAcay 01.HBVACay 01.HBVACay 04.HBVayw1 19.HBVadw2 20.HBVadw2 21.HBVadw2 23.HBVadw2 38.HBVayw3	GGTAGGAGCG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG	GGAG-CATTC GGAG-CTAT GGAGG-CTAT GGAGG-CTAT GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CATTC	GGGCTGGGGT GGACCCGGGT GGTCCAGGGT GGTCCAGGGT GGCCAGGGT GGGCCAGGGT GGGCCAGGGT GGGCCAGGGT GGGCCAGGGT GGGCCAGGGT GGGCCAGGGT GGGCCAGGGT GGGCCAGGGT GGGCCAGGGT	TCACCCCACC TCACTCCCCC TCACACCCCC TCACACCCCC TCACACCCCC TCACTCCACC TCACTCCACC TCACTCCCCC TCACTCCCCC TCACTCCCCC TCACTCCCCC TCACTCCCCC TCACTCCCCC TCACCCCCCC TCACCCCCCC TCACCCCCCC TCACCCCCCC	GCACGGAGGGC ACACGGAGGGC ACACGGGAGGC ACACGGGGGGG ACACGGGGGGG ACACGGGGGGA ACACGGGGGA ACACGGGGGT ACACGGAGGT ACACGGAGGT ACACGGAGGT ACACGGAGGT ACACGGAGGT ACACGGAGGT ACACGGAGGT ACACGGAGGT	CTTT-TGGGG CTTT-TGGGG CTTT-TGGGG CTGC-TGGGG CTGC-TGGGG CTGT-TGGGG GTTT-TGGGG GTT-TTGGGG GTT-TTGGGG GTT-TTGGGG GTT-TTGGGG GTT-TTGGGG GTT-TTGGGG GTT-TTGGGG GTT-TTGGGG
litHBVDayw litHBVEayw litHBVFadw litHBVFadw litHBVFadw litHBVRadw litHBVAadw litHBVAadw litHBVAaay litHBVAcay 01.HBVAdw2 04.HBVayw1 19.HBVadw2 20.HBVadw2 21.HBVadw2 23.HBVadw2 38.HBVayw3 71.HBVadw2	GGTAGGAGCG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG	GGAG-CATTC GGAG-CTAT GGAGG-CTAT GGAGG-CTAT GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CATTC	GGGCTGGGGT GGACCCGGGT GGTCCAGGGT GGTCCAGGGT GGCCAGGGT GGGCCAGGGT GGGCCAGGGT GGGCCAGGGT GGGCCAGGGT GGGCCAGGGT GGGCCAGGGT GGGCCAGGGT GGGCCAGGGT GGGCCAGGGT GGGCCAGGGT GGGCCAGGGT	TCACCCCACC TCACTCCCCC TCACACCCCC TCACACCCCC TCACACCCCC TCACTCCACC TCACTCCACC TCACTCCCCC TCACTCCCCC TCACTCCCCC TCACTCCCCC TCACTCCCCC TCACTCCCCC TCACCCCCCC TCACCCCCCC TCACCCCCCC TCACTCCCCC TCACTCCCCC TCACTCCCCC TCACTCCCCC	GCACGGAGGGC ACACGGAGGGC ACACGGGAGGC ACACGGGGGGG ACACGGGGGGG ACACGGGGGGG ACACGGGGGGA ACACGGAGGT ACACGGAGGT ACACGGAGGT ACACGGAGGT ACACGGAGGT ACACGGAGGT ACACGGAGGT ACACGGAGGT ACACGGAGGT ACACGGAGGT ACACGGAGGT ACACGGAGGT	CTTT-TGGGG CTTT-TGGGG CTTT-TGGGG CTGC-TGGGG CTGC-TGGGG CTGT-TGGGG GTT-TGGGG GTT-TTGGGG GTT-TTGGGG GTT-TTGGGG GTT-TTGGGG GTT-TTGGGG GTT-TTGGGG GTT-TTGGGG GTT-TTGGGG GTT-TTGGGG GTT-TTGGGG
litHBVDayw litHBVEayw litHBVFadw litHBVFadw litHBVFadw litHBVFadw litHBVAadw litHBVAadw litHBVAadw litHBVAaay litHBVAcay 01.HBVAdw2 04.HBVadw2 20.HBVadw2 21.HBVadw2 23.HBVadw2 38.HBVagw3 71.HBVadw2	GGTAGGAGCG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG GGTAGGAGTG	GGAG-CATTC GGAG-CTAT GGAG-CTAT GGAGG-CTAT GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CATTC	GGGCTGGGGT GGACCCGGGT GGACCCAGGT GGTCCAGGGT GGTCCAGGGT GGGCCAGGGT GGGCCAGGGT GGGCCAGGGT GGGCCAGGGT GGGCCAGGGT GGGCCAGGGT GGGCCAGGGT GGGCCAGGGT GGGCCAGGGT GGGCCAGGGT GGGCCAGGGT GGGCCAGGGT	TCACCCCACC TCACTCCCCC TCACACCCCC TCACACCCCC TCACACCCCC TCACTCCACC TCACTCCACC TCACTCCCCC TCACTCCCCC TCACTCCCCC TCACTCCCCC TCACTCCCCC TCACTCCCCC TCACCCCCC TCACCCCCC TCACCCCCC TCACCCCCC TCACTCCCCC TCACTCCCCC TCACTCCCCC TCACTCCCCC	GCACGGAGGGC ACACGGAGGGC ACACGGGAGGC ACACGGGGGGG ACACGGGGGGG ACACGGGGGGG ACACGGGGGGA ACACGGGGGGT ACACGGAGGT ACACGGAGGT ACACGGAGGT ACACGGAGGT ACACGGAGGT ACACGGAGGT ACACGGAGGT ACACGGAGGT ACACGGAGGT ACACGGAGGT ACACGGAGGT ACACGGAGGT	CTTT-TGGGG CTTT-TGGGG CTTT-TGGGG CTGC-TGGGG CTGC-TGGGG CTGT-TGGGG GTT-TGGGG GTT-TTGGGG GTT-TTGGGG GTT-TTGGGG GTT-TTGGGG GTT-TTGGGG GTT-TTGGGG GTT-TTGGGG GTT-TTGGGG GTT-TTGGGG GTT-TTGGGG GTT-TTGGGG
litHBVDayw litHBVEayw litHBVFadw litHBVFadw litHBVFadw litHBVFadw litHBVAadw litHBVAadw litHBVAadw litHBVAaay litHBVAcay 01.HBVAdw2 04.HBVadw2 20.HBVadw2 21.HBVadw2 23.HBVadw2 23.HBVadw2 38.HBVayw3 71.HBVadw2 72.HBVayw1 80.HBVadw2	GGTAGGAGCG GGTAGGAGTG	GGAG-CATTC GGAG-CTAT GGAG-CTAT GGAGG-CTAT GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CATTC GGAG-CATTC	GGGCTGGGGT GGACCCGGGT GGACCCAGGT GGTCCAGGGT GGTCCAGGGT GGGCCAGGGT GGGCCAGGGT GGGCCAGGGT GGGCCAGGGT GGGCCAGGGT GGGCCAGGGT GGGCCAGGGT GGGCCAGGGT GGGCCAGGGT GGGCCAGGGT GGGCCAGGGT GGGCCAGGGT GGGCCAGGGT GGGCCAGGGT	TCACCCCACC TCACTCCCCC TCACCCCCC TCACCCCCC TCACCCCCC TCACCCCCC TCACTCCACC TCACTCCCCC TCACACCCCC TCACACCCCC TCACACCCCC	GCACGGAGGGC ACACGGAGGGC ACACGGAGGGC ACACGGGAGGC ACACGGGGGGG ACACGGGGGGG ACACGGGGGGA ACACGGGGGGT ACACGGAGGT ACACGGAGGT ACACGGAGGT ACACGGAGGT ACACGGAGGT ACACGGAGGT ACACGGAGGT ACACGGAGGT ACACGGAGGT ACACGGAGGT ACACGGAGGT ACACGGAGGT ACACGGAGGT ACACGGAGGT	CTTT-TGGGG CTTT-TGGGG CTTT-TGGGG CTGC-TGGGG CTGC-TGGGG CTGT-TGGGG CTTT-TGGGG GTT-TGGGG GTT-TTGGGG GTT-TTGGGG GTT-TTGGGG GTT-TTGGGG GTT-TTGGGG GTT-TTGGGG GTT-TTGGGG GTT-TTGGGG GTT-TTGGGG GTT-TTGGGG GTT-TTGGGG GTT-TTGGGG GTT-TTGGGG GTT-TTGGGG CTT-TTGGGG
litHBVDayw litHBVEayw litHBVFadw litHBVFadw litHBVFadw litHBVBadw litHBVAadw litHBVAadw litHBVAadw litHBVAaay litHBVAcay 01.HBVAdw2 04.HBVadw2 20.HBVadw2 20.HBVadw2 21.HBVadw2 23.HBVadw2 38.HBVayw3 71.HBVadw2 72.HBVayw1 80.HBVadw2 110.HBVadw	GGTAGGAGCG GGTAGGAGTG	GGAG-CATTC GGAG-CTAT GGAG-CTAT GGAGG-CTAT GGAG-CATTC	GGGCTGGGGT GGGCCTGGGT GGACCCGGGT GGTCCAGGGT GGTCCAGGGT GGGCCAGGGT GGGCCAGGGT GGGCCAGGGT GGGCCAGGGT GGGCCAGGGT GGGCCAGGGT GGGCCAGGGT GGGCCAGGGT GGGCCAGGGT GGGCCAGGGT GGGCCAGGGT GGGCCAGGGT GGGCCAGGGT GGGCCAGGGT GGGCCAGGGT	TCACCCCACC TCACTCCCCC TCACCCCCC TCACCCCCC TCACACCCCC TCACTCCACC TCACTCCACC TCACTCCCC TCACTCCCCC TCACACCCCC TCACA	GCACGGAGGC ACACGGAGGC ACACGGAGGC ACACGGAGGC ACACGGAGGC CCATGGGGGA ACACGGCAAT ACACGGAGGT ACACGGAGGT ACACGGAGGT ACACGGAGGT ACACGGAGGT ACACGGAGGT ACACGGAGGT ACACGGAGGT ACACGGAGGT ACACGGAGGT ACACGGAGGT ACACGGAGGT ACACGGAGGT ACACGGAGGT	CTTT-TGGGG CTTT-TGGGG CTTT-TGGGG CTGC-TGGGG CTGC-TGGGG CTGT-TGGGG CTTT-TGGGG GTT-TGGGG GTT-TTGGGG GTT-TTGGGG GTT-TTGGGG GTT-TTGGGG GTT-TTGGGG GTT-TTGGGG GTT-TTGGGG GTT-TTGGGG GTT-TTGGGG GTT-TTGGGG GTT-TTGGGG GTT-TTGGGG GTT-TTGGGG GTT-TTGGGG GTT-TTGGGG GTT-TTGGGG GTT-TTGGGG GTT-TTGGGG

. Simbologia: ➡️ Região Pre-S1; ♪ Região Pre-S2; ➡ Região S;⊗⊗⊗ termino da região.

	···· ··· 250	···· ··· 260	···· ···) 270	280	···· ···) 290	···· ··· 300
li+HBVDavw	TCCACCCCC	ACCCTCAACC	Сатаатасаа	ACCTTCCCAC	CAAATCCCCC	
litHBVEavw	TGGAGCCCTC	AGGCTCAAGG	CATGCTAAAA	ACATTGCCAG	CAGATCCGCC	TCCTGCCTCC
litHBVGadw	TGGAGCCCTC	AGTCTCAGGG			CAGATCCGCC	TCCTGCCTCC
litHBVFadw	TGGAGCCCTC	AGGCACAGGG	TGTTTTAACA	ACCTTGCCAG	CAGATCCGCC	TCCTGCTTCC
litHBVHadw	TGGAGCCCTC	AGGCACAGGG	CATTCTGACA	ACCTCGCCAC	CAGATCCACC	TCCCGCTTCC
litHBVBadw	TGGAGCCCTC	AGGCTCAGGG	CATACTCACA	TCTGTGCCAG	CAGCTCCTCC	TCCTGCCTCC
litHBVCadr	TGGAGCCCTC	AGGCTCAGGG	CATATTGACA	ACAGTACCAG	CAGCGCCTCC	TCCTGCCTCC
litHBVAadw	TGGAGCCCTC	AGGCTCAGGG	CATATTGGCC	ACCGTGCCAG	CGATGCCTCC	TCCTGCCTCC
litHBVAead	TGGAGCCCTC	AGGCTCAGGG	CATATTGACC	ACAGTGTCAA	CAATTCCTCC	TCCTGCCTCC
litHBVAaav	TGGAGCCCTC	AGGCTCAGGG	CATATTGGCT	ACAGTGCCAG	CAGTGCCTCC	TCCTGCCTCC
litHBVAcay	TGGAGCCCTC	AGGCTCAGGG	CATATTGACT	ACAGTGCCAG	CAGTTCCTCC	TACTGCCTCC
01.HBVadw2	TGGAGCCCTC	AGGCTCAGGG	CATATTGGCC	ACAGTGCCAA	CAGTTCCTCC	TCCTGCCTCC
04.HBVavw1	TGGAGCCCTC	AGGCTCAGGG	CATATTGGCC	ACAGTGCCAG	CAGTTCCTCC	TCCTGCCTCC
19.HBVadw2	TGGAGCCCTC	AGGCTCAGGG	CATATTGGCC	ACAGTGCCAG	CAGTTCCTCC	TCCTGCCTCC
20.HBVadw2	TGGAGCCCTC	AGGCTCAGGG	CATATTGGCC	ACAGTACCAG	CAGTTCCGCC	TCCTGCCTCC
21.HBVadw4	TGGAGCCCTC	AGGCTCAGGG	CATATTGGCC	ACCTTGCCAG	CAGATCCGCC	TCCTGCCTCC
22.HBVavw3	TGGAGCCCTC	AGGCTCAGGG	CATAATGGCA	ACCTTGCCAG	CAAATCCGCC	TCCTGCCTCC
23.HBVadw2	TGGAGCCCTC	AGGCTCAGGG	CATATTGGCC	ACAGTGCCAG	CAGTTCCTCC	TCCTGCCTCC
38.HBVavw3	TGGAGCCCTC	AGGCTCAGGG	CATAATGGCC	ACATTGCCAG	CAAATCCTCC	TCCTGCCTCC
71.HBVadw2	TGGAGCCCTC	AGGCTCAGGG	CATATTGGCC	ACAGTGCCAG	CAGTTCCCCC	TCCTGCCTCC
72.HBVayw1	TGGAGCCCTC	AGGCTCAGGG	CATATTGGCC	ACAGTGCCAG	CAGTTCCTCC	TCCTGCCTCC
80.HBVadw2	TGGAGCCCTC	AGGCTCAGGG	CATATTGGCC	ACCTTGCCAG	CAGATCCTCC	TCCTGCCTCT
110.HBVadw	TGGAGCCCTC	AGGCACAAGG	CATATTGGCC	ACCGTGCCAG	CAGTTCCGCC	TCCTGCCTCC
	310) 320) 330) 340) 350	360
litHBVDayw	310 ACCAATCGCC) 32(AGTCAGGAAG) 330 GCAGCCTACC) 340 CCGCTGTCTC) 350 CACCTCTGAG	agacactcat
litHBVDayw litHBVEayw	310 ACCAATCGCC ACCAATCGGC) 320 AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG) 330 GCAGCCTACC GCAGCCTACC) 340 CCGCTGTCTC CCAATCACTC) 350 CACCTCTGAG CACCTTTGAG	AGACACTCAT AGACACTCAT
litHBVDayw litHBVEayw litHBVGadw	310 ACCAATCGCC ACCAATCGGC ACCAATCGTC	AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG	GCAGCCTACC GCAGCCTACC GCAGCCTACT	CCGCTGTCTC CCAATCACTC CCCATCTCTC) 350 CACCTCTGAG CACCTTTGAG CACCTCTAAG	AGACACTCAT AGACACTCAT AGACAGTCAT
litHBVDayw litHBVEayw litHBVGadw litHBVFadw	310 ACCAATCGCC ACCAATCGGC ACCAATCGTC ACCAATCGGC) 320 AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGGAG TGTCCGGGAG) 330 GCAGCCTACC GCAGCCTACC GCAGCCTACT GAAGCCAACC) 340 CCGCTGTCTC CCAATCACTC CCCATCTCTC CAAGTCTCTC) 350 CACCTCTGAG CACCTTTGAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG	AGACACTCAT AGACACTCAT AGACAGTCAT AGACACACAT
litHBVDayw litHBVEayw litHBVGadw litHBVFadw litHBVHadw litHBVHadw	310 ACCAATCGCC ACCAATCGGC ACCAATCGTC ACCAATCGGC ACCAATCGGA	AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG TGTCCGGGAG GGTCAGGAAG	GCAGCCTACC GCAGCCTACC GCAGCCTACT GAAGCCAACC GAAACCAACC) 340 CCGCTGTCTC CCAATCACTC CCAATCACTC CAAGTCTCTC CCAGTCTCTC CCAGTCTCTC) 350 CACCTCTGAG CACCTTTGAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG	AGACACTCAT AGACACTCAT AGACAGTCAT AGACACACAT GGACACACAT
litHBVDayw litHBVEayw litHBVGadw litHBVFadw litHBVHadw litHBVBadw	310 ACCAATCGCC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGA ACCAATCGGC	AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG GGTCAGGAAG AGTCAGGAAG) 330 GCAGCCTACC GCAGCCTACC GCAGCCTACT GAAGCCAACC GCAACCAACC GCAGCCTACT) 340 CCGCTGTCTC CCAATCACTC CCCATCTCTC CCAGTCTCTC CCCAGTCTCTC CCCTTATCTC) 350 CACCTCTGAG CACCTTTGAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG	AGACACTCAT AGACACTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT GGACACACAT GGACACCACAT
litHBVDayw litHBVEayw litHBVGadw litHBVFadw litHBVHadw litHBVBadw litHBVCadr	310 ACCAATCGCC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC	AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG GGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG	CAGCCTACC GCAGCCTACC GCAGCCTACC GCAGCCTACT GAAGCCAACC GCAGCCTACT ACAGCCTACT) 340 CCGCTGTCTC CCAATCACTC CCCATCTCTC CCAGTCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC) 350 CACCTCTGAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG	AGACACTCAT AGACACTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT GGACACACAT GGACACTCAT AGACAGTCAT
litHBVDayw litHBVEayw litHBVGadw litHBVFadw litHBVHadw litHBVBadw litHBVCadr litHBVAadw	310 ACCAATCGCC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC	AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG GGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG	CACCTACC GCAGCCTACC GCAGCCTACC GCAGCCTACT GAAGCCAACC GCAGCCTACT ACAGCCTACT GCAGCCTACT	CCGCTGTCTC CCAATCACTC CCAATCACTC CCAGTCTCTC CCAGTCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC) 350 CACCTCTGAG CACCTTTGAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG	AGACACTCAT AGACACTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT GGACACACAT GGACACTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT
litHBVDayw litHBVEayw litHBVFadw litHBVFadw litHBVHadw litHBVBadw litHBVCadr litHBVAadw litHBVAaay	310 ACCAATCGCC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC	AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG GGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG	CACCTACC GCAGCCTACC GCAGCCTACC GCAGCCTACT GAAGCCAACC GCAGCCTACT ACAGCCTACT GCAGCCTACT GCAGCCTACT	CCGCTGTCTC CCAATCACTC CCAATCACTC CCAGTCTCTC CCAGTCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC	CACCTCTGAG CACCTTTGAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG	AGACACTCAT AGACACTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACACACAT GGACACTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT
litHBVDayw litHBVEayw litHBVGadw litHBVFadw litHBVHadw litHBVBadw litHBVCadr litHBVAaaw litHBVAaay litHBVAaay	310 ACCAATCGCC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC	AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG GGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG	CACCTACC GCAGCCTACC GCAGCCTACC GCAGCCTACT GAAGCCAACC GCAGCCTACT ACAGCCTACT GCAGCCTACT GCAGCCTACT GCAGCCTACT	CCGCTGTCTC CCAATCACTC CCAATCACTC CCAGTCTCTC CCAGTCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC	CACCTCTGAG CACCTTTGAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG	AGACACTCAT AGACACTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT GGACACACAT GGACACACAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT
litHBVDayw litHBVEayw litHBVFadw litHBVFadw litHBVHadw litHBVBadw litHBVCadr litHBVAadw litHBVAaay litHBVAaay litHBVAcay 01.HBVAdw2	310 ACCAATCGCC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC	AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG GGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG	CACCTACC GCAGCCTACC GCAGCCTACC GCAGCCTACT GAAGCCAACC GCAGCCTACT GCAGCCTACT GCAGCCTACT GCAGCCTACT GCAGCCTACT GCAGCCTACT	CCGCTGTCTC CCAATCACTC CCAATCACTC CCAGTCTCTC CCAGTCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC	CACCTCTGAG CACCTTTGAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG	AGACACTCAT AGACACTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACACACAT GGACACACAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT
litHBVDayw litHBVEayw litHBVFadw litHBVFadw litHBVHadw litHBVBadw litHBVCadr litHBVAadw litHBVAaay litHBVAaay litHBVAcay 01.HBVAdw2 04.HBVacw1	310 ACCAATCGCC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC	AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG GGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG	CACCTACC GCAGCCTACC GCAGCCTACC GCAGCCTACT GAAGCCAACC GCAGCCTACT GCAGCCTACT GCAGCCTACT GCAGCCTACT GCAGCCTACT GCAGCCTACT GCAGCCTACT	CCGCTGTCTC CCAATCACTC CCAATCACTC CCAGTCTCTC CCAGTCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC	CACCTCTGAG CACCTTTGAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG	AGACACTCAT AGACACTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT GGACACACAT GGACACACAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT
litHBVDayw litHBVEayw litHBVGadw litHBVFadw litHBVHadw litHBVBadw litHBVCadr litHBVAadw litHBVAaay litHBVAaay litHBVAcay 01.HBVAdw2 04.HBVadw2	310 ACCAATCGCC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC	AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG TGTCCGGGAG GGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG	CACCTACC GCAGCCTACC GCAGCCTACC GCAGCCTACT GAAGCCAACC GCAGCCTACT ACAGCCTACT GCAGCCTACT GCAGCCTACT GCAGCCTACT GCAGCCTACT GCAGCCTACT GCAGCCTACT GCAGCCTACT	CCGCTGTCTC CCAATCACTC CCAATCACTC CCAGTCTCTC CCAGTCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC	CACCTCTGAG CACCTTTGAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG	AGACACTCAT AGACACTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACACACAT GGACACACAT GGACACTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT
litHBVDayw litHBVEayw litHBVFadw litHBVFadw litHBVHadw litHBVBadw litHBVCadr litHBVAadw litHBVAaay litHBVAaay litHBVAcay 01.HBVAdw2 04.HBVadw2 20.HBVadw2	310 ACCAATCGCC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC	AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG GGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG	CACCTACC GCAGCCTACC GCAGCCTACC GCAGCCTACT GAAGCCAACC GCAGCCTACT ACAGCCTACT GCAGCCTACT GCAGCCTACT GCAGCCTACT GCAGCCTACT GCAGCCTACT GCAGCCTACT GCAGCCTACT GCAGCCTACT	CCGCTGTCTC CCAATCACTC CCAATCACTC CCAGTCTCTC CCAGTCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC	CACCTCTGAG CACCTTTGAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG	AGACACTCAT AGACACTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACACACAT GGACACACAT GGACACTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT
litHBVDayw litHBVEayw litHBVFadw litHBVFadw litHBVHadw litHBVBadw litHBVCadr litHBVAadw litHBVAaay litHBVAaay litHBVAcay 01.HBVAdw2 04.HBVadw2 20.HBVadw2 21.HBVadw4	310 ACCAATCGCC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC	AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG GGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG	CACCTACC GCAGCCTACC GCAGCCTACC GCAGCCTACT GAAGCCAACC GCAGCCTACT ACAGCCTACT GCAGCCTACT GCAGCCTACT GCAGCCTACT GCAGCCTACT GCAGCCTACT GCAGCCTACT GCAGCCTACT GCAGCCTACT GCAGCCTACT	CCGCTGTCTC CCAATCACTC CCAATCACTC CCAGTCTCTC CCAGTCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC	CACCTCTGAG CACCTTTGAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG AACCTCTAAG	AGACACTCAT AGACACTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACACACAT GGACACACAT GGACACACAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT
litHBVDayw litHBVEayw litHBVFadw litHBVFadw litHBVFadw litHBVBadw litHBVCadr litHBVAadw litHBVAaay litHBVAaay litHBVAcay 01.HBVAdw2 04.HBVadw2 20.HBVadw2 21.HBVadw4 22.HBVagw3	310 ACCAATCGCC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC	AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG GGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG	CACCTACC GCAGCCTACC GCAGCCTACC GCAGCCTACT GAAGCCAACC GCAGCCTACT ACAGCCTACT GCAGCCTACT GCAGCCTACT GCAGCCTACT GCAGCCTACT GCAGCCTACT GCAGCCTACT GCAGCCTACT GCAGCCTACT GCAGCCTACT GCAGCCTACT GCAGCCTACT GCAGCCTACT	CCGCTGTCTC CCAATCACTC CCAATCACTC CCAGTCTCTC CCAGTCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC	CACCTCTGAG CACCTTTGAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG AACCTCTAAG AACCTCTAAG	AGACACTCAT AGACACTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACACACAT GGACACACAT GGACACACAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT
litHBVDayw litHBVEayw litHBVFadw litHBVFadw litHBVFadw litHBVBadw litHBVCadr litHBVAadw litHBVAaay litHBVAaay litHBVAcay 01.HBVAdw2 04.HBVadw2 20.HBVadw2 21.HBVadw4 22.HBVagw3 23.HBVadw2	310 ACCAATCGCC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC	AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG GGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG	CACCTACC GCAGCCTACC GCAGCCTACC GCAGCCTACT GAAGCCAACC GCAGCCTACT ACAGCCTACT GCAGCCTACT GCAGCCTACT GCAGCCTACT GCAGCCTACT GCAGCCTACT GCAGCCTACT GCAGCCTACT GCAGCCTACT GCAGCCTACT GCAGCCTACT GCAGCCTACT GCAGCCTACT GCAGCCTACT	CCGCTGTCTC CCAATCACTC CCAATCACTC CCAGTCTCTC CCAGTCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC	CACCTCTGAG CACCTTTGAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG AACCTCTAAG AACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG	AGACACTCAT AGACACTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACACACAT GGACACACAT GGACACACAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT
litHBVDayw litHBVEayw litHBVFadw litHBVFadw litHBVFadw litHBVBadw litHBVCadr litHBVAadw litHBVAadw litHBVAaay litHBVAcay 01.HBVAdw2 04.HBVadw2 20.HBVadw2 21.HBVadw4 22.HBVadw4 23.HBVadw2 38.HBVagw3	310 ACCAATCGCC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGC ACCAATCGC ACCAATCGC ACCAATCGC ACCAATCGC	AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG GGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG	CACCTACC GCAGCCTACC GCAGCCTACC GCAGCCTACT GAAGCCAACC GCAGCCTACT ACAGCCTACT GCAGCCTACT GCAGCCTACT GCAGCCTACT GCAGCCTACT GCAGCCTACT GCAGCCTACT GCAGCCTACT GCAGCCTACT GCAGCCTACT GCAGCCTACT GCAGCCTACT GCAGCCTACT GCAGCCTACT GCAGCCTACT	CCGCTGTCTC CCAATCACTC CCAATCACTC CCAGTCTCTC CCAGTCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC	CACCTCTGAG CACCTTTGAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG AACCTCTAAG AACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG	AGACACTCAT AGACACTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACACACAT GGACACACAT GGACACACAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT
litHBVDayw litHBVEayw litHBVFadw litHBVFadw litHBVFadw litHBVBadw litHBVCadr litHBVAadw litHBVAadw litHBVAaay litHBVAcay 01.HBVAdw2 04.HBVadw2 20.HBVadw2 20.HBVadw2 21.HBVadw4 22.HBVayw3 23.HBVadw2 38.HBVagw3 71.HBVadw2	310 ACCAATCGCC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGGC ACCAATCGC ACCAATCGC ACCAATCGC ACCAATCGC ACCAATCGC ACCAATCGC ACCAATCGC ACCAATCGC	AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG GGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG	CACCTACC GCAGCCTACC GCAGCCTACC GCAGCCTACT GAAGCCAACC GCAGCCTACT ACAGCCTACT GCAGCCTACT GCAGCCTACT GCAGCCTACT GCAGCCTACT GCAGCCTACT GCAGCCTACT GCAGCCTACT GCAGCCTACT GCAGCCTACT GCAGCCTACT GCAGCCTACT GCAGCCTACT GCAGCCTACT GCAGCCTACT GCAGCCTACT	CCGCTGTCTC CCAATCACTC CCAATCACTC CCAGTCTCTC CCAGTCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC	CACCTCTGAG CACCTTTGAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG AACCTCTAAG AACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG	AGACACTCAT AGACACTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACACACAT GGACACACAT GGACACACAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT
litHBVDayw litHBVEayw litHBVFadw litHBVFadw litHBVFadw litHBVAadw litHBVCadr litHBVAadw litHBVAaay litHBVAaay litHBVAcay 01.HBVAdw2 04.HBVadw2 20.HBVadw2 21.HBVadw4 22.HBVagw3 23.HBVadw2 38.HBVagw3 71.HBVadw2 72.HBVagw1	310 ACCAATCGCC ACCAATCGGC	AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG GGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG	CACCTACC GCAGCCTACC GCAGCCTACT GAAGCCAACC GAACCAACC GCAGCCTACT ACAGCCTACT GCAGCCTACT GCAGCCTACT GCAGCCTACT GCAGCCTACT GCAGCCTACT GCAGCCTACT GCAGCCTACT GCAGCCTACT GCAGCCTACT GCAGCCTACT GCAGCCTACT GCAGCCTACT GCAGCCTACT GCAGCCTACT GCAGCCTACT GCAGCCTACT	CCGCTGTCTC CCAATCACTC CCAATCACTC CCAGTCTCTC CCAGTCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC	CACCTCTGAG CACCTTTGAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG AACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG	AGACACTCAT AGACACTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACACACAT GGACACACAT GGACACACAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT
litHBVDayw litHBVEayw litHBVFadw litHBVFadw litHBVFadw litHBVHadw litHBVCadr litHBVCadr litHBVAadw litHBVAaay litHBVAcay 01.HBVAdw2 04.HBVAdw2 20.HBVadw2 21.HBVadw2 22.HBVagw3 23.HBVadw2 38.HBVagw3 71.HBVadw2 72.HBVagw1 80.HBVadw2	ACCAATCGCC ACCAATCGGC	AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG GGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG	CACCTACC GCAGCCTACC GCAGCCTACT GAAGCCAACC GAACCAACC GCAGCCTACT ACAGCCTACT GCAGCCTACT GCAGCCTACT GCAGCCTACT GCAGCCTACT GCAGCCTACT GCAGCCTACT GCAGCCTACT GCAGCCTACT GCAGCCTACT GCAGCCTACT GCAGCCTACT GCAGCCTACT GCAGCCTACT GCAGCCTACT GCAGCCTACT GCAGCCTACT GCAGCCTACT GCAGCCTACT GCAGCCTACT	CCGCTGTCTC CCAATCACTC CCAATCACTC CCAGTCTCTC CCAGTCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC	CACCTCTGAG CACCTCTAAG	AGACACTCAT AGACACTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACACACAT GGACACACAT GGACACACAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT
litHBVDayw litHBVEayw litHBVFadw litHBVFadw litHBVFadw litHBVHadw litHBVCadr litHBVCadr litHBVAcay litHBVAcay 01.HBVAcay 01.HBVAcay 20.HBVAdw2 20.HBVadw2 21.HBVadw2 23.HBVadw2 38.HBVagw3 71.HBVadw2 72.HBVagw1 80.HBVadw2 110.HBVadw	ACCAATCGCC ACCAATCGGC	AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG GGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG	CACCTACC GCAGCCTACC GCAGCCTACT GAAGCCAACC GAACCAACC GCAGCCTACT ACAGCCTACT GCAGCCTACT	CCGCTGTCTC CCAATCACTC CCAATCACTC CCAGTCTCTC CCAGTCTCTC CCCATCTCTC	CACCTCTGAG CACCTCTAAG	AGACACTCAT AGACACTCAT AGACACTCAT AGACAGTCAT AGACACACAT GGACACACAT GGACACACAT AGACAGTCAT
litHBVDayw litHBVEayw litHBVFadw litHBVFadw litHBVFadw litHBVHadw litHBVAadw litHBVAadw litHBVAadw litHBVAaay litHBVAcay 01.HBVAdw2 04.HBVadw2 04.HBVadw2 20.HBVadw2 21.HBVadw4 22.HBVayw3 23.HBVadw2 38.HBVayw3 71.HBVadw2 72.HBVayw1 80.HBVadw2	ACCAATCGCC ACCAATCGCC ACCAATCGGC	AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG GGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG	CACCTACT GCAGCCTACC GCAGCCTACT GAAGCCAACC GAACCAACC GCAGCCTACT	CCGCTGTCTC CCAATCACTC CCAATCACTC CCAGTCTCTC CCAGTCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC CCCATCTCTC	CACCTCTGAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG AACCTCTAAG AACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG	AGACACTCAT AGACACTCAT AGACACTCAT AGACAGTCAT AGACACACAT GGACACACAT GGACACACAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT AGACAGTCAT
litHBVDayw litHBVGadw litHBVFadw litHBVFadw litHBVFadw litHBVHadw litHBVAadw litHBVAadw litHBVAadw litHBVAaay litHBVAcay 01.HBVAdw2 04.HBVadw2 04.HBVadw2 20.HBVadw2 21.HBVadw4 22.HBVayw3 23.HBVadw2 38.HBVagw3 71.HBVadw2 72.HBVayw1 80.HBVadw2 110.HBVadw Figura 16 -	ACCAATCGCC ACCAATCGGC	AGTCAGGAAG AGTCAGGAAG	GCAGCCTACC GCAGCCTACC GCAGCCTACT GAAGCCAACC GAACCAACC GCAGCCTACT ACAGCCTACT GCAGCCTACT	CCGCTGTCTC CCAATCACTC CCAATCACTC CCAGTCTCTC CCAGTCTCTC CCCATCTCTC	CACCTCTGAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG CACCTCTAAG AACCTCTAAG CACCTCTAAG	AGACACTCAT AGACACTCAT AGACACTCAT AGACAGTCAT AGACACACAT GGACACACAT GGACACACAT AGACAGTCAT

