



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3735470 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

C12Q 1/68 (2018.01)

C12Q 1/6806 (2018.01)

C12Q 1/6851 (2018.01)

C12Q 1/6869 (2018.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2024.04.01
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2023.11.22
(86)	European Application Nr.	18898428.0
(86)	European Filing Date	2018.08.06
(87)	The European Application's Publication Date	2020.11.11
(30)	Priority	2018.01.05, US, 201862614236 P
(84)	Designated Contracting States:	AL ; AT ; BE ; BG ; CH ; CY ; CZ ; DE ; DK ; EE ; ES ; FI ; FR ; GB ; GR ; HR ; HU ; IE ; IS ; IT ; LI ; LT ; LU ; LV ; MC ; MK ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; RS ; SE ; SI ; SK ; SM ; TR
(73)	Proprietor	BillionToOne, Inc., 1035 O'Brien Drive, Menlo Park, CA 94025, USA
(72)	Inventor	TSAO, David, 2627 Hanover Street, Palo Alto, CA 94304, USA SILAS, Sukrit, 2627 Hanover Street, Palo Alto, CA 94304, USA ATAY, Oguzhan, 2627 Hanover Street, Palo Alto, CA 94304, USA
(74)	Agent or Attorney	Murgitroyd & Company, Mannerheimvägen 12 B, 5tr, 00100 HELSINGFORS, Finland

(54)	Title	QUALITY CONTROL TEMPLATES FOR ENSURING VALIDITY OF SEQUENCING-BASED ASSAYS
(56)	References Cited:	WO-A1-2017/165864 US-A1- 2016 040 229 WO-A1-2019/028462 US-A1- 2017 275 691 US-A1- 2012 021 919 WO-A1-2012/058316 TOURLOUSSE et al.: "Synthetic spike-in standards for high-throughput 16S rRNA gene amplicon sequencing", Nucleic Acids Res, vol. 45, no. 4, e23, 28 February 2017 (2017-02-28), pages 1-14, XP055615183, DIETER M. TOURLOUSSE ET AL: "Synthetic spike-in standards for high-throughput 16S rRNA gene amplicon sequencing", NUCLEIC ACIDS RESEARCH, vol. 45, no. 4, 15 December 2016 (2016-12-15), pages 1-14, XP055615183, GB ISSN: 0305-1048, DOI: 10.1093/nar/gkw984

Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters concerning the validity of the patent, language of the application/patent granted at the EPO will be used as the basis for the decision. The patent documents published by the EPO are available through Espacenet (<http://worldwide.espacenet.com>) or via the search engine on our website here: <https://search.patentstyret.no/>

Patentkrav

1. Fremgangsmåte for å analysere en maternal prøve som er innhentet fra en gravid kvinne, for å muliggjøre prenatal bestemmelse av tilstedeværelsen av en genetisk lidelse, idet fremgangsmåten omfatter:
- å tilsette, til den maternale prøve, et sett av QCT-molekyler (QCT = quality control template, kvalitetskontrollmal) som er assosiert med den genetiske lidelse, idet settet av QCT-molekyler omfatter:
 - målassosierte områder med sekvenslikhet med et målsekvensområde av endogene målmolekyler, og
 - variasjonsområder med sekvensulikhet med et sekvensområde av de endogene målmolekyler, hvor variasjonsområdene omfatter et område med en integrert molekyloidentifikator som har en entydig nukleotidsekvens;
 - å generere en co-amplifisert blanding basert på co-amplifisering av settet av QCT-molekyler og nukleinsyremolekyler som omfatter målsekvensområdet av de endogene målmolekyler;
 - å sekvensere den co-amplifiserte blanding;
 - regnerisk å bestemme et entydig tall av settet av QCT-molekyler basert på et tall av distinkte variasjonsområder av settet av QCT-molekyler som detekteres fra QCT-molekylsekvenslesninger som identifiseres under sekvensering, hvor QCT-molekylsekvenslesningene svarer til settet av QCT-molekyler;
 - å beregne den gjennomsnittlige QCT-sekvenseringsdybde basert på å dividere et tall av QCT-molekylsekvenslesningene med det entydige tall av QCT-molekyler;
 - å bestemme et absolutt antall av de endogene målmolekyler basert på å dividere et totallesningsantall for de endogene målmolekyler med den gjennomsnittlige QCT-sekvenseringsdybde;
 - å bestemme et absolutt antall av endogene referansemolekyler basert på å dividere et totallesningsantall for de endogene referansemolekyler med den gjennomsnittlige QCT-sekvenseringsdybde; og
 - å muliggjøre den prenatale bestemmelse av tilstedeværelsen av den genetiske lidelse basert på en sammenligning mellom det absolutte antall av endogene målsekvenser og det absolutte antall endogene referansesekvenser.
2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor:
- i) den genetiske lidelse omfatter en enkeltgenlidelse, hvor å bestemme det absolutte antall av de endogene målmolekyler omfatter å bestemme, basert på å dividere totallesningsantallet for de endogene målmolekyler med den gjennomsnittlige QCT-sekvenseringsdybde, et tall av de

