



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 697 37 293 T2** 2007.06.21

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 0 941 341 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **697 37 293.6**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/FR97/02226**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **97 950 244.0**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 1998/024914**

(86) PCT-Anmeldetag: **05.12.1997**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **11.06.1998**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **15.09.1999**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **24.01.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **21.06.2007**

(51) Int Cl.⁸: **C12N 15/53** (2006.01)

C12N 15/11 (2006.01)

C12N 9/02 (2006.01)

C12N 5/10 (2006.01)

C12Q 1/26 (2006.01)

C12Q 1/68 (2006.01)

C07K 16/40 (2006.01)

A61K 38/44 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

A61K 48/00 (2006.01)

G01N 33/50 (2006.01)

G01N 33/573 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

9615032 06.12.1996 FR

(73) Patentinhaber:

**Serono Genetics Institute S.A., Evry, FR; Institut
National de la Santé et de la Recherche Médicale
(INSERM), Paris, FR**

(74) Vertreter:

Weickmann & Weickmann, 81679 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI,
LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

**BLUMENFELD, Marta, F-75013 Paris, FR;
TCHOUMAKOV, Ilia, F-77000 Vaux le Penil, FR;
GARCHON, Henri-Jean, F-75016 Paris, FR; BACH,
Jean-Francois, F-75007 Paris, FR**

(54) Bezeichnung: **NUKLEOTIDSEQUENZ, DIE FÜR EINE FLAVINMONOOXYGENASE KODIERT, DAS KORRESPON-
DIERENDE PROTEIN, SOWIE DEREN VERWENDUNGEN IN DIAGNOSTIK UND THERAPIE**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft eine mutierte humane Flavin-Monooxygenase 2 (hFMO2), als auch ihre Nukleotid- und Polypeptidsequenzen. Die vorliegende Erfindung betrifft auch Klonierungs- und/oder Expressionsvektoren, die die Nukleotidsequenzen enthalten, und durch diese Vektoren transformierte Zellen als auch Verfahren zur Herstellung der Polypeptide. Die Erfindung umfasst zudem Verfahren zur Selektion von Zusammensetzungen und zur Diagnostik der Prädisposition für Pathologien und/oder Mängel, die mit diesem mutierten humanem FMO2 assoziiert sind, als auch pharmazeutische Zusammensetzungen, die die vorgesehenen Verbindungen enthalten, zur Behandlung und/oder Verhinderung dieser Pathologien.

[0002] Die Flavinmonooxygenasen (FMOs) (Lawton et al., 1994) bilden eine Familie von mikrosomalen Enzymen, die die NADPH-abhängige Oxidation einer Vielzahl organischer exogener Verbindungen (Xenobiotika) katalysieren, die ein nukleophiles Heteroatom, wie im Besonderen das Stickstoff-, Schwefel-, Phosphor oder Selenatom, enthalten (Ziegler, D.M., 1988; Ziegler, D.M., 1993), wobei es sich um Medikamente, Pestizide oder andere potentiell toxische Substanzen handelt. Das Cystamin ist das einzige endogene Substrat von FMOs, das derzeit bekannt ist.

[0003] Die FMOs stellen eine multigene Familie dar. Die Expression verschiedener FMO-Formen ist abhängig von der Art des Gewebes und der betrachteten Spezies.

[0004] Die FMOs sind lokalisiert worden in verschiedenen Gewebetypen, im Besonderen in der Leber, den Lungen und den Nieren.

[0005] Bisher sind fünf Isoformen von FMOs identifiziert worden in der Referenzspezies, dem Kaninchen. Ihre Homologie ist 50–60 %. Es ist ebenfalls das Dokument Yueh al. zu zitieren. (AC W59453, EMBL Datenbank, Heidelberg) das die Sequenz des FMO2-Proteins von Makak beschreibt.

[0006] Vier Isoformen, FMO1, FMO3, FMO4 und FMO5, sind für Menschen identifiziert worden (Gene-Bank-Sequenzen M64082, M83772, Z11737 bzw. L37080). Unter den Säugerspezies ist die Homologie zwischen orthologen FMO über 80%. Das Vorliegen eines FMO, neben anderen Isoformen, kann für Menschen vernünftigerweise postuliert werden.

[0007] Die FMOs sind assoziiert mit dem endoplasmatischen Retikulum und sind impliziert in der Entgiftung von xenobiotischen Verbindungen, wobei es die Monooxygenierung erlaubt das Xenobiotikum in eine polarere Substanz überzuführen, ein vorausgehender Schritt vor seiner Ausscheidung. Sie können gleichermaßen impliziert sein in der metabolischen Aktivierung verschiedener toxischer Verbindungen und/oder Kanzerogenen, die in der Umwelt vorliegen.

[0008] Der Mechanismus der Reaktion von FMO ist detailliert beschrieben worden (Poulsen, L.L. et al., 1995). Im Gegensatz zu allen anderen bekannten Oxidasen oder Monooxygenasen haben FMOs die einzigartige Eigenschaft ein stabiles intermediäres Enzym zu bilden, 4 α -Hydroperoxyflavin, das NADP(H)- und Sauerstoffabhängig ist, in der Abwesenheit eines oxidierbaren Substrats. Da die Energie der Katalyse in dem FMO-Enzym bereits vor dem Kontakt mit seinem potentiellen Substrat vorliegt, muss die völlige Übereinstimmung nicht so genau sein wie für andere Enzymtypen. Diese spezifische Charakteristik von FMO ist verantwortlich für die große Vielzahl von Substraten, die von den FMOs akzeptiert werden (einschließlich zum Beispiel die tertiären und sekundären Alkyl- und Arylamine, zahlreiche Hydrazine, Thiocarbamide, Thioamide, Sulfide, Disulfide, Thiole).

[0009] Zahlreiche Moleküle, aktive Verbindungen bzw. Wirkstoffe von Medikamenten, sind als Substrate von FMOs bekannt, entweder für eine N-Oxidation oder eine S-Oxidation (Gasser 1996), unter welchen man insbesondere Antidepressiva, Antipsychotika, Mittel gegen Geschwüre, Vasodilatoren und blutdrucksenkende Mittel findet.