			···· ····) 390			
		500	5 550	900	J II	
litHBVDavw	CCTCAAGCCA	TGCAGTGGAA	CTCCACAACC	TTCCACCAAA	CTCTGCAAGA	TCCCAGAGTG
litHBVEavw	CCTCAGGCCA	TGCAGTGGAA	TTCCACAACA	TTCCACCAAG	CTCTGCAGGA	TCCCAGAGTA
litHBVGadw	CCTCAGGCCA	TGCAGTGGAA	CTCTACAGCA	TTCCACCAAG	СТСТАСАААА	TCCCAAAGTC
litHBVFadw	CCTCAGGCCA	TGCAGTGGAA	CTCAACTCAC	TTCCACCAAG	CTCTGTTGGA	TCCCAGGGTA
litHBVHadw	CCACAGGCCA	TGCAGTGGAA	CTCAACACAG	TTCCACCAAG	CACTGTTGGA	TCCGAGAGTC
litHBVBadw	CCTCAGATCA	TGCAGTGGAA	TTCCACCACT	TTCCACCAAA	CTCTTCAAGA	TCCCAGAGTC
litHBVCadr	CCTCAGGCCA	TGCAGTGGAA	CTCCAGCACA	TTCCACCAAG	CTCTGCTAGA	TCCCAGAGTG
litHBVAadw	CCTCAGGCCA	TGCAGTGGAA	TTCCACAGCT	TTCCACCAAG	CTCTGCAAGA	TCCCAGAGTC
litHBVAead	CCTCAGGCCA	TGCAGTGGAA	TTCCACTGCC	TTCCACCAAA	CTCTGCAGGA	TCCCAGAGTC
litHBVAaay	CCTCAGGCAA	TGCAGTGGAA	TTCCACAGCT	TTTCACCAAG	CTCTGCAAGA	TCCCAGAGTC
litHBVAcay	CCCCAGGCAA	TGCAGTGGAA	TTCCACTGCC	TTCCACCAAG	CTCTGCAGGA	TCCCAGAGTC
01.HBVadw2	CCTCAGGCCA	TGCAGTGGAA	TTCC			
04.HBVayw1	CCTCATGCCA	TGAGGTGGAA	TTCCACAGCT	TTTCACAAAG	CTCTG	
19.HBVadw2	CCTCAGGCCA	TGCAGTGGAA	TTCCACAG			TC
20.HBVadw2	CCTCAGGCCA	TGCAGTGGAA	TTCCACAG			
21.HBVadw4	CCTCAGGCCA	TGCAGTGGAA				
22.HBVayw3	CCTCAGGCCA	TGCAGTGGAA	CTCCACAGCT	TTCCACCAAA	CTCTGCAAGA	TCCCAGAGTG
23.HBVadw2	CCTCAGGCCA	TGCAGTGGAA				
38.HBVayw3	CCTCAGGCCA	TGCAGTGGAA	CTCCACAACC	TTCCATCAAA	CTCTGCAAGA	TCCCAGAGTG
71.HBVadw2	CCCCAGGCCA	TGCAATGGAA	TTCCACAG			
72.HBVaywl	CCTCAGGCAA	TGCAGTGGAA	TTCCACAGCT	TTTCACCAAG	CTCTGCAAGA	TCCCAGAGTC
80.HBVadw2	CCTCAGGCCA	TGCAGTGGAA	TTCCACAGCT	TTCCACCAAG	CTCTGCAAGA	TCCCAGAGTG
440	COMONCCOON	TCCACTCCAA	THECONCHECCE	TTCCACCAAC	CACTCCACCA	TCCCACACTC
110.HBVadw	CUICAGGUUA	IOCAGIOGAA	IICCACIGCC	IICCACCAAO	CACIGCAGGA	ICCCAGAGIC
110.HBVadw	 430) 44() 450	···· ···) 460	···· ····) 47(···· ····) 480
litHBVDayw	AGAGGCCTGT) 440	TIGGTGGCTCC	AGTTCAGGAA) 47(CAGTAAACCC	TGTTCCGACT
litHBVDayw litHBVEayw	AGAGGCCTGT AGAGGCCTGT	ATTTCCCTGC	TIGGTGGCTCC	AGTTCAGGAA	CAGTAAACCC CAGTGAACCC	TGTTCCGACT
litHBVDayw litHBVEayw litHBVEayw	AGAGGCCTGT AGAGGCCTGT AGGGGCCTGT	ATTTCCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC	TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC	AGTTCAGGAA AGTTCCGGAA AGTTCCGGAA	CAGTAAACCC CAGTGAACCC TAGTGAACCC	TGTTCCGACT TGTTCCGACT TGTTCCGACT
litHBVDayw litHBVEayw litHBVGadw litHBVFadw	AGAGGCCTGT AGAGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGCACTGT	ATTTCCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC	TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC	AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGGA AGTTCAGGAA	CAGTAAACCC CAGTGAACCC TAGTGAACCC CACAGAACCC	TGTTCCGACT TGTTCCGACT TGTTCCGACT TGTTCCGACT
litHBVDayw litHBVEayw litHBVGadw litHBVFadw litHBVFadw	AGAGGCCTGT AGAGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT	ATTTCCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC	TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC	AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGAAA	CAGTAAACCC CAGTGAACCC CAGTGAACCC TAGTGAACCC CACAGAACCC CACAGAACCC	TGTTCCGACT TGTTCCGACT TGTTCCGACT TGTTCCGACT TGTTCCGACT
litHBVDayw litHBVEayw litHBVGadw litHBVFadw litHBVFadw litHBVHadw litHBVBadw	AGAGGCCTGT AGAGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGTCTGT	ATTTCCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC ACTTTCCTGC	TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC	AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGAAA AGTTCAGAAA	CAGTAAACCC CAGTGAACCC CAGTGAACCC TAGTGAACCC CACAGAACCC CACAGAACCC TAGTAAGCCC	TGTTCCGACT TGTTCCGACT TGTTCCGACT TGTTCCGACT TGTTCCGACT TGTTCCGACT TGTTCCGACT
litHBVDayw litHBVEayw litHBVGadw litHBVFadw litHBVFadw litHBVHadw litHBVBadw litHBVCadr	AGAGGCCTGT AGAGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGTCTGT AGGGCTCTGT AGGGCTCTGT	ATTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC ACTTTCCTGC ACTTTCCTGC	TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC	AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGAAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA	CAGTAAACCC CAGTGAACCC CAGTGAACCC TAGTGAACCC CACAGAACCC CACAGAACCC TAGTAAGCCC CAGTAAACCC	TGTTCCGACT TGTTCCGACT TGTTCCGACT TGTTCCGACT TGTTCCGACT TGTTCCGACT TGTTCCGACT TGTTCCGACT
litHBVDayw litHBVEayw litHBVGadw litHBVFadw litHBVHadw litHBVHadw litHBVCadr litHBVCadr	AGAGGCCTGT AGAGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCTCTGT AGGGGCCTAT AGGGGCCTGT	ATTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC ACTTTCCTGC ACTTTCCTGC ATTTTCCTGC	TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC	AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCCAGAA AGTTCCGGAA	CAGTAAACCC CAGTGAACCC TAGTGAACCC CACAGAACCC CACAGAACCC TAGTAAGCCC CAGTAAACCC CACTCAACCC	TGTTCCGACT TGTTCCGACT TGTTCCGACT TGTTCCGACT TGTTCCGACT TGTTCCGACT TGTTCCGACT TGTTCCGACT
litHBVDayw litHBVEayw litHBVFadw litHBVFadw litHBVFadw litHBVHadw litHBVCadr litHBVCadr litHBVAadw litHBVAadw	AGAGGCCTGT AGAGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGCCTGT AGGGGCCTAT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT	ATTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC ACTTTCCTGC ACTTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC	TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC	AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCCGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA	CAGTAAACCC CAGTGAACCC TAGTGAACCC CACAGAACCC CACAGAACCC TAGTAAGCCC CAGTAAACCC CACTCAACCC CAGTAAACCC	TGTTCCGACT TGTTCCGACT TGTTCCGACT TGTTCCGACT TGTTCCGACT TGTTCCGACT TGTTCCGACT TGTTCCGACT TGTTCCCACT TGTTCCCACT
litHBVDayw litHBVEayw litHBVEayw litHBVFadw litHBVFadw litHBVHadw litHBVAdw litHBVAadw litHBVAadw litHBVAaay	AGAGGCCTGT AGAGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT	ATTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC ACTTTCCTGC ACTTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC	TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC	AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA	CAGTAAACCC CAGTGAACCC TAGTGAACCC CACAGAACCC CACAGAACCC CACTAAACCC CAGTAAACCC CACTCAACCC CACTCAACCC	TGTTCCGACT TGTTCCGACT TGTTCCGACT TGTTCCGACT TGTTCCGACT TGTTCCGACT TGTTCCGACT TGTTCCCACT TGTTCCCACT TGTTCCCACT TGTTCCCACT
litHBVDayw litHBVEayw litHBVFadw litHBVFadw litHBVFadw litHBVAdw litHBVAadw litHBVAadw litHBVAaay litHBVAaay	AGAGGCCTGT AGAGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT	ATTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC ACTTTCCTGC ACTTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC	TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC	AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA	CAGTAAACCC CAGTGAACCC TAGTGAACCC CACAGAACCC CACAGAACCC CACAGAACCC CAGTAAACCC CAGTAAACCC CAGTAAACCC CAGTAAACCC CAGTAAACCC	TGTTCCGACT TGTTCCGACT TGTTCCGACT TGTTCCGACT TGTTCCGACT TGTTCCGACT TGTTCCGACT TGTTCCCGACT TGTTCCCGACT TGTTCCCGACT TGTTCCCGACT TGTTCCCGACT
litHBVDayw litHBVEayw litHBVFadw litHBVFadw litHBVFadw litHBVFadw litHBVAadw litHBVAadw litHBVAaay litHBVAaay litHBVAaay	AGAGGCCTGT AGAGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT	ATTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC ACTTTCCTGC ACTTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC	TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC	AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA	CAGTAAACCC CAGTGAACCC TAGTGAACCC CACAGAACCC CACAGAACCC CACAGAACCC CAGTAAACCC CAGTAAACCC CAGTAAACCC CAGTAAACCC CAGTAAACCC CAGTAAACCC CAGTAAACCC	TGTTCCGACT TGTTCCGACT TGTTCCGACT TGTTCCGACT TGTTCCGACT TGTTCCGACT TGTTCCGACT TGTTCCCACT TGTTCCCACT TGTTCCCACT TGTTCCCACT TGTTCCCACT TGTTCCCACT
litHBVDayw litHBVEayw litHBVFadw litHBVFadw litHBVFadw litHBVFadw litHBVAadw litHBVAadw litHBVAaay litHBVAaay litHBVAaay litHBVAaay 01.HBVAdw2 04.HBVayw1	AGAGGCCTGT AGAGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT	ATTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC ACTTTCCTGC ACTTTCCTGC ACTTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC	TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC	AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA	CAGTAAACCC CAGTGAACCC TAGTGAACCC CACAGAACCC CACAGAACCC CACAGAACCC CAGTAAACCC CAGTAAACCC CAGTAAACCC CAGTAAACCC CAGTAAACCC CAGTAAACCC CAGTAAACCC CAGTAAACCC ACCC	TGTTCCGACT TGTTCCGACT TGTTCCGACT TGTTCCGACT TGTTCCGACT TGTTCCGACT TGTTCCGACT TGTTCCCACT TGTTCCCACT TGTTCCCACT TGTTCCCACT TGTTCCCACT TGTTCCCACT TGTTCCCACT
litHBVDayw litHBVEayw litHBVFadw litHBVFadw litHBVFadw litHBVFadw litHBVAadw litHBVAadw litHBVAaay litHBVAaay litHBVAaay litHBVAaay litHBVAayw1 19.HBVadw2	AGAGGCCTGT AGAGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGA	ATTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC ACTTTCCTGC ACTTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC	TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC	AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA	CAGTAAACCC CAGTGAACCC TAGTGAACCC CACAGAACCC CACAGAACCC CACAGAACCC CAGTAAACCC CAGTAAACCC CAGTAAACCC CAGTAAACCC CAGTAAACCC CAGTAAACCC CAGTAAACCC ACCC CACTCAACCC	TGTTCCGACT TGTTCCGACT TGTTCCGACT TGTTCCGACT TGTTCCGACT TGTTCCGACT TGTTCCGACT TGTTCCACA TGTTCCAAT TGTTCCAAT TGTTCCAAT TGTTCCAAT TGTTCCAAT TGTTCCAAT
litHBVDayw litHBVEayw litHBVFadw litHBVFadw litHBVFadw litHBVFadw litHBVAadw litHBVAadw litHBVAadw litHBVAaay litHBVAaay litHBVAaay litHBVAaay litHBVAayw1 19.HBVadw2 20.HBVadw2	AGAGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGA	ATTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC ACTTTCCTGC ACTTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC	TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC	AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA	CAGTAAACCC CAGTGAACCC TAGTGAACCC CACAGAACCC CACAGAACCC CACAGAACCC CAGTAAACCC CAGTAAACCC CAGTAAACCC CAGTAAACCC CAGTAAACCC CAGTAAACCC CAGTAAACCC CAGTAAACCC CAGTAAACCC CAGTAAACCC CAGTAAACCC CACTCAACCC CACTCAACCC	TGTTCCGACT TGTTCCGACT TGTTCCGACT TGTTCCGACT TGTTCCGACT TGTTCCGACT TGTTCCGACT TGTTCCACA TGTTCCAAT TGTTCCAAT TGTTCCAAT TGTTCCAAT TGTTCCAAT TGTTCCAAT
litHBVDayw litHBVEayw litHBVFadw litHBVFadw litHBVFadw litHBVFadw litHBVAadw litHBVAadw litHBVAadw litHBVAaay litHBVAaay litHBVAaay litHBVAaay litHBVAaay litHBVAayw1 19.HBVadw2 20.HBVadw2 21.HBVadw4	AGAGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGA	ATTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC ACTTTCCTGC ACTTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC ATCTTCCTGC CTGC	TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC	AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA	CAGTAAACCC CAGTGAACCC TAGTGAACCC CACAGAACCC CACAGAACCC CACAGAACCC CACTCAACCC CACTCAACCC CACTCAACCC CACTCAACCC CACTCAACCC CACTCAACCC CACTCAACCC CACTCAACCC CACTCAACCC CACTCAACCC CACTCAACCC CACTCAACCC CACTCAACCC	TGTTCCGACT TGTTCCGACT TGTTCCGACT TGTTCCGACT TGTTCCGACT TGTTCCGACT TGTTCCGACT TGTTCCGACT TGTTCCAAAT TGTTCCAAAT TGTTCCAAAT TGTTCCAAAT TGTTCCAAAT TGTTCCAAAT TGTTCCAAAT TGTTCCAAAT
litHBVDayw litHBVDayw litHBVGadw litHBVFadw litHBVFadw litHBVHadw litHBVAadw litHBVAadw litHBVAadw litHBVAaay litHBVAaay litHBVAaay 01.HBVAdw2 04.HBVadw2 20.HBVadw2 21.HBVadw4 22.HBVagw3	AGAGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGA AGGGGCCTGA	ATTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC ACTTTCCTGC ACTTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC ATCTTCCTGC ATTTCCTGC ATTTCCTGC	TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC	AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA	CAGTAAACCC CAGTGAACCC TAGTGAACCC CACAGAACCC CACAGAACCC CACAGAACCC CACTAAACCC CACTCAACCC CACTCAACCC CACTCAACCC CACTCAACCC CACTCAACCC CACTCAACCC CACTCAACCC CACTCAACCC CACTCAACCC CACTCAACCC CACTCAACCC CACTCAACCC CACTCAACCC CACTCAACCC CACTCAACCC CACTCAACCC	TGTTCCGACT TGTTCCGACT TGTTCCGACT TGTTCCGACT TGTTCCGACT TGTTCCGACT TGTTCCGACT TGTTCCGACT TGTTCCAAAT TGTTCCAAAT TGTTCCAAAT TGTTCCAAAT TGTTCCAAAT TGTTCCAAAT TGTTCCAAAT TGTTCCAAAT
litHBVDayw litHBVDayw litHBVGadw litHBVFadw litHBVFadw litHBVFadw litHBVAadw litHBVAadw litHBVAadw litHBVAaay litHBVAaay litHBVAaay 01.HBVAdw2 04.HBVadw2 20.HBVadw2 21.HBVadw4 22.HBVagw3 23.HBVadw2	AGAGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGA AGGGGCCTGA	ATTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC ACTTTCCTGC ACTTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTCCTGC ATTTCCTGC ATTTCCTGC ATTTCCTGC ATTTCCTGC ATTTCCTGC ATTTCCTGC ATTTCCCTGC ATTTCCCTGC ATTTCCCTGC	TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC	AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA	CAGTAAACCC CAGTGAACCC TAGTGAACCC CACAGAACCC CACAGAACCC CACAGAACCC CACTAAACCC CACTCAACCC CACTCAACCC CACTCAACCC CACTCAACCC CACTCAACCC CACTCAACCC CACTCAACCC CACTCAACCC CACTCAACCC CACTCAACCC CACTCAACCC CACTCAACCC CACTCAACCC CACTCAACCC	TGTTCCGACT TGTTCCGACT TGTTCCGACT TGTTCCGACT TGTTCCGACT TGTTCCGACT TGTTCCGACT TGTTCCACAT TGTTCCAAAT TGTTCCAAAT TGTTCCAAAT TGTTCCAAAT TGTTCCAAAT TGTTCCAAAT TGTTCCAAAT TGTTCCAAAT
litHBVDayw litHBVDayw litHBVGadw litHBVFadw litHBVFadw litHBVFadw litHBVAadw litHBVAadw litHBVAadw litHBVAaay litHBVAaay litHBVAaay 01.HBVAdw2 04.HBVadw2 20.HBVadw2 21.HBVadw4 22.HBVadw3 23.HBVadw3	AGAGGCCTGT AGAGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGA AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT	ATTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC ACTTTCCTGC ACTTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTCCTGC ATTTCCTGC ATTTCCTGC ATTTCCTGC ATTTCCTGC ATTTCCCTGC ATTTCCCTGC ATTTCCCTGC ATTTCCCTGC	TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC	AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA	CAGTAAACCC CAGTGAACCC TAGTGAACCC CACAGAACCC CACAGAACCC CACAGAACCC CACTAAACCC CACTCAACCC CACTCAACCC CACTCAACCC CACTCAACCC CACTCAACCC CACTCAACCC CACTCAACCC CACTCAACCC CACTCAACCC CACTCAACCC CACTCAACCC CACTCAACCC CACTCAACCC CACTCAACCC CACTCAACCC	TGTTCCGACT TGTTCCGACT TGTTCCGACT TGTTCCGACT TGTTCCGACT TGTTCCGACT TGTTCCGACT TGTTCCGACT TGTTCCAAAT TGTTCCAAAT TGTTCCAAAT TGTTCCAAAT TGTTCCAAAT TGTTCCAAAT TGTTCCAAAT TGTTCCAAAT
litHBVDayw litHBVDayw litHBVGadw litHBVFadw litHBVFadw litHBVFadw litHBVAdw litHBVAadw litHBVAadw litHBVAaay litHBVAaay litHBVAaay litHBVAaay litHBVAayw1 19.HBVadw2 20.HBVadw2 21.HBVadw4 22.HBVayw3 23.HBVadw2 38.HBVagw3 71.HBVadw2	AGAGGCCTGT AGAGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGA AGGGGCCTGA AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT	ATTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC ACTTTCCTGC ACTTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTCCTGC ATTTCCTGC ATTTCCTGC ATTTCCTGC ATTTCCTGC ATTTCCTGC ATTTCCTGC ATTTCCTGC	TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC	AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA	CAGTAAACCC CAGTGAACCC TAGTGAACCC TAGTGAACCC CACAGAACCC CACAGAACCC CACAGAACCC CACTCAACCC CACTCAACCC CACTCAACCC CACTCAACCC CACTCAACCC CACTCAACCC CACTCAACCC CACTCAACCC CACTCAACCC CACTCAACCC CACTCAACCC CACTCAACCC CACTCAACCC CACTCAACCC	TGTTCCGACT TGTTCCGACT TGTTCCGACT TGTTCCGACT TGTTCCGACT TGTTCCGACT TGTTCCGACT TGTTCCGACT TGTTCCAAAT TGTTCCAAAT TGTTCCAAAT TGTTCCAAAT TGTTCCAAAT TGTTCCAAAT TGTTCCAAAT TGTTCCAAAT TGTTCCAAAT TGTTCCGACT TGTTCCGACT TGTTCCGACT
litHBVDayw litHBVEayw litHBVFadw litHBVFadw litHBVFadw litHBVFadw litHBVAdw litHBVAadw litHBVAadw litHBVAaay litHBVAaay litHBVAaay litHBVAaay litHBVAaay litHBVAaay litHBVAdw2 20.HBVadw2 20.HBVadw2 21.HBVadw4 22.HBVayw3 23.HBVadw2 38.HBVayw3 71.HBVadw2	AGAGGCCTGT AGAGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGA AGGGGCCTGA AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT	ATTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC ACTTTCCTGC ACTTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTCCTGC ATTTCCTGC ATTTCCTGC ATTTCCTGC ATTTCCTGC ATTTCCTGC ATTTCCTGC ATTTCCCTGC ATTTCCCTGC ATTTCCCTGC ATTTCCCTGC ATTTCCCTGC	TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC	AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA	CAGTAAACCC CAGTGAACCC TAGTGAACCC TAGTGAACCC CACAGAACCC CACAGAACCC CACAGAACCC CACTCAACCC CACTCAACCC CACTCAACCC CACTCAACCC CACTCAACCC CACTCAACCC CACTCAACCC CACTCAACCC CACTCAACCC CACTCAACCC CACTCAACCC CACTCAACCC CACTCAACCC	TGTTCCGACT TGTTCCGACT TGTTCCGACT TGTTCCGACT TGTTCCGACT TGTTCCGACT TGTTCCGACT TGTTCCGACT TGTTCCAAAT TGTTCCAAAT TGTTCCAAAT TGTTCCAAAT TGTTCCAAAT TGTTCCAAAT TGTTCCAAAT TGTTCCAAAT TGTTCCAAAT TGTTCCAAAT
litHBVDayw litHBVDayw litHBVGadw litHBVFadw litHBVFadw litHBVFadw litHBVFadw litHBVAadw litHBVAadw litHBVAaay litHBVAaay litHBVAaay litHBVAaay litHBVAaay litHBVAaay litHBVAaw2 04.HBVadw2 20.HBVadw2 21.HBVadw4 22.HBVayw3 23.HBVadw2 38.HBVayw3 71.HBVadw2 72.HBVayw1 80.HBVadw2	AGAGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT AGGGGCCTGT	ATTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC ACTTTCCTGC ACTTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTTCCTGC ATTTCCTGC ATTTCCTGC ATTTCCTGC ATTTCCCTGC ATTTCCCTGC ATTTCCCTGC ATTTCCCTGC ATTTCCCTGC ATTTCCCTGC	TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC TGGTGGCTCC	AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA AGTTCAGGAA	CAGTAAACCC CAGTAAACCC CAGTGAACCC CACAGAACCC CACAGAACCC CACAGAACCC CACAGAACCC CACTCAACCC	TGTTCCGACT TGTTCCGACT TGTTCCGACT TGTTCCGACT TGTTCCGACT TGTTCCGACT TGTTCCGACT TGTTCCGACT TGTTCCAAAT TGTTCCAAAT TGTTCCAAAT TGTTCCAAAT TGTTCCAAAT TGTTCCAAAT TGTTCCAAAT TGTTCCGACT TGTTCCGACT TGTTCCCAAT TGTTCCCAAT TGTTCCCAAT

Figura 16 - Características da sequência nucleotídica da FLA Pre S/S de VHB. Os códons em vermelho na região S representam o determinante "a" e subdeterminante "d", "y" e "w".

	 49(
			, <u> </u>			
litHBVDayw	ACTGTCTCTC	CCATATCGTC	AATCTTCTCG	AGGATTGGGG	ACCCTGCGCT	GAACATGGAG
litHBVEayw	ACTGCCTCAC	TCATCTCGTC	AATCTTCTCG	AGGATTGGGG	ACCCTGCACC	GAACATGGAA
litHBVGadw	ATTGCCTCTC	ACATCTCGTC	AATCTTCTCC	AAGATTGGGG	ACCCTGCACC	GAACATGGAG
litHBVFadw	ATTGCCTCTC	TCACATCATC	AATCTCCTCG	AAGACTGGGG	GCCCTGCTAT	GAACATGGAG
litHBVHadw	ATTGCCTCTC	TCACATCATC	AATCTTCTCG	AAGACTGGGG	ACCCTGCTAT	GAACATGGAG
litHBVBadw	ACTGTCTCTG	CCATATCGTC	AATCTTATCG	ACGACTGGGG	ACCCTGTGCC	GAACATGGAG
litHBVCadr	ACTGCCTCTC	CCATATCGTC	AATCTTCTCG	AGGACTGGGG	ACCCTGCACC	GAATATGGAG
litHBVAadw	ATTGCCTCTC	ACATCTCGTC	AATCTCCTCG	AGGATTGGGG	ACCCTGCACC	GAACATGGAG
litHBVAead	ATTGCCTCTC	ACATCTCGTC	AATCTCCGCG	AGGACTGGGG	ACCCTGTGAC	GAACATGGAG
litHBVAaay	ATTGCCTCGC	ACATCTCGTC	AACCTCCTCG	AGGACTGGGG	ACCCTGCGTC	GAACATGGAG
litHBVAcay	ATTGCCTCTC	ACATCTCGTC	AACCTCCGCG	AGGACTGGGG	ACCCTGTGAC	GAACATGGAG
01.HBVadw2	ATTGCCTCTC	TCATCTCGTC	AATCTCCTCG	ACGACTGGGG	ACCCTGTGCC	GAACATGGAG
04.HBVayw1	ATTGCCTCGC	ACATCTCGTC	AACCTCCTCG	AGGACTGGGG	ACCCTGCGTC	GAACATGGAG
19.HBVadw2	ATTGCCTCTC	ACATCTCGTC	AATCTCCTCG	AGGACTGGGG	ACCCTGCGCC	GAACATGGAG
20.HBVadw2	ATTGCCTCTC	ACATCTCGTC	AATCTCCTCG	AGGACTGGGG	ACCCTGCGCC	GAACATGGAG
21.HBVadw4	ATTGCCTCTC	TCACATCATC	AATCTTCTCG	AAGACTGGGG	GCCCTGCTAT	GAACATGGAC
22.HBVayw3	ACTGCCTCTC	CCATATCGTC	AATCTTCTCG	AGGATTGGGG	ACCCTGCGCT	GAACATGGAG
23.HBVadw2	ATTGCCTCTC	ACATCTCGTC	AATCTCCTCG	AGGACTGGGG	ACCCTGCGCC	GAACATGGAG
38.HBVayw3	ACTGCCTCTC	CCATATCGTC	AATCTTCTCG	AGGATTGGGG	ACCCTGCGCT	GAACATGGAG
71.HBVadw2	ATTGCCTCTC	ACATCTCGTC	AATCTCCTCG	AGGAATGGGG	ACCCTGCGCC	GAACATGGAG
72.HBVayw1	ATTGCCTCGC	ACATCTCGTC	AACCTCCTCG	AGGACTGGGG	ACCCTGCGTC	GAACATGGAG
80.HBVadw2	ATTGCCTCTC	ACATCTCGTC	AATCTCCGCG	AGGACTGGGG	ACCCTGTGAC	GAACATGGAG
110.HBVadw	ATTGCCTCTC	ACATCTCGTC	AATCTCCGCG	AGGACTGGGG	ACCCTGTGAC	GAACATGGAG
	···· ···· 550	···· ····) 560	···· ····) 570	···· ····) 580	···· ····) 590	···· ··· 600
litHBVDayw	AACATCACAT	CAGGATTCCT	AGGACCCCTG	CTCGTGTTAC	AGGCGGGGTT	TTTCTTGTTG
litHBVEayw	AGCATCACAT	CAGGATTCCT	AGGACCCCTG	CTCGTGTTAC	AGGCGGGGTT	TTTCTTGTTG
litHBVGadw	AACATCACAT	CAGGATTCCT	AGGACCCCTG	CTCGTGTTAC	AGGCGGGGTT	TTTCTTGTTG
litHBVFadw	AACATCACAT	CAGGACTCCT	AGGACCCCTG	CGCGTGTTAC	AGGCGGTGTG	TTTCTTGTTG
litHBVHadw	AACATCACAT	CAGGACTCCT	AGGACCCCTT	CTCGTGTTAC	AGGCGGTGTG	TTTCTTGTTG
litHBVBadw	AACATCGCAT	CAGGACTCCT	AGGACCCCTG	CTCGTGTTAC	AGGCGGGGTT	TTTCTCGTTG
litHBVCadr	AGCACCACAT	CAGGATTCCT	AGGACCCCTG	CTCGTGTTAC	AGGCGGGGTT	TTTCTTGTTG
litHBVAadw	AACATCACAT	CAGGATTCCT	AGGACCCCTG	CTCGTGTTAC	AGGCGGGGTT	TTTCTTGTTG
litHBVAead	AACATCACAT	CAGGATTCCT	AGGACCCCTG	CTCGTGTTAC	AGGCGGGGTT	TTTCTTGTTG
litHBVAaay	AACATCACAT	CAGGATTCCT	AGGACCCCTG	CTCGTGTTAC	AGGCGGGGTT	TTTCTTGTTG
litHBVAcay	AACATCACAT	CAGGATTCCT	AGGACCCCTG	CTCGTGTTAC	AGGCGGGGTT	TTTCTTGTTG
01.HBVadw2	AACATCACAT	CAGGATTCCT	AGGACCCCTG	CTCGTGTTAC	AGGCGGGGTT	TTTCTTGTTG
04.HBVayw1	AACATCACAT	CAGGATTCCT	AGGACCCCTG	CTCGTGTTAC	AGGCGGGGTT	TTTCTTGTTG
19.HBVadw2	AACATCACAT	CAGGATTCCT	AGGACCCCTG	CTCGTGTTAC	AGGCGGGGTT	TTTCTTGTTG
20.HBVadw2	AACATCACAT	CAGGATTCCT	AGGACCCCTG	CTCGTGTTAC	AGGCGGGGTT	TTTCTTGTTG
21.HBVadw4	AACATTACAT	CAGGACTCCT	AGGACCCCTG	CTCGTGTTAC	AGGCGGTGTG	TTTCTTGTTG
22.HBVayw3	AACATCACAT	CAGGATTCCT	AGGACCCCTG	CTCGTGTTAC	AGGCGGGGTT	TTTCTTGTTG
23.HBVadw2	AACATCACAT	CAGGATTCCT	AGGACCCCTG	CTCGTGTTAC	AGGCGGGGTT	TTTCTTGTTG
JO.HEVAYWJ	AACATCACAT	CAGGATTCCT	AGGACCCCTG	CTCGTGTTAC	AGGCGGGGGTT	TTTCTTGTTG
/1.HBVAQWZ	AACATCACAT	CAGGATTCCT	AGGACCCCTG	CTUGTGTTAC	AGGCGGGGGT"I	TTTCTTGTTG
12.nbvaywi 90 ubvad2	AACATCACAT	CAGGATTCCT	AGGACCCCTG	CTCGTGTTAC	AGGCGGGGGTT	TTTTTGTTG
OU.HBVAQWZ	AACATCACAT	CAGGACTUCT	AGGACCCCTG	CTCGTGTTAC	AGGCGGGGGTT	TTTTTGTTG
IIV. HEVAUW	ACAICACAT	CAGGACICCI	AGGACCCCTG	CICGIGIIAC	AGGCGGGG I.I.	TICIIGIIG
Figura 16 -	Caracterís	ticas da se	eqüência nu	cleotídica	da FLA Pre	e S/S de VHE

Figura 16 - Características da seqüência nucleotídica da FLA Pre S/S de VHB. Os códons em vermelho na região S representam o determinante "a" e subdeterminante "d", "y" e "w".

	610	620	630	640) 650) 660
litHBVDayw	ACAAGAATCC	TCACAATACC	GCAGAGTCTA	GACTCGTGGT	GGACTTCTCT	CAATTTTCTA
litHBVEayw	ACAAAAATCC	TCACAATACC	GCAGAGTCTA	GACTCGTGGT	GGACTTCTCT	CAATTTTCTA
litHBVGadw	ACAAGAATCC	TCACAATACC	GCAGAGTCTA	GACTCGTGGT	GGACTTCTCT	CAATTTTCTA
litHBVFadw	ACAAAAATCC	TCACAATACC	ACAGAGTCTA	GACTCGTGGT	GGACTTCTCT	CAATTTTCTA
litHBVHadw	ACAAAAATCC	TCACAATACC	ACAGAGTCTA	GACTCGTGGT	GGACTTCTCT	CAATTTTCTA
litHBVBadw	ACAAAAATCC	TCACAATACC	ACAGAGICIA	GACTEGIGGI	GGACITUTUT	
litHBVAadw	ACAAGAATCC	TCACAATACC	GCAGAGTCTA	GACTCGTGGT	GGACTTCTCT	СААТТТТСТА СААТТТТСТА
litHBVAead	ACAAGAATCC	TCACAATACC	GCAGAGTCTA	GACTCGTGGT	GGACTTCTCT	CAATTTTCTA
litHBVAaay	ACAAGAATCC	TCACAATACC	GCAGAGTCTA	GACTCGTGGT	GGACTTCTCT	CAATTTTCTA
litHBVAcay	ACAAGAATCC	TCACAATACC	GCAGAGTCTA	GACTCGTGGT	GGACTTCTCT	CAATTTTCTA
01.HBVadw2	ACAAGAATCC	TCACAATACC	GCAGAGTCTA	GACTCGTGGT	GGACTTCTCT	CAATTTTCTA
04.HBVayw1	ACAAGAATCC	TCACAATACC	GCAGAGTCTA	GACTCGTGGT	GGACTTCTCT	CAATTTTCTA
19.HBVadw2	ACAAGAATCC	TCACAATACC	GCAGAGTCTA	GACTCGTGGT	GGACTTCTCT	CAATTTTCTA
2U.HBVadw2	ACAAGAATCC	TCACAATACC	GCAGAGI'C'I'A	GACTCGTGGT	GGACTTCTCT	
21. HBVadW4	ACAAAAATCC	TCACAATACC	CCACACTCTA	GACICGIGGI	GGACIICICI	
23. HBVadw2	ACAAGAATCC	TCACAATACC	GCAGAGTCTA	GACTCGTGGT	GGACTTCTCT	СААТТТТСТА
38.HBVavw3	ACAAGAATCC	TCACAATACC	GCAGAGTCTA	GACTCGTGGT	GGACTTCTCT	CAATTTTCTA
71.HBVadw2	ACAAGAATCC	TCACAATACC	GCAGAGTCTA	GACTCGTGGT	GGACTTCTCT	CAATTTTCTA
72.HBVayw1	ACAAGAATCC	TCACAATACC	GCAGAGTCTA	GACTCGTGGT	GGACTTCTCT	CAATTTTCTA
80.HBVadw2	ACAAGAATCC	TCACAATACC	GCAGAGTCTA	GGCTCGTGGT	GGACTTCTCT	CAATTTTCTA
110.HBVadw	ACAAGAATCC	TCACAATACC	GCAGAGTCTA	GGCTCGTGGT	GGACTTCTCT	CAATTTTCTA
	••••• •••• 670	···· ···· 0 680	···· ····) 690	···· ···· D 700	···· ····) 71	····· ···· 2 720
litHBVDayw	GGGGGAACTA	CCGTGTGTCT	TGGCCAAAAT	TCGCAGTCCC	CAACCTCCAA	TCACTCACCA
litHBVEayw	GGGGGGAGCTC	CCGTGTGTCT	TGGCCAAAAT	TCGCAGTCCC	CAACCTCCAG	TCACTCACCA
litHBVGadw	GGGGGGAGCGC	CCACCTGTGTCC	TGGCCTAAAT	TCGCAGTCCC		
litHBVHadw	GGGGGGACIAC	CCGGGTGTCC	TGGCCAAAAT	TCGCAGTCCC	CAACCICCAA	TCACTIACCA
litHBVBadw	GGGGGAACAC	CCGTGTGTCT	TGGCCAAAAT	TCGCAGTCCC	AAATCTCCAG	TCACTCACCA
litHBVCadr	GGGGGAGCAC	CCACGTGTCC	TGGCCAAAAT	TTGCAGTCCC	CAACCTCCAA	TCACTCACCA
litHBVAadw	GGGGGAGCAC	CCGTGTGTCT	TGGCCAAAAT	TCGCAGTCCC	CAACCTCCAA	TCACTCACCA
litHBVAead	GGGGGATCAC	CCGTGTGTCT	TGGCCAAAAT	TCGCAGTCCC	CAACCTCCAA	TCACTCACCA
litHBVAaay	GGGGGCTCAC	CCGTGTGTCT	TGGCCAAAAT	TCGCAGTCCC	CAACCTCCAA	TCACTCACCA
litHBVAcay	GGGGGGATCAC	CCGTGTGTCT	TGGCCAAAAT	TCGCAGTCCC	CAACCTCCAA	TCACTCACCA
01.HBVadw2	GGGGGGATCAC	CCGTGTGTCT	TGGCCAAAAT	TCGCAGTCCC		
19 HBVadw2	GGGGGGATCAC	CCGTGTGTCT	TGGCCAAAAT	TCGCAGTCCC	CAACCTCCAA	TCACTCACCA
20.HBVadw2	GGGGGATCAC	CCGTGTGTCT	TGGCCAAAAT	TCGCAGTCCC	CAACCTCCAA	TCACTCACCA
21.HBVadw4	GGGGGACTAC	CCGGGTGTCC	TGGCCAAAAT	TCGCAGTCCC	CAACCTCCAA	TCACTTACCA
22.HBVayw3	GGGGGGACCA	CCGTGTGTCT	TGGCCAAAAT	TCGCAGTCCC	CAACCTCCAA	TCACTCACCA
23.HBVadw2	GGGGGATCAC	CCGTGTGTCT	TGGCCAAAAT	TCGCAGTCCC	CAACCTCCAA	TCACTCACCA
38.HBVayw3	GGGGGGACCA	CCGTGTGTCT	TGGCCAAAAT	TCGCAGTCCC	CAACCTCCAA	TCACTCACCA
/1.HBVadw2	GGGGGGATCAC	CCGTGTGTCT	'I'GGCCAAAAT	TCGCAGTCCC	CAACCTCCAA	TCACTCACCA
12.nBvaywl	GGGGGGATICAC	CCGTGTGTCT		TUGCAGTCCC		
110.HBVadw	GGGGGGATCAC	CCGTGTGTGTCT	TGGCCAAAAT	TCGCAGTCCC	CAACCTCCAA	TCACTCACCA
Figura 16 -	Caracterís	ticas da se	eqüência nu	cleotídica	da FLA Pre	e S/S de VHB. Os
códons em ve	rmelho na re	egião S rep:	resentam o	determinant	e "a" e sub	determinante "d",
y e w.	D- 1~	Dec. 01	Deciar	·	aniã- c 📀	🔿 karantur - 1
simpologia: região.	кедіао	Pre-S1;	kegiao Pre	e-52; 🗾 🛉 F	kegiao S ;⊗⊗	🛛 termino da