- endogene målmolekyler som har en mutasjon som er assosiert med enkeltgenlidelsen, og
- 5 hvor å bestemme det absolutte antall av de endogene referansemolekyler omfatter å bestemme, basert på å dividere totallesningsantallet for de endogene referansemolekyler med den gjennomsnittlige QCT-sekvenseringsdybde, et tall av de endogene referansemolekyler som mangler mutasjonen; og hvor å muliggjøre den prenatale diagnose av den genetiske lidelse omfatter å muliggjøre den prenatale diagnose av enkeltgenlidelsen basert på sammenligningen;
- 10 ii) den genetiske lidelse omfatter en kromosomanomali, hvor å bestemme det absolutte antall av de endogene målmolekyler omfatter å bestemme, basert på å dividere totallesningsantallet for de endogene målmolekyler med den gjennomsnittlige QCT-sekvenseringsdybde, et tall av de endogene målmolekyler som er assosiert med et første kromosom, hvor å bestemme det absolutte antall av de endogene referansemolekyler omfatter å
- 15 bestemme, basert på å dividere totallesningsantallet for de endogene referansemolekyler med den gjennomsnittlige QCT-sekvenseringsdybde, et tall av de endogene referansemolekyler som er assosiert med et andre kromosom; og
- 20 hvor å muliggjøre den prenatale diagnose av den genetiske lidelse omfatter å muliggjøre den prenatale diagnose av kromosomanomalien basert på sammenligningen;
- 25 iii) den genetiske lidelse omfatter en kromosommikrodelesjon, hvor å bestemme det absolutte antall av de endogene målmolekyler omfatter å bestemme, basert på å dividere totallesningsantallet for de endogene målmolekyler med den gjennomsnittlige QCT-sekvenseringsdybde, et tall av de endogene målmolekyler som har kromosommikrodelesjonen i et første kromosomområde,
- 30 hvor å bestemme det absolutte antall av de endogene referansemolekyler omfatter å bestemme, basert på å dividere totallesningsantallet for de endogene referansemolekyler med den gjennomsnittlige QCT-sekvenseringsdybde, et tall av de endogene referansemolekyler som ikke forventes å ha kromosommikrodelesjonen i et andre kromosomområde; og
- 35 hvor å muliggjøre den prenatale diagnose av den genetiske lidelse omfatter å muliggjøre den prenatale diagnose av kromosommikrodelesjonen basert på sammenligningen;
- eller
- iv) den genetiske lidelse omfatter en kopitallsvariasjon, hvor å bestemme det absolutte antall av de endogene målmolekyler omfatter å