[0010] Obwohl bestimmte Substrate von FMO zu weniger aktiven Derivaten oxidiert werden, können zahlreiche nukleophile Verbindungen metabolisiert werden zu Zwischenprodukten, die reaktiver und/oder potentiell toxischer sein können; anstatt ausgeschieden zu werden, könnten solche Produkte toxische Reaktionen induzieren durch kovalente Fixierung an zelluläre Makromoleküle oder durch andere Mechanismen. Zum Beispiel können die Mercaptopyrimidine und die Thiocarbamide vorwiegend aktiviert werden durch eine FMO-Aktivität (Hines et al., 1994). Genauer gesagt, ist gezeigt worden, dass die Nephrotoxizität, die mit der Konjugation von Glutathion an Acrolein assoziiert ist, auf seinem Metabolismus beruht, der durch das renale FMO vermittelt wird; das FMO bildet ein S-Oxid, das danach freigesetzt wird, durch Eliminierungsreaktion, die im basischen

Milieu katalysiert wird, unter Bildung von cytotoxischem Acrolein (Park, S.B. et al., 1992). So können die FMOs ebenfalls eine wichtige Rolle spielen in den ersten Schritten der chemischen Toxizität als auch der Entoxifizierung von xenobiotischen Verbindungen.

[0011] Wie hier nachfolgend beschrieben, enthält eine große Anzahl von Medikamenten, die heute in der klinischen Untersuchungsphase ist oder in großem Ausmaß verschrieben wird, Funktionen mit nukleophiler Charakteristik des Stickstoff-, Schwefel-, Phosphor-Typs oder anderer Typen. Die Rolle von FMO in dem Oxidationsmechanismus von Medikamenten und endogenen chemischen Verbindungen beim Menschen ist dennoch kaum bekannt.

[0012] Cashman et al. (1996) haben kürzlich die Beiträge von FMO-Enzymen zum physiologischen Mechanismus des Cimetidins und des S-Nikotins in vivo untersucht. Der größte Teil ihrer Ergebnisse bestätigt die Tatsache, dass die FMO3-Aktivität der Leber eines Erwachsenen verantwortlich ist für die Oxidation des Cimetidins und des S-Nikotins, wobei diese Oxidation stereospezifisch ist. Die Autoren zeigten außerdem, dass die Stereochemie der Hauptmetaboliten des Cimetidins und des S-Nikotins für kleine Versuchstiere verschieden von denen sind, die für Menschen beobachtet werden und legten nahe, dass verschiedene Isoformen von FMOs entsprechend den Spezies vorherrschen könnten, wobei dies wichtige Konsequenzen haben könnte bei der Auswahl der Versuchstiere für die Ausarbeitungsprogramme und Entwicklungen von Medikamenten für den Menschen.

[0013] Es ist bekannt, dass das FMO1 bei Menschen in den Nieren, jedoch nicht in der Leber exprimiert wird. Das FMO2 wird vorherrschend in den Lungen aller getesteten Säugerspezies exprimiert. Das FMO3 ist isoliert worden aus Mensch aus der Leber, wo es bei Erwachsenen überwiegend vorliegt. Das FMO3 ist die hauptsächlichliche Isoform, die bei der Sulfoxidierung des Methionins und bei der stereospezifischen Oxidation des Cimetidins und des S-Nikotins beteiligt ist. Das FMO3 zeigt eine Spezifität für sein Substrat, die viel größer ist als die des FMO1, das in der Leber in den meisten der untersuchten Tierspezies gefunden wird. Das FMO4 ist eine weniger häufige Isoform, von welcher die Funktion und die Substratspezifität wenig bekannt sind. Es liegt in der humanen Leber vor und wird auch exprimiert im Gehirn, wo es beteiligt sein könnte bei der Oxidation von Antidepressiva wie Imipramin. Das FMO5 wird in der humanen Leber in einem geringeren Ausmaß Weise exprimiert als FMO3. Sein offensichtlicher Effizienzmangel als Enzym, das beteiligt ist am Metabolismus von Medikamenten, legt nahe, dass es beteiligt sein könnte in einer physiologischen Funktion.

[0014] Die verschiedenen Expressionsprofile von FMO-Isoformen in den Geweben und/oder Spezies bilden folglich möglicherweise einen signifikanten Faktor, der zu Unterschieden von Aktivitäten von FMO beiträgt, die zwischen den Geweben und/oder zwischen Spezies beobachtet werden. So könnte die Vielzahl der Formen von FMO seinen signifikanten Einfluss auf die unterschiedliche Reaktion der Gewebe und/oder Spezies auf die Exposition an eine xenobiotische Verbindungen haben. Tatsächlich beruhen die beobachteten Unterschiede zwischen den Geweben und/oder Spezies in der Reaktion auf xenobiotische Verbindungen und ihrer Toxizität zu einem wichtigen Teil auf Variationen der Aktivität und Spezifität, die impliziert sind im Metabolismus dieser Substrate durch die FMOs. Genetische Faktoren und Gewebespezifität in der Expression der FMOs sind wichtige Faktoren dieser Variationen.

[0015] Bezüglich der genetischen Faktoren ist zum Beispiel beschrieben worden, dass die Trimethylaminurie, eine Pathologie, die bei 1 % der weißen Briten vorliegt, und die sich manifestiert durch einen starken Geruch nach verdorbenem Fisch in der ausgeatmeten Luft, dem Schweiß oder dem Urin, auf einer Defizienz genetischen Ursprungs der Funktion eines hepatischen FMO beruht.

[0016] Aus vorstehend genannten Gründen besteht daher heute ein wichtiger Bedarf zum Identifizieren neuer Isoformen von FMO als auch der genetischen Polymorphismen, die eventuell damit verbunden sind, die Spezifitäten betreffend ihrer Substrate und/oder ihres Gewebeexpressionsprofils zeigen, die impliziert sein könnten im Metabolismus von Xenobiotika, als auch dem Metabolismus von Medikamenten oder exogenen Substanzen, die in der Umwelt vorliegen, wie z.B. die Pestizide, oder außerdem die beteiligt sein könnten an einer physiologischen Funktion. Dies ist genau der Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

[0017] Mehrere Gene der Familie der humanen FMOs sind lokalisiert worden in der Region 1g23-25 des Chromosoms 1 durch in situ-Hybridisierung des Chromosoms in der Metaphase.