	 730				···· ····) 77(···· ····) 780
		000000000000		00000000000		
litHBVDayw	ACCTCCTGTC	CTCCAACTTG	TCCTGGTTAT	CCCTCCATGT	GTCTGCGGCG	TTTTATCATC
lituBVEayw	ACCICIIGIC	CTCCAAIIIG	TCCTGGCIAI	CCCTCCATCT	GICIGCGGCG	TTTTATCATC
litHBVFadw	ACCTCCTGTC	CTCCAACTIG	TCCTGGCTAT	CGUIGGAIGI	GICIGCGGCG	TITIAICAIA
litHBVHadw	ACCTCCTGTC	CTCCAACTIG	TCCTGGCTAT	CGTTGGAIGI	GTCTGCGGCG	TTTTATCATC
litHBVBadw	ACCTGTTGTC	CTCCAATTTG	TCCTGGTTAT	CGCTGGATGT	ATCTGCGGCG	ТТТТАТСАТС
litHBVCadr	ACCTCTTGTC	CTCCAATTTG	тсстссттат	CGCTGGATGT	GTCTGCGGCG	ттттатсатс
litHBVAadw	ACCTCCTGTC	CTCCAATTIG	TCCTGGTTAT	CGCTGGATGT	GTCTGCGGCG	ТТТТАТСАТС ТТТТАТСАТА
litHBVAead	ACCTCCTGTC	CTCCAATTTG	TCCTGGTTAT	CGCTGGATGT	GTCTGCGGCG	ΤΤΤΤΠΠΟΛΠΛ
litHBVAaav	ACCTCCTGTC	CTCCAATTTG	TCCTGGTTAT	CGCTGGATGT	GTCTGCGGCG	ΤΤΤΤΠΤΟΠΙΠ
litHBVAcay	ACCTCCTGTC	CTCCAATTTG	TCCTGGTTAT	CGCTGGATGT	GTCTGCGGCG	ΤΤΤΤΠΤΟΠΙΠ
01.HBVadw2	ACCTCCTGTC	CTCCAATTTG	TCCTGGTTAT	CGCTGGATGT	GTCTGCGGCG	ТТТТАТСАТА
04.HBVavw1	ACCTCCTGTC	CTCCAATTTG	TCCTGGTTAT	CGCTGGATGT	GTCTGCGGCG	ͲͲͲͲΑͲϹΑͲΑ
19.HBVadw2	ACCTCCTGTC	CTCCAATTTG	TCCTGGTTAT	CGCTGGATGT	GTCTGCGGCG	ТТТТАТСАТА
20.HBVadw2	ACCTCCTGTC	CTCCAATTTG	TCCTGGTTAT	CGCTGGATGT	GTCTGCGGCG	TTTTATCATA
21.HBVadw4	ACCTCCTGTC	CTCCAACTTG	TCCTGGCTAT	CGTTGGATGT	GTCTGCGGCG	TTTTATCATC
22.HBVavw3	ACCTCCTGTC	CTCCAACTTG	TCCTGGTTAT	CGCTGGATGT	GTCTGCGGCG	TTTTATCATC
23.HBVadw2	ACCTCCTGTC	CTCCAATTTG	TCCTGGTTAT	CGCTGGATGT	GTCTGCGGCG	ТТТТАТСАТА
38.HBVavw3	ACCTCCTGTC	CTCCAACTTG	TCCTGGTTAT	CGCTGGATGT	GTCTGCGGCG	TTTTATCATC
71.HBVadw2	ACTTCCTGTC	CTCCAATTTG	TCCTGGTTAT	CGCTGGATGT	GTCTGCGGCG	TTTTATCATA
72.HBVayw1	ACCTCCTGTC	CTCCAATTTG	TCCTGGTTAT	CGCTGGATGT	GTCTGCGGCG	TTTTATCATA
30.HBVadw2	ACCTCCTGTC	CTCCAATTTG	TCCTGGTTAT	CGTTGGATGT	GTCTGCGGCG	TTTTATCATA
10.HBVadw	ACCTCCTGTC	CTCCAATTTG	TCCTGGTTAT	CGTTGGATGT	GTCTGCGGCG	TTTTATCATA
	790	5 800) 810) 820) 83(840
LitHBVDayw	TTCCTCTTCA	TCCTGCTGCT	ATGCCTCATC	TTCTTGTTGG) 830 TTCTTCTGGA	CTATCAAGGT
litHBVDayw LitHBVEayw	TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA	TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT	ATGCCTCATC ATGCCTCATC	TTCTTGTTGG TTCTTGTTGG) 830 TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA	CTATCAAGGT CTATCAAGGT
itHBVDayw itHBVEayw itHBVGadw	TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA	TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT	ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC	TTCTTGTTGG TTCTTGTTGG TTCTTGTTGG) 830 TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA	CTATCAAGGT CTATCAAGGT CTATCAAGGT CTATCAAGGT
LitHBVDayw LitHBVEayw LitHBVGadw LitHBVFadw	TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA	TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT	ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC	TTCTTGTTGG TTCTTGTTGG TTCTTGTTGG TTCTTGTTGG) 830 TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA	CTATCAAGGT CTATCAAGGT CTATCAAGGT CTATCAAGGT CTACCAAGGT
litHBVDayw LitHBVEayw LitHBVGadw LitHBVFadw LitHBVHadw	TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA	TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT	ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC	TTCTTGTTGG TTCTTGTTGG TTCTTGTTGG TTCTTGTTGG TTCTTGTTGG	TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA	CTATCAAGGT CTATCAAGGT CTATCAAGGT CTACCAAGGT CTACCAAGGT CTATCAAGGT
LitHBVDayw LitHBVEayw LitHBVGadw LitHBVFadw LitHBVHadw LitHBVBadw	TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TGCCTCTGCA	TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT	ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC	TTCTTGTTGG TTCTTGTTGG TTCTTGTTGG TTCTTGTTGG TTCTTGTTGG TTCTTGTTGG	TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA	CTATCAAGGT CTATCAAGGT CTATCAAGGT CTACCAAGGT CTATCAAGGT CTATCAAGGT
itHBVDayw itHBVEayw itHBVGadw itHBVFadw itHBVHadw itHBVBadw itHBVCadr	TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TGCCTCTTCA	TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT	ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC	TTCTTGTTGG TTCTTGTTGG TTCTTGTTGG TTCTTGTTGG TTCTTGTTGG TTCTTGTTGG TTCTTGTTGG	TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA	CTATCAAGGT CTATCAAGGT CTATCAAGGT CTACCAAGGT CTATCAAGGT CTATCAAGGT CTATCAAGGT
itHBVDayw itHBVEayw itHBVGadw itHBVFadw itHBVHadw itHBVBadw itHBVCadr itHBVCadr	TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TCCTCTTCA TTCCTCTTCA	TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT	ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC	TTCTTGTTGG TTCTTGTTGG TTCTTGTTGG TTCTTGTTGG TTCTTGTTGG TTCTTGTTGG TTCTTGTTGG TTCTTATTGG	TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA	CTATCAAGGT CTATCAAGGT CTATCAAGGT CTACCAAGGT CTATCAAGGT CTATCAAGGT CTACCAAGGT TTATCAAGGT
itHBVDayw itHBVEayw itHBVFadw itHBVFadw itHBVHadw itHBVBadw itHBVCadr itHBVAadw itHBVAadw	TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA	TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT	ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC	TTCTTGTTGG TTCTTGTTGG TTCTTGTTGG TTCTTGTTGG TTCTTGTTGG TTCTTGTTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG	TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA	CTATCAAGGT CTATCAAGGT CTATCAAGGT CTACCAAGGT CTATCAAGGT CTATCAAGGT TTATCAAGGT TTATCAAGGT
LitHBVDayw LitHBVEayw LitHBVFadw LitHBVFadw LitHBVHadw LitHBVCadr LitHBVCadr LitHBVAadw LitHBVAaay	TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA	TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT	ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC	TTCTTGTTGG TTCTTGTTGG TTCTTGTTGG TTCTTGTTGG TTCTTGTTGG TTCTTGTTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG	TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA	CTATCAAGGT CTATCAAGGT CTATCAAGGT CTACCAAGGT CTATCAAGGT CTATCAAGGT TTATCAAGGT TTATCAAGGT TTATCAAGGT
LitHBVDayw LitHBVEayw LitHBVFadw LitHBVFadw LitHBVHadw LitHBVCadr LitHBVCadr LitHBVAadw LitHBVAaay LitHBVAcay	TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA	TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT	ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC	TTCTTGTTGG TTCTTGTTGG TTCTTGTTGG TTCTTGTTGG TTCTTGTTGG TTCTTGTTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG	TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA	CTATCAAGGT CTATCAAGGT CTATCAAGGT CTACCAAGGT CTATCAAGGT CTATCAAGGT TTATCAAGGT TTATCAAGGT TTATCAAGGT CTATCAAGGT CTATCAAGGT
LitHBVDayw LitHBVEayw LitHBVFadw LitHBVFadw LitHBVHadw LitHBVCadr LitHBVAadw LitHBVAadw LitHBVAaay LitHBVAcay DI.HBVAdw2	TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA	TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT	ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC	TTCTTGTTGG TTCTTGTTGG TTCTTGTTGG TTCTTGTTGG TTCTTGTTGG TTCTTGTTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG	TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA	CTATCAAGGT CTATCAAGGT CTATCAAGGT CTATCAAGGT CTATCAAGGT CTATCAAGGT TTATCAAGGT TTATCAAGGT TTATCAAGGT TTATCAAGGT TTATCAAGGT
LitHBVDayw LitHBVEayw LitHBVFadw LitHBVFadw LitHBVHadw LitHBVAadw LitHBVCadr LitHBVAadw LitHBVAaay LitHBVAcay D1.HBVAdw2 D4.HBVayw1	TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA	TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT	ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC	TTCTTGTTGG TTCTTGTTGG TTCTTGTTGG TTCTTGTTGG TTCTTGTTGG TTCTTGTTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG	TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA	CTATCAAGGT CTATCAAGGT CTATCAAGGT CTATCAAGGT CTATCAAGGT CTATCAAGGT TTATCAAGGT TTATCAAGGT TTATCAAGGT TTATCAAGGT TTATCAAGGT TTATCAAGGT TTATCAAGGT
LitHBVDayw LitHBVEayw LitHBVFadw LitHBVFadw LitHBVHadw LitHBVAadw LitHBVAadw LitHBVAaay LitHBVAaay LitHBVAcay DI.HBVAdw2 04.HBVayw1 29.HBVAdw2	TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA	TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT	ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC	TTCTTGTTGG TTCTTGTTGG TTCTTGTTGG TTCTTGTTGG TTCTTGTTGG TTCTTGTTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG	TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA	CTATCAAGGT CTATCAAGGT CTATCAAGGT CTATCAAGGT CTATCAAGGT CTATCAAGGT TTATCAAGGT TTATCAAGGT TTATCAAGGT TTATCAAGGT TTATCAAGGT TTATCAAGGT TTATCAAGGT TTATCAAGGT
LitHBVDayw LitHBVEayw LitHBVFadw LitHBVFadw LitHBVHadw LitHBVAadw LitHBVAadw LitHBVAaay LitHBVAcay LitHBVAcay D1.HBVAdw2 04.HBVadw2 20.HBVAdw2	TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA	TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT	ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC	TTCTTGTTGG TTCTTGTTGG TTCTTGTTGG TTCTTGTTGG TTCTTGTTGG TTCTTGTTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG	TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA	CTATCAAGGT CTATCAAGGT CTATCAAGGT CTATCAAGGT CTATCAAGGT CTATCAAGGT TTATCAAGGT TTATCAAGGT TTATCAAGGT TTATCAAGGT TTATCAAGGT TTATCAAGGT TTATCAAGGT TTATCAAGGT
LitHBVDayw LitHBVEayw LitHBVFadw LitHBVFadw LitHBVHadw LitHBVAadw LitHBVAadw LitHBVAadw LitHBVAaay LitHBVAcay D1.HBVAdw2 D4.HBVadw2 20.HBVAdw2 20.HBVAdw2	TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA	TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT	ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC	TTCTTGTTGG TTCTTGTTGG TTCTTGTTGG TTCTTGTTGG TTCTTGTTGG TTCTTGTTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG	TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA	CTATCAAGGT CTATCAAGGT CTATCAAGGT CTATCAAGGT CTATCAAGGT CTATCAAGGT TTATCAAGGT TTATCAAGGT TTATCAAGGT TTATCAAGGT TTATCAAGGT TTATCAAGGT TTATCAAGGT TTATCAAGGT
LitHBVDayw LitHBVEayw LitHBVFadw LitHBVFadw LitHBVHadw LitHBVAadw LitHBVAadw LitHBVAadw LitHBVAcay Di.HBVAcay Di.HBVAdw2 D4.HBVadw2 D4.HBVadw2 D4.HBVadw2 D4.HBVadw4 D4.HBVAdw4	TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA	TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT	ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC	TTCTTGTTGG TTCTTGTTGG TTCTTGTTGG TTCTTGTTGG TTCTTGTTGG TTCTTGTTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG TTCTTGTTGG	TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA	CTATCAAGGT CTATCAAGGT CTATCAAGGT CTATCAAGGT CTATCAAGGT CTATCAAGGT TTATCAAGGT TTATCAAGGT TTATCAAGGT TTATCAAGGT TTATCAAGGT TTATCAAGGT TTATCAAGGT TTATCAAGGT CTATCAAGGT CTATCAAGGT
LitHBVDayw LitHBVEayw LitHBVFadw LitHBVFadw LitHBVHadw LitHBVAadw LitHBVAadw LitHBVAadw LitHBVAaay LitHBVAcay D1.HBVAdw2 D4.HBVAdw2 20.HBVAdw2 21.HBVAdw4 22.HBVAaw3 23.HBVAadw2	TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA	TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT	ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC	TTCTTGTTGG TTCTTGTTGG TTCTTGTTGG TTCTTGTTGG TTCTTGTTGG TTCTTGTTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG TTCTTGTGG TTCTTGTGG TTCTTGTGG	TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA	CTATCAAGGT CTATCAAGGT CTATCAAGGT CTATCAAGGT CTATCAAGGT CTATCAAGGT CTATCAAGGT TTATCAAGGT TTATCAAGGT TTATCAAGGT TTATCAAGGT TTATCAAGGT TTATCAAGGT CTATCAAGGT CTATCAAGGT CTATCAAGGT
LitHBVDayw LitHBVEayw LitHBVFadw LitHBVFadw LitHBVHadw LitHBVAadw LitHBVAadw LitHBVAadw LitHBVAaay LitHBVAcay D1.HBVAdw2 D4.HBVAdw2 20.HBVAdw2 21.HBVAdw4 22.HBVAdw3 23.HBVAdw2 23.HBVAdw2	TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA	TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT	ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC	TTCTTGTTGG TTCTTGTTGG TTCTTGTTGG TTCTTGTTGG TTCTTGTTGG TTCTTGTTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG TTCTTGTGG TTCTTGTGG TTCTTGTGG TTCTTGTGG	TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA	CTATCAAGGT CTATCAAGGT CTATCAAGGT CTATCAAGGT CTATCAAGGT CTATCAAGGT CTATCAAGGT TTATCAAGGT TTATCAAGGT TTATCAAGGT TTATCAAGGT TTATCAAGGT CTATCAAGGT CTATCAAGGT CTATCAAGGT TTATCAAGGT TTATCAAGGT
LitHBVDayw LitHBVEayw LitHBVFadw LitHBVFadw LitHBVHadw LitHBVAadw LitHBVAadw LitHBVAadw LitHBVAaay LitHBVAcay D1.HBVAdw2 D4.HBVAdw2 20.HBVAdw2 21.HBVAdw2 22.HBVAdw2 23.HBVAdw2 23.HBVAdw2 23.HBVAdw2 23.HBVAdw2 24.HBVAdw2	TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA	TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT	ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC	TTCTTGTTGG TTCTTGTTGG TTCTTGTTGG TTCTTGTTGG TTCTTGTTGG TTCTTGTTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG TTCTTGTGG TTCTTGTGG TTCTTGTGG TTCTTGTGG TTCTTGTGG	TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA	CTATCAAGGT CTATCAAGGT CTATCAAGGT CTATCAAGGT CTACCAAGGT CTATCAAGGT CTATCAAGGT TTATCAAGGT TTATCAAGGT TTATCAAGGT TTATCAAGGT TTATCAAGGT CTATCAAGGT CTATCAAGGT TTATCAAGGT TTATCAAGGT TTATCAAGGT TTATCAAGGT
litHBVDayw litHBVEayw litHBVFadw litHBVFadw litHBVFadw litHBVAadw litHBVAadw litHBVAadw litHBVAaay litHBVAaay 01.HBVAdw2 04.HBVAaw2 20.HBVAadw2 21.HBVAadw2 23.HBVAadw2 33.HBVAadw2 33.HBVAadw2 34.HBVAadw2 35.HBVAadw2 36.HBVAadw2 37.HBVAadw2	TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA	TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT	ATGCCTCATC ATGCCTCATC	TTCTTGTTGG TTCTTGTTGG TTCTTGTTGG TTCTTGTTGG TTCTTGTTGG TTCTTGTTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG TTCTTGTGG TTCTTGTGG TTCTTGTGG TTCTTATTGG	TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA	CTATCAAGGT CTATCAAGGT CTATCAAGGT CTATCAAGGT CTATCAAGGT CTATCAAGGT CTATCAAGGT TTATCAAGGT TTATCAAGGT TTATCAAGGT TTATCAAGGT TTATCAAGGT CTATCAAGGT CTATCAAGGT CTATCAAGGT TTATCAAGGT TTATCAAGGT TTATCAAGGT TTATCAAGGT TTATCAAGGT
litHBVDayw litHBVCadw litHBVFadw litHBVFadw litHBVFadw litHBVHadw litHBVCadr litHBVCadr litHBVAadw litHBVAadw litHBVAcay 01.HBVAdw2 04.HBVadw2 20.HBVadw2 21.HBVadw2 23.HBVadw2 38.HBVadw2 38.HBVagw3 71.HBVadw2 72.HBVagw1 80.HBVadw2	TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA	TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT	ATGCCTCATC ATGCCTCATC	TTCTTGTTGG TTCTTGTTGG TTCTTGTTGG TTCTTGTTGG TTCTTGTTGG TTCTTGTTGG TTCTTGTTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG TTCTTGTGG TTCTTGTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG	TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA	CTATCAAGGT CTATCAAGGT CTATCAAGGT CTATCAAGGT CTATCAAGGT CTATCAAGGT CTATCAAGGT TTATCAAGGT TTATCAAGGT TTATCAAGGT TTATCAAGGT TTATCAAGGT CTATCAAGGT CTATCAAGGT TTATCAAGGT TTATCAAGGT TTATCAAGGT TTATCAAGGT TTATCAAGGT TTATCAAGGT
litHBVDayw litHBVEayw litHBVFadw litHBVFadw litHBVFadw litHBVBadw litHBVCadr litHBVAadw litHBVAaay litHBVAaay litHBVAcay 01.HBVAaw2 20.HBVadw2 21.HBVadw2 23.HBVadw2 23.HBVadw2 38.HBVadw2 38.HBVayw3 71.HBVadw2 72.HBVayw1 80.HBVadw2	TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA	TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT TCCTGCTGCT	ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC ATGCCTCATC	TTCTTGTTGG TTCTTGTTGG TTCTTGTTGG TTCTTGTTGG TTCTTGTTGG TTCTTGTTGG TTCTTGTTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG TTCTTGTGG TTCTTGTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG	TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA	CTATCAAGGT CTATCAAGGT CTATCAAGGT CTATCAAGGT CTATCAAGGT CTATCAAGGT CTATCAAGGT TTATCAAGGT TTATCAAGGT TTATCAAGGT TTATCAAGGT TTATCAAGGT TTATCAAGGT TTATCAAGGT TTATCAAGGT TTATCAAGGT TTATCAAGGT TTATCAAGGT TTATCAAGGT TTATCAAGGT TTATCAAGGT
litHBVDayw litHBVEayw litHBVFadw litHBVFadw litHBVFadw litHBVAdw litHBVCadr litHBVAadw litHBVAaay litHBVAcay 01.HBVAdw2 04.HBVadw2 20.HBVadw2 21.HBVadw2 23.HBVadw2 38.HBVagw3 71.HBVadw2 72.HBVagw1 80.HBVadw2 110.HBVadw Figura 16 -	TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA	TCCTGCTGCTGCT TCCTGCTGCT	ATGCCTCATC ATGCCTCATC	TTCTTGTTGG TTCTTGTTGG TTCTTGTTGG TTCTTGTTGG TTCTTGTTGG TTCTTGTTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG TTCTTGTTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG	TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA	CTATCAAGGT CTATCAAGGT CTATCAAGGT CTATCAAGGT CTATCAAGGT CTATCAAGGT CTATCAAGGT TTATCAAGGT TTATCAAGGT TTATCAAGGT TTATCAAGGT TTATCAAGGT TTATCAAGGT CTATCAAGGT CTATCAAGGT TTATCAAGGT TTATCAAGGT TTATCAAGGT TTATCAAGGT TTATCAAGGT TTATCAAGGT TTATCAAGGT TTATCAAGGT TTATCAAGGT TTATCAAGGT TTATCAAGGT TTATCAAGGT
litHBVDayw litHBVEayw litHBVFadw litHBVFadw litHBVFadw litHBVAdw litHBVAadw litHBVAadw litHBVAaay litHBVAcay 01.HBVAdw2 04.HBVadw2 20.HBVadw2 20.HBVadw2 21.HBVadw2 23.HBVadw2 38.HBVayw3 71.HBVadw2 72.HBVayw1 80.HBVadw2 110.HBVadw Figura 16 - códons em ve	TTCCTCTTCA TTCCTCTTCA	TCCTGCTGCTGCT TCCTGCTGCT	ATGCCTCATC ATGCCTCATC	TTCTTGTTGG TTCTTGTTGG TTCTTGTTGG TTCTTGTTGG TTCTTGTTGG TTCTTGTTGG TTCTTGTTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG TTCTTATTGG	TTCTTCTGGA TTCTTCTGGA	CTATCAAGGT CTATCAAGGT CTATCAAGGT CTATCAAGGT CTATCAAGGT CTATCAAGGT CTATCAAGGT TTATCAAGGT TTATCAAGGT TTATCAAGGT TTATCAAGGT TTATCAAGGT TTATCAAGGT CTATCAAGGT CTATCAAGGT CTATCAAGGT TTATCAAGGT TTATCAAGGT TTATCAAGGT TTATCAAGGT TTATCAAGGT TTATCAAGGT TTATCAAGGT S/S de VHB.

	•••• •••• 850	اا ۵۵۶ د	 D 870) 890	···· ···· 900
litHBVDavw	ATGTTGCCCG	TTTGTCCTCT	AATTCCAGGA	ТСТТСААССА	CCAGCACGGG	ACCATGCAGA
litHBVEayw	ATGTTGCCCG	TTTGTCCTCT	AATTCCAGGA	TCATCAACCA	CCAGTACGGG	ACCCTGCCGA
litHBVGadw	ATGTTGCCCG	TTTGTCCTCT	GATTCCAGGA	TCCTCGACCA	CCAGTACGGG	ACCCTGCAAA
litHBVFadw	ATGTTGCCCG	TTTGTCCTCT	ACTTCCAGGA	TCCACGACCA	CCAGCACGGG	ACCATGCAAA
litHBVHadw	ATGTTGCCCG	TGTGTCCTCT	ACTTCCAGGA	TCTACAACCA	CCAGCACGGG	ACCCTGCAAA
litHBVBadw	ATGTTGCCCG	TTTGTCCTCT	AATTCCAGGA	TCATCAACCA	CCAGCACGGG	ACCATGCAAG
LitHBVCadr	ATGTTGCCCG	TTTGTCCTCT	ACTTCCAGGA	ACGTCAACCA	CCAGCATGGG	ACCATGCAAG
litHBVAadw	ATGTTGCCCG	TTTGTCCTCT	AATTCCAGGA	TCAACAACAA	CCAGCACGGG	ACCCTGCAAA
itHBVAead	ATGTTGCCCG	TTTGTCCTCT	AATTCCAGGA	TCAACAACAA	CCAGTACGGG	ACCATGCAAA
itHBVAaay	ATGTTGCCCG	TTTGTCCTCT	AATTCCAGGA	TCCACAACCA	CCAGCACGGG	ACCCTGCAGG
itHBVAcay	ATGTTGCCCG	TTTGTCCTCT	AATTCCAGGA	TCCACAACAA	CCAGTACGGG	GCCTTGCAGA
1.HBVadw2	ATGTTGCCCG	TTTGTCCTCT	AATTCCAGGA	TCAACAACAA	CCAGTACGGG	ACCCTGCAAA
4.HBVayw1	ATGTTGCCCG	TTTGTCCTCT	AATTCCAGGA	TCCACAACCA	CCAGCACGGG	ACCCTGCAGG
9.HBVadw2	ATGTTGCCCG	TTTGTCCTCT	AATTCCAGGA	TCCACAACAA	CCAGTACGGG	ACCCTGCAAA
0.HBVadw2	ATGTTGCCCG	TTTGTCCTCT	AATTCCAGGA	TCCAAAACAA	CCAGTACGGG	ACCCTGCAAA
1.HBVadw4	ATGTTGCCCG	TTTGTCCTCT	ACTTCCAGGA	TCCACGACCA	CCAGCACGGG	ACCCTGCAAA
2.HBVayw3	ATGTTGCCCG	TTTGTCCTCT	AATTCCAGGA	TCGTCAACCA	CCAGCGTGGG	ACCATGCAGA
3.HBVadw2	ATGTTGCCCG	TTTGTCCCCT	AATTCCAGGA	TCCACAACAA	CCAGTACGGG	ACCCTGCAAA
8.HBVayw3	ATGTTGCCCG	TTTGTCCTCT	AATTCCAGGA	TCGTCAACCA	CCAGCGTGGG	ACCATGCAGA
1.HBVadw2	ATGTTGCCCG	TTTGTCCTCT	AATTCCAGGA	TCCAAAACAA	CCAGTACGGG	ACCCTGCAAA
2.HBVayw1	ATGTTGCCCG	TTTGTCCTCT	AATTCCAGGA	TCCACAACCA	CCAGCACGGG	ACCCTGCAGG
0.HBVadw2	ATGTTGCCCG	TTTGTCCTCT	AATTCCAGGA	TCAACAACAA	CCGGTACGGG	ACCATGCAAA
10.HBVadw	ATGTTGCCCG	TTTGTCCTCT	AATTCCAGGA	TCAACAACAA	CCGGTACGGG	ACCATGCAAA
	910	920	930	940	950	→ 960
itHBVDayw	ACCTGCACGA	CTCCTGCTCA	AGGAACCTCT	ATGTATCCCT	COTGTTGCTG	
itHBVCadw	ACCIGCACGA	CTCTTGCTCA	AGGAACCICI	AIGIIICCCI	CATGIIGCIG	TICAAAACCI
i +HBVFadw	ACCIGCACGA	CTCTTCCTCA	AGGCAACICI	ATGIATCCCT	CCTGTTGCTG	TATAAAACCI
i + HBVHadw	ACCTGCACCA	CTCTTGCTCA	AGGAACCICI	ATGTTTCCCT	CCTGCTGCTG	TACCAAACCC
itHBVBadw	ACCTGCACAA	CTCCTGCTCA	AGGAACCTCT	ATGTTTCCCT	CATGTTGCTG	ТАСААААССТ
itHBVCadr	ACCTGCACAA	CTCCTGCTCT	AGGAACCTCT	ATGTTTCCCT	CATGTTGCTG	ТАСААААССТ
itHBVAadw	ACCTGCACGA	CTCCTGCTCA	AGGCAACTCT	ATGTTTCCCT	CATGTTGCTG	TACAAAACCT
itHBVAead	ACCTGCACGA	CTCCTGCTCA	AGGCAACTCT	ATGTTTCCCT	CATGTTGCTG	TACAAAACCT
itHBVAaav	ACCTGCACGA	CTCCTGCTCA	AGGCAACTCT	ATGTTTCCCT	CATGTTGCTG	TACAAAACCT
itHBVAcay	AGCTGCACGA	CTCCTGCTCA	AGGCAACTCT	ATGTTTCCCT	CATGTTGCTG	TACAAAACCT
1.HBVadw2	ACCTGCACGA	CTCCTGCTCA	AGGCAACTCT	ATGTTTCCCT	CATGTTGCTG	TACAAAACCT
4.HBVayw1	ACCTGCACGA	CTCCTGCTCA	AGGCAACTCT	ATGTTTCCCT	CATGTTGCTG	TACAAAACCT
9.HBVadw2	ACCTGCACGA	CT <mark>CCT</mark> GCTCA	AGGCAACTCT	ATGTTTCCCT	CATGTTGCTG	TACAAAACCT
0.HBVadw2	ACCTGCACGA	CT <mark>CCT</mark> GCTCA	AGGCAACTCT	ACGTTTCCCT	CATGTTGCTG	TACAAAACCT
1.HBVadw4	ACCTGCACAA	CTCTTGCACA	AGGAACCTCT	ATGTTTCCCT	CCTGTTGCTG	TTCCAAACCC
2.HBVayw3	ACCTGCACGA	CTACTGTTCA	AGGAACCTCT	ATGTATCCCT	CCTGTTGCTG	TACCAAACCT
3.HBVadw2	ACCTGCACGA	CTCCTGCTCA	AGGCAACTCT	ATGTTTCCCT	CATGTTGCTG	TACAAAACCT
8.HBVayw3	ACCTGCACGA	CT <mark>ACT</mark> GTTCA	AGGAACCTCT	ATGTATCCCT	CCTGTTGCTG	TACCAAACCT
1.HBVadw2	ACCTGCACGA	CTCCTGCTCA	AGGCAACTCT	ACGTTTCCCT	CATGTTGCTG	TACAAAACCT
2.HBVaywl	ACCTGCACGA	CT <mark>CCT</mark> GCTCA	AGGCAACTCT	ATGTTTCCCT	CATGTTGCTG	TACAAAACCT
0.HBVadw2	ACCTGCACGA	CTCCTGCTCA	AGGCAACTCT	ATGTTTCCCT	CATGTTGCTG	TACAAAACCT
10.HBVadw	ACCTGCACGA	CTCCTGCTCA	AGGCAACTCT	ATGTTTCCCT	CATGTTGCTG	TACAAAACCT
	~					a / a
igura 16 -	Caracterís	ticas da se	equencia nu	cieotidica	aa FLA Pre	S/S de VHB.
codons em ve `y" e ``w".	rmelho na re	egião S rep:	resentam o	determinante	e "a" e sub	determinante `

		···· ····				
	970	900	5 550	5 100	10.	
litHBVDayw	TCGGATGGAA	ACTGCACCTG	TATTCCCATC	CCATCATCCT	GGGCTTTCGG	AAAATTCCTA
litHBVEayw	TCGGACGGAA	ATTGCACTTG	TATTCCCATC	CCATCATCAT	GGGCTTTCGG	AAAATTCCTA
litHBVGadw	TCGGAAGGAA	ATTGCACCTG	TATTCCCATC	CCATCATCTT	GGGCTTTCGC	AAAATACCTA
LitHBVFadw	TCGGACGGAA	ACTGCACCTG	TATTCCCATC	CCATCATCTT	GGGCTTTTAGG	AAAATACCTA
LitHBVHadw	TCGGACGGAA	ATTGCACCTG	TATTCCCATC	CCATCATCIT	GGGCTTTTCGG	
litHBVBadw	ACGGACGGAA	ACTGCACCTG		CCATCATCIT	GGGCTTTCGC	
lituBVCadr	ACCONTCON	ATTGCACTTG	TATICCCATC	CCATCATCII	CCCCTTTCGC	AAGAIICCIA
lituBVAadw	ACGGAIGGAA	ATTGCACCTG	TATICCCATC	CCATCAICII	GGGCTTTCGC	AAAAIACCIA
litHBVAaav	ACGGATGGAA	ATTGCACCIG	TATTCCCATC	CCATCATCTT	GGGCTTTCGC	
litHBVAcay	ACGGACGGAA	ATTGCACCTG	TATTCCCATC	ССАТСАТСАТ	GGGCTTTCGG	
01.HBVadw2	ACGGATGGAA	ATTGCACCTG	TATTCCCATC	CCATCATCTT	GGGCTTTCGC	ААААТАССТА
04.HBVavw1	ACGGATGGAA	ATTGCACTTG	TATTCCCATC	CCATCATCTT	GGGCTTTCGC	ААААТАССТА
19.HBVadw2	ACGGATGGAA	ATTGCACCTG	TATTCCCATC	CCATCATCTT	GGGCTTTCGC	ААААТАССТА
20.HBVadw2	ACGGACGGAA	ATTGCACCTG	TATTCCCATC	CCATCATCTT	GGGCTTTCGC	AAAATACCTA
21.HBVadw4	TCGGACGGAA	ACTGCACTTG	TATTCCCATC	CCATCATCCT	GGGCTTTAGG	AAAATACCTA
22.HBVayw3	TCGGACGGAA	ATTGCACCTG	TATTCCCATC	CCATCATCCT	GGGCTTTCGG	AAAATTCCTA
23.HBVadw2	ACGGATGGAA	ATTGCACCTG	TATTCCCATC	CCATCATCTT	GGGCTTTCGC	AAAATACCTA
38.HBVayw3	TCGGACGGAA	ATTGCACCTG	TATTCCCATC	CCATCATCCT	GGGCTTTCGG	AAAATTCCTA
71.HBVadw2	ACGGACGGAA	ATTGCACCTG	TATTCCCATC	CCATCATCTT	GGGCTTTCGC	AAAATACCTA
72.HBVayw1	ACGGATGGAA	ATTGCACTTG	TATTCCCATC	CCATCATCTT	GGGCTTTCGC	AAAATACCTA
80.HBVadw2	ACGGACGGAA	ATTGCACCTG	TATTCCCATC	CCATCGTCCT	GGGCTTTCGC	AAAATACCTA
110.HBVadw	ACGGACGGAA	ATTGCACCTG	TATTCCCATC	CCATCGTCCT	GGGCTTTCGC	ААААТАССТА
	···· ··· 103	 30 104	 40 105	 50 106	 50 10 ⁻	 70 1080
litHBVDayw	TGGGAGTGGG	CCTCAGCCCG	TTTCTCCTGG	CTCAGTTTAC	TAGTGCCATT	TGTTCAGTGG
litHBVEayw	TGGGAGTGGG	CCTCAGCCCG	TTTCTCCTGG	CTCAGTTTAC	TAGTGCCATT	TGTTCAGTGG
litHBVGadw	TGGGAGTGGG	CCTCAGTCCG	TTTCTCTTGG	CTCAGTTTAC	TAGTGCCATT	TGTTCAGTGG
litHBVFadw	TGGGAGTGGG	CCTCAGCCCG	TTTCTCCTGG	CTCAGTTTAC	TAGTGCAATT	TGTTCAGTGG
litHBVHadw	TGGGAGTGGG	CCTCAGCCCG	TTTCTCTTGG	CTCAGTTTAC	TAGTGCAATT	TGTTCAGTGG
litHBVBadw	TGGGAGTGGG	CCTCAGTCCG	TTTCTCTTGG	CTCAGTTTAC	TAGTGCCATT	TGTTCAGTGG
litHBVCadr	TGGGAGTGGG	CCTCAGTCCG	TTTCTCCTGG	CTCAGTTTAC	TAGTGCCATT	TGTTCAGTGG
litHBVAadw	TGGGAGTGGG	CCTCAGTCCG	TTTCTCTTGG	CTCAGTTTAC	TAGTGCCATT	TGTTCAGTGG
LitHBVAead	TGGGAGTGGG	CCTCAGTCCG	TTTCTCTTGG	CTCAGTTTAC	TAGTGCCATT	TGTTCAGTGG
LitHBVAaay	TGGGAGTGGG	CCTCAGTCCG	TTTCTCTTGG	CTCAGTTTAC	TAGTGCCATT	TGTTCAGTGG
11 THBVACay	TGGGAGTGGG	CCTCAGTCCG	TTTCTCCTGG	CTCAGTTTAC	TAGTGCCATT	TGTTCAGTGG
01.HBVadw2	TGGGAGTGGG	CCTCAGTCCG	TTTCTCTTGG	CTCAGTTTAC	TAGITUCATT	TGTTCAGTGG
19 HBVsdur?	TGGGAGIGGG	COTCAGICCG			TAGIGUCAIT	TGIICAGIGG
20 HBVadw2	TGGGAGIGGG	CCTCAGICCG		CTCAGITIAC	TAGIGCCAIL	TGTTCAGIGG
21 HBVadw4	TGGGAGTGGG	CCTCACCCCC		СТСАСТТТАС	TAGTGCAATT	TGTTCAGTGG
22.HBVavw3	TGGGAGTGGG	CCTCAGCCCG	TTTCTCCTGG	CTCAGTTTAC	TAGTGCCATT	TGTTCAGTGG
23.HBVadw2	TGGGAGTGGG	CCTCAGTCCG	TTTCTCTTGG	CTCAGTTTAC	TAGTGCCATT	TGTTCAGTGG
38.HBVavw3	TGGGAGTGGG	CCTCAGCCCG	TTTCTCCTGG	CTCAGTTTAC	TAGTGCCATT	TGTTCAGTGG
71.HBVadw2	TGGGAGTGGG	CCTCAGTCCG	TTTCTCTTGG	CTCAGTTTAC	TAGTGCCATT	TGTTCAGTGG
72.HBVayw1	TGGGAGTGGG	CCTCAGTCCG	TTTCTCTTGG	CTCAGTTTAC	TAGTGCCATT	TGTTCAGTGG
- 80.HBVadw2	TGGGAGTGGG	CCTCAGTCCG	TTTCTCTTGG	CTCAGTTTAC	TAGTGCCATT	TGTTCAGTGG
110.HBVadw	TGGGAGTGGG	CCTCAGTCCG	TTTCTCTTGG	CTCAGTTTAC	TAGTGCCATT	TGTTCAGTGG
Figura 16 - códons em ve:	Caracterís rmelho na re	ticas da se egião S rep:	eqüência nu resentam o	cleotídica determinante	da FLA Pre e "a" e sub	e S/S de VHB. C determinante "d"
y e w . Simbologia:	- Região	Pre-S1:	Região Pre		eqião S: <mark>80</mark>	🛚 termino da
região.	- Regiuo		109100 110			- commine da