- bestemme, basert på å dividere totallesningsantallet for de endogene mål-molekyler med den gjennomsnittlige QCT-sekvenseringsdybde, et tall av de endogene mål-molekyler som er assosiert med et område som har kopitallsvariasjon,
- 5 hvor å bestemme det absolutte antall av de endogene referansemolekyler omfatter å bestemme, basert på å dividere totallesningsantallet for de endogene referansemolekyler med den gjennomsnittlige QCT-sekvenseringsdybde, et tall av de endogene referansemolekyler som er assosiert med et område som ikke forventes å ha en kopitallsvariasjon, og
- 10 hvor å muliggjøre den prenatal diagnose av den genetiske lidelse omfatter å muliggjøre den prenatal diagnose av kopitallsvariasjonen basert på sammenligningen.
3. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor den gjennomsnittlige QCT-sekvenseringsdybde som anvendes i å bestemme det absolutte antall av de endogene mål-molekyler og det absolutte antall av endogene referansemolekyler, bestemmes separat fra deres tilsvarende QCT-er.
- 15
4. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor å muliggjøre den prenatal bestemmelse av tilstedeværelsen av den genetiske lidelse er videre basert på en måling av føtal fraksjon.
- 20
5. Fremgangsmåte for å identifisere kontaminasjon som er assosiert med i det minste én av fremstilling av et sekvenseringsbibliotek og high throughput-sekvensering, idet fremgangsmåten omfatter:
- 25
- å generere et sett av QCT-molekyler (QCT = quality control template, kvalitetskontrollmal), idet hvert QCT-molekyl omfatter:
 - et mål-assosiert område med sekvenslikhet med et mål-sekvensområde av et biologisk mål, og
 - et variasjonsområde med sekvensulikhet med et sekvensområde av det biologiske mål, hvor variasjonsområdet omfatter et område med en integrert molekylidentifikator som har en entydig nukleotidsekvens; og
 - regnerisk å bestemme et sett av QCT-sekvenslesningsklustere basert på variasjonsområdene av settet av QCT-molekyler, basert på et tall av distinkte variasjonsområder av settet av QCT-molekyler som detekteres fra QCT-molekylsekvenslesninger som identifiseres under sekvensering, hvor QCT-molekylsekvenslesningene svarer til settet av QCT-molekyler,
 - hvor settet av QCT-sekvenslesningsklustere omfatter QCT-
- 30
- 35

- molekylsekvenslesninger som avledes fra high throughput-sekvenseringen som svarer til et sett av QCT-blandinger som genereres basert på settet av QCT-molekyler og et sett av prøver som omfatter det biologiske mål,
- hvor fremstillingen av sekvenseringsbibliotek omfatter co-amplifikasjon av settet av QCT-molekyler og nukleinsyremolekyler som omfatter det biologiske mål, basert på sekvenslikheten av det målassosierte område og målsekvensområdet av det biologiske mål i hvilket settet av QCT-molekyler tilsettes ved en konsentrasjon på mindre enn 0,00001 nanogram av amplifiserbare QCT-molekyler per prøve til mer enn én prøve i sekvenseringsbiblioteket, og
 - hvor settet av QCT-sekvenslesningsklustere muliggjør bestemmelse av et antall av QCT-molekyler som var i blandingen forut for co-amplifikasjonen; og
 - basert på settet av QCT-sekvenslesningsklustere, å bestemme en kontaminasjonsparameter som beskriver kontaminasjonen som er assosiert med i det minste én av fremstillingen av sekvensbibliotek og high throughput-sekvenseringen.
6. Fremgangsmåte ifølge krav 5, hvor regnerisk å bestemme settet av QCT-sekvenslesningsklustere omfatter:
- clustering av en første QCT-molekylsekvenslesning og en andre QCT-molekylsekvenslesning til en QCT-sekvenslesningscluster av settet av QCT-sekvenslesningsklustere, basert på en variasjonsområdesekvenslikhet mellom et første variasjonsområde av det første QCT-molekyl og et andre variasjonsområde av det andre QCT-molekyl, idet en første betingelse oppfylles, og
 - for hver QCT-sekvenslesningscluster av settet av QCT-sekvenslesningsklustere, å bestemme en tilordning av QCT-sekvenslesningsclusteren til en prøveidentifikator av et sett av prøveidentifikatorer som identifiserer settet av prøver,
 - hvor å bestemme kontaminasjonsparameteren videre er basert på tilordningene av QCT-sekvenslesningsklusterne til prøveidentifikatorene av settet av prøveidentifikatorer.
7. Fremgangsmåte ifølge krav 5 eller 6, hvor:
- i) å bestemme kontaminasjonsparameteren omfatter:
- å identifisere en første og en andre QCT-sekvenslesningscluster som