[0018] Wenn eine solche Kandidatenregion definiert worden ist, ist es erforderlich Zugriff auf das Fragment des Genoms zu haben, das das Intervall abdeckt wo sich das(die) gesuchte(n) Gen(e) befinden. Dieser Schritt erfolgt durch die Etablierung einer physischen Karte, nämlich die Gewinnung der Region durch mehrere klon-

nierte und geordnete Fragmente. Heute sind dank der Daten integrierten CEPH/G  n  thon-Karte des humanen Genoms ungefähr 80 % des Genoms durch YAC-Klone abgedeckt, subkloniert in BACS, wobei die Lokalisierung auf den Chromosomen durch den Zwischenraum von polymorphen und geordneten genetischen Markern erfolgt (Chumakov et al., 1995). Diese physiko-genetische Karte erlaubt einen beachtlichen Zeitgewinn, insbesondere durch die Verwendung von umfangreicher Sequenzierung der interessierenden Regionen.

[0019] So ist gemäß der vorliegenden Erfindung nach Lokalisierung des BAC 123H04M auf dem genetischen Locus 1q24-25, der zuvor angegeben wurde, etabliert worden, dass die Insertion, die es trägt, die Abschnitte 3' von hFMO3 und 5' von hFMO1 sowie die vollständige Sequenz von hFMO2, und die eines anderen neuen Genmitglieds der FMO-Familie, dem hFMOx, enthält.

[0020] Darüber hinaus kann man dank der Verwendung der Banken mit den 5'-Markierungen die Expression von Kandidatengenen, wie zuvor identifiziert, verifizieren: Die Identifizierung einer Markierung, die an eine der Kandidatensequenzen hybridisiert, zeigt, nachdem diese aus einer cDNA-Bank stammt ist, das Vorliegen von mRNA und folglich einer Expression der fraglichen Sequenzen in den betrachteten Geweben.

[0021] Die vorliegende Erfindung beschreibt insbesondere ein isoliertes Polynukleotid dessen Sequenz SEQ ID Nr. 1 teilweise in [Fig. 2](#) dargestellt ist und das codiert für ein Polypeptid mit der Sequenz SEQ ID Nr. 3, die in [Fig. 1](#) dargestellt ist.

[0022] Die vorliegende Erfindung beschreibt auch ein isoliertes Polynukleotid dessen Sequenz SEQ ID Nr. 4 teilweise in [Fig. 10](#) dargestellt ist und das codiert für ein Polypeptid mit der Sequenz SEQ ID Nr. 6.

[0023] Diese beiden Nukleotidsequenzen sind diejenigen von zwei Genen, die für neue Enzyme der Familie der humanen Flavin-Monooxygenasen (FMO), hFMO2 bzw. hFMOx, codieren. Dieses ist festgestellt worden durch Vergleich der identifizierten Sequenzen mit bereits bekannten Sequenzen von FMO: sehr starke strukturelle Homologien zwischen den beiden untersuchten Sequenzen und denen von FMOs, sehr starke Homologien zwischen der ersten Sequenz und den bekannten von FMO2, insbesondere die vom Makaken (FMO2 des Makaken: GeneBank Sequenz U59453), gleichwie eine nicht ausreichende Homologie der zweiten Sequenz mit jeder der bereits für den Menschen veröffentlichten haben eine Schlussfolgerung erlaubt.

[0024] Die bereits bekannte Exon-Struktur der Gene der FMO-Familie ist vollständig konserviert in der hFMO2-Nukleotidsequenz gemäß der Erfindung. Die Sequenzen von jedem der 9 Exons des Polynukleotids gemäß der Erfindung ([Fig. 3](#)) zeigen Homologiegrade, von 95 % bis 98 % in DNA mit der entsprechenden mRNA-Sequenz des Makaken-FMO2 ([Fig. 4](#)). Die Unterschiede zwischen den beiden Nukleotidsequenzen, gleichwie ihre Bedeutung gegenüber der Peptidsequenz, sind in [Fig. 5](#) angegeben. Die Polynukleotidsequenz SEQ ID Nr. 1 gemäß der Erfindung codiert für ein Polypeptid mit der Sequenz SEQ ID Nr. 3 mit 535 Aminosäuren ([Fig. 1](#)); die Sequenz SEQ ID Nr. 2 der vorhergesagten mRNA, gleichwie die Polypeptidsequenz des humanen Proteins, sind zu 97 % homolog mit denen des FMO2 des Makaken ([Fig. 6](#) und [Fig. 7](#)), was es erlaubte das Polypeptid gemäß der Erfindung als das humane FMO2 zu identifizieren. Das Polypeptid mit der Sequenz SEQ ID Nr. 3, das in [Fig. 3](#) dargestellt ist, stellt gleichfalls einen hohen Homologiegrad mit anderen Flavinmonooxygenasen 2 der Säuger dar; seine Homologiegrade mit anderen Proteinen der Familie der Flavinmonooxygenasen sind weniger stark.

[0025] Wie zuvor angeführt, hat das Fehlen einer ausreichenden Homologie zwischen den Sequenzen, die hFMOx entsprechen – genomische Sensequenz (SEQ ID Nr. 4), mRNA-Sequenz (SEQ ID Nr. 5) und Peptidasequenz (SEQ ID Nr. 6) – und den Sequenzen der bekannten FMOs es erlaubt zu schlussfolgern, dass es sich um eine neue Isoform von FMO handelt.

[0026] Die vorliegende Erfindung beschreibt folglich die DNA- oder RNA-Sequenzen, wobei die DNA genomische, komplementäre oder synthetische DNA sein kann, von FMOs, insbesondere von hFMO2 und hFMOx, als auch entsprechender Proteine.