	···· ··· 109	···· ··· 90 110	···· ···. 00 112	 LO 112	···· ··· 20 113	 30 1140
li+HBVDavw	TTCCTACCCC	TTTCCCCCAC	TOTTOCOTT	тсасттатат	CGATCATCTC	
litHBVEavw	TTCGCCGGGC	TTTCCCCCAC	TGTCTGGCTT	TCAGTTATAT	GGATGATGTG	GTA-TTGGGG
litHBVGadw	TTCGTAGGGC	TTTCCCCCAC	TGTCTGGCTT	тсасстатат	GGATGATGTG	GTA -TTGGGG
litHBVFadw	TGCGTAGGGC	TTTCCCCCAC	TGTCTGGCTT	ттасттатат	GGATGATCTG	GTA -TTGGGG
litHBVHadw	TGCGTAGGGC	TTTCCCCCAC	TGTCTGGCTT		CCATCATTTC	GTA TIGGGG
litHBVBadw	TTCGTAGGGC	TTTCCCCCAC	TGTCTGGCTT	тсасттатат	GGATGATGTG	GTA -TTGGGG
litHBVCadr	TTCCTACCCC	TTTCCCCCAC			CCATCATCTC	GTA -TTCCCC
litHBVAadw	TTCCTACCCC	TTTCCCCCAC	TGTTTGGCTT	TCACCTATAT	CCATCATCTC	GTA TIGGGG
litHBVAcad	TTCCTACCCC	TTTCCCCCAC	TGTTTGGCTT	тсасстатат	CCATCATCTC	GTA -TTCCCC
litHBVAaav	TTCGTAGGGC	TTTCCCCCAC	TGTTTGGCTT	TCAGTTATAT	GGATGATGTG	GTA-TTGGGG
litHBVAcay	TTCGTAGGGC	TTTCCCCCAC	TGTTTGGCTT	тсасттатат	GGATGATGTG	GTA -TTGGGG
01 HBVadw2	TTCGTAGGGC	TTTCCCCCAC	TGTTTGGCTT	TCAGCTATAT	GGATGATGTG	GTA TIGGGG
04 HBVavw1	TTCGTAGGGC	TTTCCCCCAC	TGTTTGGCTT	тсасттатат	GGATGATGTG	GTA -TTGGGG
19 HBVadw2	TTCGTAGGGC	TTTCCCCCAC	TGTTTGGCTT	TCAGCAATAT	GGATGATGTG	GTAC-TGGGG
20 HBVadw2	TTCGTAGGGC	TTTCCCCCAC	TGTTTGGCTT	TCAGTTATAT	GGATGATGTG	GGACTTGGGG
21 HBVadw4	TGCGTCGGGC	TTTCCCCCAC	TGTTTGGCTT	ТТАСТТАТАТ	GGATGATCTG	GTA-TTGGGG
22 HBVavw3	TTCGTAGGGC	TTTCCCCCAC	TGTTTGGCTT	тсасттатат	GGATGATGTG	GTA -TTGGGG
22.HBVadw2	TTCGTAGGGC	TTTCCCCCAC	TGTTTGGCTT	TCAGCTATAT	GGATGATGTG	GTACATGGGG
38 HBVavw3	TTCGTAGGGC	TTTCCCCCAC	TGTTTGGCTT	тсасттатат	GGATGATGTG	GTA -TTGGGG
71 HBVadw2	TTCGTAGGGC	TTTCCCCCAC	TGTTTGGCTT	TCAGTTATAT	GGATGATGTG	GGACTTGGGG
72 HBVavw1	TTCGTAGGGC	TTTCCCCCAC	TGTTTGGCTT	TCAGTTATAT	GGATGATGTG	GTA-TTGGGG
80 HBVadw2	TTCGTAGGGC	TTTCCCCCAC	TGTTTGGCTT	TCAGCTATAT	GGATGATGTG	GTA-TTGGGG
110. HBVadw	TTCGTAGGGC	TTTCCCCCAC	TGTTTGGCTT	TCAGCTATAT	GGATGATGTG	GTA-TTGGGG
	115	50 110	 50 11 ⁻	····· ···· 70 118	••••• 30 888888	
litHBVDayw	GCCAAGTCTG	TACAGCATCT	 50 11 TGAGTCCCTT	TTTACCGCTG	 30 888888 TTACCAAT	
litHBVDayw litHBVEayw	GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG	TACAGCATCT	TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT	TTTACCGCTG	 30 888888 TTACCAAT TTACCAAT	
litHBVDayw litHBVEayw litHBVGadw	GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAATCTG	TACAGCATCT TACAACATCT TACAACATCT	TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT	TTTACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG	 30 XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	
litHBVDayw litHBVEayw litHBVGadw litHBVFadw	GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAATCTG GCCAAATCTG	TACAGCATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TGCAGCATCT	TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT	TTTACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG	 30 XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	
litHBVDayw litHBVEayw litHBVGadw litHBVFadw litHBVHadw	GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAATCTG GCCAAATCTG GCCAAATCTG	TACAGCATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TGCAGCATCT TGCAGCATCT	TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT	TTTACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG	 30 TTACCAAT TTACCAAT TTACCAAT TTACCAAT TTACCAAT TTACCAAT	
litHBVDayw litHBVEayw litHBVGadw litHBVFadw litHBVHadw litHBVHadw	GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAATCTG GCCAAATCTG GCCAAATCTG GCCAAGTCTG	TACAGCATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TGCAGCATCT TGCAGCATCT TACAACATCT	TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT	TTTACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG		
litHBVDayw litHBVEayw litHBVGadw litHBVFadw litHBVHadw litHBVBadw litHBVCadr	GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAATCTG GCCAAATCTG GCCAAATCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG	TACAGCATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TGCAGCATCT TGCAGCATCT TACAACATCT TACAACATCT	TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAATCCCTT	TTTACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATGCCGCTG TTTACCGCTA	 30 XTACCAAT TTACCAAT TTACCAAT TTACCAAT TTACCAAT TTACCAAT TTACCAAT	
litHBVDayw litHBVEayw litHBVFadw litHBVFadw litHBVHadw litHBVBadw litHBVCadr litHBVAadw	GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAATCTG GCCAAATCTG GCCAAATCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG	TACAGCATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TGCAGCATCT TGCAGCATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT	TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAATCCCTT TGAGTCCCTT	TTTACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATGCCGCTG TTTACCGCTA TATACCGCTG	TTACCAAT TTACCAAT TTACCAAT TTACCAAT TTACCAAT TTACCAAT TTACCAAT TTACCAAT TTACCAAT	
litHBVDayw litHBVEayw litHBVFadw litHBVFadw litHBVHadw litHBVBadw litHBVCadr litHBVAadw litHBVAadw	GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAATCTG GCCAAATCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG	TACAGCATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TGCAGCATCT TGCAGCATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT	TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAATCCCTT TGAATCCCTT TGAGTCCCTT	TTTACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATGCCGCTG TTTACCGCTA TATACCGCTG TATACCGCTG	I 30 XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	
litHBVDayw litHBVEayw litHBVFadw litHBVFadw litHBVHadw litHBVBadw litHBVCadr litHBVAadw litHBVAaay	115 GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAATCTG GCCAAATCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG	TACAGCATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TGCAGCATCT TGCAGCATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT	TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT	TTTACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATGCCGCTG TTTACCGCTA TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG	TTACCAAT TTACCAAT TTACCAAT TTACCAAT TTACCAAT TTACCAAT TTACCAAT TTACCAAT TTACCAAT TTACCAAT TTACCAAT	
litHBVDayw litHBVEayw litHBVFadw litHBVFadw litHBVHadw litHBVBadw litHBVCadr litHBVAadw litHBVAaay litHBVAaay	115 GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAATCTG GCCAAATCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG	TACAGCATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TGCAGCATCT TGCAGCATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT	TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAATCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT	TTTACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG		
litHBVDayw litHBVEayw litHBVFadw litHBVFadw litHBVHadw litHBVCadr litHBVCadr litHBVAadw litHBVAaay litHBVAaay	115 GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAATCTG GCCAAATCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG	TACAGCATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TGCAGCATCT TGCAGCATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT	TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT	TTTACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG	I 30 XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	
litHBVDayw litHBVEayw litHBVFadw litHBVFadw litHBVFadw litHBVBadw litHBVCadr litHBVAadw litHBVAaay litHBVAaay litHBVAcay 01.HBVAdw2 04.HBVayw1	115 GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAATCTG GCCAAATCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG	TACAGCATCT TACAACATCT TACAACATCT TGCAGCATCT TGCAGCATCT TGCAGCATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT	TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT	TTTACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG	TTACCAAT TTACCAAT TTACCAAT TTACCAAT TTACCAAT TTACCAAT TTACCAAT TTACCAAT TTACCAAT TTACCAAT TTACCAAT TTACCAAT TTACCAAT TTACCAAT TTACCAAT	
litHBVDayw litHBVEayw litHBVFadw litHBVFadw litHBVFadw litHBVCadr litHBVCadr litHBVAadw litHBVAaay litHBVAaay litHBVAcay 01.HBVAdw2 04.HBVagw1	115 GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAATCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG	TACAGCATCT TACAACATCT TACAACATCT TGCAGCATCT TGCAGCATCT TGCAGCATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT	TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT	TTTACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG		
litHBVDayw litHBVEayw litHBVFadw litHBVFadw litHBVFadw litHBVBadw litHBVCadr litHBVAadw litHBVAadw litHBVAaay litHBVAaay 01.HBVAdw2 04.HBVadw2 20.HBVadw2	115 GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAATCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG	TACAGCATCT TACAACATCT TACAACATCT TGCAGCATCT TGCAGCATCT TGCAGCATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT	TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT	TTTACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG	TTACCAAT TTACCAAT TTACCAAT TTACCAAT TTACCAAT TTACCAAT TTACCAAT TTACCAAT TTACCAAT TTACCAAT TTACCAAT TTACCAAT TTACCAAT TTACCAAT TTACCAAT TTACCAAT TTACCAAT	
litHBVDayw litHBVEayw litHBVFadw litHBVFadw litHBVFadw litHBVBadw litHBVCadr litHBVAadw litHBVAadw litHBVAaay litHBVAaay 01.HBVAdw2 04.HBVadw2 20.HBVadw2	115 GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAATCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG	TACAGCATCT TACAACATCT TACAACATCT TGCAGCATCT TGCAGCATCT TGCAGCATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT	TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT	TTTACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG		
litHBVDayw litHBVEayw litHBVFadw litHBVFadw litHBVFadw litHBVBadw litHBVCadr litHBVAadw litHBVAadw litHBVAaay litHBVAaay 01.HBVAdw2 04.HBVadw2 20.HBVadw2 21.HBVadw4 22.HBVagw3	115 GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAATCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG	TACAGCATCT TACAACATCT TACAACATCT TGCAGCATCT TGCAGCATCT TGCAGCATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT	TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT	TTTACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG		
litHBVDayw litHBVEayw litHBVFadw litHBVFadw litHBVFadw litHBVHadw litHBVCadr litHBVAadw litHBVAadw litHBVAadw litHBVAaay litHBVAayw1 19.HBVAdw2 20.HBVadw2 21.HBVadw4 22.HBVagw3 23.HBVAdw2	115 GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAATCTG GCCAAATCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG	TACAGCATCT TACAACATCT TACAACATCT TGCAGCATCT TGCAGCATCT TGCAGCATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT	TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT	TTTACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG	CALCART TTACCAAT TTACCAAT TTACCAAT TTACCAAT TTACCAAT TTACCAAT TTACCAAT TTACCAAT TTACCAAT TTACCAAT TTACCAAT TTACCAAT TTACCAAT TTACCAAT TTACCAAT TTACCAAT TTACCAAT TTACCAAT TTACCAAT	
litHBVDayw litHBVEayw litHBVFadw litHBVFadw litHBVFadw litHBVHadw litHBVCadr litHBVAadw litHBVAadw litHBVAadw litHBVAaay litHBVAcay 01.HBVAdw2 04.HBVadw2 20.HBVadw2 21.HBVadw4 22.HBVagw3 23.HBVadw2 38.HBVagw3	115 GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAATCTG GCCAAATCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG	TACAGCATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TGCAGCATCT TGCAGCATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT	TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT	TTTACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG TATACCGCTG	CALCART TTACCAAT	
litHBVDayw litHBVEayw litHBVFadw litHBVFadw litHBVFadw litHBVHadw litHBVCadr litHBVAadw litHBVAadw litHBVAadw litHBVAaay litHBVAcay 01.HBVAdw2 20.HBVadw2 20.HBVadw2 21.HBVadw4 22.HBVayw3 23.HBVadw2 38.HBVagw3 71.HBVadw2	115 GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAATCTG GCCAAATCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG	TACAGCATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TGCAGCATCT TGCAGCATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT	TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT	TTTACCGCTG TATACCGCTG	CALCART TTACCAAT	
litHBVDayw litHBVEayw litHBVFadw litHBVFadw litHBVFadw litHBVFadw litHBVCadr litHBVAadw litHBVAadw litHBVAaay litHBVAaay litHBVAcay 04.HBVAaw2 04.HBVadw2 20.HBVadw2 21.HBVadw4 22.HBVayw3 23.HBVadw2 38.HBVadw2 72.HBVayw1 02.HBVayw1 03.HBVAdw2	115 GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAATCTG GCCAAATCTG GCCAAGTCTG	TACAGCATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TGCAGCATCT TGCAGCATCT TGCAGCATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT	TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT	TTTACCGCTG TATACCGCTG	Image: Constraint of the constra	
litHBVDayw litHBVEayw litHBVFadw litHBVFadw litHBVFadw litHBVHadw litHBVCadr litHBVAadw litHBVAadw litHBVAaay litHBVAcay 01.HBVAdw2 04.HBVAdw2 20.HBVadw2 21.HBVadw2 21.HBVadw4 22.HBVayw3 23.HBVadw2 38.HBVadw2 38.HBVadw2 72.HBVayw1 80.HBVadw2	111 GCCAAGTCTG GCCAAGTCTG GCCAAATCTG GCCAAATCTG GCCAAGTCTG	TACAGCATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TGCAGCATCT TGCAGCATCT TGCAGCATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT TACAACATCT	TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT TGAGTCCCTT	TTTACCGCTG TATACCGCTG	Image: Constraint of the constra	

Figura 16 – Características da seqüência nucleotídica da FLA Pre S/S de VHB. Os códons em vermelho na região S representam o determinante "a" e subdeterminante "d", "y" e "w". Simbologia: → Região Pre-S1; → Região Pre-S2; → Região S;⊗⊗⊗ termino da região.

A FLA Pre S/S apresenta na sua seqüência alguns aminoácidos que identificam os subtipos dos subgenótipos especificados em nossa análise filogenética. O início de cada região (Pre-S1, Pre-S2 e S) possui o aminoácido metionina (M=met=AUG no RNAm, UAC no RNAt e ATG no DNA). Na posição 308 da FLA Pre S/S (Figura 17) da sequência de aminoácidos, encontramos a prolina que indica o determinante "a" (Levene & Blumberg 1969). Esta prolina está localizada no aminoácido 120 da região S, de acordo com Levene & Blumberg 1969, todas as sequências apresentaram o determinante "a" que apresenta 18 substituições (10 na 1° alça e 8 na 2° alça). Nas nossas sequências os subdeterminantes "d" e "y" foram encontrados entre as posições de aminoácidos 120 e 147 da região S, mais precisamente na posição 300 da FLA Pre S/S. Nesta posição evidenciamos dois tipos de aminoácido representados pelas letras K (lisina) ou R (arginina), sendo que, K indica subdeterminante "d" e R subdeterminante "y" (Figura 17).

Nas nossas sequências, o subdeterminante "w" foi encontrado na posição 338 de nossas sequências de aminoácidos, sendo que, nesta posição temos K ou R representando lisina ou arginina. Em nosso estudo, como já mencionado, não encontramos o aminoácido R nesta posição. O "w" possui subespecificidades, tal como, w1, w2, w3 e w4, já mencionadas acima. Na posição 305 de nossas sequências de aminoácidos temos prolina, treonina ou leucina (Okamoto *et al.* 1987a, Norder *et al.* 1992a) (Figura 17). O w1 e w3 sempre acompanham o subdeterminante "y", enquanto que o w2 e w4 acompanham o "d" (Figura 17).

Segundo Carman *et al.* 1990 e 1997, na posição 145 da FLA Pre S/S encontramos o aminoácido G (glicina), onde a mesma em nosso estudo encontramos

C no lugar de G. Em nossas sequências as posições 144, 133 e 129 descritas por Carman *et al.* 1990 e 1997, encontramos os respectivos aminoácidos N, M e G, estes não estão mutados, logo, não relacionados à mutação de escape da vacina, ou seja, mutação que resulta mudança antigênica do HBsAg. Na posição 126 de Carman *et al.* 1990 e 1997, em nosso estudo encontramos I e T, mas em nenhuma de nossas sequências de aminoácidos evidenciamos A, que estaria relacionada à mutação de escape. Estas posições são encontradas a partir do códon de início da região S. O mesmo acontece para Cooreman *et al* (2001) nas posições 128, 130, 141 e 142, onde encontramos os aminoácidos G, G, K e P respectivamente, não relacionado à mutação de escape vacinal. As mutações nos sítios 169, 145, 119 e 110 não foram encontradas, ou seja, os sítios em nossas sequências não estão alterados.

Em nosso estudo não encontramos a substituição (C138S) relatada no trabalho de Andrade (2008), responsável pela formação de pontes disulfídricas inter e intramolecular (Mangold e Atreeck, 1993). Outra mutação não evidenciada foi àquela identificados em pacientes com VHB crônico (S155T e P127I).