- svarer til en felles variasjonsområdesekvens, hvor tilordningene av den første og den andre QCT-sekvenslesningscluster er til distinkte prøveidentifikatorer av settet av prøveidentifikatorer;
- å generere en lesedybdesammenligning mellom en første lesedybde som er assosiert med den første QCT-sekvenslesningscluster, og en andre lesedybde som er assosiert med den andre QCT-sekvenslesningscluster; og
 - basert på lesedybdesammenligningen, å bestemme kontaminasjonsparameteren som er assosiert med en prøve identifisert av en distinkt prøveidentifikator av de distinkte prøveidentifikatorer; eller
- ii) å bestemme kontaminasjonsparameteren omfatter:
- å bestemme et første molekylært fingeravtrykk som er assosiert med første amplifikasjon i en første forekomst av fremstillingen av sekvensbibliotek, basert på settet av QCT-sekvenslesningscluster;
 - å bestemme et andre molekylært fingeravtrykk som er assosiert med andre amplifikasjon i en andre forekomst av fremstillingen av sekvensbibliotek, basert på et ytterligere sett av QCT-sekvenslesningscluster; og
 - basert på en sammenligning mellom det første og det andre molekylære fingeravtrykk, å bestemme en overføringskontaminasjonsparameter som beskriver overføringskontaminasjon fra den første forekomst til den andre forekomst.
8. Fremgangsmåte ifølge krav 6, hvor clustering av den første og den andre QCT-sekvenslesning til QCT-sekvenslesningsclusteren er basert på variasjonsområdesekvenslikheten av færre enn tre punktsubstitusjoner, og er videre basert på en lesedybde som er assosiert med at QCT-sekvenslesningsclusteret oppfyller en andre betingelse.
9. Fremgangsmåte ifølge krav 5,
- hvor hvert variasjonsområde av settet av QCT-molekyler omfatter et område med integrert molekylidentifikator (EMI-område) som omfatter et sett av variable "N"-baser, hvor hver "N"-base velges blant en hvilken som helst av en "A"-base, en "G"-base, en "T"-base og en "C"-base,
 - hvor hvert QCT-molekyl av settet av QCT-molekyler videre omfatter et ytterligere EMI-område som omfatter et ytterligere sett av variable "N"-baser, hvor det ytterligere EMI-område er adskilt fra EMI-området av et sekvensområde av QCT-molekylet, hvor settet av variable "N"-baser og det ytterligere sett av variable "N"-baser hvert omfatter mer enn tre "N"-baser, og

- hvor å bestemme kontaminasjonsparameteren er basert på settet av QCT-sekvenslesningsclustere som avledes basert på EMI-områdene og de ytterligere EMI-områder av settet av QCT-molekyler.
- 5 10. Fremgangsmåte for karakterisering som er assosiert med i det minste én av fremstilling av et sekvenseringsbibliotek og sekvensering, idet fremgangsmåten omfatter:
- å generere et sett av QCT-molekyler (QCT = quality control template, kvalitetskontrollmal), idet hvert QCT-molekyl omfatter;
 - et målassosiert område som stemmer overens med et målsekvensområde av et
 - 10 mål-molekyl; og
 - et variasjonsområde som ikke stemmer overens med et tilsvarende område av mål-molekylet, idet variasjonsområdet omfatter en integrert molekylidentifikator som har en entydig nukleotidsekvens;
 - å generere en blanding som omfatter settet av QCT-molekyler og
 - 15 nukleinsyremolekyler av en prøve;
 - å co-amplifisere blandingen;
 - å sekvensere den co-amplifiserte blanding for å generere sekvenseringsdata;
 - regnerisk å bestemme et sett av QCT-sekvenslesningsclustere under anvendelse av sekvenseringsdataene, basert på et tall av distinkte variasjonsområder av
 - 20 settet av QCT-molekyler som identifiseres i sekvenseringsdataene,
 - regnerisk å bestemme et antall av QCT-molekyler som var i blandingen forut for co-amplifikasjonen basert på QCT-sekvenslesningsclusterne; og
 - basert på antallet av QCT-molekyler, å bestemme en absolutt hyppighet av mål-molekylet som er assosiert med den i det minste ene av fremstillingen av
 - 25 sekvensbibliotek og sekvenseringen.
11. Fremgangsmåte ifølge krav 10,
- hvor hvert QCT-molekyl omfatter et første QCT-identifikatorområde som er felles for settet av QCT-molekyler og tilpasset til å identifisere QCT-molekylet,
 - 30 hvor fremgangsmåten videre omfatter å generere et sett av ytterligere QCT-molekyler, idet hvert ytterligere QCT-molekyl omfatter et andre QCT-identifikatorområde som er felles for settet av ytterligere QCT-molekyler og tilpasset til å identifisere det ytterligere QCT-molekyl; og
 - hvor regnerisk å bestemme settet av QCT-sekvenslesningsclustere omfatter å
 - 35 bestemme settet av QCT-sekvenslesningsclustere basert på det første og det andre QCT-identifikatorområde.
12. Fremgangsmåte ifølge krav 11,