[0027] Die vorliegende Erfindung beschreibt außerdem Klonierungsvektoren und/oder Expressionsvektoren, die die Nukleotidsequenzen enthalten, durch diese Vektoren transformierte Zellen oder Tiere, die die Zellen enthalten, als auch Verfahren zur Herstellung der Polypeptide in der Form rekombinanter Polypeptide.

[0028] Die Erfindung beschreibt auch Selektionsverfahren für eine Verbindungen, die in der Lage zum Modulieren der FMO-Aktivität ist.

[0029] Die Erfindung beschreibt auch Diagnoseverfahren einer Prädisposition für Störungen, die auf mit FMO assoziiert sind, als auch pharmazeutische Zusammensetzungen, die zur Behandlung und/oder Verhinderung solcher Störungen vorgesehen sind.

[0030] Ein erstes Beispiel solcher Störungen könnte das Weitwinkelprimärglaukom (GPAO). Allerdings haben Sunden et al. (1996), wie auch die Erfinder (Belmunden et al., 1996), einen Zusammenhang zwischen der Chromosomenregion GLC1A, die unter anderen Gensequenzen diejenigen trägt, die von der Familie der FMOs bekannt sind, in 1q23-25, und dem plötzlichen Auftreten von juvenilem GPAO (GPAO-J) identifiziert. Andererseits ist eine mögliche Rolle der Monooxygenasen in der Ethologie des Glaukoms vorher nahegelegt worden (Schwartzman et al. 1987). Tatsächlich trugen die Metaboliten der Oxidationsreaktionen unter Inhibition der Aktivität von Na⁺-, K⁺-ATPase in der Hornhaut zur Steuerung der Transparenz der Hornhaut und der humoralen Augensekretion bei; folglich sind eine Opazität der Hornhaut und eine Augenüberdruck die beiden Hauptkriterien der Glaukomdiagnose.

[0031] So ist eine heterozygote Stelle, die eine Segregation in genotypischem Zusammenhang in einer Familie zeigt, die auf Grund ihrer zahlreichen von GPAO-J betroffenen Mitglieder untersucht worden ist, in dem Exon 8 des Polypeptids hFMO2 gemäß der Erfindung durch die Erfinder identifiziert worden.

[0032] Unter Verfolgung der Untersuchung der Polymorphismen, die in den geeignet ausgewählten Populationen vorliegen, und gelegen sind in den Sequenzen, die denjenigen entsprechen, die von der Insertion von BAC 123H04M getragen werden, oder allgemeiner durch die FMO-Sequenzen, kann man insbesondere die Mutationen identifizieren, die assoziiert sind mit Pathologien oder Störungen, die auf einer FMO-Veränderung beruhen.

[0033] Die verschiedenen Isoformen der FMOs scheinen sich weniger durch die Gewebespezifität ihrer Expression als durch ihre Substrate, von welchen sie die Transformation katalysieren, zu unterscheiden. Wie zuvor angegeben, ist die Expression der FMOs in der Leber, den Lungen, den Nieren oder dem Gehirn nachgewiesen worden.

[0034] Die pathogene Wirkung eines funktionellen Mangels einer FMO könnte aus einer verringerten Kapazität der Gewebe resultieren, wo sie sich ausdrückt oxidativer Belastung zu widerstehen.

[0035] Allgemeiner ausgedrückt, könnten die FMOs durch ihre Rolle im oxidativen Metabolismus und ihrer Enttoxifizierungsfunktion beteiligt sein an der gesamten degenerativen oder toxischen Pathologie, erwiesenermaßen oder noch zu beweisen, insbesondere denjenigen, wo ein programmierter Zelltod nachgewiesen werden kann und den degenerativen Erkrankungen des zentralen Nervensystems.

[0036] Allgemein ausgedrückt, sind die Pathologien, die mit der Funktion von FMOs assoziiert sind, zusammengefasst unter dem Ausdruck "mit FMO assoziierte Störungen".

[0037] Unter den mit FMO assoziierten Störungen kann man zum Beispiel, ohne sich darauf zu begrenzen, die Folgenden nennen:

- Oxidation von Medikamenten, Substrate von FMO, zu weniger aktiven Derivaten, womit eine Verschlechterung der Wirksamkeit des Medikaments in Verbindung steht;
- Nicht-Metabolisierung von Medikamenten, die in der Form von Metaboliten aktiv sind, unter Verlust der Wirksamkeit des Medikaments;
- Nicht-Metabolisierung von toxischen und/oder kanzerogenen Xenobiotika von exogenen Substanzen, die natürlich in der Nahrung vorliegen, wie etwa pflanzliche Alkaloide, oder toxischen Substanzen, die in der Umwelt vorkommen, wie etwa die Pestizide oder Herbizide;
- Metabolisierung von Medikamenten zu Zwischenprodukten, die reaktiver sein könnten, mit der Folge einer Überdosierung mit einer möglichen Nebenwirkung;
- Metabolisierung von Xenobiotika, von Medikamenten oder anderen exogenen Substanzen, zu Zwischenprodukten, die potentiell toxisch sein könnten; und oder
- Veränderung der physiologischen Funktion, an welcher FMO beteiligt ist; im Besonderen die Veränderung der Funktion von FMO, die beteiligt sein könnte in der Glaukom-Symptologie.

[0038] Unter „FMO“ wird man die Bezeichnung eines beliebigen der bekannten humanen FMOs, FMO1, FMO3, FMO4 und FMO5, oder neu in der Patentanmeldung beschriebenen, nämlich FMO2 oder FMOx, verstehen.

[0039] Bestimmte dieser Störungen können einen multigenen Ursprung haben, jedoch vor allem tragen die Modifikationen eines oder mehrerer FMOs zum Fortbestehen einer Störung oder deren Verschlimmerung bei.

Die Nukleotidsequenzen

[0040] Die vorliegende Erfindung betrifft vor allem eine isolierte Nukleotidsequenz, die dadurch gekennzeichnet ist, dass sie für die humane Variante des Proteins FMO2 der Sequenz SEQ ID Nr. 3 codiert, die einen Lysinrest anstelle eines Glutaminsäurerests in Position 402 der Sequenz SEQ ID Nr. 3 aufweist.