·····| ·····| ·····| ·····| ·····| ·····| ·····| ·····| ·····|

	10	20) 30) 40) 50	60
	MC	ONT CEC	VOCCTTOVVI		DOTOTOMOTO	
litHBVDayw	MG	QNLSTS	XSSGILSXXH	QLDPAXXEQT	PQIQIGISIP	TRTPGQXAXQ
LitHBVEayw	MGXXSWIVPL	E-WGKNISTT	XSSGIFSXXH	QLDPXIXEQT	PEIQIGTTIP	TKTTGQXAXQ
LitHBVGadw	MGXXSWIVPL	E-WGKNLSTS	XSSRIPSXAH	QLDPXIXEQI	PTIQIGTSIP	KRTLGQXAXQ
lituDVHadw	MGAXSLNDKK	GXWXQNLSVP	XSTGLLAXXH	QLDPXIXEQI	PAVPTGTSTQ	TRTVGQXAXQ
LitHBVHadw	MGAXSLNGEK	GXWXQNLSVP	XSSGILSXXH	QLDPXIXEQI	PAVPIGISTQ	TRTIGQXAXQ
LitHBVBadw	MGGWSXQTSE	RAWGANLSVP	XSPGILPXXH	QLDPXIQXPT	QKIQIGISTH	TRITGRAAXQ
litunu	MCCWCVUTCO	RAWGANLSVP	VDCCTLCVVII	QLDPAIAEPI	QIIQIGISIP	CDEECYONYD
lituBVAadw	MCCWCVKTCO	RAWGANLSVP	NYCCTLOXYI	QLDPAIAEPI	QIIQIGISIP	SRIIGAQAAP
lituDVAeau	MGGWSAR15Q	RAWGANLSVF	NXCCTLCXXII	QLDFAIAEFI	QIIQIGISIE	SRIIGQAAAF SDEECYONNY
litHBVAaay	MGGWLARISQ	RAWGANLSVP DVWCVNI SVD	NXSGILSAAR	QLDPAIAEPI	QIIQIGISIP	SRIIGAQANA
01 HBVadw2	MCCWSI KTSO	DVWCVNI SVP	NYSCIISXXII	OIDEXIXEEI	OTICICTO	STIIGQAAAS
01.HBVauw2	MCCMSIKISQ	RAWGANLSVF	NXSGILSAAN	QLDFAIAEFI	QIIQIGISIE	SELLGAQANS
10 HBVadw2	MCCWSI XTSO	DYWCYNI SUD	NYSCIISXXII	OIDEXIXEEI	OTICICTO	SKIIGAQAAS
20 HBVadw2	MCGWSLOTSO	RHWGXNLSVP	NXSGILSXXII	OLDPXIXEPI		SRIIGXQAAF
20. HBVadw/	MCCWSI XXSO	DYWCYNI SVD	NEGCTI SOVE	QUDININEI I		TRTTCOVAYO
22 HBVauw3	MCCWSLOTSO	RXWGXNLSVP	X S S C T S S X H	OLDPXLXFOT		TRIIGQAAAQ
22.HBVadw2	MCCWSLXTSO	RHWGXNLSVP	NLSCILSXTH	OLDPALLEPT		SETTOXOAXS
38 HBVauw3	MCGWSLKTSO	ROWGXNLSVP	NXSGILSXXH	OLDPAXXEPT	OTTOIGTSTP	SRTTGXQAXS
71 HBVadw2	MCGWSLKTSO	ROWGXNLSVP	NXSGILSRXH	OLDPXIXEPI	OTICICTSTP	SRTTGXQAXI
72 HBVavw1	MGGWSLKTSO	ROWGXNLSVP	NXSGILSXXH	OLDPXIXEPI	OTIOIGTSTP	SRTTGXOAXS
80 HBVadw2	MGGWSLKTSO	ROWGXNLSVP	NXSGILSXXH	OLDPXIXEPI	OKIONGNSTP	SRTTGXXAXP
110 HBVadw	MGGWSLKTSO	ROWGXNLSVP	NXSGILSONH	OLDPATOEPT	PTIOIGTSTP	TKTAGXOAXP
li+HRVDavre	7() 80 SPHRTEAFYC) 90) 10() 11() 120
litHBVEavw	GRSGXHSGLG	SLPHTEAFXG	WSPOAOGMLK	TLPADPPPAS	TNROSGROPT	PITPPI.RDTH
litHBVGadw	GRSWXPMDPG	SPLHTEAFXG	WSPOSOGTLT	TLPADPPPAS	TNROSGROPT	PISPPLRDSH
litHBVFadw	GRSGRXTVOG	SHPHTVACXG	WSPOAOGVLT	TLPADPPPAS	TNRLSGRKPT	OVSPPLEDTH
litHBVHadw	GRSGRXLVOG	SHPHTVAFXG	WSPOAOGILT	TSPPDPPPAS	TNRRSGRKPT	PVSPPLRDTH
litHBVBadw	GGSGXHSGOG	SPLPMGDCXG	WSPOAOGILT	SVPAAPPPAS	TNROSGROPT	PLSPPLRDTH
litHBVCadr	GRSGXPSGQG	SLHHTAIFXG	WSPQAQGILT	TVPAAPPPAS	TNRQSGRQPT	PISPPLRDSH
litHBVAadw	GRSGXHLGQG	SLPHTEVFXG	WSPQAQGILA	TVPAMPPPAS	TNRQSGRQPT	PISPPLRDSH
litHBVAead	GRSGXHSGQG	SPLHTAVXLG	WSPQAQGILT	TVSTIPPPAS	TNRQSGRQPT	PISPPLRDSH
litHBVAaay	GRSGXHSGQG	SLPHTEVXLG	WSPQAQGILA	TVPAVPPPAS	TNRQSGRQPT	PISPPLRDSH
litHBVAcay	GRSGXHLDQG	SPPHTEVXLG	WSPQAQGILT	TVPAVPPTAS	TNRQSGRQPT	PISPPLRDSH
01.HBVadw2	GRSGXHSGQG	SLPHTEVFLG	WSPQAQGILA	TVPTVPPPAS	TNRQSGRQPT	PISPPLRDSH
04.HBVayw1	GRSGXHSGQG	SLPHTEVXLG	WSPQAQGILA	TVPAVPPPAS	TNRQSGRQPT	SISPPLRDSH
19.HBVadw2	GRSGXHSGQG	SLPHTEVXLG	WSPQAQGILA	TVPAVPPPAS	TNRQSGRQPT	PISPPLRDSH
20.HBVadw2	GRSGXHSGQG	SLPHTEVXLG	WSPQAQGILA	TVPAVPPPAS	TNRQSGRQPT	PISQPLRDSH
21.HBVadw4	GRSGRHSGQG	SHPHTEVFLG	WSPQAQGILA	TLPADPPPAS	TNRQSGRQPT	PISQPLRDSH
22.HBVayw3	GRSGXHSGQG	SPRRTEVXLG	WSPQAQGIMA	TLPANPPPAS	SNRQSGRQPT	PLSPPLRNTH
23.HBVadw2	GRSGXHSGQG	SLPHTEVXLG	WSPQAQGILA	TVPAVPPPAS	TNRQSGRQPT	PISPPLRDSH
38.HBVayw3	GRSGXHSGQG	SPHHTEVXLG	WSPQAQGIMA	TLPANPPPAS	TNRQSGRQPT	FISPPLRDTH
/1.HBVadW2	GREGARING	SLPHTEVXLG	WSPQAQGILA	TVPAVPPPAS	TNKQSGKQPT	PISPPLKDSH
/2.HBVaywl	GREGARD	SLPHTEVXLG	WSPQAQGILA	TVPAVPPPAS	TNKQSGKQPT	FISPPLKDSH
5U.HBVACW2	GREGATION	SHPHTKVXGG	WSPQAQGILA	TLPADPPPAS	TNKQSGKKPT	FISPPLIDSH
IIV. NDVAQW	акралирауд	SULUTEALP	WSFQAQGILA	IVFAVFFFAS	TNKKOGKKPT	I V SI I I KUNH
Figura 17 - aminoácidos e	Característ em vermelho ""	icas da se na região (qüência de S representa	aminoácidos am o determ	s da FLA Pr inante ``a"	e S/S de VHB. Os e subdeterminante
	 130) 140	···· ····) 150) 160	···· ····) 170	 0 180
--	---	--	--	--	---	--
	88					━━ ⊗⊗
litHBVDayw	PQA <mark>M</mark> QWNSTT	FHQTLQDPRV	R <u>G</u> LYFPAGGS	SSGTVNPVPT	TVSPISSIFS	RIGDPALNME
litHBVEayw	PQA <mark>M</mark> QWNSTT	FHQALQDPRV	R <u>G</u> LYFPAGGS	SSGTVNPVPT	TASLISSIFS	RIGDPAPNME
litHBVGadw	PQA <mark>M</mark> QWNSTA	FHQALQNPKV	R <u>G</u> LYFPAGGS	SSGIVNPVPT	IASHISSIFS	KIGDPAPNME
litHBVFadw	PQA <mark>M</mark> QWNSTH	FHQALLDPRV	RALYFPAGGS	SSGTQNPAPT	IASLTSSISS	KTGGPAMNME
litHBVHadw	PQA <mark>M</mark> QWNSTQ	FHQALLDPRV	RGLYFPAGGS	SSETQNPVPT	IASLTSSIFS	KTGDPAMNME
litHBVBadw	PQI <mark>M</mark> QWNSTT	FHQTLQDPRV	RALYLPAGGS	SSGIVSPAQN	TVSAISSILS	TTGDPVPNME
litHBVCadr	PQAMQWNSST	FHQALLDPRV	R <u>G</u> LYFPAGGS	SSGTVNPVPT	TASPISSIFS	RTGDPAPNME
litHBVAadw	PQA <mark>M</mark> QWNSTA	FHQALQDPRV	RGLYFPAGGS	SSGTLNPVPT	IASHISSISS	RIGDPAPNME
litHBVAead	PQA <mark>M</mark> QWNSTA	FHQTLQDPRV	RGLYLPAGGS	SSGTVNPAPN	IASHISSISA	RTGDPVTNME
litHBVAaay	PQAMQWNSTA	FHQALQDPRV	RGLYFPAGGS	SSGTLNPVPN	IASHISSTSS	RTGDPASNME
litHBVAcay	PQAMQWNSTA	FHQALQDPRV	RGLYFPAGGS	SSGTVNPAPN	IASHISSTSA	RTGDPVTNME
01.HBVadw2	PQAMQWNS			XPVPN	IASLISSISS	TTGDPVPNME
04.HBVayw1	PHAMRWNSTA	FHKAL		XPVPN	IASHISSTSS	RTGDPASNME
19.HBVadw2	PQAMQWNSTX	X	RGLNLPAGGS	SSGTLNPVPN	IASHISSISS	RTGDPAPNME
20.HBVadw2	PQAMQWNSTX		XPAGGS	SSGTLNPVPN	IASHISSISS	RTGDPAPNME
21.HBVadw4	PQAMQWX		XAGGS	SSGTQNPAPT	IASLTSSIFS	KTGGPAMNMD
22.HBVayw3	POAMOWNSTA	FHOTLODPRV	RGLYFPAGGS	SSGTVNPVPT	TASPISSIFS	RIGDPALNME
23.HBVadw2	POAMOWX		XPAGGS	SSGTLNPVPN	IASHISSISS	RTGDPAPNME
38.HBVayw3	POAMOWNSTT	FHOTLODPRV	RGLYFPAGGS	SSGTVNPVPT	TASPISSIFS	RIGDPALNME
71.HBVadw2	PQAMQWNSTX		XPAGGS	SSGTLNPVPN	IASHISSISS	RNGDPAPNME
72.HBVayw1	POAMOWNSTA	FHOALODPRV	RGLYFPAGGS	SSGTLNPVPN	IASHISSTSS	RTGDPASNME
80.HBVadw2	PQAMQWNSTA	FHQALQDPRV	RGLFLPAGGS	S*RTVNPAPN	IASHISSISA	RTGDPVTNME
110.HBVadw	POAMOWNSTA	FHOALODPRV	RGPYFPAGGS	SSGTVNPAPN	IASHISSISA	RTGDPVTNME
	···· ··· 190) 200) 210	···· ···) 220) 230	240
litHBVDayw	 190 NITSGFLGPL	 200 LVLQAGFFLL	TRILTIPQSL) 220 DSWWTSLNFL) 230 GGTTVCLGQN	SQSPTSNHSP
litHBVDayw litHBVEayw	NITSGFLGPL SITSGFLGPL	LVLQAGFFLL LVLQAGFFLL	TRILTIPQSL TKILTIPQSL	DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL	GGTTVCLGQN GGAPVCLGQN	SQSPTSNHSP SQSPTSSHSP
litHBVDayw litHBVEayw litHBVGadw	NITSGFLGPL SITSGFLGPL NITSGFLGPL	LVLQAGFFLL LVLQAGFFLL LVLQAGFFLL LVLQAGFFLL	TRILTIPQSL TKILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL	DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL	GGTTVCLGQN GGAPVCLGQN GGAPVCPGLN	SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP
litHBVDayw litHBVEayw litHBVGadw litHBVFadw	NITSGFLGPL SITSGFLGPL NITSGFLGPL NITSGFLGPL NITSGLLGPL	UVLQAGFFLL LVLQAGFFLL LVLQAGFFLL LVLQAGFFLL RVLQAVCFLL	TRILTIPQSL TKILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL TKILTIPQSL	DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL	GGTTVCLGQN GGAPVCLGQN GGAPVCPGLN GGLPRCPGQN	SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHLP
litHBVDayw litHBVEayw litHBVGadw litHBVFadw litHBVHadw	NITSGFLGPL SITSGFLGPL NITSGFLGPL NITSGLLGPL NITSGLLGPL	LVLQAGFFLL LVLQAGFFLL LVLQAGFFLL LVLQAGFFLL RVLQAVCFLL LVLQAVCFLL	TRILTIPQSL TKILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL TKILTIPQSL TKILTIPQSL	DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL	GGTTVCLGQN GGAPVCLGQN GGAPVCPGLN GGLPRCPGQN GVPPGCPGQN	SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHLP SQSPISNHLP
litHBVDayw litHBVEayw litHBVGadw litHBVFadw litHBVHadw litHBVBadw	NITSGFLGPL SITSGFLGPL NITSGFLGPL NITSGLLGPL NITSGLLGPL NIASGLLGPL	LVLQAGFFLL LVLQAGFFLL LVLQAGFFLL RVLQAVCFLL LVLQAVCFLL LVLQAVCFLL LVLQAGFFSL	TRILTIPQSL TKILTIPQSL TKILTIPQSL TKILTIPQSL TKILTIPQSL TKILTIPQSL TKILTIPQSL	DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLSFL	GGTTVCLGQN GGAPVCLGQN GGAPVCPGLN GGLPRCPGQN GVPPGCPGQN GGTPVCLGQN	SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHLP SQSPISNHLP SQSPISNHLP SQSQISSHSP
litHBVDayw litHBVEayw litHBVGadw litHBVFadw litHBVHadw litHBVBadw litHBVCadr	NITSGFLGPL SITSGFLGPL NITSGFLGPL NITSGLLGPL NITSGLLGPL NIASGLLGPL STTSGFLGPL	LVLQAGFFLL LVLQAGFFLL LVLQAGFFLL RVLQAVCFLL LVLQAVCFLL LVLQAGFFSL LVLQAGFFSL	TRILTIPQSL TKILTIPQSL TKILTIPQSL TKILTIPQSL TKILTIPQSL TKILTIPQSL TKILTIPQSL TRILTIPQNL	DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLSFL DSWWTSLNFL	GGTTVCLGQN GGAPVCLGQN GGAPVCPGLN GGLPRCPGQN GVPPGCPGQN GGTPVCLGQN GGAPTCPGQN	SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHLP SQSPISNHLP SQSPISNHLP SQSQISSHSP LQSPTSNHSP
litHBVDayw litHBVEayw litHBVFadw litHBVFadw litHBVHadw litHBVBadw litHBVCadr litHBVAadw	NITSGFLGPL SITSGFLGPL NITSGFLGPL NITSGLLGPL NITSGLLGPL NIASGLLGPL STTSGFLGPL NITSGFLGPL	UVLQAGFFLL LVLQAGFFLL LVLQAGFFLL RVLQAVCFLL LVLQAVCFLL LVLQAGFFSL LVLQAGFFLL LVLQAGFFLL	TRILTIPQSL TKILTIPQSL TKILTIPQSL TKILTIPQSL TKILTIPQSL TKILTIPQSL TKILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL	DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLSFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL	GGTTVCLGQN GGAPVCLGQN GGAPVCPGLN GGLPRCPGQN GVPPGCPGQN GGTPVCLGQN GGAPTCPGQN GGAPVCLGQN	SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHLP SQSPISNHLP SQSPISNHSP LQSPTSNHSP SQSPTSNHSP
litHBVDayw litHBVEayw litHBVFadw litHBVFadw litHBVHadw litHBVBadw litHBVCadr litHBVAadw litHBVAadw	NITSGFLGPL SITSGFLGPL NITSGFLGPL NITSGLLGPL NITSGLLGPL NIASGLLGPL STTSGFLGPL NITSGFLGPL NITSGFLGPL	LVLQAGFFLL LVLQAGFFLL LVLQAGFFLL RVLQAVCFLL LVLQAVCFLL LVLQAGFFSL LVLQAGFFLL LVLQAGFFLL LVLQAGFFLL	TRILTIPQSL TKILTIPQSL TKILTIPQSL TKILTIPQSL TKILTIPQSL TKILTIPQSL TKILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL	DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLSFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL	GGTTVCLGQN GGAPVCLGQN GGAPVCPGLN GGLPRCPGQN GVPPGCPGQN GGTPVCLGQN GGAPTCPGQN GGAPVCLGQN GGSPVCLGQN	SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHLP SQSPISNHLP SQSPISNHLP SQSQISSHSP LQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP
litHBVDayw litHBVEayw litHBVFadw litHBVFadw litHBVHadw litHBVBadw litHBVCadr litHBVAadw litHBVAadw litHBVAaay	NITSGFLGPL SITSGFLGPL NITSGFLGPL NITSGLLGPL NITSGLLGPL NIASGLLGPL STTSGFLGPL NITSGFLGPL NITSGFLGPL NITSGFLGPL	UVLQAGFFLL LVLQAGFFLL LVLQAGFFLL RVLQAVCFLL LVLQAVCFLL LVLQAGFFSL LVLQAGFFLL LVLQAGFFLL LVLQAGFFLL LVLQAGFFLL LVLQAGFFLL	TRILTIPQSL TKILTIPQSL TKILTIPQSL TKILTIPQSL TKILTIPQSL TKILTIPQSL TKILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL	DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLSFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL	GGTTVCLGQN GGAPVCLGQN GGAPVCPGLN GGLPRCPGQN GVPPGCPGQN GGTPVCLGQN GGAPTCPGQN GGAPVCLGQN GGSPVCLGQN GGSPVCLGQN	SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHLP SQSPISNHLP SQSPISNHSP LQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP
litHBVDayw litHBVEayw litHBVFadw litHBVFadw litHBVHadw litHBVBadw litHBVCadr litHBVAadw litHBVAaay litHBVAaay	NITSGFLGPL SITSGFLGPL NITSGLGPL NITSGLLGPL NITSGLLGPL NITSGLLGPL STTSGFLGPL NITSGFLGPL NITSGFLGPL NITSGFLGPL	UVLQAGFFLL LVLQAGFFLL LVLQAGFFLL RVLQAVCFLL LVLQAVCFLL LVLQAGFFSL LVLQAGFFLL LVLQAGFFLL LVLQAGFFLL LVLQAGFFLL LVLQAGFFLL	TRILTIPQSL TKILTIPQSL TKILTIPQSL TKILTIPQSL TKILTIPQSL TKILTIPQSL TKILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL	DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL	GGTTVCLGQN GGAPVCLGQN GGAPVCPGLN GGLPRCPGQN GVPPGCPGQN GGTPVCLGQN GGAPTCPGQN GGAPVCLGQN GGSPVCLGQN GGSPVCLGQN	SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHLP SQSPISNHLP SQSPISNHSP LQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP
litHBVDayw litHBVEayw litHBVGadw litHBVFadw litHBVHadw litHBVBadw litHBVCadr litHBVAadw litHBVAead litHBVAeay litHBVAcay 01.HBVAdw2	NITSGFLGPL SITSGFLGPL NITSGLGPL NITSGLLGPL NITSGLLGPL NITSGLLGPL STTSGFLGPL NITSGFLGPL NITSGFLGPL NITSGFLGPL NITSGFLGPL NITSGFLGPL	UVLQAGFFLL LVLQAGFFLL LVLQAGFFLL RVLQAVCFLL LVLQAVCFLL LVLQAGFFSL LVLQAGFFLL LVLQAGFFLL LVLQAGFFLL LVLQAGFFLL LVLQAGFFLL LVLQAGFFLL LVLQAGFFLL	TRILTIPQSL TKILTIPQSL TKILTIPQSL TKILTIPQSL TKILTIPQSL TKILTIPQSL TKILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL	DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL	GGTTVCLGQN GGAPVCLGQN GGAPVCPGLN GGLPRCPGQN GVPPGCPGQN GGTPVCLGQN GGAPTCPGQN GGAPVCLGQN GGSPVCLGQN GGSPVCLGQN GGSPVCLGQN	SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHLP SQSPISNHLP SQSPISNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP
litHBVDayw litHBVEayw litHBVGadw litHBVFadw litHBVHadw litHBVBadw litHBVCadr litHBVAadw litHBVAaay litHBVAcay 01.HBVAdw2 04.HBVayw1	NITSGFLGPL SITSGFLGPL NITSGLGPL NITSGLGPL NITSGLGPL NITSGLGPL NITSGFLGPL NITSGFLGPL NITSGFLGPL NITSGFLGPL NITSGFLGPL NITSGFLGPL	UVLQAGFFLL LVLQAGFFLL LVLQAGFFLL RVLQAVCFLL LVLQAVCFLL LVLQAGFFSL LVLQAGFFLL LVLQAGFFLL LVLQAGFFLL LVLQAGFFLL LVLQAGFFLL LVLQAGFFLL LVLQAGFFLL	TRILTIPQSL TKILTIPQSL TKILTIPQSL TKILTIPQSL TKILTIPQSL TKILTIPQSL TKILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL	DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL	GGTTVCLGQN GGAPVCLGQN GGAPVCPGLN GGLPRCPGQN GVPPGCPGQN GGTPVCLGQN GGAPVCLGQN GGSPVCLGQN GGSPVCLGQN GGSPVCLGQN GGSPVCLGQN GGSPVCLGQN	SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHLP SQSPISNHLP SQSPISNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP
litHBVDayw litHBVEayw litHBVGadw litHBVFadw litHBVHadw litHBVAadw litHBVCadr litHBVAadw litHBVAaay litHBVAaay litHBVAaay litHBVAayw litHBVAayw1 19.HBVadw2	NITSGFLGPL SITSGFLGPL NITSGFLGPL NITSGLLGPL NITSGLLGPL NITSGFLGPL NITSGFLGPL NITSGFLGPL NITSGFLGPL NITSGFLGPL NITSGFLGPL NITSGFLGPL NITSGFLGPL	UVLQAGFFLL LVLQAGFFLL LVLQAGFFLL RVLQAVCFLL LVLQAGFFLL LVLQAGFFLL LVLQAGFFLL LVLQAGFFLL LVLQAGFFLL LVLQAGFFLL LVLQAGFFLL LVLQAGFFLL LVLQAGFFLL LVLQAGFFLL LVLQAGFFLL	TRILTIPQSL TKILTIPQSL TKILTIPQSL TKILTIPQSL TKILTIPQSL TKILTIPQSL TKILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL	DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL	GGTTVCLGQN GGAPVCLGQN GGAPVCPGLN GGLPRCPGQN GVPPGCPGQN GGTPVCLGQN GGAPVCLGQN GGSPVCLGQN GGSPVCLGQN GGSPVCLGQN GGSPVCLGQN GGSPVCLGQN GGSPVCLGQN	SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHLP SQSPISNHLP SQSPISNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP
litHBVDayw litHBVEayw litHBVGadw litHBVFadw litHBVHadw litHBVAadw litHBVAadw litHBVAaay litHBVAaay litHBVAaay litHBVAaay 01.HBVadw2 04.HBVadw2 20.HBVadw2	NITSGFLGPL SITSGFLGPL NITSGFLGPL NITSGLGPL NITSGLLGPL NITSGLLGPL NITSGFLGPL NITSGFLGPL NITSGFLGPL NITSGFLGPL NITSGFLGPL NITSGFLGPL NITSGFLGPL	UVLQAGFFLL LVLQAGFFLL LVLQAGFFLL RVLQAVCFLL LVLQAVCFLL LVLQAGFFLL LVLQAGFFLL LVLQAGFFLL LVLQAGFFLL LVLQAGFFLL LVLQAGFFLL LVLQAGFFLL LVLQAGFFLL LVLQAGFFLL LVLQAGFFLL LVLQAGFFLL	TRILTIPQSL TKILTIPQSL TKILTIPQSL TKILTIPQSL TKILTIPQSL TKILTIPQSL TKILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL	DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL	GGTTVCLGQN GGAPVCLGQN GGAPVCPGLN GGLPRCPGQN GVPPGCPGQN GGTPVCLGQN GGAPVCLGQN GGSPVCLGQN GGSPVCLGQN GGSPVCLGQN GGSPVCLGQN GGSPVCLGQN GGSPVCLGQN	SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHLP SQSPTSNHLP SQSPISNHLP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP
litHBVDayw litHBVEayw litHBVGadw litHBVFadw litHBVHadw litHBVAadw litHBVAadw litHBVAaay litHBVAaay litHBVAaay litHBVAcay 01.HBVAdw2 04.HBVadw2 20.HBVadw2 21.HBVadw4	NITSGFLGPL SITSGFLGPL NITSGFLGPL NITSGLGPL NITSGLLGPL NITSGLLGPL NITSGFLGPL NITSGFLGPL NITSGFLGPL NITSGFLGPL NITSGFLGPL NITSGFLGPL NITSGFLGPL NITSGFLGPL NITSGFLGPL NITSGFLGPL	200 200 200 200 200 200 200 200 200 200	TRILTIPQSL TKILTIPQSL TKILTIPQSL TKILTIPQSL TKILTIPQSL TKILTIPQSL TKILTIPQSL TKILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL TKILTIPQSL	DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL	GGTTVCLGQN GGAPVCLGQN GGAPVCPGLN GGLPRCPGQN GVPPGCPGQN GGTPVCLGQN GGAPVCLGQN GGSPVCLGQN GGSPVCLGQN GGSPVCLGQN GGSPVCLGQN GGSPVCLGQN GGSPVCLGQN GGSPVCLGQN GGSPVCLGQN	SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHLP SQSPISNHLP SQSPISNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP
litHBVDayw litHBVEayw litHBVFadw litHBVFadw litHBVHadw litHBVAadw litHBVAadw litHBVAaay litHBVAaay litHBVAaay litHBVAcay 01.HBVAdw2 04.HBVadw2 20.HBVadw2 21.HBVadw4 22.HBVagw3	NITSGFLGPL SITSGFLGPL NITSGFLGPL NITSGLGPL NITSGLLGPL NITSGLLGPL NITSGFLGPL NITSGFLGPL NITSGFLGPL NITSGFLGPL NITSGFLGPL NITSGFLGPL NITSGFLGPL NITSGFLGPL NITSGFLGPL NITSGFLGPL	200 200 200 200 200 200 200 200 200 200	TRILTIPQSL TKILTIPQSL TKILTIPQSL TKILTIPQSL TKILTIPQSL TKILTIPQSL TKILTIPQSL TKILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL TKILTIPQSL TKILTIPQSL TKILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL	DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL	GGTTVCLGQN GGAPVCLGQN GGAPVCPGLN GGLPRCPGQN GVPPGCPGQN GGTPVCLGQN GGAPVCLGQN GGSPVCLGQN GGSPVCLGQN GGSPVCLGQN GGSPVCLGQN GGSPVCLGQN GGSPVCLGQN GGSPVCLGQN GGSPVCLGQN GGSPVCLGQN	SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHLP SQSPISNHLP SQSPISNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP
litHBVDayw litHBVEayw litHBVGadw litHBVFadw litHBVHadw litHBVAadw litHBVAadw litHBVAaay litHBVAaay litHBVAaay 01.HBVAdw2 04.HBVadw2 20.HBVadw2 21.HBVadw4 22.HBVadw3 23.HBVadw2	NITSGFLGPL SITSGFLGPL NITSGFLGPL NITSGLGPL NITSGLLGPL NITSGLLGPL NITSGFLGPL NITSGFLGPL NITSGFLGPL NITSGFLGPL NITSGFLGPL NITSGFLGPL NITSGFLGPL NITSGFLGPL NITSGFLGPL NITSGFLGPL	200 200 200 200 200 200 200 200 200 200	TRILTIPQSL TKILTIPQSL TKILTIPQSL TKILTIPQSL TKILTIPQSL TKILTIPQSL TKILTIPQSL TKILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL	DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL	GGTTVCLGQN GGAPVCLGQN GGAPVCPGLN GGLPRCPGQN GVPPGCPGQN GGTPVCLGQN GGAPVCLGQN GGAPVCLGQN GGSPVCLGQN GGSPVCLGQN GGSPVCLGQN GGSPVCLGQN GGSPVCLGQN GGSPVCLGQN GGSPVCLGQN GGSPVCLGQN GGSPVCLGQN	SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHLP SQSPISNHLP SQSPISNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP
litHBVDayw litHBVEayw litHBVFadw litHBVFadw litHBVHadw litHBVAadw litHBVAadw litHBVAadw litHBVAaay litHBVAaay litHBVAaay 01.HBVAdw2 04.HBVadw2 20.HBVadw2 21.HBVadw4 22.HBVadw3 23.HBVadw2 38.HBVagw3	NITSGFLGPL SITSGFLGPL NITSGFLGPL NITSGLGPL NITSGLGPL NITSGLGPL NITSGFLGPL NITSGFLGPL NITSGFLGPL NITSGFLGPL NITSGFLGPL NITSGFLGPL NITSGFLGPL NITSGFLGPL NITSGFLGPL NITSGFLGPL NITSGFLGPL NITSGFLGPL	200 200 200 200 200 200 200 200 200 200	TRILTIPQSL TKILTIPQSL TKILTIPQSL TKILTIPQSL TKILTIPQSL TKILTIPQSL TKILTIPQSL TKILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL	DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL	GGTTVCLGQN GGAPVCLGQN GGAPVCPGLN GGLPRCPGQN GVPPGCPGQN GGTPVCLGQN GGAPVCLGQN GGAPVCLGQN GGSPVCLGQN GGSPVCLGQN GGSPVCLGQN GGSPVCLGQN GGSPVCLGQN GGSPVCLGQN GGLPGCPGQN GGSPVCLGQN GGTTVCLGQN	SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHLP SQSPTSNHLP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP
litHBVDayw litHBVEayw litHBVGadw litHBVFadw litHBVHadw litHBVAadw litHBVAadw litHBVAadw litHBVAaay litHBVAaay litHBVAcay 01.HBVAdw2 04.HBVadw2 20.HBVadw2 21.HBVadw2 23.HBVadw2 38.HBVagw3 71.HBVadw2	190 NITSGFLGPL SITSGFLGPL NITSGFLGPL NITSGLGPL NITSGLGPL NITSGFLGPL NITSGFLGPL NITSGFLGPL NITSGFLGPL NITSGFLGPL NITSGFLGPL NITSGFLGPL NITSGFLGPL NITSGFLGPL NITSGFLGPL NITSGFLGPL NITSGFLGPL NITSGFLGPL NITSGFLGPL	200 200 200 200 200 200 200 200 200 200	TRILTIPQSL TKILTIPQSL TKILTIPQSL TKILTIPQSL TKILTIPQSL TKILTIPQSL TKILTIPQSL TKILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL	DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL	GGTTVCLGQN GGAPVCLGQN GGAPVCPGLN GGLPRCPGQN GVPPGCPGQN GGTPVCLGQN GGAPVCLGQN GGAPVCLGQN GGSPVCLGQN GGSPVCLGQN GGSPVCLGQN GGSPVCLGQN GGSPVCLGQN GGSPVCLGQN GGSPVCLGQN GGSPVCLGQN GGSPVCLGQN GGSPVCLGQN GGSPVCLGQN	SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHLP SQSPTSNHLP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP
litHBVDayw litHBVEayw litHBVGadw litHBVFadw litHBVHadw litHBVAadw litHBVAadw litHBVAadw litHBVAaay litHBVAaay litHBVAaay 01.HBVAdw2 04.HBVadw2 20.HBVadw2 21.HBVadw2 23.HBVadw2 38.HBVagw3 71.HBVadw2 72.HBVagw1	190 NITSGFLGPL SITSGFLGPL NITSGFLGPL NITSGLGPL NITSGLGPL NITSGFLGPL NITSGFLGPL NITSGFLGPL NITSGFLGPL NITSGFLGPL NITSGFLGPL NITSGFLGPL NITSGFLGPL NITSGFLGPL NITSGFLGPL NITSGFLGPL NITSGFLGPL NITSGFLGPL NITSGFLGPL NITSGFLGPL	200 200 200 200 200 200 200 200 200 200	TRILTIPQSL TKILTIPQSL TKILTIPQSL TKILTIPQSL TKILTIPQSL TKILTIPQSL TKILTIPQSL TKILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL	DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL	GGTTVCLGQN GGAPVCLGQN GGAPVCPGLN GGLPRCPGQN GGPVCLGQN GGAPVCLGQN GGAPVCLGQN GGSPVCLGQN GGSPVCLGQN GGSPVCLGQN GGSPVCLGQN GGSPVCLGQN GGSPVCLGQN GGSPVCLGQN GGSPVCLGQN GGSPVCLGQN GGSPVCLGQN GGSPVCLGQN GGSPVCLGQN GGSPVCLGQN	SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHLP SQSPTSNHLP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP
litHBVDayw litHBVEayw litHBVFadw litHBVFadw litHBVHadw litHBVAadw litHBVAadw litHBVAadw litHBVAaay litHBVAaay litHBVAcay 01.HBVAdw2 04.HBVadw2 20.HBVadw2 21.HBVadw2 23.HBVadw2 38.HBVagw3 71.HBVadw2 72.HBVagw1 80.HBVadw2	NITSGFLGPL SITSGFLGPL NITSGFLGPL NITSGLGPL NITSGLGPL NITSGLGPL NITSGFLGPL NITSGFLGPL NITSGFLGPL NITSGFLGPL NITSGFLGPL NITSGFLGPL NITSGFLGPL NITSGFLGPL NITSGFLGPL NITSGFLGPL NITSGFLGPL NITSGFLGPL NITSGFLGPL NITSGFLGPL NITSGFLGPL NITSGFLGPL	200 200 200 200 200 200 200 200 200 200	TRILTIPQSL TKILTIPQSL TKILTIPQSL TKILTIPQSL TKILTIPQSL TKILTIPQSL TKILTIPQSL TKILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL TRILTIPQSL	DSWWTSLNFL DSWWTSLNFL	GGTTVCLGQN GGAPVCLGQN GGAPVCPGLN GGLPRCPGQN GGPVCLGQN GGAPVCLGQN GGAPVCLGQN GGSPVCLGQN GGSPVCLGQN GGSPVCLGQN GGSPVCLGQN GGSPVCLGQN GGSPVCLGQN GGSPVCLGQN GGSPVCLGQN GGSPVCLGQN GGSPVCLGQN GGSPVCLGQN GGSPVCLGQN GGSPVCLGQN	SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHSP SQSPTSNHLP SQSPTSNHLP SQSPTSNHSP

Figura 17 - Características da seqüência de aminoácidos da FLA Pre S/S de VHB. Os aminoácidos em vermelho na região S representam o determinante "a" e subdeterminante "d", "y" e "w".

Simbologia: M Região Pre-S1; M Região Pre-S2; M Região S; 888 termino da região.

	 250	 260) 280) 290	 300
litHBVDayw	TSCPPTCPGY	RWMCLRRFII	FLFILLLCLI	FLLVLLDYQG	MLPVCPLIPG	SSTTSTG P CR
litHBVEayw	TSCPPICPGY	RWMCLRRFII	FLFILLLCLI	FLLVLLDYQG	MLPVCPLIPG	SSTTSTGPCR
litHBVGadw	ISCPPTCPGY	RWMCLRRFII	FLFILLLCLI	FLLVLLDYQG	MLPVCPLIPG	SSTTSTG P CK
litHBVFadw	TSCPPTCPGY	RWMCLRRFII	FLFILLLCLI	FLLVLLDYQG	MLPVCPLLPG	STTTSTGPCK
litHBVHadw	TSCPPTCPGY	RWMCLRRFII	FLFILLLCLI	FLLVLLDYQG	MLPVCPLLPG	STTTSTGPCK
litHBVBadw	TCCPPICPGY	RWMYLRRFII	CLCILLLCLI	FLLVLLDYQG	MLPVCPLIPG	SSTTSTGPCK
litHBVCadr	TSCPPICPGY	RWMCLRRFII	FLFILLLCLI	FLLVLLDYQG	MLPVCPLLPG	TSTTSMGPCK
litHBVAadw	TSCPPICPGY	RWMCLRRFII	FLFILLLCLI	FLLVLLDYQG	MLPVCPLIPG	STTTSTGPCK
litHBVAead	TSCPPICPGY	RWMCLRRFII	FLFILLLCLI	FLLVLLDYQG	MLPVCPLIPG	STTTSTGPCK
litHBVAaay	TSCPPICPGY	RWMCLRRFII	FLFILLLCLI	FLLVLLDYQG	MLPVCPLIPG	STTTSTGPCR
litHBVAcay	TSCPPICPGY	RWMCLRRFII	FLFILLLCLI	FLLVLLDYQG	MLPVCPLIPG	STTTSTG P CR
01.HBVadw2	TSCPPICPGY	RWMCLRRFII	FLFILLLCLI	FLLVLLDYQG	MLPVCPLIPG	STTTSTGPCK
04.HBVayw1	TSCPPICPGY	RWMCLRRFII	FLFILLLCLI	FLLVLLDYQG	MLPVCPLIPG	STTTSTG P CR
19.HBVadw2	TSCPPICPGY	RWMCLRRFII	FLFILLLCLI	FLLVLLDYQG	MLPVCPLIPG	STTTSTG P C <mark>K</mark>
20.HBVadw2	TSCPPICPGY	RWMCLRRFII	FLFILLLCLI	FLLVLLDYQG	MLPVCPLIPG	SKTTSTG <mark>P</mark> C <mark>K</mark>
21.HBVadw4	TSCPPTCPGY	RWMCLRRFII	FLFILLLCLI	FLLVLLDYQG	MLPVCPLLPG	STTTSTG PCK
22.HBVayw3	TSCPPTCPGY	RWMCLRRFII	FLFILLLCLI	FLLVLLDYQG	MLPVCPLIPG	SSTTSVG <mark>P</mark> CR
23.HBVadw2	TSCPPICPGY	RWMCLRRFII	FLFILLLCLI	FLLVLLDYQG	MLPVCPLIPG	STTTSTGPCK
38.HBVayw3	TSCPPTCPGY	RWMCLRRFII	FLFILLLCLI	FLLVLLDYQG	MLPVCPLIPG	SSTTSVGPCR
71.HBVadw2	TSCPPICPGY	RWMCLRRFII	FLFILLLCLI	FLLVLLDYQG	MLPVCPLIPG	SKTTSTG <mark>P</mark> CK
72.HBVayw1	TSCPPICPGY	RWMCLRRFII	FLFILLLCLI	FLLVLLDYQG	MLPVCPLIPG	STTTSTGPCR
80.HBVadw2	TSCPPICPGY	RWMCLRRFII	FLFILLLCLI	FLLVLLDYQG	MLPVCPLIPG	STTTGTGPCK
110.HBVadw	TSCPPICPGY	RWMCLRRFII	FLFILLLCLI	FLLVLLDYQG	MLPVCPLIPG	STTTGTG <mark>P</mark> CK
	 310) 320) 330) 340) 350	360
litHBVDayw	TCTTPAQGTS) 32(MYPSCCCTKP	SDGNCTCIPI) 34(PSSWAFG <mark>K</mark> FL) 350 WEWASARFSW	USLLVPFVQW
litHBVDayw litHBVEayw	TCTTPAQGTS TCTTLAQGTS	MYPSCCCTKP MFPSCCCSKP	SDGNCTCIPI SDGNCTCIPI	PSSWAFGKFL PSSWAFGKFL	WEWASARFSW WEWASARFSW	LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW
litHBVDayw litHBVEayw litHBVGadw	TCTTPAQGTS TCTTLAQGTS TCTTPAQGNS	MYPSCCCTKP MFPSCCCSKP MYPSCCCIKP	SDGNCTCIPI SDGNCTCIPI SEGNCTCIPI	PSSWAFGKFL PSSWAFGKFL PSSWAFGKFL PSSWAFAKYL	WEWASARFSW WEWASARFSW WEWASARFSW WEWASVRFSW	LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW
litHBVDayw litHBVEayw litHBVGadw litHBVFadw	TCTTPAQGTS TCTTLAQGTS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS TCTALAQGTS	MYPSCCCTKP MFPSCCCSKP MYPSCCCIKP MFPSCCCSKP	SDGNCTCIPI SDGNCTCIPI SEGNCTCIPI SEGNCTCIPI	PSSWAFGKFL PSSWAFGKFL PSSWAFGKFL PSSWAFAKYL PSSWALGKYL	WEWASARFSW WEWASARFSW WEWASARFSW WEWASVRFSW WEWASARFSW	LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVQFVQW
litHBVDayw litHBVEayw litHBVGadw litHBVFadw litHBVHadw	TCTTPAQGTS TCTTLAQGTS TCTTPAQGNS TCTALAQGTS TCTTLAQGTS	MYPSCCCTKP MFPSCCCSKP MYPSCCCIKP MFPSCCCSKP MFPSCCCSKP	SDGNCTCIPI SDGNCTCIPI SEGNCTCIPI SEGNCTCIPI SDGNCTCIPI SDGNCTCIPI	PSSWAFGKFL PSSWAFGKFL PSSWAFGKFL PSSWAFAKYL PSSWALGKYL PSSWAFGKYL	WEWASARFSW WEWASARFSW WEWASVRFSW WEWASARFSW WEWASARFSW	LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVQFVQW LSLLVQFVQW LSLLVQFVQW
litHBVDayw litHBVEayw litHBVGadw litHBVFadw litHBVHadw litHBVHadw	TCTTPAQGTS TCTTLAQGTS TCTTPAQGNS TCTALAQGTS TCTTLAQGTS TCTTPAQGTS	MYPSCCCTKP MFPSCCCSKP MYPSCCCIKP MFPSCCCSKP MFPSCCCSKP MFPSCCCTKP	SDGNCTCIPI SDGNCTCIPI SEGNCTCIPI SDGNCTCIPI SDGNCTCIPI TDGNCTCIPI	PSSWAFGKFL PSSWAFGKFL PSSWAFGKFL PSSWAFAKYL PSSWAFGKYL PSSWAFGKYL PSSWAFAKFL	WEWASARFSW WEWASARFSW WEWASVRFSW WEWASARFSW WEWASARFSW WEWASARFSW	LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVQFVQW LSLLVQFVQW LSLLVQFVQW LSLLVPFVQW
litHBVDayw litHBVEayw litHBVGadw litHBVFadw litHBVHadw litHBVBadw litHBVCadr	TCTTPAQGTS TCTTLAQGTS TCTTPAQGNS TCTALAQGTS TCTTLAQGTS TCTTPAQGTS TCTTPAQGTS TCTTPALGTS	MYPSCCCTKP MFPSCCCSKP MYPSCCCIKP MFPSCCCSKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP	SDGNCTCIPI SDGNCTCIPI SEGNCTCIPI SDGNCTCIPI SDGNCTCIPI TDGNCTCIPI SDGNCTCIPI	PSSWAFGKFL PSSWAFGKFL PSSWAFGKFL PSSWAFAKYL PSSWAFGKYL PSSWAFGKYL PSSWAFAKFL PSSWAFARFL	WEWASARFSW WEWASARFSW WEWASVRFSW WEWASARFSW WEWASARFSW WEWASVRFSW WEWASVRFSW	LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVQFVQW LSLLVQFVQW LSLLVQFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW
litHBVDayw litHBVEayw litHBVGadw litHBVFadw litHBVHadw litHBVBadw litHBVCadr litHBVAadw	310 TCTTPAQGTS TCTTLAQGTS TCTTPAQGNS TCTALAQGTS TCTTLAQGTS TCTTPAQGTS TCTTPALGTS TCTTPAQGNS	MYPSCCCTKP MFPSCCCSKP MYPSCCCIKP MFPSCCCSKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP	SDGNCTCIPI SDGNCTCIPI SEGNCTCIPI SDGNCTCIPI SDGNCTCIPI TDGNCTCIPI SDGNCTCIPI TDGNCTCIPI	D 340 PSSWAFGKFL PSSWAFGKFL PSSWAFGKYL PSSWAFGKYL PSSWAFGKYL PSSWAFAKFL PSSWAFARFL PSSWAFAKYL	WEWASARFSW WEWASARFSW WEWASVRFSW WEWASARFSW WEWASARFSW WEWASVRFSW WEWASVRFSW WEWASVRFSW	LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVQFVQW LSLLVQFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW
litHBVDayw litHBVEayw litHBVGadw litHBVFadw litHBVHadw litHBVBadw litHBVCadr litHBVAadw litHBVAadw	310 TCTTPAQGTS TCTTLAQGTS TCTTPAQGNS TCTALAQGTS TCTTPAQGTS TCTTPAQGTS TCTTPALGTS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS	MYPSCCCTKP MFPSCCCSKP MYPSCCCIKP MFPSCCCSKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP	SDGNCTCIPI SDGNCTCIPI SEGNCTCIPI SDGNCTCIPI SDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI	D 340 PSSWAFGKFL PSSWAFGKFL PSSWAFGKYL PSSWAFGKYL PSSWAFGKYL PSSWAFAKFL PSSWAFAKFL PSSWAFAKFL	WEWASARFSW WEWASARFSW WEWASVRFSW WEWASARFSW WEWASVRFSW WEWASVRFSW WEWASVRFSW WEWASVRFSW	LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVQFVQW LSLLVQFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW
litHBVDayw litHBVEayw litHBVGadw litHBVFadw litHBVHadw litHBVBadw litHBVCadr litHBVAadw litHBVAaay	310 TCTTPAQGTS TCTTLAQGTS TCTTPAQGNS TCTTLAQGTS TCTTPAQGTS TCTTPAQGTS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS	MYPSCCCTKP MFPSCCCSKP MFPSCCCSKP MFPSCCCSKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP	SDGNCTCIPI SDGNCTCIPI SEGNCTCIPI SDGNCTCIPI SDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI	D 340 PSSWAFGKFL PSSWAFGKFL PSSWAFGKYL PSSWAFGKYL PSSWAFGKYL PSSWAFAKFL PSSWAFAKFL PSSWAFAKFL PSSWAFAKFL	WEWASARFSW WEWASARFSW WEWASVRFSW WEWASARFSW WEWASVRFSW WEWASVRFSW WEWASVRFSW WEWASVRFSW WEWASVRFSW	LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVQFVQW LSLLVQFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW
litHBVDayw litHBVEayw litHBVFadw litHBVFadw litHBVHadw litHBVBadw litHBVCadr litHBVAadw litHBVAaay litHBVAaay	310 TCTTPAQGTS TCTTLAQGTS TCTTPAQGNS TCTTLAQGTS TCTTPAQGTS TCTTPAQGTS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS SCTTPAQGNS	MYPSCCCTKP MFPSCCCSKP MFPSCCCSKP MFPSCCCSKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP	SDGNCTCIPI SDGNCTCIPI SEGNCTCIPI SDGNCTCIPI SDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI	D 340 PSSWAFGKFL PSSWAFGKFL PSSWAFGKYL PSSWAFGKYL PSSWAFGKYL PSSWAFAKFL PSSWAFAKFL PSSWAFAKFL PSSWAFAKYL PSSWAFAKYL	WEWASARFSW WEWASARFSW WEWASARFSW WEWASARFSW WEWASVRFSW WEWASVRFSW WEWASVRFSW WEWASVRFSW WEWASVRFSW WEWASVRFSW	LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVQFVQW LSLLVQFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW
litHBVDayw litHBVEayw litHBVFadw litHBVFadw litHBVHadw litHBVCadr litHBVAadw litHBVAadw litHBVAaay litHBVAaay litHBVAaay	310 TCTTPAQGTS TCTTLAQGTS TCTTPAQGNS TCTTLAQGTS TCTTPAQGTS TCTTPAQGTS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS SCTTPAQGNS TCTTPAQGNS	MYPSCCCTKP MFPSCCCSKP MFPSCCCSKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP	SDGNCTCIPI SDGNCTCIPI SEGNCTCIPI SDGNCTCIPI SDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI	D 340 PSSWAFGKFL PSSWAFGKFL PSSWAFGKYL PSSWAFGKYL PSSWAFGKYL PSSWAFAKFL PSSWAFAKYL PSSWAFAKYL PSSWAFAKYL PSSWAFGKYL PSSWAFAKYL	WEWASARFSW WEWASARFSW WEWASARFSW WEWASARFSW WEWASVRFSW WEWASVRFSW WEWASVRFSW WEWASVRFSW WEWASVRFSW WEWASVRFSW WEWASVRFSW	LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVQFVQW LSLLVQFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW
litHBVDayw litHBVEayw litHBVFadw litHBVFadw litHBVHadw litHBVCadr litHBVAadw litHBVAadw litHBVAaay litHBVAaay litHBVAaay 01.HBVAdw2 04.HBVayw1	310 TCTTPAQGTS TCTTLAQGTS TCTTPAQGNS TCTTLAQGTS TCTTPAQGTS TCTTPAQGTS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS SCTTPAQGNS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS	MYPSCCCTKP MFPSCCCSKP MFPSCCCSKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP	SDGNCTCIPI SDGNCTCIPI SEGNCTCIPI SDGNCTCIPI SDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI	D 340 PSSWAFGKFL PSSWAFGKFL PSSWAFGKYL PSSWAFGKYL PSSWAFGKYL PSSWAFAKFL PSSWAFAKYL PSSWAFAKYL PSSWAFAKYL PSSWAFAKYL PSSWAFAKYL	WEWASARFSW WEWASARFSW WEWASARFSW WEWASARFSW WEWASVRFSW WEWASVRFSW WEWASVRFSW WEWASVRFSW WEWASVRFSW WEWASVRFSW WEWASVRFSW WEWASVRFSW	LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVQFVQW LSLLVQFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW
litHBVDayw litHBVEayw litHBVFadw litHBVFadw litHBVHadw litHBVCadr litHBVAadw litHBVAadw litHBVAaay litHBVAaay litHBVAaay litHBVAayw litHBVAdw2 04.HBVadw2	310 TCTTPAQGTS TCTTLAQGTS TCTTPAQGNS TCTTLAQGTS TCTTPAQGTS TCTTPAQGTS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS	MYPSCCCTKP MFPSCCCSKP MFPSCCCSKP MFPSCCCSKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP	SDGNCTCIPI SDGNCTCIPI SEGNCTCIPI SDGNCTCIPI SDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI	D 340 PSSWAFGKFL PSSWAFGKFL PSSWAFGKYL PSSWAFGKYL PSSWAFGKYL PSSWAFAKFL PSSWAFAKYL PSSWAFAKYL PSSWAFAKYL PSSWAFAKYL PSSWAFAKYL PSSWAFAKYL	WEWASARFSW WEWASARFSW WEWASARFSW WEWASARFSW WEWASVRFSW WEWASVRFSW WEWASVRFSW WEWASVRFSW WEWASVRFSW WEWASVRFSW WEWASVRFSW WEWASVRFSW WEWASVRFSW	LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVQFVQW LSLLVQFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW
litHBVDayw litHBVEayw litHBVFadw litHBVFadw litHBVHadw litHBVCadr litHBVAadw litHBVAadw litHBVAaay litHBVAaay litHBVAaay 01.HBVAdw2 04.HBVadw2 20.HBVadw2	310 TCTTPAQGTS TCTTLAQGTS TCTTPAQGNS TCTTLAQGTS TCTTPAQGTS TCTTPAQGTS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS	MYPSCCCTKP MFPSCCCSKP MFPSCCCSKP MFPSCCCSKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP	SDGNCTCIPI SDGNCTCIPI SEGNCTCIPI SDGNCTCIPI SDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI	D 340 PSSWAFGKFL PSSWAFGKFL PSSWAFGKYL PSSWAFGKYL PSSWAFGKYL PSSWAFAKFL PSSWAFAKYL PSSWAFAKYL PSSWAFAKYL PSSWAFAKYL PSSWAFAKYL PSSWAFAKYL PSSWAFAKYL	WEWASARFSW WEWASARFSW WEWASARFSW WEWASARFSW WEWASVRFSW WEWASVRFSW WEWASVRFSW WEWASVRFSW WEWASVRFSW WEWASVRFSW WEWASVRFSW WEWASVRFSW WEWASVRFSW	LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVQFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW
litHBVDayw litHBVEayw litHBVFadw litHBVFadw litHBVFadw litHBVAadw litHBVAadw litHBVAadw litHBVAaay litHBVAaay litHBVAayv 01.HBVAdw2 04.HBVadw2 20.HBVadw2 21.HBVadw4	310 TCTTPAQGTS TCTTLAQGTS TCTTPAQGNS TCTTLAQGTS TCTTPAQGTS TCTTPAQGTS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS	MYPSCCCTKP MFPSCCCSKP MFPSCCCSKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP	SDGNCTCIPI SDGNCTCIPI SEGNCTCIPI SDGNCTCIPI SDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI SDGNCTCIPI	D 340 PSSWAFGKFL PSSWAFGKFL PSSWAFGKFL PSSWAFGKYL PSSWAFGKYL PSSWAFAKFL PSSWAFAKYL PSSWAFAKYL PSSWAFAKYL PSSWAFAKYL PSSWAFAKYL PSSWAFAKYL PSSWAFAKYL PSSWAFAKYL PSSWAFAKYL	WEWASARFSW WEWASARFSW WEWASARFSW WEWASARFSW WEWASVRFSW WEWASVRFSW WEWASVRFSW WEWASVRFSW WEWASVRFSW WEWASVRFSW WEWASVRFSW WEWASVRFSW WEWASVRFSW WEWASVRFSW	LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVQFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW
litHBVDayw litHBVEayw litHBVFadw litHBVFadw litHBVFadw litHBVAadw litHBVAadw litHBVAadw litHBVAaay litHBVAaay litHBVAayw 01.HBVAdw2 04.HBVadw2 20.HBVadw2 21.HBVadw4 22.HBVagw3	310 TCTTPAQGTS TCTTLAQGTS TCTTPAQGNS TCTTPAQGTS TCTTPAQGTS TCTTPAQGTS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS	MYPSCCCTKP MFPSCCCSKP MFPSCCCSKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP	SDGNCTCIPI SDGNCTCIPI SEGNCTCIPI SDGNCTCIPI SDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI SDGNCTCIPI SDGNCTCIPI	D 340 PSSWAFGKFL PSSWAFGKFL PSSWAFGKFL PSSWAFGKYL PSSWAFGKYL PSSWAFAKFL PSSWAFAKYL PSSWAFAKYL PSSWAFAKYL PSSWAFAKYL PSSWAFAKYL PSSWAFAKYL PSSWAFAKYL PSSWAFAKYL PSSWAFAKYL PSSWAFAKYL	WEWASARFSW WEWASARFSW WEWASARFSW WEWASARFSW WEWASVRFSW WEWASVRFSW WEWASVRFSW WEWASVRFSW WEWASVRFSW WEWASVRFSW WEWASVRFSW WEWASVRFSW WEWASVRFSW WEWASVRFSW WEWASVRFSW	LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVQFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW
litHBVDayw litHBVEayw litHBVFadw litHBVFadw litHBVFadw litHBVAadw litHBVAadw litHBVAaay litHBVAcay 01.HBVAcay 01.HBVAdw2 04.HBVadw2 20.HBVadw2 21.HBVadw4 22.HBVadw3 23.HBVadw2	310 TCTTPAQGTS TCTTLAQGTS TCTTPAQGNS TCTTPAQGTS TCTTPAQGTS TCTTPAQGTS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS	MYPSCCCTKP MFPSCCCSKP MFPSCCCSKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP	SDGNCTCIPI SDGNCTCIPI SEGNCTCIPI SDGNCTCIPI SDGNCTCIPI SDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI SDGNCTCIPI SDGNCTCIPI SDGNCTCIPI SDGNCTCIPI	D 340 PSSWAFGKFL PSSWAFGKFL PSSWAFGKFL PSSWAFGKYL PSSWAFGKYL PSSWAFAKFL PSSWAFAKYL PSSWAFAKYL PSSWAFAKYL PSSWAFAKYL PSSWAFAKYL PSSWAFAKYL PSSWAFAKYL PSSWAFAKYL PSSWAFGKFL PSSWAFAKYL	WEWASARFSW WEWASARFSW WEWASARFSW WEWASARFSW WEWASVRFSW WEWASVRFSW WEWASVRFSW WEWASVRFSW WEWASVRFSW WEWASVRFSW WEWASVRFSW WEWASVRFSW WEWASVRFSW WEWASVRFSW WEWASVRFSW	LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVQFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW
litHBVDayw litHBVEayw litHBVFadw litHBVFadw litHBVFadw litHBVHadw litHBVAadw litHBVAadw litHBVAcay 01.HBVAcay 01.HBVAcay 01.HBVadw2 20.HBVadw2 20.HBVadw2 21.HBVadw4 22.HBVagw3 23.HBVadw2 38.HBVagw3	310 TCTTPAQGTS TCTTLAQGTS TCTTPAQGNS TCTTPAQGTS TCTTPAQGTS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS	MYPSCCCTKP MFPSCCCSKP MFPSCCCSKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP	SDGNCTCIPI SDGNCTCIPI SEGNCTCIPI SDGNCTCIPI SDGNCTCIPI SDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI SDGNCTCIPI SDGNCTCIPI SDGNCTCIPI SDGNCTCIPI SDGNCTCIPI	D 340 PSSWAFGKFL PSSWAFGKFL PSSWAFGKFL PSSWAFGKYL PSSWAFGKYL PSSWAFAKFL PSSWAFAKYL PSSWAFAKYL PSSWAFAKYL PSSWAFAKYL PSSWAFAKYL PSSWAFAKYL PSSWAFAKYL PSSWAFGKFL PSSWAFGKFL	WEWASARFSW WEWASARFSW WEWASARFSW WEWASARFSW WEWASARFSW WEWASVRFSW WEWASVRFSW WEWASVRFSW WEWASVRFSW WEWASVRFSW WEWASVRFSW WEWASVRFSW WEWASVRFSW WEWASVRFSW WEWASARFSW WEWASARFSW	LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVQFVQW LSLLVQFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW
litHBVDayw litHBVEayw litHBVFadw litHBVFadw litHBVFadw litHBVHadw litHBVAadw litHBVAadw litHBVAcay 01.HBVAcay 01.HBVAdw2 04.HBVadw2 20.HBVadw2 21.HBVadw2 23.HBVadw2 38.HBVagw3 71.HBVadw2	310 TCTTPAQGTS TCTTLAQGTS TCTTPAQGNS TCTTPAQGTS TCTTPAQGTS TCTTPAQGTS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS	MYPSCCCTKP MFPSCCCSKP MFPSCCCSKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP	SDGNCTCIPI SDGNCTCIPI SDGNCTCIPI SDGNCTCIPI SDGNCTCIPI SDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI SDGNCTCIPI SDGNCTCIPI SDGNCTCIPI SDGNCTCIPI SDGNCTCIPI TDGNCTCIPI	D 340 PSSWAFGKFL PSSWAFGKFL PSSWAFGKFL PSSWAFGKYL PSSWAFGKYL PSSWAFAKFL PSSWAFAKYL PSSWAFAKYL PSSWAFAKYL PSSWAFAKYL PSSWAFAKYL PSSWAFAKYL PSSWAFAKYL PSSWAFGKFL PSSWAFGKFL PSSWAFGKFL PSSWAFAKYL	WEWASARFSW WEWASARFSW WEWASARFSW WEWASARFSW WEWASARFSW WEWASVRFSW WEWASVRFSW WEWASVRFSW WEWASVRFSW WEWASVRFSW WEWASVRFSW WEWASVRFSW WEWASVRFSW WEWASARFSW WEWASARFSW WEWASARFSW WEWASARFSW	LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVQFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW
litHBVDayw litHBVEayw litHBVFadw litHBVFadw litHBVFadw litHBVHadw litHBVAadw litHBVAadw litHBVAcay 01.HBVAcay 01.HBVAdw2 04.HBVadw2 20.HBVadw2 21.HBVadw2 23.HBVadw2 38.HBVagw3 71.HBVadw2 72.HBVagw1	310 TCTTPAQGTS TCTTLAQGTS TCTTPAQGNS TCTTPAQGTS TCTTPAQGTS TCTTPAQGTS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS	MYPSCCCTKP MFPSCCCSKP MFPSCCCSKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP	SDGNCTCIPI SDGNCTCIPI SDGNCTCIPI SDGNCTCIPI SDGNCTCIPI SDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI SDGNCTCIPI SDGNCTCIPI SDGNCTCIPI SDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI	D 340 PSSWAFGKFL PSSWAFGKFL PSSWAFGKFL PSSWAFGKYL PSSWAFGKYL PSSWAFGKYL PSSWAFAKYL PSSWAFAKYL PSSWAFAKYL PSSWAFAKYL PSSWAFAKYL PSSWAFAKYL PSSWAFGKFL PSSWAFGKFL PSSWAFGKFL PSSWAFAKYL PSSWAFAKYL	WEWASARFSW WEWASARFSW WEWASARFSW WEWASARFSW WEWASARFSW WEWASVRFSW WEWASVRFSW WEWASVRFSW WEWASVRFSW WEWASVRFSW WEWASVRFSW WEWASVRFSW WEWASVRFSW WEWASARFSW WEWASARFSW WEWASARFSW WEWASVRFSW	LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVQFVQW LSLLVQFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW
litHBVDayw litHBVEayw litHBVFadw litHBVFadw litHBVFadw litHBVHadw litHBVAadw litHBVAadw litHBVAcay 01.HBVAcay 01.HBVAdw2 04.HBVadw2 20.HBVadw2 21.HBVadw2 23.HBVadw2 38.HBVagw3 71.HBVadw2 72.HBVagw1 80.HBVadw2	310 TCTTPAQGTS TCTTLAQGTS TCTTPAQGNS TCTTPAQGTS TCTTPAQGTS TCTTPAQGTS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS	MYPSCCCTKP MFPSCCCSKP MFPSCCCSKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP MFPSCCCTKP	SDGNCTCIPI SDGNCTCIPI SEGNCTCIPI SDGNCTCIPI SDGNCTCIPI SDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI SDGNCTCIPI SDGNCTCIPI SDGNCTCIPI SDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI	D 340 PSSWAFGKFL PSSWAFGKFL PSSWAFGKFL PSSWAFGKYL PSSWAFGKYL PSSWAFGKYL PSSWAFAKYL PSSWAFAKYL PSSWAFAKYL PSSWAFAKYL PSSWAFAKYL PSSWAFAKYL PSSWAFGKFL PSSWAFGKFL PSSWAFAKYL PSSWAFAKYL PSSWAFAKYL PSSWAFAKYL	WEWASARFSW WEWASARFSW WEWASARFSW WEWASARFSW WEWASARFSW WEWASVRFSW WEWASVRFSW WEWASVRFSW WEWASVRFSW WEWASVRFSW WEWASVRFSW WEWASVRFSW WEWASVRFSW WEWASARFSW WEWASARFSW WEWASARFSW WEWASVRFSW WEWASVRFSW WEWASVRFSW	LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVQFVQW LSLLVQFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW
litHBVDayw litHBVEayw litHBVFadw litHBVFadw litHBVFadw litHBVBadw litHBVAadw litHBVAadw litHBVAaay litHBVAcay 01.HBVAdw2 04.HBVadw2 20.HBVadw2 21.HBVadw2 23.HBVadw2 38.HBVagw3 71.HBVadw2 72.HBVadw2 110.HBVadw2	310 TCTTPAQGTS TCTTLAQGTS TCTTPAQGNS TCTTPAQGTS TCTTPAQGTS TCTTPAQGTS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS TCTTPAQGNS	MYPSCCCTKP MFPSCCCSKP MFPSCCCSKP MFPSCCCTKP	SDGNCTCIPI SDGNCTCIPI SEGNCTCIPI SDGNCTCIPI SDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI SDGNCTCIPI SDGNCTCIPI SDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI TDGNCTCIPI	PSSWAFGKFL PSSWAFGKFL PSSWAFGKFL PSSWAFGKFL PSSWAFGKYL PSSWAFGKYL PSSWAFAKFL PSSWAFAKYL PSSWAFAKYL PSSWAFAKYL PSSWAFAKYL PSSWAFAKYL PSSWAFAKYL PSSWAFGKFL PSSWAFGKFL PSSWAFAKYL PSSWAFAKYL PSSWAFAKYL PSSWAFAKYL PSSWAFAKYL PSSWAFAKYL	WEWASARFSW WEWASARFSW WEWASARFSW WEWASARFSW WEWASARFSW WEWASVRFSW WEWASVRFSW WEWASVRFSW WEWASVRFSW WEWASVRFSW WEWASVRFSW WEWASVRFSW WEWASVRFSW WEWASARFSW WEWASARFSW WEWASVRFSW WEWASVRFSW WEWASVRFSW WEWASVRFSW WEWASVRFSW	LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVQFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW LSLLVPFVQW