- hvor settet av QCT-molekyler er tilpasset for anbringelse i en første fase av den i det minste ene av fremstillingen av sekvensbibliotek og sekvenseringen,
- hvor settet av ytterligere QCT-molekyler er tilpasset for anbringelse i en andre fase av den i den minste ene av fremstillingen av sekvensbibliotek og sekvenseringen,
- hvor regnerisk å bestemme settet av QCT-sekvenslesningsklustere omfatter:
 - o å bestemme et første delsett av settet av QCT-sekvenslesningsklustere, hvor det første delsett svarer til det første QCT-identifikatorområde og er assosiert med den første fase, og
 - o å bestemme et andre delsett av settet av QCT-sekvenslesningsklustere, hvor det andre delsett svarer til det andre QCT-identifikatorområde og er assosiert med den andre fase; og
- hvor å bestemme den sekvenseringsrelaterte parameter omfatter å bestemme en prøvesporingsparameter som er assosiert med prøvetap, basert på det første og det andre delsett av settet av QCT-sekvenslesningsklustere.

13. Fremgangsmåte ifølge krav 11, hvor:

- i) å bestemme den sekvensrelaterte parameter omfatter:
 - å bestemme et første absolutt antall og et andre absolutt antall som svarer til henholdsvis settet av QCT-molekyler og settet av ytterligere QCT-molekyler, basert på settet av QCT-sekvenslesningsklustere, og
 - å bestemme i det minste én av en pipettefeilparameter og en kvantifiseringsfeilparameter basert på det første og det andre absolutte antall; eller
- ii) å bestemme den sekvensrelaterte parameter omfatter:
 - å identifisere QCT-sekvenslesninger som ikke er tilordnet til en QCT-sekvenslesningskluster av settet av QCT-sekvenslesningsklustere; og
 - å bestemme i det minste én av en sekvenseringsfeilfrekvens og en polymerasefeilfrekvens fra et tall av QCT-sekvenslesninger som ikke er tilordnet og et totaltall av QCT-sekvenslesninger.

14. Fremgangsmåte ifølge krav 11,

- hvor variasjonsområdet av hvert QCT-molekyl omfatter et første område med en integrert molekyloidentifikator (EMI) som er adskilt fra et andre EMI-område ved hjelp av i det minste det første QCT-identifikatorområde,
- hvor hvert ytterligere QCT-molekyl omfatter et første ytterligere EMI-område som er adskilt fra et andre ytterligere EMI-område ved hjelp av i det minste det andre QCT-identifikatorområde,