[0041] Die vorliegende Erfindung betrifft gleichermaßen eine isolierte Nukleotidsequenz gemäß der Erfindung, dadurch gekennzeichnet, dass sie für die Variante des humanen Proteins FMO2 der Sequenz SEQ ID Nr. 3 codiert, die einen Lysinrest anstelle eines Glutaminsäurerests in Position 402 der Sequenz SEQ ID Nr. 3 aufweist und dass sie eine Sequenz umfasst, ausgewählt aus:

- a) der Nukleotidsequenz von dem Nukleotid in Position 2001 bis zu dem Nukleotid in Position 2056 der Nukleotidsequenz SEQ ID Nr. 1,
- b) der Nukleotidsequenz von dem Nukleotid in Position 2405 bis zu dem Nukleotid in Position 2542 der Nukleotidsequenz SEQ ID Nr. 1,
- c) der Nukleotidsequenz von dem Nukleotid in Position 10026 bis zu dem Nukleotid in Position 10214 der Nukleotidsequenz SEQ ID Nr. 1,
- d) der Nukleotidsequenz von dem Nukleotid in Position 13341 bis zu dem Nukleotid in Position 13503 der Nukleotidsequenz SEQ ID Nr. 1,
- e) der Nukleotidsequenz von dem Nukleotid in Position 16036 bis zu dem Nukleotid in Position 16178 der Nukleotidsequenz SEQ ID Nr. 1,
- f) der Nukleotidsequenz von dem Nukleotid in Position 20558 bis zu dem Nukleotid in Position 20757 der Nukleotidsequenz SEQ ID Nr. 1,
- g) der Nukleotidsequenz von dem Nukleotid in Position 21972 bis zu dem Nukleotid in Position 22327 der Nukleotidsequenz SEQ ID Nr. 1,
- h) der Nukleotidsequenz von dem Nukleotid in Position 24411 bis zu dem Nukleotid in Position 24483 der Nukleotidsequenz SEQ ID Nr. 1, in welcher das Nukleotid in Position 24431 der SEQ ID Nr. 1 ein Adenosin anstelle eines Guanins ist,
- i) der Nukleotidsequenz von dem Nukleotid in Position 25487 bis zu dem Nukleotid in Position 25899 der Nukleotidsequenz SEQ ID Nr. 1,
- j) der Nukleotidsequenz SEQ ID Nr. 1, in welcher das Nukleotid in Position 24431 ein Adenosin anstelle eines Guanins ist, und
- k) der Nukleotidsequenz SEQ ID Nr. 2 in welcher das Nukleotid in Position 1266 ein Adenosin anstelle eines Guanins ist.

[0042] Die Erfindung umfasst darüber hinaus eine isolierte Nukleotidsequenz, die dadurch gekennzeichnet ist, dass sie ausgewählt ist aus den Sequenzen, die für ein Polypeptid codieren, umfassend das Polypeptid der Sequenz SEQ ID Nr. 3, das einen Lysinrest anstelle eines Glutaminsäurerests in Position 402 aufweist, oder komplementär ist zu einer Sequenz gemäß der vorliegenden Erfindung.

[0043] Es ist festzuhalten, dass die vorliegende Erfindung nicht die genomischen Nukleotidsequenzen in ihrer natürlichen Chromosomenumgebung betrifft, d.h. im natürlichen Zustand, es handelt sich um Sequenzen, die isoliert worden sind, d.h., dass sie direkt oder indirekt entnommen worden sind, zum Beispiel durch Kopieren (cDNA), wobei ihre Umgebung zumindest teilweise modifiziert worden ist.

[0044] So kann es sich ebenso gut um cDNA handeln als auch um genomische DNA, die teilweise modifiziert ist oder von Sequenzen getragen wird, die mindestens teilweise verschieden sind von den Sequenzen, die sie natürlich tragen.

[0045] Diese Sequenzen können ebenfalls als „nicht-natürlich“ bezeichnet werden.

[0046] Unter „Nukleotidsequenz“ versteht man ein Fragment einer isolierten natürlichen oder synthetischen DNA und/oder RNA, die eine präzise Aneinanderreihung von Nukleotiden beschreibt, modifiziert oder nicht, womit es möglich ist ein Fragment, ein Segment oder eine Region einer Nukleinsäure zu definieren.

[0047] Unter „Allelen“ versteht man die Bezeichnung der natürlichen mutierten Sequenzen, entsprechend den Polymorphismen, die im Menschen vorliegen können, und insbesondere diejenigen, die zur Entwicklung von Störungen, die mit FMO assoziiert sind, führen können.

[0048] Unter „Proteinvariante“ versteht man die Bezeichnung der Gesamtheit der mutierten Proteine, die im Menschen vorliegen können, die insbesondere Verkürzungen, Substitutionen, Deletionen und/oder Additionen von Aminosäureresten entsprechen, als auch künstliche Varianten, die gleichermaßen „Proteinvarianten“ genannt werden. Im vorliegenden Fall sind die Varianten zum Teil mit dem Auftreten von Störungen assoziiert, die mit FMO assoziiert sind.

[0049] Gemäß der Erfindung können die Fragmente der Nukleotidsequenzen insbesondere für Domänen des Proteins codieren oder auch als Sonde oder Primer in Verfahren zum Nachweis oder zur Identifizierung oder Amplifizierung verwendet werden. Diese Fragmente haben eine Länge von mindestens 10 Basen und man bevorzugt Fragmente mit 20 Basen, bevorzugt 30 Basen.

[0050] Gemäß der Erfindung ist die Homologie statistisch einzigartig, sie zeigt, dass die Sequenzen minimal 80 % und vorzugsweise 90 % gemeinsame Nukleotide aufweisen.

[0051] Die [Fig. 1](#) zeigt die Sequenz SEQ ID Nr. 3, die [Fig. 2](#) zeigt teilweise die Sequenz SEQ ID Nr. 1 von FMO2, die [Fig. 10](#) zeigt teilweise die Sequenz SEQ ID Nr. 4 von FMOx, so wie sie sequenziert worden sind im Genom eines Individuums, das keine erkennbaren FMO-Störungen zeigt.

[0052] Die Struktur des Gens von hFMO2 ist in der [Fig. 3](#) identifiziert.