Figura 17 - Características da seqüência de aminoácidos da FLA Pre S/S de VHB. Os aminoácidos em vermelho na região S representam o determinante "a" e subdeterminante "d", "y" e "w".
Simbologia: M → Região Pre-S1; M → Região Pre-S2; M → Região S; ⊗⊗⊗ termino da região.

	••••	••••	••••	••••	
	370) 380) 390	390	
litHBVDayw	FVGLSPTVWL	SVIWMMWXLG	AKSVQHLESL	FTAVTN	
litHBVEayw	FAGLSPTVWL	SVIWMMWXLG	AKSVQHLESL	YTAVTN	
litHBVGadw	FVGLSPTVWL	SAIWMMWXLG	AKSVQHLESL	YTAVTN	
litHBVFadw	CVGLSPTVWL	LVIWMIWXLG	AKSVQHLESL	YTAVTN	
litHBVHadw	CVGLSPTVWL	LVIWMIWXLG	AKSVQHLESL	YTAVTN	
litHBVBadw	FVGLSPTVWL	SVIWMMWXLG	AKSVQHLESL	YAAVTN	
litHBVCadr	FVGLSPTVWL	SVIWMMWXLG	AKSVQHLESL	FTAITN	
litHBVAadw	FVGLSPTVWL	SAIWMMWYXG	AKSVQHLESL	YTAVTN	
litHBVAead	FVGLSPTVWL	SAIWMMWXLG	AKSVQHREAL	YTAVTN	
litHBVAaay	FVGLSPTVWL	SVIWMMWXLG	AKSVQHLESL	YTAVTN	
litHBVAcay	FVGLSPTVWL	SVIWMMWXLG	AKSVQHLESL	YTAVTN	
01.HBVadw2	FVGLSPTVWL	SAIWMMWXLG	AKSVQHLESL	YTTVTN	
04.HBVayw1	FVGLSPTVWL	SVIWMMWXLG	AKSVQHLESL	YTAVTN	
19.HBVadw2	FVGLSPTVWL	SAIWMMWYXG	AKSVQHLESL	YTAVTN	
20.HBVadw2	FVGLSPTVWL	SVIWMMWDLG	AKSVQHLESL	YTAVTN	
21.HBVadw4	CVGLSPTVWL	LVIWMIWXLG	AKSVQHLESL	YTAVTN	
22.HBVayw3	FVGLSPTVWL	SVIWMMWXLG	AKSVQHLESL	FTAVTN	
23.HBVadw2	FVGLSPTVWL	SAIWMMWYMG	AKSVQHLESL	YTAVTN	
38.HBVayw3	FVGLSPTVWL	SVIWMMWXLG	AKSVQHLESL	FTAVTN	
71.HBVadw2	FVGLSPTVWL	SVIWMMWDLG	AKSVQHLESL	YTAVTN	
72.HBVayw1	FVGLSPTVWL	SVIWMMWXLG	AKSVQHLESL	YTAVTN	
80.HBVadw2	FVGLSPTVWL	SAIWMMWXLG	AKTVQHRESL	YTAVTN	
110.HBVadw	FVGLSPTVWL	SAIWMMWXLG	AKTVQHRESL	YTAVTN	

Figura 17 - Características da seqüência de aminoácidos da FLA Pre S/S de VHB. Os aminoácidos em vermelho na região S representam o determinante "a" e subdeterminante "d", "y" e "w".

Simbologia: M Região Pre-S1; M Região Pre-S2; M Região S; 888 termino da região.

O subtipo mais encontrado, ou seja, de maior prevalência foi o adw2 (74/110), seguido de ayw1 (30/110), ayw3 (4/110) e adw4 (2/110). As sequências 21.HBV e 30.HBV apresentaram adw4, assim como o genótipo F/H da literatura. As sequências 22.HBV, 38.HBV, 81.HBV e 91.HBV apresentaram ayw3 assim como o genótipo D da literatura. As sequências 80.HBV e 110.HBV que agruparam com o subgenótipo A2 possuem o subtipo adw2. O subtipo ayw1 é encontrado em 30 sequências de nosso estudo. Os subtipos encontrados se repetem nos subgenótipos, de modo que, não encontramos uma relação do genótipo / subgenótipo e subtipo. Exemplo disso é o genótipo F que apresenta o adw4, podendo ser encontrado no genótipo H, dificultando assim a caracterização desses subtipos, da mesma forma, isto ocorre com outros subtipos (ver tabela 1). As análises filogenéticas foram de grande importância, haja vista a, impossibilidade de caracterizarmos nossas sequências somente com subtipagem.

8.3 DIVERGÊNCIA NUCLEOTÍDICA E AGRUPAMENTOS FILOGENÉTICOS

Os valores de divergência nucleotídica mais altos foram encontrados em 1WMHBV e 2WMHBV, sequências de macaco barrigudo com 22% em relação a todos os outros genótipos, estes foram usados como grupo externo para as árvores de máxima verossimilhança (MV) (Figura 18) e agrupamento de vizinhos (NJ) (Figura 19). Os valores de divergência mais baixos foram observados dentro dos genótipos encontrados na nossa população, variando de 0% a 2% para F, A1, A2 e D. As nossas sequências 21.HBV e 30.HBV não mantém esta percentagem de divergência em relação aos genótipos F e H da literatura variando de 5% a 6%, mas agrupa com 94% de nível de confiança estatístico (*bootstrap*) com estes referidos genótipos, designados aqui como F/H. As amostras de nosso estudo mencionadas acima deveriam estar agrupando mais intimamente com F, assim como, o genótipo H deveria estar separada de F agrupando distintamente como grupo.

O genótipo H possui divergência esperada em relação ao genótipo F da literatura, variando de 2% a 5%, esta é uma variação encontrada entre os subgrupos, enquanto que, essa variação é de 0% a 2% nas sequências dos subgrupos. Comparando um subgrupo em relação a outro, temos uma divergência de 3% a 5%. As nossas sequências mencionadas acima agrupam com F/H nas árvores de agrupamento de vizinhos, máxima verossimilhança e bayesiana (BY) (Figura 20) com 99% de *bootstrap*. Estas sequências formam um agrupamento dicotômico nas três árvores geradas, pois o agrupamento H com F estão mais próximos do que 21.HBV e 30.HBV em relação aos genótipos mencionados que de acordo com a divergência e filogenia parecem ser um só, porém, de diferentes subgrupos.

As sequências 22.HBV, 38.HBV, 81.HBV e 91.HBV agrupadas com o genótipo D da literatura apresentam divergência de 0% a 3% entre si e com o o genótipo D da literatura 3% a 5%, contudo, em relação a outros genótipos varia de 7% a 11%. O genótipo D da literatura possui divergência de 0% a 2% dentro do mesmo agrupamento, isto acontece com os genótipos B, C, E e G da literatura, porém, estes genótipos em relação as nossas sequências sobem para 6% a 9% de divergência nucleotídica, esta divergência é mais encontrada entre diferentes grupos de genótipos, sendo que, nas árvores filogenéticas as sequências de genótipo D da

literatura e as nossas agruparam com 96% de *bootstrap* exceto na árvore bayesiana que apresentou 86%.

O genótipo A, que foi encontrado com maior prevalência em nossa população, apresentou valores de divergência de 0% a 2% no subgenótipo A2 (Ae europeu), subgenótipo A1 (Aa africano) e subgenótipo A3 (Ac África-Camarão). As duas sequências do subgenótipos A3 da literatura apresentaram os mesmos valores de divergência encontrados para A1 e A2 quando feita à comparação entre os mesmos, agrupando mais fortemente com A1. Comparando as sequências de A1, A2 e A3 da literatura com as nossas sequências, obtivemos valores de divergência entre 2% a 5% dentro do mesmo grupo. Com exceção das sequências já mencionadas e identificadas acima como sendo dos grupos D e F, todo o restante é do grupo A, ou seja, do genótipo A. As amostras 80.HBV e 110.HBV estão mais próximas do genótipo A2 em nossas árvores filogenéticas, com bootstrap de 92% na árvore de máxima verossimilhança e bayesiana, porém, na árvore de agrupamentos de vizinhos atingiu 71% de bootstrap. O agrupamento do genótipo A nas árvores MV (Figura 18), NJ (Figura 19) e BY (Figura 20) tem *bootstrap* de 95%, 98% e 93% respectivamente.

O agrupamento de nossas sequências, exceto as já mencionadas para os grupos D e F/H, formaram um grande grupo com os subgenótipos A1, A2 e A3 da literatura, apresentando divergência de 3% a 5% comparando-se um com o outro e *bootstrap* acima de 90% nas 3 (três) árvores geradas.



Figura 18: Árvore filogenética de máxima verossimilhança construída a partir do programa PhyML com 2000 réplicas de *bootstrap*, apresentando um alinhamento de 110 seqüencias com aproximadamente 1200 bases nucleotídicas da fase de leitura aberta pré-S/S detectado em doadores de sangue voluntários no Estado do Pará, Norte do Brasil.



Figura 19: Árvore filogenética de agrupamento de vizinhos construída com o programa de computador PAUP v. b10 com 2000 réplicas de *bootstrap*, apresentando um alinhamento de aproximadamente 1200 bases nucleotídicas da fase de leitura pré-S/S, detectado em doadores de sangue voluntários no Estado do Pará, Norte do Brasil.

Encontramos na árvore de máxima verossimilhança, agrupamento de vizinhos e bayesiana 7 (sete) agrupamentos distintos referentes aos 7 genótipos A (grupo 1), B (grupo 2), C (grupo 3), D (grupo 4), E (grupo 5), F/H (grupo 6) e G (grupo 7). A divergência nucleotídica entre um genótipo e outro, varia de 5% a 8% em genótipos muito próximos, enquanto que, genótipos mais distantes essa distância nucleotídica aumenta para 15%, assim como, no genótipo F/H em relação aos outros genótipos sequenciados. Os valores de divergência intergrupos e intragrupos são semelhantes aos da literatura (Norder *et al.* 1994; Naumann *et al.* 1993; Nakato *et al.* 2001; Kramvis *et al.* 2002; Sloan *et al.* 2009).

O grupo 6 que é composto pelo genótipo F/H e as sequências 21.HBV e 30.HBV, apresenta 3 subgrupos, sendo que, F e H e as duas sequências de nosso estudo. O grupo 4 apresenta 2 subgrupos, o primeiro composto de sequências da literatura agrupadas com *bootstrap* acima de 90% nas árvores de NJ (Figura 19) e MV (Figura 18), enquanto que na árvore de BY (Figura 20) esse índice foi de 72%. O segundo subgrupo composto pelas sequências 22HBV, 38.HBV, 81.HBV e 91.HBV agrupam com o primeiro subgrupo com 96% nas árvores MV e NJ, enquanto para BY este valor é de 83%. Os grupos 2, 3, 5 e 7 compostos pelos genótipos B, C, E e G respectivamente, formaram agrupamentos distintos de acordo com a divergência mencionada na literatura em relação àquela que nós obtivemos neste estudo.

O grupo 1 que é composto pelo genótipo A (subgenótipo A1, A2 e A3), apresentou subgrupos nas árvores BY, MV e NJ (Figuras 18, 19 e 20, respectivamente).



Figura 20: Árvore filogenética bayesiana construída a partir do programa MrBayes, apresentando um alinhamento de 110 seqüencias com aproximadamente 1200 bases nucleotídicas da fase de leitura aberta pré-S/S detectado em doadores de sangue voluntários no Estado do Pará, Norte do Brasil.

Este grupo foi o mais bem estudado, pois, de 110 sequências estudadas 74 foram genotipadas como A, haja vista, a sua elevada prevalência em nossa população.

O primeiro subgrupo encontrado foi o agrupamento das sequências 80.HBV e 110.HBV com o subgenótipo A2 já descrito na literatura, que apresentou 71% (NJ), 77% (BY) e 91% (MV) de *bootstrap*. A divergência dentro do subgenótipo A2 da literatura foi de 0% a 1%, mas quando comparados com as sequências 80.HBV e 110.HBV esta divergência aumentou para 3% a 4% favorecendo o subgrupo. O agrupamento das sequências 84.HBV, 85.HBV, 86.HBV, 87.HBV, 88.HBV, 89.HBV E 90.HBV possui valores de bootstrap de 94% (NJ), 91% (BY) e 99% (MV), significando que temos mais um provável subgrupo. A divergência dentro deste grupo é de 0% a 2%, porém quando comparados as outras sequências do subgrupo A2 apresentou divergência de 3% a 4%.

Foi identificado um outro subgrupo que agrupou com 78% (NJ), 93% (BY) e 93% (MV), este subgrupo estava composto por 1.HBV, 2.HBV, 3.HBV, 6.HBV, 7.HBV, 8.HBV, 9.HBV, 10.HBV, 31.HBV, 32.HBV, 34.HBV, 35.HBV, 36.HBV, 37.HBV, 39.HBV, 40.HBV, 41.HBV, 42.HBV, 43.HBV, 44.HBV, 45.HBV, 46.HBV, 47.HBV e 48.HBV com 48HBVAa e 49HBVAa da literatura. A divergência entre estas sequências varia de 0% a 1% e entre os subgrupos do grupo 1 já mencionados esta divergência varia de 3% a 5%.

O agrupamento das amostras 49.HBV, 50.HBV, 51.HBV, 52.HBV, 53.HBV, 54.HBV, 55.HBV, 56.HBV, 57.HBV, 60.HBV, 61.HBV, 62.HBV, 63.HBV, 64.HBV, 65.HBV, 66.HBV, 67.HBV e 46HBVAa da literatura é suportado por 79 (NJ), 86% (BY) e 97% (MV), onde as mesmas apresentaram divergência de 0% a 1% e entre os

subgrupos do grupo 1 já relatados esta variação foi de 3% a 5%. A amostra 35HBVAa ora agrupa com o subgrupo acima ora fica de fora, isto foi evidente na árvore de máxima verossimilhança. As amostras 17.HBV, 18.HBV, 20.HBV, 33.HBV, 58.HBV, 59.HBV, 68.HBV, 69.HBV, 70.HBV e 71.HBV formam subgrupo com 83% (NJ) e 79% (BY) de bootstrap, enquanto que na árvore de MV não forma este subgrupo. A divergência é semelhante àquela mencionada acima quando comparada com outros subgrupos do grupo 1. Lembrando que as árvores Mv, NJ e BY são visualizadas nas figuras 18, 19 e 20.

As amostras restantes do grupo 1 que não foram aqui relatadas ficam classificadas como sendo do subgrupo a parte, pois, nas três árvores geradas formam politomia junto com os outros subgrupos já relatados. Para melhor descrevermos o grupo 1, propomos uma tabela para visualizarmos os seus prováveis subgrupos, sendo esta proposta não relatada na literatura. É possível que possamos encontrar outros subgrupos dentro do grupo 1, porém, o tamanho amostral de nosso estudo está restrito a cidade de Belém e sua região metropolitana. Há a necessidade de se estender um estudo de filogenia para todo o País e o resto do mundo para melhor explicar a relação filogenética dos grupos e subgrupos de VHB.

Na figura 21, mostramos uma árvore com forma retangular apresentando valores de comprimento dos ramos da árvore NJ, pois, esta árvore, onde ressaltamos os maiores valores, não apresenta espaço suficiente para todos os valores, tendo em vista que os comprimentos dos ramos foram pequenos para visualizá-los adequadamente.



⊢ 0.005

Figura 21: Árvore filogenética de agrupamento de vizinhos, ordenando o comprimento dos ramos e construída com o programa de computador PAUP v. b10 com 2000 réplicas de *bootstrap*, apresentando um alinhamento de aproximadamente 1200 bases nucleotídicas da fase de leitura pré-S/S, detectado em doadores de sangue voluntários no Estado do Pará, Norte do Brasil.

O comprimento do ramo do VHB foi de 0,157 e os dois grandes clados apresentaram comprimentos de ramos relativamente menores em relação aos mais internos, cerca de 0,010 para os grupos 1, 2, 3, 4 e 5, enquanto que, para o grupo 6 este valor foi de 0,017. Segundo a árvore NJ os grupos 1, 2, 3, 4, 5 e 7 formam um agrupamento com 65% de *bootstrap* que é pouco confiável para inferirmos que encontramos dois grandes grupos, então, podemos dizer que este arranjo é politômico, tal como, exposto nas árvores consenso de NJ, BY e MV já relatadas neste estudo.

Os valores para o comprimento de ramos do grupo 6, foi de 0,007 para as sequências 21.HBV e 30.HBV em relação as sequências F e H da literatura que foi de 0,020. Isto demonstra que os valores apontam que os dois subgrupos do grupo 6, emergiram com taxas evolutivas desiguais, assim como, arranjo politômico dos outros grupos já relatados, os subgrupos F e H apresentam comprimentos de ramos praticamente iguais, 0,013 e 0,014 respectivamente. Os grupos 1, 2, 3, 4, 5 e 7 apresentam comprimento de ramos relativamente longos (0.008, 0.041, 0.014, 0.008, 0.040, 0.036 respectivamente), sendo que, os genótipos B, F/H e G(grupos 2, 6 e 7) possuem emergência evolutivas similares, da mesma forma que os genótipos A, C, D e E (grupos 1, 3, 4 e 5).

Nas três árvores geradas pudemos identificar de 5 a mais subgrupos, porém, só os que foram encontrados em todas as topologias é que foram considerados como sendo possíveis subgrupos do grupo 1, genótipo A.

9 DISCUSSÃO

9.1 PREVALÊNCIA DE GENÓTIPOS, SUBGENÓTIPOS E SUBTIPOS

Em nossa amostra foram identificadas amostras pertencentes aos subtipos adw2 e ayw1 compondo o genótipo A (subgenótipos A1, A2 e outros subgrupos já relatados). No genótipo D identificamos o subtipo ayw3 e no genótipo F o subtipo adw4 que também é encontrado no genótipo H, este não foi encontrado em nossa amostra. Não existe relação restrita entre o genótipo / subgenótipo e o subtipo viral, entretanto alguns subtipos são especificamente identificados em amostras de genótipos específicos, sendo que no genótipo A pode ser identificado os subtipos adw2 e ayw1, no genótipo D, o subtipo ayw1, ayw2, ayw3 e no genótipo F o subtipo adw4 (Schaefer, 2007).

Em nossa amostra foi possível identificar, nos genótipos F e H, o subtipo adw4, característico destes dois genótipos, entretanto, parecem apenas um genótipo na análise filogenética, isto será mais bem explicado a seguir.

A nossa amostragem de 117 indivíduos, representando Belém e região metropolitana, foi seqüenciada, sendo que, a prevalência do genótipo A (90,52%) nesta região, está um pouco acima da taxa encontrada por Mello *et al* (2008) que foi de 63% para a região norte, enquanto que, os subgenótipos A1 com 89% de prevalência, diferente de Mello *et al* (2008) com 48% e A2 com 1,67%, desse total de genótipos A já mencionados, estão presentes na população estudada, isto se deve a amostra estudada, ou seja, doadores de sangue neste estudo sendo uma amostra

pontual revelando o panorama de uma região, Belém e área metropolitana. Os nossos subgenótipos A1 são aqueles representados por A mais prevalente na Europa e A2 representado por A' mais prevalente na África (Bowyer *et al.* 1997; Sugauchi *et al.* 2004). Os subtipos presentes na população estudada foram adw2 e ayw1 com prevalência de 64,65% e 25,86% respectivamente, sendo que a somatória destas taxas correspondem ao genótipo A e seus subgenótipos, porém, estes subtipos podem aparecer em outros subgenótipos o que os torna redundantes para caracterizar um genótipo.

O genótipo D com 5,17% de prevalência da amostragem estudada estava bem abaixo daquela proposta por Mello *et al* (2008) que foi de 12%. O subtipo do genótipo D foi o ayw3 presente no referido genótipo e no C, não encontramos este subtipo na população de Belém e área metropolitana. Outro genótipo relatado neste estudo é o F com 1,72% de incidência na população estudada, este foi subtipado como adw4, da mesma forma que o genótipo D. O F apresentou taxa de prevalência abaixo daquela proposta para a região Norte que foi de 24% (Mello *et al*; 2008). O subtipo adw4 pode ser encontrado no subgenótipo F e H não permitindo uma caracterização fidedigna do genótipo e subgenótipo (subgrupo).

A identificação de um subtipo viral não característico de subgenótipo e genótipo invalidam a análise, já que a determinação do subtipo viral é realizada basicamente com a identificação de substituições específicas dentro do determinante "a" da proteína de superfície viral, enquanto determinação do genótipo viral é realizada com base na sequência estudada.

9.2 RELAÇÃO ENTRE GENÓTIPOS / SUBGENÓTIPOS COM FATOR DE RISCO

Os fatores de risco aqui estudados não mantiveram relação com o genótipo e subgenótipo. No estudo de Conde *et al* (2009), em que a mesma estudou a correlação clínica do VHB crônico e os genótipos na nossa região, a mesma não encontrou esta correlação. Mayerat *et al.* (1999) afirma que o genótipo A foi relacionado ao desenvolvimento de cronicidade da infecção, porém, neste estudo todos os indivíduos de nossa amostra não apresentaram sintomatologia, sendo impossível fazer está relação.

Os fatores de risco não mantiveram correlação com os genótipos e subgenótipos, pois, tais genótipos e subgenótipos encontrados neste estudo (A, D e F, assim como seus respectivos subgrupos) não são específicos para um determinado fator de risco. Isto demonstra que o tamanho amostral pode não ter sido suficientemente fidedigno para esta análise. Aumentado o tamanho desta amostra poderemos ter um panorama mais claro se há ou não correlação.

9.3 VARIAÇÃO NAS REGIÕES PRE-S1, PRE-S2 E S

9.3.1 Sítios variáveis

Em nossa análise foi identificada variabilidade nas três regiões quanto ao número de sítios. A região que tem mais sítios variáveis é a Pre-S1, com 231 sítios, enquanto que a região Pre-S2 e S possuem 106 e 157 sítios variáveis respectivamente na sequência de nucleotídeo, da mesma forma que na sequência de aminoácidos, onde identificamos na região Pre-S1 maior número de sítios variáveis, com 94, enquanto que a região S estava com 84 sítios. A região Pre-S1 que se mostrou a mais variável em VHB das nossas sequências possui uma quantidade menor de pares de bases que a região S que tem mais pares de bases, ao contrário do trabalho de Andrade (2008) que afirma ser a região S a que tem mais sítios variáveis, ou seja, seria esta região a de maior variabilidade molecular, porém, não isso que encontramos neste estudo.