- hvor det første, det andre, det første ytterligere og det andre ytterligere EMI-område omfatter et sett av variable "N"-baser, hvor hver "N"-base velges blant en hvilken som helst av en "A"-base, en "G"-base, en "T"-base og en "C"-base,
 - hvor regnerisk å bestemme settet av QCT-sekvenslesningsklustere omfatter å bestemme settet av QCT-sekvenslesningsklustere basert på det første og det andre QCT-identifikatorområde, og på det første, det andre, det første ytterligere og det andre ytterligere EMI-område,
 - hvor valgfritt for hvert QCT-molekyl er den tilsvarende QCT-molekylsekvens karakterisert ved full sekvenslikhet med en første sekvensmal av det biologiske mål bortsett fra det første QCT-identifikatorområde, det første EMI-område og det andre EMI-område, og
 - hvor valgfritt for hvert ytterligere QCT-molekyl er den tilsvarende ytterligere QCT-molekylsekvens karakterisert ved full sekvenslikhet med en andre sekvensmal bortsett fra det andre QCT-identifikatorområde, det første ytterligere EMI-område og det andre ytterligere EMI-område.
15. Fremgangsmåte ifølge krav 14,
hvor, for hvert QCT-molekyl, er den tilsvarende QCT-molekylsekvens karakterisert ved full sekvenslikhet med en første sekvensmal av det biologiske mål, bortsett fra det første QCT-identifikatorområde, det første EMI-område og det andre EMI-område; hvor, for hvert ytterligere QCT-molekyl, er den tilsvarende ytterligere QCT-molekylsekvens karakterisert ved full sekvenslikhet med en andre sekvensmal, bortsett fra det andre QCT-identifikatorområde, det første ytterligere EMI-område og det andre ytterligere EMI-område.
16. Fremgangsmåte ifølge krav 10,
hvor å bestemme settet av QCT-lesningsklustere omfatter å bestemme et filtrert delsett av QCT-sekvenslesningsklustere basert på lesedybder som svarer til det filtrerte delsett av QCT-sekvenslesningsklustere,
hvor å bestemme målmolekylantallet omfatter:
å bestemme et QCT-molekylantall basert på det filtrerte delsett av QCT-sekvenslesningsklustere;
å bestemme et korreksjonsfaktorforhold basert på QCT-molekylantallet og QCT-molekylsekvenslesningene; og
å bestemme målmolekylantallet basert på korreksjonsfaktorforholdet og målmolekylsekvenslesningene som avledes fra sekvenseringen, hvor målmolekylsekvenslesningene er assosiert med det biologiske mål.

17. Fremgangsmåte ifølge krav 16, som videre omfatter adaptivt å bestemme en lesedybdeterskel basert på lesedybdefordelingstrekk for QCT-molekylsekvenslesningene, hvor å bestemme det filtrerte delsett av QCT-sekvenslesningsclustere omfatter å bestemme det filtrerte delsett basert på oppfyllelsen av den adaptivt bestemte lesedybdeterskel ved hjelp av lesedybdene.
18. Fremgangsmåte ifølge krav 16, hvor hver lesedybde av lesedybdene svarer til mer enn tjue lesninger for den tilsvarende QCT-sekvenslesningscluster av det filtrerte delsett av QCT-sekvenslesningsclustere.
19. Fremgangsmåte ifølge krav 10, hvor å bestemme målmolekylantallet omfatter å bestemme målmolekylantallet for å muliggjøre diagnose assosiert med i det minste én av noninvasiv prenatal testing og flytende biopsier.
20. Fremgangsmåte ifølge krav 10, hvor å bestemme den sekvenseringsrelaterte parameter omfatter å bestemme en kontaminasjonsparameter som omfatter i det minste én av: en krysskontaminasjonsparameter som beskriver krysskontaminasjon på tvers av prøveseksjoner assosiert med i det minste én av fremstillingen av sekvensbibliotek og sekvenseringen, en overføringskontaminasjonsparameter som beskriver overføringskontaminasjon over en flerhet av forekomster av den i det minste ene av fremstillingen av sekvensbibliotek og sekvenseringen, og en index-hopping-kontaminasjonsparameter som beskriver index-hopping-kontaminasjon assosiert med index-hopping-primere.
21. Fremgangsmåte ifølge krav 20, hvor settet av QCT-molekyler er tilpasset for sekvenseringen, hvor å generere settet av QCT-molekyler omfatter:
 - å amplifisere et første delsett av QCT-molekyler av settet av QCT-molekyler; og
 - å amplifisere et andre delsett av QCT-molekyler av settet av QCT-molekyler,hvor QCT-molekylsekvenseringslesningene avledes fra sekvenseringen, som svarer til: QCT-blandingen som genereres basert på det første delsett av QCT-molekyler og prøven som omfatter det biologiske mål, og en ytterligere QCT-blanding som genereres basert på det andre delsett av QCT-molekyler og en ytterligere prøve som omfatter det biologiske mål, hvor henholdsvis prøven og den ytterligere prøve svarer til en første prøveseksjon og en andre prøveseksjon av prøveseksjonene.
22. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1, 5 og 10, hvor den entydige

nukleotidsekvens er en tilfældig nukleotidsekvens.