[0053] Die Sequenz SEQ ID Nr. 4 von FMOx ist teilweise in [Fig. 10](#) dargestellt.

[0054] Die Erfindung beschreibt ebenfalls Fragmente dieser Sequenzen, im Speziellen Sequenzen, die für Polypeptide codieren, die das Gesamte oder einen Teil der Aktivität des FMO-Proteins beibehalten haben.

[0055] Bestimmte dieser Sequenzen können identifiziert werden indem man sich insbesondere [Fig. 3](#) auf bezieht, die die Organisation von hFMO2 schematisch darstellt.

[0056] Diese partiellen Sequenzen können verwendet werden für zahlreiche Anwendungen, wie nachfolgend hier beschrieben werden wird, insbesondere um Proteinkonstruktionen des FMO-Typs oder verschiedener FMO-Typen auszuführen, jedoch auch zum Realisieren von zum Beispiel FMO-ähnlicher Proteine.

[0057] Wenn die beschriebenen Proteinsequenzen im Allgemeinen die normalen Sequenzen sind, betrifft die Erfindung somit eine mutierte Sequenz, die eine Punktmutation aufweist.

[0058] Die vorliegende Erfindung betrifft somit eine mutierte Nukleotidsequenz, in welcher die Punktmutation nicht still ist, d.h., dass sie zu einer Modifikation der durch die normale Sequenz codierten Aminosäure führt. Die Erfindung beschreibt bestimmte Mutationen, die vorliegen können hinsichtlich der Aminosäuren, die die FMO-Proteine oder die entsprechenden Fragmente davon bilden, insbesondere in den Regionen, die katalytischen Stellen entsprechen, an den Regulationsstellen oder an den Stellen zur Bindung von Cofaktoren; die Mutationen können sich auch auf den am Transport und an der Adressierung beteiligten Sequenzen befinden; sie können auch im Besonderen die Cysteine supprimieren oder, im Gegensatz, sie sichtbar machen, jedoch ebenfalls den Charakter des Proteins ändern, sei es bezogen auf die Ladung, sei es bezogen auf die Hydrophobizität.

[0059] Diese Mutationen können ebenfalls auftreten in den Promotor- und/oder Regulationssequenzen humaner FMO-Gene, welche Wirkungen auf die Expression des Proteins haben können, insbesondere auf seinen Expressionsgrad.

[0060] Unter den Nukleotidfragmenten, die interessant sein können, insbesondere für die Diagnose, müssen ebenfalls genomische Intronsequenzen des FMO-Gens genannt werden, zum Beispiel die Verbindungssequenzen zwischen Introns und Exons.

[0061] Die Erfindung umfasst so die Nukleotidsequenzen gemäß der Erfindung, die dadurch gekennzeichnet sind, dass sie mindestens die Mutation G.1263mac.A umfasst, diejenige, die hier nachfolgend in den Beispielen definiert wird.

[0062] Die Erfindung umfasst ebenfalls die Nukleotidsequenzen, wie Nukleotidprimer, die dadurch gekennzeichnet sind, dass die Sequenzen ausgewählt sind aus den Sequenzen SEQ ID Nr. 7, SEQ ID Nr. 8, SEQ ID Nr. 9 und SEQ ID Nr. 10.

[0063] Die Erfindung betrifft außerdem die Nukleotidsequenzen als spezifische Sonde, dadurch gekennzeichnet, dass die Sequenzen ausgewählt sind aus den Sequenzen SEQ ID Nr. 11, SEQ ID Nr. 12, SEQ ID Nr. 13 und SEQ ID Nr. 14.

[0064] Die durch die Nukleotidsequenzen gemäß der Erfindung codierten Polypeptide, insbesondere das Polypeptid mit der Sequenz SEQ ID Nr. 3, das einen Lysinrest anstelle eines Glutaminsäurerests in Position 402 aufweist, sind selbstverständlich Teil der Erfindung.

[0065] In der vorliegenden Beschreibung sind die Ausdrücke Protein, Polypeptid oder Peptid untereinander austauschbar.

[0066] Die vorliegende Erfindung benennt ebenfalls die Nukleotidsequenzen, die nicht-natürliche Nukleotide aufweisen können, insbesondere Schwefel-Nukleotide oder mit der α - oder β -Struktur.

[0067] Es wird in der vorliegenden Erfindung gesagt, dass die Sequenzen selbstverständlich die DNA- als auch RNA-Sequenzen betreffen, sowie Sequenzen, die mit ihnen hybridisieren, als auch die entsprechenden doppelsträngigen DNAs.

[0068] Unter den interessanten Nukleinsäurefragmenten sind im Speziellen die antisense-Oligonukleotide zu nennen, d.h. deren Struktur durch Hybridisierung mit der Zielsequenz für eine Inhibierung der Expression des entsprechenden Produkts sorgt. Ebenfalls müssen die sense-Oligonukleotide genannt werden, die durch Wechselwirkung mit Proteinen an der Regulation der Expression des entsprechenden Produkts beteiligt sind, entweder eine Inhibierung oder eine Aktivierung dieser Expression induzieren.

[0069] Wie es nachfolgend hier beschrieben wird, kann es für bestimmte Anwendungen erforderlich sein gemischte Konstrukte, Protein/DNA/chemische Verbindung, insbesondere die Verwendung von z.B. Interkalationsmitteln, vorzusehen.

[0070] Die Proteine, Polypeptide oder Peptide, die den zuvor genannten Sequenzen entsprechen, sind in der nicht-natürlichen Form, d.h., dass sie nicht in ihrer natürlichen Umgebung vorliegen, sie jedoch erhalten werden können durch Reinigung, ausgehend von natürlichen Quellen, oder erhalten werden können durch genetische Rekombination, wie diejenige, die hier nachfolgend beschrieben wird.

[0071] Die Erfindung zitiert ebenfalls die gleichen Polypeptide oder Proteine, die erhalten werden durch chemische Synthese und nicht-natürliche Aminosäuren aufweisen können.