Este fato ocorre por causa das características peculiares genoma viral e seu método de replicação. A polimerase encontrada no VHB não possui alta fidelidade e, portanto, a taxa de erros durante a cópia do material genético é maior do que a taxa presente em outros vírus de DNA, se aproximando mais das taxas estimadas para retrovírus e outros vírus de RNA (Simmonds, 2001). Outro ponto a ser lembrado é que a replicação do VHB conta com um passo de transcrição reversa, fato este que se combinado coma presença de uma DNA polimerase que não possui alta fidelidade, pode ser responsável pela alta variabilidade encontrada nas sequências a região Pre-S1.

9.3.2 Tamanho das regiões Pre-S1, Pre-S2 e S

O tamanho original de suma sequência nucleotídica de VHB é de aproximadamente 3200 pares de bases (pb) e o gene S (Pre-S1, Pre-S2 e S) apresentam 1200 pb (Gerlich & Robinson 1980). Em nosso estudo esta região possui tamanhos diferentes variando de 1094 pb a 1176 pb nas sequências estudadas, da mesma forma na sequência de aminoácidos o tamanho pe menor que àquelas

encontradas na literatura. Esta variação no tamanho se deve a quantidade de deleções nas três regiões já mencionadas, isto se deve possivelmente a polimerase do VHB que como já foi explicado anteriormente a mesma apresenta taxa de erros bastante elevado.

9.3.3 Variações na região S

A região S é onde identificamos o determinante "a" (aa120 – aa160) desta referida região. Neste estudo observamos 84 substituições e aminoácidos. Desconsiderando as substituições de aminoácidos que são subtipo determinante ou variações corriqueiras, ocorreram 18 substituições dentro do determinante "a", sendo 10 substituições na primeira alça (aa122-137) e na segunda alça 8 substituições (aa140-160). Estes resultados não coincidem com os de Andrade (2008) e Ogura *et al* (1999), mostrando que as substituições de aminoácidos no determinante "a"

Identificamos 4 substituições na sequência da proteína S relacionadas com a determinação dos subtipos virais (K122R, P127L / T e K160R). Andrade (2008), além destes já mencionados relatou mais duas substituições que também encontramos neste estudo (F134Y e A159G / V), mas conseguimos subtipar sem usar estas substituições como referencial. Como só encontramos três genótipos circulando na região de Belém e área metropolitana, estas duas substituições não foram utilizadas por fazerem parte da identificação de outros genótipos não circulantes deste local.

9.3.4 Mutações não identificadas

Neste estudo não foram identificadas as mutações referentes a escape vacinal estudadas por Carmam *et al* (1997) e Ogura *et al* (1999), já descritas neste estudo. Observamos que não existem mudanças nos aminoácidos que promovem este escape à vacina. Estas substituições já foram confirmadas por Miyake *et al.* (1996), He *et al.* (1998), Wallace *et a* (1994), Fortuin *et a* (1994), Zuckerman *et a.* (1994). Cooreman *et al* (2001), descreveu mutações que promovem o escape vacinal (G-128-R, G-130-N, K-141-E e P-142-S), estas mutações não foram evidenciadas neste estuda, assim como, a descrita por Yamamoto *et al* (1994) que a mutação no sítio 126 e 145 causa a interrupção da expressão de determinantes HbsAg específicos.

As mutações que causam bloqueio da secreção de partículas virais e subvirais e também àquelas que promovem o impedimento de reconhecimento viral por métodos comerciais não foram evidenciadas neste estudo. Também não encontramos a mutação que afeta a formação de pontes disulfídricas inter e intramolecular (Mangold e Streeck, 1993).

A detecção de vírus que apresenta mutações nos sítios investigados não foi evidente neste estudo, não concordando com os resultados de Andrade (2008), isto se deve, pelo fato de no estudo de Andrade (2008) ter uma amostra representando todo o país, Brasil, enquanto que em nosso estudo estamos com uma amostra que representa Belém e área metropolitana. Sugerimos que nesta área geográfica estudada a nossa amostragem representou um genótipo ainda original no que diz respeito às mutações já relatadas. Em todos os outros trabalhos existe algum tipo de mutação relatada, porém, em nosso estudo não encontramo-las. Sabemos que mutantes de escape representam um risco para a população, porque as vacinas utilizadas atualmente contra a Hepatite B não são eficazes na prevenção da infecção, além de que estes mutantes podem não ser detectados por testes diagnósticos (Yamamoto *et al*, 1994), como em nossa população de doadores de sangue não evidenciamos todos estes tipos de mutação consideramos que a vacina pode ser usada na mesma considerando seu efeito esperado.

9.4 DIVERVERGÊNCIA E FILOGENIA DO VHB

9.4.1 Divergência nucleotídica entre grupos e subgrupos do VHB

Os valores de divergência identificados neste estudo nos grupos de genótipos e entre estes corroboram os trabalhos de Talenta *et al* (1997) e Mbayed *et al* (1998), assim como o estudo de Arauz-Ruiz *et al.* 2000 e 1997b que identifica uma divergência de 11% a 15% do genótipo F com em relação a outros genótipos estudados.

A divergência intragenotípica, 1 a 6%, enquanto que a intergenotípica, 8% a 15%, dos genótipos B, C, D, E e G, analisadas neste estudo, concordam com àquelas encontradas por Norder *et al* (1994), Naumann *et al* (1993), Nakato *et al* (2001), Kramvis *et al* (2002) e Sloan *et al* (2009), porém, isto não é identificado no grupo F/H. Em todos os outros estudos os genótipos F e H surgem como grupos distintos e separados quanto a sua filogenia, porém, não foi o que encontramos nos nossos resultados ressaltando que os dois genótipos parecem ser um só, pois, mantiveram divergência nucleotídica entre 2% a 5% e agrupamento filogenético

acima de 90% de *bootstrap*, sugerindo que este é verdadeiramente um grupo. As amostras 21.HBV e 30.HBV fazem parte do grupo F/H, pois, apresentam divergência pequena em relação a este grupo. A divergência de 2% e 5% é mais encontrada nos subgenótipos, ou seja, em subgrupos, logo, sugerimos que este dois genótipos sejam mais bem estudados a fim de termos certeza se no restante do mundo são realmente um só grupo, uma vez que existem poucos trabalhos de filogenia sobre este assunto. A divergência nucleotídica corrobora àquela encontrada em intergrupos e intragrupos da literatura (Norder *et al.* 1994; Naumann *et al.* 1993; Nakato *et al.* 2001; Kramvis *et al.* 2002; Sloan *et al.* 2009).

No genótipo A conseguimos identificar 5 subgrupos, provavelmente referentes a 5 subgenótipos do genótipo A em que estes subgrupos apresentam divergência compatível com àquelas encontradas em subgrupos já relatados da literatura, como por exemplo, o subgrupo A2 usado aqui para genotipar através do sequênciamento e filogenia (Kurbanov *et al;* 2005). O subgrupo A3, também relatado por Kurbanov *et al* (2005), em nosso estudo não foi identificado como subgrupo do grupo A (genótipo A), porém, se faz necessário estudar mais amostras deste subgenótipo para conferir se o mesmo possui identidade de subgenótipo A3 ou se faz parte do subgenótipo A1 que é o mais comum em nossa região.

9.4.2 O relacionamento filogenético entre grupos e subgrupos do VHB

Os dados filogenéticos de nosso estudo indicam que existe pelo menos 7 (sete) agrupamentos distintos já mencionados em nossos resultados, sendo, genótipo A (grupo 1), genótipo B (grupo 2), genótipo C (grupo 3), genótipo D (grupo 4), genótipo E (grupo 5), genótipo F/H (grupo 6) e o genótipo G (grupo 7). Todos estes grupos são politômicos nas árvores MV, NJ e BY, ou seja, todos os genótipos surgiram de um único ancestral em comum, portanto, não está de acordo com os trabalhos de Moraes *et al* (1996), Talenta *et al.* (1997), Stuyver *et al.* (2000), Sugauchi *et al.* (2001), Huy *et al.* (2004), Kramvis *et al.* (2004), Fisker *et al.* (2004), Fujiwara *et al.* (2005), Kato *et al.* (2005), Banerjee *et al.* (2006), Ribeiro *et al.* (2006) e Schaefer (2007), onde os mesmos propõem um arranjo com o genótipo F e H agrupando juntos e separados destes estão os genótipos A, B, C, D, E e G, sendo este um grupo apoiado por todos os autores citados acima.

O grupo 6 – genótipo F/H apresentou forte agrupamento nas três árvores geradas, indicando que este não seria dois grupos (Banerjee *et al*; 2006, Ribeiro *et al*; 2006, Schaefer, 2007), mas sim dois subgrupos tal como propomos neste trabalho. As sequências 22.HBV, 38.HBV, 81.HBV e 91.HBV agrupadas com o genótipo D da literatura indicam um clado com bootstrap de 96% nas árvores geradas.

Os subgrupos foram mais bem evidenciados no grupo 1 – genótipo A, pois possui mais representantes na área estudada, onde conseguimos evidenciar a aprtir da divergência e das três árvores, NJ, MV e BY, 5 subgrupos ou subgenótipos, estes subgenótipos circulam na cidade de Belém e sua região metropolitana. Não

conseguimos mais sequências da literatura referentes a outros subgenótipos para conferir se são ou não A3, A4 ou A5 que até o momento são subgenótipos relatados somente através de trabalhos usando RFLP para genotipá-los, então, estes subgrupos do genótipo A podem ser classificados como sendo dos 5 subgrupos já relatados por métodos de RFLP, apesar de neste estudo evidenciarmos o subgenótipo A2 (Ae) e o subgenótipo A1(Aa) bem agrupados, sendo que havia sequências de A1 agrupando com todos os subgrupos descritos nas árvores NJ, MV e BY.

10 CONCLUSÃO

A estrutura molecular do gene S (Pre-S1, Pre-S2 e S), estudados em doadores de sangue, é similar às descobertas para os demais grupos de amostras já estudados em outros trabalhos.

Nenhum dos genótipos e subgenótipos identificados neste estudo apresentaram relação com algum dos fatores de risco aqui relatados.

O subgenótipo A1 se mostrou mais prevalente em nossa população, sendo, que os outros aparecem em menor taxa, isto se deve ao fato do subgenótipo A1 pertencer a um grupo étnico que colaborou muito mais que qualquer outro para a formação de nosso povo brasileiro, os africanos.

Os genótipos D e F foram identificados na população estudada e apesar de suas prevalências não serem similares àquelas encontradas em estudos anteriores é preciso que seja feito um estudo mais abrangente na região norte, de várias populações, para sabermos a real situação destes dois genótipos que estão circulando nesta região.

Os subtipos, determinante com subdeterminante, não conseguiram caracterizar genótipo ou subgenótipo, pois, a existência dos mesmos é redundante, ou seja, um único subtipo existe em mais de dois genótipos.

O genótipo F e o H já relatado em outros estudos como sendo dois grupos distintos, aqui parecem ser um só grupo. Possivelmente o H seria um outro subgenótipo do genótipo F, haja vista, que este possui 5 subgenótipos, enquanto que, para o H não foi relatado nenhum subgenótipo até o presente.

Não foram encontradas neste estudo mutações que indicassem o escape vacinal na população estudada, ou seja, o DNA do VHB desta região ainda não está modificado tanto quanto o DNA do VHB de outras localidades do Brasil, como por exemplo, as localidades estudadas das regiões Sul, Sudeste e Centro-Oeste.

Os subgrupos encontrados no genótipo A podem ser os subgenótipos já relados em trabalhos anteriores, que tratam dos subgenótipos A3, A4 e A5. Não podemos precisar aqui o número de subgrupos do genótipo A, mas, é certo que seja acima de 2, ou seja, existem mais subgrupos além do A1 e A2.

Apesar da evidência de grupos e subgrupos nas análises filogenéticas, para a espécie do vírus da hepatite b, do gênero *Orthohepadnavirus,* os níveis de similaridade de sequência, os valores de divergência e o comprimento dos ramos da árvore NJ sugerem uma única espécie para o vírus estudado.

11 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABE, K. AND TRAN, H. HBV genotype E full genome isolated from Ghana. Published Only in Database (2003).
- ALTER, M. J. Community acquired viral hepatitis B and C in the United States. Gut. 34 (2 Suppl), p.17-9, 1993.
- ALTER, H. J; PURCELL, R. H; GERIN, J. L; LONDON, W. T; KAPLAN, P. M; MCAULIFFE, V. J; WAGNER, J; HOLLAND, P. V. Transmission of hepatitis B to chimpanzees by hepatitis B surface antigen-positive saliva and semen. Infect Immun. 16 (3), p.928-33,1977.
- ANDRADE, A. F. B. Caracterização e análise filogenética dos genótipos do vítus da Hepatite B circulantes em território brasileiro. In press. 2008.
- ARAUZ-RUIZ, P; NORDER, H; ROBERTSON, B. H; MAGNIUS, L. O. Genotype H: a new Amerindian genotype of hepatitis B virus revealed in Central America. J Gen Virol. 83 (Pt 8), p2059-73, 2002.
- ARBOLEDA, M; CASTILHO, M. C; FONSECA, J. C . F; ALBUQUERQUE, B. C; SABOIA, R. C; YOSHIDA, C. T . F. Epidemiological aspects of hepatitis B and D virus in the northern region of Amazonas, Brazil. Trans. Royal Soc. Trop. Med. and Hyg. 89, p.481-483, 1995.
- ARBUTHNOT, P; KEW, M. Hepatitis B virus and hepatocellular carcinoma. Int J Exp Pathol. 82 (2), p77-100, 2001.
- ASSAD, S; FRANCIS, A. Over a decade of experience with a yeast recombinant hepatitis B vaccine. Vaccine. 18, p.57-67, 1999.
- BALSANO, C; BILLET, O; BENNOUN, M; CAVARD, C; ZIDER, A; GRIMBER, G; NATOLI, G; BRIAND, P; LEVRERO, M. Hepatitis B virus X gene product acts as a transactivator in vivo. J Hepatol. 21 (1), p103-9, 1994.
- BALAYAN, M. S; ANDZHAPARIDZE, A. G; SAVINSKAYA, S. S; KETILADZE, E. S; BRAGINSKY, D.M; SAVINOV, A. P; POLESCHUK, V. F. Evidence for virus in non-A / non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route. Intervirology 20, p.23–81, 1983.
- BANCROFT, W. H; MUNDON, F. K; RUSSELL, P. K. Detection of additional antigenic determinants of hepatitis B antigen. J Immunol. 109 (4), p842-8, 1972.

- BARTENSCHLAGER, R; SCHALLER, H. Hepadnaviral assembly is initiated by polymerase binding to the encapsidation signal in the viral RNA genome. EMBO J. 11 (9), p3413-20, 1992.
- BARTHOLOMEW, M. M; JANSEN, R. W; JEFFERS, L. J; REDDY, K. R; JOHNSON, L. C; BUNZENDAHL, H; CONDREAY, L. D; TZAKIS, A. G; SCHIFFER, BROWN, N. A. Hepatitis-B-virus resistance to lamivudine given for recurrent infection after orthotopic liver transplantation. Lancet. 349 (9044), p20-2, 1997.
- BAYER, M. E; BLUMBERG, B. S; WERNER, B. Particles associated with Australia antigen in the sera of patients with leukaemia, Down's Syndrome and hepatitis. Nature. 218 (5146), p.1057-9, 1968.
- BEASLEY, R. P; HWANG, L. Y. Posnatal infectivity of hepatitis B surface antigencarrier mothers. Journal of Infectious. Diseases. 147 (2), p.185-190, 1987.
- BECK, J; NASSAL, M. Hepatitis B virus replication. World J Gastroenterol. 13 (1), p48-64, 2007.
- BANERJEE, A; DATTA, S; CHANDRA, P. K; ROYCHOWDHURY, S; PANDA, C. K; CHAKRAVARTY, R. Distribution of hepatitis B virus genotypes: phylogenetic analysis and virological characteristics of genotype C circulating among HBV carriers in Kolkata, Eastern India. World J Gastroenterol. Oct 7;12(37):5964-71. 2006.
- BERTOLINI, D. A; PINHO, J. R; SARACENI, C. P; MOREIRA, R. C; GRANATO, C. F. H; CARRILHO, F. J. Prevalence of serological markers of hepatitis B virus in pregnant women from Paraná State, Brazil.. Brazilian Journal of Medical and Biological Research, (39), p.1083-1090, 2006.
- BOND, W. W; FAVERO, M. S; PETERSEN, N. J; EBERT, J. W. Inactivation of hepatitis B virus by intermediate-to-high-level disinfectant chemicals. J Clin Microbiol. 18 (3), p.535-8, 1983.
- BOLLYKY, P. L e HOLMES, E. C. Reconstructing the complex evolutionary history of hepatitis B virus. J. Mol. Evol. 49: 130-141. 1999.
- BOWYER, S. M; VAN, S. L; KEW, M. C; SIM, J. G. A unique segment of the hepatitis B virus group A genotype identified in isolates from South Africa.J Gen Virol. 78 (Pt 7):1719-29. 1997.
- BLUMBERG, B. S; ALTER, H. J. Precipitating antibodies against a serum protein (australia antigen) in serum of transfused hemophilia patients. Journal of clinical investigation, 44 (6), p.1029, 1965.

- BLUMBERG, B. S; ALTER, H. J; VISNICH, S. A new antigen in leukemia sera. Journal of the american medical association 191 (7), p.541, 1965.
- BLUMBERG, B. S; GERSTLEY, B. J; HUNGERFO, D. A; LONDON, W. T; SUTNICK, A. I. A serum antigen (Australia antigen) in downs syndrome leukemia and hepatitis. Annals of internal medicine, 66 (5), p.924, 1967.
- BLUMBERG BS. Hepatitis B virus, the vaccine, and the control of primary cancer of the liver. Proc Natl Acad Sci U S A. 94 (14), p.7121-5, 1997.
- BLUMBERG BS. The current state of the prevention of HBV infection, the carrier state and hepatocellular carcinoma. Res Virol. 148 (2), p.91-4, 1997.
- BLUM, H. E. Chronic viral hepatitis: current diagnosis and therapy. Schweiz Rundsch Med Prax. 82 (17), p.501-5, 1993.
- BRITTENHAM, G. M; KLEIN, H. G; KUSHNER, J. P; AJIOKA, R. S. Preserving the National Blood Supply. *Hematology*, (1), p422-432, 2002.
- BRUNETTO, M. R; OLIVERI, F; ROCCA, G; CRISCUOLO, D; CHIABERGE, E; CAPALBO, M; DAVID, E; VERME, G; BONINO, F. Natural course and response to interferon of chronic hepatitis B accompanied by antibody to hepatitis B e antigen. Hepatology. 10 (2), p198-202, 1989.
- BRUSS, V. Hepatitis B virus morphogenesis. World J Gastroenterol. 13 (1), p.65-73, 2007.
- CARRAZZONE, C. F. V; BRITO, A. M; GOMES, Y. M. Importância da avaliação sorológica pré-transfusional em receptores de sangue. Rev. bras. hematol. hemoter. 26 (2), p93-98, 2004.
- CAVINTA,L., SUN,J., MAY,A., YIN,J., RADTKE,M., BARZAGA,N.G., CAO,G. AND SCHAEFER,S. Direct Submission, 2008. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/190147541.
- CAVINTA, L; SUN, J; MAY, A; YIN, J; VON MELTZER, M; RADTKE, M; BARZAGA, N. G; CAO, G; SCHAEFER, S. A new isolate of hepatitis B virus from the Philippines possibly representing a new subgenotype C6. J Med Virol. 2009 Jun;81(6):983-7
- CASEY, J. L; NIRO, G. A; ENGLE, R. E; VEGA, A; GOMEZ, H; MCCARTHY, M; WATTS, D. M; HYAMS, K. C; GERIN, J. L. Hepatitis B virus (HBV)/hepatitis D virus (HDV) coinfection in outbreaks of acute hepatitis in the Peruvian Amazon basin: the roles of HDV genotype III and HBV genotype F. J Infect Dis. 174 (5), p920-6, 1996.

- CARMAN, W. F; ZANETTI, A. R; KARAYIANNIS, P; WATERS, J; MANZILLO, G; TANZI, E; ZUCKERMAN, A. J; THOMAS, H. C. Vaccine-induced escape mutant of hepatitis B virus. Lancet. 336 (8711), p325-9, 1990.
- CARMAN, W. F; JACYNA, M. R; HADZIYANNIS, S; KARAYIANNIS, P; MCGARVEY, M. J; MAKRIS, A; THOMAS, H. C. Mutation preventing formation of hepatitis B e antigen in patients with chronic hepatitis B infection. Lancet. 2 (8663), p588-91, 1989.
- CARMAN, W. F. The clinical significance of surface antigen variants of hepatitis B virus. J Viral Hepat. 4 (Suppl 1), p11-20, 1997.
- CHA, C. H; SOHN, Y. H; KO, S. Y; OH, H. B. Subgenotype and Serotype Analysis of Hepatitis B virus in Korean Chronic Hepatitis B Patients Under Treatment. Korean J Lab Med. 2009 Feb;29(1):53-8.
- CHEN, W. N; OON, C. J. Human hepatitis B virus mutants: significance of molecular changes. FEBS Lett. 453 (3), p237-42, 1999.
- CHEN, Y; MICHITAKA, K; MATSUBARA, H; YAMAMOTO, K HORIIKE, N. AND ONJI, M. Complete genome sequence of hepatitis B virus (HBV) from a patient with fulminant hepatitis without precore and core promoter mutations: comparison with HBV from a patient with acute hepatitis infected from the same infectious source. J. Hepatol. 38 (1), 84-90 (2003).
- CONDE, S. R. S. S; PINHEIRO, L. M. L; LEMOS, J. A. R; DEMACHKI, S; ARAÚJO, M. T. F; SOARES, M. C. P; NUNES, H. M; ISHAK, R; VALLINOTO, A. C. R. Prevalência dos genótipos e subgenótipos do vírus da hepatite b em uma população do estado do Pará, Brasil. In press. 2009.
- COUROUCÉ-PAUTY, A. M; PLANÇON, A; SOULIER, J. P. Distribution of HBsAg subtypes in the world. Vox Sang. 44(4):197-211, 1983.
- CHOO, Q. L; KUO, G; WEINER, A. J; OVERBY, L. R; BRADLEY, D. W; HOUGHTON, M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. Science. 244, p359-362, 1989.
- COOREMAN, M. P; LEROUX-ROELS, G; PAULIJ W. P. Vacine and hepatitis B immune globulin induced escape of Hepatitis B virus surface antigen. J. Biomed Sci. 8(3): 237-247. 2001.
- DANE, D. S; CAMERON, C. H; BRIGGS, M. Virus-like particles in serum of patients with australia-antigen-associated hepatitis. The Lancet, 295 (7649), p.695-698, 1970.

- DAVISON, F; ALEXANDER, G. J; TROWBRIDGE, R; FAGAN EA, W. R. Detection of hepatitis B virus DNA in spermatozoa, urine, saliva and leucocytes, of chronic HBsAg carriers. A lack of relationship with serum markers of replication. J Hepatol. 4 (1), p37-44, 1987.
- DASH, S; RAO, K. V; JOSHI, B; NAYAK, N. C; PANDA, S. K. Significance of natural polymerized albumin and its receptor in hepatitis B infection of hepatocytes. Hepatology. 13 (1), p134-42, 1991.
- DE CASTRO, L; ARAUJO, N. M; SABINO, R. R; ALVARENGA, F; YOSHIDA, C. F; GOMES S. A. Nosocomial spread of hepatitis B virus in two hemodialysis units, investigated by restriction fragment length polymorphism analysis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 19 (7), p531-7, 2000.
- DE CASTRO, L; NIEL, C; GOMES, S. A. Low frequency of mutations in the core promoter and precore regions of hepatitis B virus in anti-HBe positive Brazilian carriers. BMC Microbiol. 1, p10, 2001.
- DEJEAN, A; SONIGO, P; WAIN-HOBSON, S; TIOLLAIS, P. Specific hepatitis B virus integration in hepatocellular carcinoma DNA through a viral 11-base-pair direct repeat. Proc Natl Acad Sci U S A. 81 (17), p5350-4, 1984.
- DIAMANTIS, I. D; MCGANDY, C. E; CHEN, T. J; LIAW, Y. F; GUDAT, F; BIANCHI, L. Hepatitis B X-gene expression in hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 15 (3), p400-3, 1992.
- ESTACIO, R. C; CHAVEZ, C. C; OKAMOTO, H; LINGAO, A. L; REYES, M. T; DOMINGO, E. AND MAYUMI, M. Nucleotide sequence of a hepatitis B virus genome of subtype adw isolated from a Philippino: Comparison with the reported three genomes of the same subtype. J. Gastroenterol. Hepatol. 3, 215-222 (1988).
- FARES, M. A; HOLMES, E. C. A revised revolutionary history of Hepatitis B virus (HBV). J. Mol. Evol. 54: 807-814. 2002.
- FATTOVICH, G; GIUSTINA, G; FAVARATO, S; RUOL, A. A survey of adverse events in 11,241 patients with chronic viral hepatitis treated with alfa interferon. J Hepatol. 24 (1), p38-47, 1996.
- FEINSTONE, S. M; KAPIKIAN, A. Z; PURCELL, R. H. Hepatitis A: Detection by immune electron microscopy of a viruslike antigen associated with acute illness. Science, 182, p1026-28, 1973.

- FEITELSON, M. A; ZHU, M; DUAN, L. X; LONDON, W. T. Hepatitis B x antigen and p53 are associated in vitro and in liver tissues from patients with primary hepatocellular carcinoma. Oncogene, 8 (5), p1109-17, 1993.
- FEITELSON, M. A; DUAN, L. X. Hepatitis B virus X antigen in the pathogenesis of chronic infections and the development of hepatocellular carcinoma. Am J Pathol. 150 (4), p1141-57, 1997.
- FISKER, N; PEDERSEN, C; LANGE, M; NGUYEN, N. T; NGUYEN, K. T; GEORGSEN, J; CHRISTENSEN, P. B. Molecular epidemiology of hepatitis B virus infections in Denmark. J Clin Virol. Sep;31(1):46-52. 2004.
- FIORDALISI, G; CARIANI, E; MANTERO, G; ZANETTI, A; TANZI, E; CHIARAMONTE, M; PRIMI, D. High genomic variability in the pre-C region of hepatitis B virus in anti-HBe, HBV DNA-positive chronic hepatitis. J Med Virol. 31 (4), p297-300, 1990.
- FORTUIN, M; KARTHIGESU, V; ALLISON, L; HOWARD, C; HOARE, S; MENDY, M; WHITTLE, H. C. Breakthrough infections and identification of a viral variant in Gambian children immunized with hepatitis B vaccine. J Infect Dis. 169 (6), p1374-6, 1994.
- FRANÇOIS, G; KEW, M; VAN, D. P; MPHAHLELE, M. J; MEHEUS, A. Mutant hepatitis B viruses: a matter of academic interest only or a problem with farreaching implications? Vaccine. 19 (28-29), p3799-815, 2001.
- GANEM, D; VARMUS, H. E. The molecular biology of the hepatitis B viruses. Annu Rev Biochem, 56, p651-93, 1987.
- GANEM, D; SCHNEIDER, R. J. Hepadnaviridae: The viruses and their replication. In Virology: Fields BN, Knipe DM et al (eds). Howley, 3rd ed., Philadelphia. Lippincott Ravem, p 2923-2969, 1996.
- GALLE, P. R; HAGELSTEIN, J; KOMMERELL, B; VOLKMANN, M; SCHRANZ, P; ZENTGRAF, H. In vitro experimental infection of primary human hepatocytes with hepatitis B virus. Gastroenterology, 106 (3), p664-73, 1994.
- GARCIA, P. D; RUTTER, W. J; WALTER, P. Targeting of the hepatitis B virus precore protein to the endoplasmic reticulum membrane: after signal peptide cleavage translocation can be aborted and the product released into the cytoplasm. J Cell Biol, 106 (4), p1093-104, 1988.
- GASPAR, A. M; YOSHIDA, C. F. Geographic distribution of HBsAg subtypes in Brazil. Mem Inst Oswaldo Cruz, 82 (2), p253-8, 1987.
- GERLICH, W. H; ROBINSON, W. S. Hepatitis B virus contains protein attached to the 5' terminus of its complete DNA strand. Cell, 21 (3), p801-9, 1980.
- GITLIN, N. Hepatitis B: diagnosis, prevention, and treatment. Clin Chem, 43 (8 Pt 2), p1500-6, 1997.
- GONÇALES, F. JR. Hepatite B. In: Veronesi. Tratado de infectologia. São Paulo, Atheneu, 302-315, 2° ed, 2004.
- GRABOW, W. O; PROZESKY, O. W; APPELBAUM, P. C; LECATSAS, G. Absence of hepatitis B antigens from feces and sewage as a result of enzymatic destruction. J Infect Dis, 131 (6), p658-64, 1975.
- GROB, P. J. Hepatitis B: virus, pathogenesis and treatment. Vaccine, 16 Suppl:S11-6, 1998.
- GUINDON, S; GASCUEL, O. A simple, fast, and accurate algorithm to estimate large phylogenies by maximum likelihood. Syst Biol. Oct;52(5):696-704. 2003.
- Gomes SA, Yoshida CTF, Niel C 1996. Direction of hepatitis B virus DNA in hepatitis B surface antigen-negative serum by polymerase chain reaction: elevation of different primer pairs and conditions. *Acta Virol 40*: 133-138.
- HALL, T. A. BioEdit: a friendly biological sequence alignment editor and analysis program for Window 95/98/NT. Nucleic Acids Symp Ser, 41, p95–98, 1999.
- HANNOUN, C; HORAL, P. AND LINDH, M. Long-term mutation rates in the hepatitis B virus genome. J. Gen. Virol. 81 (Pt 1), 75-83 (2000).
- HANNOUN, C; SODERSTROM, A; NORKRANS, G. AND LINDH, M. Phylogeny of African complete genomes reveals a West African genotype A subtype of hepatitis B virus and relatedness between Somali and Asian A1 sequences. J. Gen. Virol. 86 (8), 2163-2167 (2005).
- HASEGAWA, I; TANAKA, Y; KRAMVIS, A; KATO, T; SUGAUCHI, F; ACHARYA, S. K; ORITO, E; UEDA, R; KEW, M. C; MIZOKAMI, M. Novel hepatitis B virus genotype a subtyping assay that distinguishes subtype Aa from Ae and its application in epidemiological studies. J Virol. Jul;78(14):7575-81. 2004
- HE, J. W; LU, Q; ZHU, Q. R; DUAN, S. C; WEN, Y. M. Mutations in the 'a' determinant of hepatitis B surface antigen among Chinese infants receiving active postexposure hepatitis B immunization. Vaccine, 16 (2-3), p170-3, 1998.

- HEERMANN, K. H; GERLICH, W. H; CHUDY, M; SCHAEFER, S. AND REINER, T. Quantitative Determination of Hepatitis B Virus DNA in two. International Reference Plasmas. Unpublished, 1998. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/3892577.
- HEERMANN, K. H; GOLDMANN, U; SCHWARTZ, W; SEYFFARTH, T; BAUMGARTEN, H; GERLICH, W. H. Large surface proteins of hepatitis B virus containing the pre-s sequence. J Virol, 52 (2), p396-402, 1984.
- HINO, O; OHTAKE, K; ROGLER, C. E. Features of two hepatitis B virus (HBV) DNA integrations suggest mechanisms of HBV integration. J Virol, 63 (6), p2638-43, 1989.
- HINO, O; SHOWS, T. B; ROGLER, C. E. Hepatitis B virus integration site in hepatocellular carcinoma at chromosome 17;18 translocation. Proc Natl Acad Sci U S A, 83 (21), p8338-42, 1986.
- HOOFNAGLE, J. H; DI BISCEGLIE, A. M. Serologic diagnosis of acute and chronic viral hepatitis. Semin Liver Dis, 11 (2), p73-83, 1991.
- HOLLINGER, F. B. Hepatitis B virus. IN: FIELDS, B. N; KNIPE, D. M; HOWLEY, P. M, et al, eds. Fields Virology 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, p2739-807, 1996.
- HOLLINGER, F. B. Hepatits B vírus. In: Viral Hepatitis (Hollinger, F. B; Purcel, R. H; Robinson, W. S; Gerin, J. L. Ticehurst J, eds.) Raven Press, New York, p.73-138, 1991.
- HU, X; MARGOLIS, H. S; PURCELL, R. H; EBERT, J; ROBERTSON, B. H. Identification of hepatitis B virus indigenous to chimpanzees. Proc Natl Acad Sci U S A, 97 (4), p1661-4, 2000.
- HUELSENBECK, J. P; RONQUIST, F. MRBAYES: Bayesian inference of phylogenetic trees. Bioinformatics. Aug;17(8):754-5. 2001.
- HUY, T. T; USHIJIMA, H; QUANG, V. X; WIN, K. M; LUENGROJANAKUL, P; KIKUCHI, K; SATA, T; ABE, K. Genotype C of hepatitis B virus can be classified into at least two subgroups. J Gen Virol. Feb;85(Pt 2):283-92. 2004.
- JEANTET, D; CHEMIN, I; MANDRAND, B; ZOULIM, F; TREPO, C. AND HAY, A. Genotype A HBV genomes from a chronic hepatitis B patient. Unpublished, 2001. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/15211885.

- JOHNSON, M. A; MOORE, K. H; YUEN, G. J; BYE, A; PAKES, G. E. Clinical pharmacokinetics of lamivudine. Clin Pharmacokinet, 36 (1), p41-66, 1999.
- KHAN, N; GUARNIERI, M; AHN, S. H; LI, J; ZHOU, Y; BANG, G; KIM, K. H; WANDS, J. R; THONG, S. Modulation of Hepatits B virus secretion by naturally occurred mutations in the S gene. J. Virol. 78 (7): 3262-3270. 2004.
- KALININA, T; IWANSKI, A; WILL, H; STERNECK, M. Deficiency in virion secretion and decreased stability of the Hepatitis B virus immune scape mutations G145R. Hepatol. 38: 1274-1281. 2003.
- KATO, H; ORITO, E; SUGAUCHI, F; UEDA, R; GISH, R. G; USUDA, S; MIYAKAWA, Y. AND MIZOKAMI, M. Determination of hepatitis B virus genotype G by polymerase chain reaction with hemi-nested primers. J. Virol. Methods 98 (2), 153-159 (2001).
- KATO, H; ORITO, E; GISH, R. G; BZOWEJ, N; NEWSOM, M; SUGAUCHI, F; SUZUKI, S; UEDA, R; MIYAKAWA, Y; MIZOKAMI, M. Hepatitis B e antigen in sera from individuals infected with hepatitis B virus of genotype G. Hepatology, 35 (4), p922-9, 2002.
- KATO, H; RUZIBAKIEV, R; YULDASHEVA, N; HEGAY, T; KURBANOV, F; ACHUNDJANOV, B; TUICHIEV, L; USUDA, S; UEDA, R; MIZOKAMI, M. Hepatitis B virus genotypes in Uzbekistan and validity of two different systems for genotyping. J Med Virol, 67 (4), p477-83, 2002.
- KATO, H; ORITO, E; GISH, R. G; SUGAUCHI, F; SUZUKI, S; UEDA, R; MIYAKAWA, Y; MIZOKAMI, M. Characteristics of hepatitis B virus isolates of genotype G and their phylogenetic differences from the other six genotypes (A through F).J Virol, 76 (12), p6131-7, 2002.
- KATO, H; FUJIWARA, K; GISH, R. G; SAKUGAWA, H; YOSHIZAWA, H; SUGAUCHI, F; ORITO, E; UEDA, R; TANAKA, Y; KATO, T; MIYAKAWA, Y; MIZOKAMI, M. Classifying genotype F of hepatitis B virus into F1 and F2 subtypes. World J Gastroenterol. Oct 28;11(40):6295-304. 2005.
- KAO, J. H; CHEN, P. J; LAI, M. Y; CHEN, D. S. Hepatitis B genotypes correlate with clinical outcomes in patients with chronic hepatitis B. Gastroenterology, 118 (3), p554-9, 2000.
- KIDD-LJUNGGREN, K; BROMAN, E; EKVALL, H; GUSTAVSSON, O. Nosocomial transmission of hepatitis B virus infection through multiple-dose vials. J Hosp Infect, 43 (1), p57-62, 1999.