[0072] Die vorliegende Erfindung zitiert auch rekombinante Proteine, die ebenfalls gut erhalten werden in glykosilierter Form als auch nicht-glykosilierter Form und die natürliche Tertiärstruktur aufweisen können oder nicht.

Die Vektoren und die Zellen

[0073] Die vorliegende Erfindung betrifft ebenfalls Klonierungs- und/oder Expressionsvektoren, die eine Nukleotidsequenz gemäß der Erfindung aufweisen.

[0074] Diese Klonierungs- und/oder Expressionsvektoren könnten Elemente aufweisen, die die Expression der Sequenz in einer Wirtszelle sicherstellen, insbesondere Promotorsequenzen und Regulationssequenzen, die in der Zelle wirkungsvoll sind.

[0075] Der fragliche Vektor könnte autonom replizieren oder auch vorgesehen sein, um die Integration der Sequenz in Chromosomen der Wirtszelle sicherzustellen.

[0076] Im Falle von autonomen Replikationssystemen, in Abhängigkeit von der Wirtszelle, prokaryontisch oder eukaryontisch, wird man vorzugsweise Systeme des Plasmidtyps oder des viralen Typs verwenden, wobei die Virusvektoren insbesondere Adenoviren (Perricaud et al., 1992), Retroviren, Pockenviren oder Herpesviren (Epstein et al., 1992) sein können. Der Fachman kennt die für jeden dieser Viren verwendbaren Techniken.

[0077] Ebenso ist es bekannt, als viralen Vektor defekte Viren zu verwenden, deren Kultivierung in komplementierenden Zellen realisiert wird, was die eventuellen Risiken einer Proliferation eines infektiösen viralen Vektors vermeidet.

[0078] Wenn die Integration der Sequenz in die Chromosomen der Wirtszelle gewünscht sein sollte, wäre es notwendig auf beiden Seiten der zu integrierenden Nukleotidsequenz eine oder mehrere Nukleotidsequenzen, die von der Wirtszelle stammen, vorzusehen, um die Rekombination zu gewährleisten. Es handelt sich hierbei ebenfalls um Verfahren, die weitestgehend im Stand der Technik beschrieben sind. Man könnte zum Beispiel Systeme des Plasmid- oder viralen Typs verwenden; solche Viren können zum Beispiel die Retroviren (Temin 1986) oder die AAV, Adenovirus-assoziierte Viren (Carter 1993), sein.

[0079] Die Erfindung betrifft ebenfalls prokaryontische oder eukaryontische Zellen, die transformiert sind durch einen Vektor gemäß der Erfindung und dies, um die Expression eines natürlichen oder varianten FMO-Proteins oder auch beispielsweise einer seiner Domänen sicherzustellen.

[0080] Die Tiere, die dadurch gekennzeichnet sind, dass sie eine transformierte Zelle gemäß der Erfindung enthalten, bilden ebenfalls einen Teil der Erfindung.

[0081] Die Erfindung umfasst weiterhin ein Verfahren zur Herstellung eines Polypeptids gemäß der Erfindung, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Zelle gemäß der Erfindung kultiviert und dass man das erzeugte Protein gewinnt.

[0082] Wie es zuvor angegeben wurde, betrifft die vorliegende Erfindung außerdem die Polypeptide, die erhalten werden durch Kultivieren von derart transformierten Zellen und die Gewinnung des exprimierten Polypeptids, wobei die Gewinnung auf intrazelluläre Art als auch extrazelluläre Art im Kulturmilieu erfolgen kann, wenn der Vektor so entwickelt ist, dass er die Ausscheidung des Polypeptids auf einem Umweg, z.B. über eine „Leader-Sequenz, sicherstellt, wobei das Protein exprimiert wird in der Form eines Prä-Proteins oder Prä-Pro-Proteins. Die Konstrukte, die die Sezernierung von Polypeptiden erlauben, sind bekannt, sowohl für prokaryontische als auch eukaryontische Systeme. Bestimmte der FMO-Polypeptide können ihr eigenes Sezernierungs- oder Membraninsertionssystem aufweisen.

[0083] Unter den für die Herstellung dieser Polypeptide verwendbaren Zellen sind selbstverständlich die Bakterienzellen (Olins und Lee, 1993), als auch die Hefezellen (Buckholz, 1993), als auch die tierischen Zellen, insbesondere die Säugerzellkulturen (Edwards und Aruffo, 1993), aber ebenso die Insektenzellen, in welchen man Verfahren verwenden kann, die zum Beispiel Baculovirus einsetzen (Luckow, 1993), zu nennen.

[0084] Die so erhaltenen Zellen können die Herstellung natürlicher oder varianter FMO-Polypeptide erlauben, jedoch auch von Fragmenten dieser Polypeptide, insbesondere von Polypeptiden, die verschiedenen fraglichen Domänen entsprechen können.

[0085] Die Erfindung betrifft vorzugsweise ebenfalls die mono- oder polyklonalen Antikörper, die gegen die Polypeptide gemäß der Erfindung gerichtet sind, dadurch gekennzeichnet, dass sie erhalten wurden durch Immunreaktion eines humanen oder tierischen Organismus mit einem immunogenen Mittel, bestehend aus einem Polypeptid gemäß der Erfindung, insbesondere einem rekombinanten oder synthetischen Polypeptid gemäß der Erfindung.

[0086] Die Erfindung betrifft ebenfalls die Antikörper gemäß der Erfindung, dadurch gekennzeichnet, dass es sich um markierte Antikörper handelt, insbesondere zur Bilddarstellung.

[0087] Diese markierten monoklonalen oder polyklonalen Antikörper und welche insbesondere dem Gesamten oder einem Teil der mutierten Proteine entsprechen, können zum Beispiel verwendet werden als Bilddarstellungsmittel, in vivo oder ex vivo, auf biologischen Proben (Bilddarstellung mit Hilfe von Antikörpern, gekoppelt an ein nachweisbares Molekül, z.B. mit einer Bilddarstellung des PET-Abtast-Typs).