- KIDD-LJUNGGREN, K; MIYAKAWA, Y; KIDD, A. H. Genetic variability in hepatitis B viruses. J Gen Virol, 83 (Pt 6), p1267-80, 2002.
- KIM, C. M; KOIKE, K; SAITO, I; MIYAMURA, T; JAY, G. HBx gene of hepatitis B virus induces liver cancer in transgenic mice. Nature, 351 (6324), p317-20, 1991.
- KIESSLICH, D; FRAIJI, N. A; CRISPIM, M. A; PEREIRA, F. R; MARTINHO, A. C; CAMPELLO, S. C; ALMEIDA, T. A; VÁSQUEZ, L. S. Prevalência de marcadores sorológicos e moleculares do vírus da hepatite B em gestantes do Estado do Amazonas, Brasil, Epidemiologia e Serviços de Saúde, 12 (3), p155 – 164, 2003.
- KLINGMÜLLER, U; SCHALLER, H. Hepadnavirus infection requires interaction between the viral pre-S domain and a specific hepatocellular receptor. J Virol, 67 (12), p7414-22, 1993.
- KOECHEL, H. G; SCHUELER, A; LOTTMANN, S. AND THOMSSEN, R. Unpublished, 1996. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/1155012.
- KOIBUCHI, T; HITANI, A; NAKAMURA, T; NOJIRI, N; NAKAJIMA, K; JYUJI, T; IWAMOTO, A. Predominance of genotype A HBV in an HBV-HIV-1 dually positive population compared with an HIV-1-negative counterpart in Japan. J Med Virol, 64 (4), p435-40, 2001.
- KRAMVIS, A; WEITZMANN, L; OWIREDU, W. K; KEW, M. C. Analysis of the complete genome of subgroup A' hepatitis B virus isolates from South Africa.J Gen Virol, 83 (Pt 4), p835-9, 2002.
- KRUGMAN, S. Hepatitis B: Historical aspects. American Journal of Infection Control, 17 (3), p.165-167, 1989.
- KURBANOV, F; TANAKA, Y; FUJIWARA, K; SUGAUCHI, F; MBANYA, D; ZEKENG, L; NDEMBI, N; NGANSOP, C; KAPTUE, L; MIURA, T; IDO, E; HAYAMI, M; ICHIMURA, H; MIZOKAMI, M. A new subtype (subgenotype) Ac (A3) of hepatitis B virus and recombination between genotypes A and E in Cameroon. J Gen Virol. Jul;86(Pt 7):2047-56. 2005.
- KUMAR, S; TAMURA, K; NEI, M. MEGA: Molecular Evolutionary Genetics Analysis software for microcomputers. Bioinformatics, Volume 10, Number 2, p 189-191, 1993.
- LAI, M. E; MAZZOLENI, A. P; BALESTRIERI, A; MELIS, A. AND PORRU, A. Sequence analysis of HBV genomes isolated from patients with HbsAg negative chronic liver disease. Unpublished. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/59439. 1992.

- LANGHI, D. L; FUGIMOTO, D. E; RIBEIRO, M. C. S. A. Caracterização subjetiva, através da triagem epidemiológica, de grupos de doadores de sangue de alto risco (AR) para positividade sorológica. Bol Soc Hematol Hemoter, 20, p78, 1998.
- LANFORD, R. E; CHAVEZ, D; BRASKY, K. M; BURNS, R. B; RICO-HESSE, R. Isolation of a hepadnavirus from the woolly monkey, a New World primate. Proc Natl Acad Sci U S A, 95 (10), p5757-61, 1998.
- LANFORD, R. E; CHAVEZ, D; BARRERA, A. AND BRASKY, K. M. An Infectious Clone of Woolly Monkey Hepatitis B Virus. J. Virol. 77 (14), 7814-7819, 2003.
- LE BOUVIER GL. The heterogeneity of Australia antigen. J Infect Dis, 123 (6), p671-5, 1971.
- LEVENE, C; BLUMBERG, B. S. Additional specificities of Australia antigen and the possible identification of hepatitis carriers. Nature, 221 (5176), p195-6, 1969.
- LIEN, J. M; PETCU, D. J; ALDRICH, C. E; MASON, W. S. Initiation and termination of duck hepatitis B virus DNA synthesis during virus maturation. J Virol, 61 (12), p3832-40, 1987.
- LINDH, M; ANDERSSON, A. S; GUSDAL, A. Genotypes, nt 1858 variants, and geographic origin of hepatitis B virus--large-scale analysis using a new genotyping method. J Infect Dis, 175 (6), p1285-93, 1997.
- LINDH, M; GONZALEZ, J. E; NORKRANS, G; HORAL, P. Genotyping of hepatitis B virus by restriction pattern analysis of a pre-S amplicon. J Virol Methods, 72 (2), p163-74, 1998.
- LOK, A. S; AKARCA, U; GREENE, S. Mutations in the pre-core region of hepatitis B virus serve to enhance the stability of the secondary structure of the pre-genome encapsidation signal. Proc Natl Acad Sci U S A, 91 (9), p4077-81, 1994.
- LURMAN. "Eine Ikterusepidemie". Berliner klin wonchenschr, (2), 20-23, 1885.
- LUSIDA, M. I; NUGRAHAPUTRA, V. E; SOETJIPTO, HANDAJANI, R; NAGANO-FUJII, M; SASAYAMA, M; UTSUMI, T; HOTTA, H. Novel subgenotypes of hepatitis B virus genotypes C and D in Papua, Indonesia. J Clin Microbiol. Jul;46(7):2160-6. 2008.
- LYRA, L. G; DAMASCENO, A. P; COTRIM, P; MOTA, E; SILVA, L. Prevalence of antibody to hepatitis B virus in an urban population of Northeast Brazil. Rev Inst Med Trop Sao Paulo, 28 (6), p406-9, 1986.

MACCALLUM, F. O. Homologous serum jaundice. Lancet. 2, p.691-692, 1947.

- MAGNIUS, L. O; NORDER, H. Subtypes, genotypes and molecular epidemiology of the hepatitis B virus as reflected by sequence variability of the S-gene. Intervirology, 38 (1-2), p24-34, 1995.
- MANGOLD, C. M. T; Streeck, R. E. Mtation and a analysis of cysteine residues in the Hepatits B virus small envelop protein. J. Virol. 67: 4588-4597. 1993.
- MARUYAMA, T; MITSUI, H; MAEKAWA, H; YAMADA, H; HIRAYAMA, M; IINO, S; YASUDA, K; KOIKE, K; KIMURA, S; MILICH, D. R. Emergence of the precore mutant late in chronic hepatitis B infection correlates with the severity of liver injury and mutations in the core region. Am J Gastroenterol, 95 (10), p2894-904, 2000.
- MARGOLIS, H. S; ALTER, M. J; HADLER, S. C. Hepatitis B: evolving epidemiology and implications for control. Semin Liver Dis, 11 (2), p84-92, 1991.
- MARION, P. L; OSHIRO, L. S; REGNERY, D. C; SCULLARD, G. H; ROBINSON, W. S. A virus in Beechey ground squirrels that is related to hepatitis B virus of humans. Proc Natl Acad Sci U S A, 77 (5), p2941-5, 1980.
- MASON, W. S; SEAL, G; SUMMERS, J. Virus of Pekin ducks with structural and biological relatedness to human hepatitis B virus. *J Virol,* 36 (3), p829–836, 1980.
- MAYERAT, C; MANTEGANI, A; SPERTINI, F; FREI, P. C. Mutations in the basal core promoter and precore/core gene of hepatitis B virus in patients with chronic active but not acute hepatitis B. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 18 (12), p871-8, 1999.
- MBAYED, V. A; LÓPEZ, J. L; TELENTA, P. F; PALACIOS, G; BADÍA, I; FERRO, A; GALOPPO, C; CAMPOS, R. Distribution of hepatitis B virus genotypes in two different pediatric populations from Argentina. J Clin Microbiol, 36 (11), p3362-5, 1998.
- MCINTYRE, N. Clinical presentation of acute viral hepatitis. Br Med Bull, 46 (2), p533-47, 1990.
- MELDAL, B. H; MOJAAT MOULA, N; BARNES, I. H; BOUKEF, K. AND ALLAIN, J. P. Direct Submission. 2009. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/227335990.
- MELLO, F. C; SOUTO, F. J; NABUCO, L. C; VILLELA-NOGUEIRA, C. A; COELHO, H. S; FRANZ, H. C; SARAIVA, J. C; VIRGOLINO, H. A; MOTTA-CASTRO, A. R;

MELO, M. M; MARTINS, R. M; GOMES, S. A. Hepatitis B virus genotypes circulating in Brazil: molecular characterization of genotype F isolates. BMC Microbiol, 7:103, 2007.

- MILICH, D. R; MCLACHLAN, A. The nucleocapsid of hepatitis B virus is both a T-cellindependent and a T-cell-dependent antigen. Science, 234 (4782), p1398-401, 1986.
- MILICH, D. R; JONES, J. E; HUGHES, J. L; PRICE, J; RANEY, A. K; MCLACHLAN, A. Is a function of the secreted hepatitis B e antigen to induce immunologic tolerance in utero? Proc Natl Acad Sci U S A, 87 (17), p6599-603, 1990.
- MIYAKE, Y; ODA, T; LI, R; SUGIYAMA, K. A comparison of amino acid sequences of hepatitis B virus S gene in 46 children presenting various clinical features for immunoprophylaxis. Tohoku J Exp Med, 180 (3), p233-47, 1996.
- MIZOKAMI, M; NAKANO, T; ORITO, E; TANAKA, Y; SAKUGAWA, H; MUKAIDE, M; ROBERTSON, B. H. Hepatitis B virus genotype assignment using restriction fragment length polymorphism patterns.FEBS Lett, 450 (1-2), p66-71, 1999.
- MORAES, M. T; GOMES, S. A; NIEL, C. Sequence analysis of pre-S/S gene of hepatitis B virus strains of genotypes A, D, and F isolated in Brazil. Arch Virol, 141 (9), p1767-73, 1996.
- MORIARTY, A. M; HOYER, B. H; SHIH, J. W; GERIN, J. L. AND HAMER, D. H. Expression of the hepatitis B virus surface antigen gene in cell culture by using a simian virus 40 vector. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 78 (4), 2606-2610 (1981).
- MUTIMER, D. Lamivudine for hepatitis B after liver transplantation. Liver Transpl, 7 (6), p511-2, 2001.
- NAITO, H; HAYASHI, S; ABE, K. Rapid and specific genotyping system for hepatitis B virus corresponding to six major genotypes by PCR using type-specific primers.J Clin Microbiol. 2001 Jan;39(1):362-4. Erratum in: J Clin Microbiol, 39 (4), p1686, 2001.
- NAKANO, T; LU, L; HU, X; MIZOKAMI, M; ORITO, E; SHAPIRO, C; HADLER, S. AND ROBERTSON, B. Characterization of hepatitis B virus genotypes among Yucpa Indians in Venezuela. J. Gen. Virol. 82 (PT 2), 359-365 (2001).
- NASSAL, M; RIEGER, A. An intramolecular disulfide bridge between Cys-7 and Cys61 determines the structure of the secretory core gene product (e antigen) of hepatitis B virus. J Virol, 67 (7), 4307-15, 1993.
- NASSAL, M; SCHALLER, H. Hepatitis B virus replication an update.J Viral Hepat, 3 (5), p217-26, 1996.

- NAUMANN, H., SCHAEFER, S., YOSHIDA, C. F., GASPAR, A. M., REPP, R. AND GERLICH, W. H. Identification of a new hepatitis B virus (HBV) genotype from Brazil that expresses HBV surface antigen subtype adw4. J. Gen. Virol. 74 (PT 8), 1627-1632, 1993.
- NEURATH, A. R; KENT, S. B; PARKER, K; PRINCE, A. M; STRICK, N; BROTMAN, B; SPROUL, P. Antibodies to a synthetic peptide from the preS 120-145 region of the hepatitis B virus envelope are virus neutralizing. Vaccine, 4 (1), p35-7, 1986.
- NEURATH, A. R; KENT, S. B; STRICK, N; PARKER, K. Identification and chemical synthesis of a host cell receptor binding site on hepatitis B virus. Cell, 46 (3), p429-36, 1986.
- NEURATH, A. R; ADAMOWICZ, P; KENT, S. B; RIOTTOT, M. M; STRICK, N; PARKER, K; OFFENSPERGER, W; PETIT, M. A; WAHL, S; BUDKOWSKA, A. Characterization of monoclonal antibodies specific for the pre-S2 region of the hepatitis B virus envelope protein. Mol Immunol, 23 (9), p991-7, 1986.
- NIEL, C; MORAES, M. T; GASPAR, A. M; YOSHIDA, C. F; GOMES, S. A. Genetic diversity of hepatitis B virus strains isolated in Rio de Janeiro, Brazil. J Med Virol, 44 (2), p180-6, 1994.
- NISHIZAWA, T; OKAMOTO, H; KONISHI, K; YOSHIZAWA, H; MIYAKAWA, Y; MAYUMI, M. A novel DNA virus (TTV) associated with elevated transaminase levels in post transfusion hepatitis of unknown etiology. Biochem Biophys Res Commun, 241, p92-97, 1997.
- NORDER, H; HAMMAS, B; LÖFDAHL, S; COUROUCÉ, A. M; MAGNIUS, L. O. Comparison of the amino acid sequences of nine different serotypes of hepatitis B surface antigen and genomic classification of the corresponding hepatitis B virus strains. J Gen Virol. May;73 (Pt 5):1201-8. 1992.
- NORDER, H; COUROCÉ, A. M; MAGNIUS, L. O. Molecular basis of Hepatitis B vírus serotype variations within the four major subtypes. J. Gen. Virol. 73: 3141-3145. 1992.
- NORDER, H; HAMMAS, B; LEE, S. D; BILE, K; COUROUCÉ, A. M; MUSHAHWAR, I. K; MAGNIUS, L. O. Genetic relatedness of hepatitis B viral strains of diverse geographical origin and natural variations in the primary structure of the surface antigen. J Gen Virol, 74 (Pt 7), p1341-8, 1993.

- NORDER, H; COUROUCÉ, A. M; MAGNIUS, L. O. Complete genomes, phylogenetic relatedness, and structural proteins of six strains of the hepatitis B virus, four of which represent two new genotypes. Virology, 198 (2), p489-503, 1994.
- NORDER, H; COUROUCÉ, A. M; COURSAGET, P; ECHEVARRIA, J. M; LEE, S. D; MUSHAHWAR, I. K; ROBERTSON, B. H; LOCARNINI, S; MAGNIUS, L. O. Genetic diversity of hepatitis B virus strains derived worldwide: genotypes, subgenotypes, and HBsAg subtypes. Intervirology. Nov-Dec;47(6):289-309. 2004.
- ODGEREL, Z; NHO, K. B; MOON, J. Y; KEE, S. H; PARK, K. S; SONG, K. J; BAEK, L. J; YEON, J. E; BYUN, K. S; LEE, C. H. AND SONG, J. W. Complete genome sequence and phylogenetic analysis of hepatitis B virus (HBV) isolates from patients with chronic HBV infection in Korea. J. Med. Virol. 71 (4), 499-503 (2003).
- OGURA, Y; KUROSAKI, M; ASAHINA, Y; ENOMOTO, N; MARUMO, F; SATO, C. Prevalence and significance of naturally occurring mutations in the surface and polymerase genes of hepatitis B virus. J Infect Dis. Nov;180(5):1444-51. 1999.
- OKAMOTO, H; IMAI, M; TSUDA, F; TANAKA, T; MIYAKAWA, Y; MAYUMI, M. Point mutation in the S gene of hepatitis B virus for a d/y or w/r subtypic change in two blood donors carrying a surface antigen of compound subtype adyr or adwr. J Virol, 61 (10), p3030-4, 1987.
- OKAMOTO, H; IMAI, M; MIYAKAWA, Y; MAYUMI, M. Site-directed mutagenesis of hepatitis B surface antigen sequence at codon 160 from arginine to lysine for conversion of subtypic determinant from r to w. Biochem Biophys Res Commun, 148 (1), p500-4, 1987.
- OKAMOTO, H; TSUDA, F; SAKUGAWA, H; SASTROSOEWIGNJO, R. I; IMAI, M; MIYAKAWA, Y. AND MAYUMI, M. Typing hepatitis B virus by homology in nucleotide sequence: comparison of surface antigen subtypes. J. Gen. Virol. 69 (PT 10), 2575-2583 (1988).
- OKAMOTO, H; YOTSUMOTO, S; TSUDA, F; MACHIDA, A; MAYUMI, M. Quantitative and qualitative differences in serum HBV DNA between HBeAg positive carriers and those positive for anti-HBe. Jpn J Exp Med. Dec;59(6):259-62. 1989.
- OKAMOTO, H; YOTSUMOTO, S; AKAHANE, Y; YAMANAKA, T; MIYAZAKI, Y; SUGAI, Y; TSUDA, F; TANAKA, T; MIYAKAWA, Y; MAYUMI, M. Hepatitis B viruses with precore region defects prevail in persistently infected hosts along with seroconversion to the antibody against e antigen. J Virol, 64 (3), p1298-303, 1990.

- OKOCHI, K; MURAKAMI, S. Observations on Australia antigen in japanese. Vox Sang, 15, p374-385, 1968.
- OLINGER, C. M; VENARD, V; NJAYOU, M; OYEFOLU, A. O; MAÏGA, I; KEMP, A. J; OMILABU, S. A; LE FAOU, A; MULLER, C. P. Phylogenetic analysis of the precore/core gene of hepatitis B virus genotypes E and A in West Africa: new subtypes, mixed infections and recombinations. J Gen Virol. 2006 May;87(Pt 5):1163-73.
- OON, C. J; LIM, G. K; YE, Z; GOH, K. T; TAN, K. L; YO, S. L; HOPES, E; HARRISON, T. J; ZUCKERMAN, A. J. Molecular epidemiology of hepatitis B virus vaccine variants in Singapore. Vaccine, 13 (8), p699-702, 1995.
- ORITO, E; MIZOKAMI, M; INA, Y; MORIYAMA, E. N; KAMESHIMA, N; YAMAMOTO, M; GOJOBORI, T. Host-independent evolution and a genetic classification of the hepadnavirus family based on nucleotide sequences. Proc Natl Acad Sci U S A, 86 (18), p7059-62, 1989.
- OWIREDU, W. K; KRAMVIS, A. AND KEW, M. C. Molecular analysis of hepatitis B virus genomes isolated from black African patients with fulminant hepatitis B. J. Med. Virol. 65 (3), 485-492 (2001).
- PAREKH, S; ZOULIM, F; AHN, S. H; TSAI, A; LI, J; KAWAI, S; KHAN, N; TREPO, C; WANDS, J. AND TONG, S. Genome Replication, Virion Secretion, and e Antigen Expression of Naturally Occurring Hepatitis B Virus Core Promoter Mutants. J. Virol. 77 (12), 6601-6612 (2003).
- PATERLINI, P; POUSSIN, K; KEW, M; FRANCO, D; BRECHOT, C. Selective accumulation of the X transcript of hepatitis B virus in patients negative for hepatitis B surface antigen with hepatocellular carcinoma. Hepatology, 21 (2), p313-21, 1995.
- PIOT, P; GOILAV, C; KEGELS, E. Hepatitis B: transmission by sexual contact and needle sharing. Vaccine, 8 Suppl:S37-40; discussion S41-3, 1990.
- POSADA, D; CRANDALL, K. A. Modeltest: testing the model of DNA substitution. Bioinformatics, 14 (9), p817-818, 1998.
- PULT, I; NETTER, H. J; BRUNS, M; PRASSOLOV, A; SIRMA, H; HOHENBERG, H; CHANG, S. F; FRÖLICH, K; KRONE, O; KALETA, E. F; WILL, H. Identification and analysis of a new hepadnavirus in white storks. Virology, 289 (1), p114-28, 2001.

- PRINCE, A. M. An antigen detected in the blood during the incubation period of serum hepatitis. Proc Natl Acad Sci. USA 60, p.814-821, 1968.
- PREISLER-ADAMS, S; SCHLAYER, H. J; PETERS, T; KORP, R. AND RASENACK, J. Complete nucleotide sequence of a hepatitis B virus, subtype adw2, and identification of three types of C open reading frame. Nucleic Acids Res. 21 (9), 2258 (1993).
- PREISLER-ADAMS, S; SCHLAYER, H. J; PETERS, T; HETTLER, F; GEROK, W. AND RASENACK, J. Sequence analysis of hepatitis B virus DNA in immunologically negative infection. Arch. Virol. 133 (3-4), 385-396 (1993).
- QUINTERO, A; MARTÍNEZ, D; ALARCÓN, N. B; COSTAGLIOLA, A; URBINA, L; GONZÁLEZ, N; LIPRANDI, F; CASTRO, G. D; PUJOL, F. H. Molecular epidemiology of hepatitis B virus in Afro-Venezuelan populations. Arch Virol, 147 (9), p1829-36, 2002.
- RACHED, R. A; CAVALHEIRO, C; SOBREIRA, S. HIV results in blood donors that exclude themselves. Rev Paul Med, 110: 27, 1992.
- RAJ, V. Treatment of hepatitis B. Clin Cornerstone, 3 (6), p24-36, 2001.
- RAPICETTA, M; FERRARI, C; LEVRERO, M. Viral determinants and host immune responses in the pathogenesis of HBV infection. J Med Virol, 67 (3), p454-7, 2002.
- RIZZETTO, M; CANESE, M. G; ARICO, S; CRIVELLI, O; TREPO, C; BONINO, F; VERME, G. Immunofluorescence detection of new antigen-antibody system (delta/anti-delta) associated to hepatitis B virus in liver and in serum of HBsAg carriers. Gut, 18, p997-1003, 1977.
- RIBEIRO, N. R; CAMPOS, G. S; ANGELO, A. L; BRAGA, E. L; SANTANA, N; GOMES, M. M; PINHO, J. R; CARVALHO, W. A; LYRA, L. G; LYRA, A. C. Distribution of hepatitis B virus genotypes among patients with chronic infection. Liver Int, 26 (6), p636-42, 2006.
- ROBERTSON, B. H. Viral hepatitis and primates: historical and molecular analysis of human and nonhuman primate hepatitis A, B, and the GB-related viruses. J Viral Hepat, 8 (4), p233-42, 2001.
- ROCH, G. J. AND OSIOWY, C. K. Direct Submission. 2002. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/22530871.

- SALLES, N. A; SABINO, E. C; BARRETO, C. C. The discarding of blood units and the prevalence of infectious disease in donors at the Pro-Blood Foundation / Blood Center of Sao Paulo, Brazil. Rev Panam Salud Publica, 13 (2-3), p111-116, 2003.
- SANGER, F; NICKLEN, S; COULSON, A. R. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. Proc Natl Acad Sci U S A, 74 (12), p5463-7, 1977.
- SATO, S; SUZUKI, K; AKAHANE, Y; AKAMATSU, K; AKIYAMA, K; YUNOMURA, K; TSUDA, F; TANAKA, T; OKAMOTO, H; MIYAKAWA, Y; MAYUMI, M. Hepatitis B virus strains with mutations in the core promoter in patients with fulminant hepatitis. Ann Intern Med, 122 (4), p241-8, 1995.
- SCHAEFER, S. Hepatitis B virus taxonomy and Hepatits B virus genotype. World. J. Gastroenterol. 13(1): 14-21. 2007.
- SCHORIES, M; SCHLAYER, H. AND RASENACK, J. Isolation and characterisation of hepatitis B virus mutants from the serum of a patient with an immunologically negative HBV infection. Unpublished. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/1321823.
- SEEGER, C; GANEM, D; VARMUS, H. E. Biochemical and genetic evidence for the hepatitis B virus replication strategy. Science, 232 (4749), p477-84, 1986.
- SEEGER, C; MASON, W. S. Hepatitis B virus biology. Microbiol Mol Biol Rev, 64 (1), p51-68, 2000.
- SIMMONDS, P. Reconstructing the origins of human hepatitis viruses. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. Jul 29;356(1411):1013-26. 2001.
- SIMONS, J. N; LEARY, T. P; DAWSON, G. J; PILOTMATIAS, T. J; MUERHOFF, A. S; SCHLAUDER, G. G; DESAI, S. M; MUSHAHWAR, I.K. Isolation of a novel virus like sequences associated with human hepatitis. Nature Medicine, New York, v.1, p.564-569, 1995.
- SLOAN, R. D; STRANG, A. L; RAMSAY, M. E; TEO, C. G. Genotyping of acute HBV isolates from England, 1997-2001. J Clin Virol. 2009 Feb;44(2):157-60.
- SJOGREN, M. H. Serologic diagnosis of viral hepatitis. Gastroenterol Clin North Am, 23 (3), p457-77, 1994.
- SOUTO, F. J. D. Distribuição da hepatite B no Brasil: atualização do mapa epidemiológico e proposições para seu controle. Gastroenterol Endosc Digest, 18, p143-150, 1999.

- SOUZA, L. O; MADRUGA, C. L. A; CARRILHO, F. J; SILVA, L. C; PINHO, J. R. R. Genotype identification in patients with chronic hepatitis B virus infection. In: 12th National Meeting of Virology and 4th Mercosul Meeting of Virology, Caldas Novas - GO. Virus Reviews and Research. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Virologia. p. 113-113, 2001.
- SPRENGEL, R; KALETA, E. F; WILL, H. Isolation and characterization of a hepatitis B virus endemic in herons. J Virol, 62 (10), p3832-9, 1988.
- SUGAUCHI, F; MIZOKAMI, M; ORITO, E; OHNO, T; KATO, H; SUZUKI, S; KIMURA, Y; UEDA, R; BUTTERWORTH, L. A; COOKSLEY, W. G. A novel variant genotype C of hepatitis B virus identified in isolates from Australian Aborigines: complete genome sequence and phylogenetic relatedness. J Gen Virol. Apr;82(Pt 4):883-92. 2001.
- SUGAUCHI, F; ORITO, E; KATO, H; SUZUKI, S; HASEGAWA, I; SAKURAI, M; YOSHIHARA, N; UEDA, R. AND MIZOKAMI, M. Hepatitis B virus isolayes in Malawi: genotypes, HBsAg subtypes and phylogenetic haracterization. Published Only in Database (2002).
- SUGAUCHI, F; ORITO, E; KATO, H; SUZUKI, S; KAWAKITA, S; SAKAMOTO, Y; FUKUSHIMA, K; AKIBA, T; YOSHIHARA, N; UEDA, R. AND MIZOKAMI, M. Genotype, serotype, and phylogenetic characterization of the complete genome sequence of hepatitis B virus isolates from Malawian chronic carriers of the virus. J. Med. Virol. 69 (1), 33-40 (2003).
- SUGAUCHI, F; KUMADA, H; ACHARYA, S. A; SHRESTHA, S. M; GAMUTAN, M. T; KHAN, M; GISH, R. G; TANAKA, Y; KATO, T; ORITO, E; UEDA, R; MIYAKAWA, Y. AND MIZOKAMI, M. Epidemiological and sequence differences between two subtypes (Ae and Aa) of hepatitis B virus genotype A. J. Gen. Virol. 85 (PT 4), 811-820 (2004). http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/22335634.
- SUMMERS, J; SMOLEC, J. M; SNYDER, R. A virus similar to human hepatitis B virus associated with hepatitis and hepatoma in woodchucks. Proc Natl Acad Sci U S A, 75 (9), p4533-7, 1978.
- SWOFFORD, D. L. PAUP: Phylogenetic analysis using parsimony and other methods, versions 4.0.b10, Sinauer, Sunderland, Computer program, 1998.
- STUYVER, L; DE GENDT, S; CADRANEL, J. F; VAN GEYT, C; VAN REYBROECK, G; DORENT, R; GANDJBACHKH, I; ROSENHEIM, M; CHARLOTTE, F; OPOLON, P; HURAUX, J. M. AND LUNEL, F. Three cases of severe

subfulminant hepatitis in heart-transplanted patients after nosocomial transmission of a mutant hepatitis B virus. Hepatology 29 (6), 1876-1883 (1999).

- STUYVER, L; GENDT, S; VAN, G. C; ZOULIM, F; FRIED, M; SCHINAZI, R. F; ROSSAU, R. A new genotype of hepatitis B virus: complete genome and phylogenetic relatedness. J Gen Virol, 81 (Pt 1), p67-74, 2000.
- TAKAHASHI, K; AKAHANE, Y; HINO, K; OHTA, Y. AND MISHIRO, S. Hepatitis B virus genomic sequence in the circulation of hepatocellular carcinoma patients: comparative analysis of 40 full-length isolates. Arch. Virol. 143 (12), 2313-2326 (1998).
- TAKAHASHI, K; IWASA, Y; HIJIKATA, M; MISHIRO. Identification of a new human DNA virus (TTV-like minivirus, TLMV) intermediately related to TT virus and chicken anemia virus. Arch Virol, v. 145, p979-93, 2000a.
- TAKAHASHI, K. Full or near-full length nucleotide sequences of TT virus variants (types SANBAN and YONBAN) and the TTV-like mini virus. Intervirology, v. 43, p. 119-23, 2000b.
- TAMURA, K; DUDLEY, J; NEI, M; KUMAR, S. MEGA4: Molecular Evolutionary Genetics Analysis (MEGA) software version 4.0. Mol Biol Evol. Aug;24(8):1596-9. Epub 2007 May 7. 2007.
- TELENTA, P. F; POGGIO, G. P; LÓPEZ, J. L; GONZALEZ, J; LEMBERG, A; CAMPOS, R. H. Increased prevalence of genotype F hepatitis B virus isolates in Buenos Aires, Argentina. Journal of clinical microbiology. 35(7):1873-5. 1997.
- TANAKA, T. Detection and typing of TT virus DNA genotype by the PCR-RFLP method. Mol Cell Probes, v. 15, n. 4, p195-200, 2001.
- TANAKA, Y; PRIMI, D; WANG, R. Y; UMEMURA, T; YEO, A. E; MIZOKAMI, M; ALTER, H. J; SHIH, J. W. Genomic and molecular evolutionary analysis of a newly identified infectious agent (SEN virus) and its relationship to the TT virus family. J Infect Dis 183: 359-367, 2001.
- TELES, S. A; MARTINS, R. M; SILVA, S. A; GOMES, D. M; CARDOSO, D. D; VANDERBORGHT, B. O; YOSHIDÀ, C. F. Hepatitis B virus infection profile in central Brazilian hemodialysis population. Rev Inst Med Trop Sao Paulo, 40 (5), p281-6, 1998.
- TELES, S. A; MARTINS, R. M; VANDERBORGHT, B; STUYVER, L; GASPAR, A. M; YOSHIDA, C. F.Hepatitis B virus: genotypes and subtypes in Brazilian hemodialysis patients. Artif Organs, 23 (12), p1074-8, 1999.

- TELES, S. A; MARTINS, R. M; GOMES, S. A; GASPAR, A. M; ARAUJO, N. M; SOUZA, K. P; CARNEIRO, M. A; YOSHIDA, C. F. Hepatitis B virus transmission in Brazilian hemodialysis units: serological and molecular follow-up.J Med Virol, 68 (1), p41-9, 2002.
- THOMAS, H. Pathogenesis of chronic active hepatitis B. J Gastroenterol Hepatol, 6 Suppl 1, p4-6, 1991.
- THOMPSON, J. D; HIGGINS, D. G; GIBSON, T. J. CLUSTAL W: improving the sensitivity of progressive multiple sequence alignment through sequence weighting, position-specific gap penalties and weight matrix choice. Nucleic Acids Res, 22 (22), p4673-80, 1994.
- THUNG, S. N; GERBER, M. A. Polyalbumin receptors: their role in the attachment of hepatitis B virus to hepatocytes. Semin Liver Dis, 4 (1), p69-75, 1984.
- TIOLLAIS, P ; POURCEL, C ; DEJEAN, A. The hepatitis B virus. Nature, 317 (6037), p489-95, 1985.
- TOH, H; HAYASHIDA, H; MIYATA, T. Sequence homology between retroviral reverse transcriptase and putative polymerases of hepatitis B virus and cauliflower mosaic virus. Nature, 305 (5937), p827-9, 1983.
- TONETTO, P. A; GONÇALES, N. S. L; SOUZA, D. S; FELTRIN, A. S. C; GONÇALES, J. F. L. Distribuição dos genótipos do vírus da hepatite B (VHB) entre pacientes cronicamente infectados na região de Campinas-SP. In: XVIII Congreso Brasileiro de Hepatologia, 2005, Campos de Jordão - SP. Gastrenterologia Endoscopia Digestiva, v. 24, pS6-S6, 2005.
- TONETTO, P. A; GONÇALES, N. S. L; SOUZA, D. S; FELTRIN, A. S. C; GONÇALES, J. F. L. Genótipos e subtipos do vírus da hepatite B (VHB) em pacientes da região de Campinas, SP. In: XIV Congresso Brasileiro de Infectologia, 2005, Belo Horizonte. The Brazilian Journbal of Infectious Diseases. Salvador-BA : Contexto, 2005. v. 9. p. S43-S43, 2005.
- TRUANT, R; ANTUNOVIC, J; GREENBLATT, J; PRIVES, C; CROMLISH, J. A. Direct interaction of the hepatitis B virus HBx protein with p53 leads to inhibition by HBx of p53 response element-directed transactivation. J Virol, 69 (3), p1851-9, 1995.
- TSURIMOTO, T; FUJIYAMA, A; MATSUBARA, K. Stable expression and replication of hepatitis B virus genome in an integrated state in a human hepatoma cell line transfected with the cloned viral DNA. Proc Natl Acad Sci U S A, 84 (2), p444-8, 1987.

- VAUDIN, M; WOLSTENHOLME, A. J; TSIQUAYE, K. N; ZUCKERMAN, A. J; HARRISON, T. J. The complete nucleotide sequence of the genome of a hepatitis B virus isolated from a naturally infected chimpanzee. J Gen Virol, 69 (Pt 6), p1383-9, 1988.
- WALLACE, L. A; CARMAN, W. F. Surface gene variation of HBV: scientific and medical relevance. Viral Hepatitis, 3, p5-16, 1997.
- WALLACE, L. A; ECHEVARRIA, J. E; ECHEVARRIA, J. M; CARMAN, W. F. Molecular characterization of envelope antigenic variants of hepatitis B virus from Spain. J Infect Dis, 170 (5), p1300-3, 1994.
- WILL, H; REISER, W; WEIMER, T; PFAFF, E; BÜSCHER, M; SPRENGEL, R; CATTANEO, R; SCHALLER, H. Replication strategy of human hepatitis B virus. J Virol, 61 (3), p904-11, 1987.
- WOLLERSHEIM, M; DEBELKA, U; HOFSCHNEIDER, P. H. A transactivating function encoded in the hepatitis B virus X gene is conserved in the integrated state. Oncogene, 3 (5), p545-52, 1988.
- WONG, D. K; CHEUNG, A. M; O'ROURKE, K; NAYLOR, C. D; DETSKY, A. S; HEATHCOTE, J. Effect of alpha-interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. A meta-analysis. Ann Intern Med, 119 (4), p312-23, 1993.
- YUASA, R; TAKAHASHI, K; DIEN, B. V; BINH, N. H; MORISHITA, T; SATO, K; YAMAMOTO, N; ISOMURA, S; YOSHIOKA, K; ISHIKAWA, T; MISHIRO, S. AND KAKUMU, S. Properties of hepatitis B virus genome recovered from Vietnamese patients with fulminant hepatitis in comparison with those of acute hepatitis. J. Med. Virol. 61 (1), 23-28 (2000).
- YAMAMOTO, K; HORIKITA, M; TSUDA, F; ITOH, K; AKAHANE, Y; YOTSUMOTO, S; OKAMOTO, H; MIYAKAWA, Y; MAYUMI, M. Naturally occurring escape mutants of hepatitis B virus with various mutations in the S gene in carriers seropositive for antibody to hepatitis B surface antigen. J Virol. 1994 Apr;68(4):2671-6.
- ZHOU, Y. Z. A virus possibly associated with hepatitis and hepatoma in ducks. Shanghai Medical Journal 3, 641-644, 1980.
- ZHOU, Y. Z; SLAGLE, B. L; DONEHOWER, L. A; VANTUINEN, P; LEDBETTER, D. H; BUTEL, J. S.Structural analysis of a hepatitis B virus genome integrated into chromosome 17p of a human hepatocellular carcinoma. J Virol, 62 (11), p4224-31, 1988.

- ZHU, M; LONDON, W. T; DUAN, L. X; FEITELSON, M. A. The value of hepatitis B x antigen as a prognostic marker in the development of hepatocellular carcinoma. Int J Cancer, 55 (4), p571-6, 1993.
- ZUCKERMAN, A. J; HARRISON, T. J; OON, C. J. Mutations in S region of hepatitis B virus. Lancet, 343 (8899), p737-8, 1994.