Die zellulären Modelle

[0088] Gemäß der vorliegenden Erfindung können die transformierten oder tierischen, nicht-humanen Zellen gemäß der Erfindung ebenfalls verwendet werden als Modell für die in vitro-Selektion von Produkten, die direkt oder indirekt an der Aktivität von mutiertem FMO2 beteiligt sind, zum Untersuchen der verschiedenen einbezogenen Wechselwirkungen. Sie können ebenfalls verwendet werden zur in vitro-Selektion von mit mutiertem FMO2 wechselwirkenden Produkten, als Agonist, insbesondere enzymatisches Aktivierungsmittel, oder Antagonist, insbesondere enzymatisches Inhibierungsmittel.

[0089] Eine andere potentielle typische Anwendung oder Charakterisierung dieser Gene ist folglich die Mög-

lichkeit zum Identifizieren von Verbindungen, insbesondere auf Proteinbasis, die mit diesen FMOs wechselwirken. Zum Beispiel kann es sich genauso gut um Inhibitoren als auch Aktivatoren, Substrate oder Cofaktoren, handeln. Ihre Identifizierung wird erlauben sie in Abhängigkeit von ihren Wechselwirkungen mit dem normalen Protein oder der Proteinvariante zu verwenden. Im Speziellen wird man versuchen können Mittel zu isolieren, die verschiedene Wirkungen auf normale und variante FMOs haben.

[0090] Es ist ebenso beschrieben, das man diese zellulären Modelle verwenden können wird zum Untersuchen des Metabolismus von Xenobiotika, Medikamenten oder anderen, mit einem normalen oder varianten FMO. Dies könnte angewendet werden bei der Identifizierung des toxischen Verhaltens bestimmter Verbindungen, bei der Auswahl und Entwicklung von Verbindungen mit erniedrigter Toxizität oder mit verstärkter Aktivität oder bei den modifizierten FMOs, die ein besseres Vermögen zum Metabolisieren der interessierenden Verbindungen aufweisen.

[0091] Dieser Typ eines zellulären Modells kann realisiert werden durch Anwendung von Gentechniken. Es handelt sich unter Beachtung des Zelltyps, den man zu verwenden beabsichtigt, darum das fragliche Gen in seiner normalen Form oder in seiner mutierten Form in einen Expressionsvektor zu klonieren, wobei es sich um einen autonomen Replikationsvektor oder einen Integrationsvektor handeln kann, wobei der Vektor alle Elemente aufweist, die die Expression des Gens in der fraglichen Zelle ermöglichen, oder diese alle Elemente aufweist, die die Expression der fraglichen Sequenz ermöglichen.

[0092] Man erhält so eukaryontische oder prokaryontische Zellen, die das oder die FMO-Protein(e), normale oder variant, exprimieren, die dann Modelle bilden können, die es erlauben auf einmal alle Wechselwirkungen verschiedener Produkte mit den FMO-Proteinen oder ihren Varianten zu testen, oder Verbindungen zu testen, insbesondere chemische Synthese-Produkte, die wechselwirken können mit dem Produkt des FMO-Gens, normal oder mutiert, und dies wenn man sie dem Kulturmedium der Zellen zugibt..

[0093] Es ist insbesondere anzumerken, dass die in Frage stehenden Produkte genauso gut Mittel mit Antagonisten- als auch Agonistenaktivität sein können.

[0094] Die Verwendung zellulärer Modelle in Hinblick auf das Testen von pharmazeutischen Verbindungen ist allgemein bekannt, sodass es wiederum nicht erforderlich ist diesen Modelltyp detailliert zu beschreiben. Man kann dennoch unter den verwendeten Techniken die „Phage Display“-Technik (Allen et al., 1995), und die Doppelhybrid-Verfahren (Luban und Goff., 1995) zitieren.

[0095] Diese Modelle können vom in vitro-Typ sein, zum Beispiel Kulturen von humanen Zellen, entweder in normaler Kultur oder möglicherweise in der Form eines isolierten Organs.

[0096] Die vorliegende Erfindung beschreibt ebenfalls Organismen, wie etwa die tierischen, im Besonderen Mäuse, die den Phänotyp exprimieren, der dem normalen oder varianten FMO humanen Ursprungs entspricht. Hier können wiederum diese Tiere verwendet werden als Tiermodelle zum Testen der Wirksamkeit bestimmter pharmazeutischer Produkte.

Diagnoseverfahren

[0097] Die vorliegende Erfindung betrifft Diagnoseverfahren einer Prädisposition für juveniles Glaukom bei einem Patienten, dadurch gekennzeichnet, dass ausgehend von einer biologischen Probe Patienten das Vorliegen der Mutation G24431A in mindestens einer Sequenz, die für FMO2 codiert, bestimmt durch die Analyse der gesamten oder eines Teils der Nukleinsäuresequenz, die dem Gen entspricht, wobei das Vorliegen mindestens einer solchen Mutation eine Prädisposition des Patienten für juveniles Glaukom anzeigt, die mit FMO2 assoziiert ist.

[0098] Es ist wichtig klarzustellen, dass die vorliegende Erfindung nur hFMO2 und hFMOx im Detail beschreibt, aber es ist hier angegeben, dass beschriebene Diagnoseverfahren und die für Therapie vorgesehenen Verbindungen, ebenfalls die früheren FMOs betreffen, wie etwa FMO1, FMO3, FMO4 und FMO5. Tatsächlich greifen die FMOs allgemein in den Metabolismus von Xenobiotika und die Störungen, die damit verbunden sind, ein, wie etwa zum Beispiel die vorstehend genannten Xenobiotika und die Störungen, die mit FMO assoziiert sind.

[0099] Die Mutation, die für die Erfindung untersucht wird, ist die Mutation G.1263mac.A (lokalisiert in [Fig. 6](#)).

[0100] Die analysierten Nukleinsäuresequenzen könnten genauso gut die genomische DNA, eine cDNA oder eine mRNA sein

[0101] Wie zuvor angegeben wurde, versteht man unter den Störungen, die mit FMO assoziiert sind, welche nachgewiesen werden können, im Spezielleren die Pathologien, die mit dem xenobiotischen Metabolismus, wie zuvor zitiert, assoziiert sind, oder assoziiert sind mit der biologischen Funktion von FMO, wobei es jedoch andere Störungen geben kann, die mit einer Anomalie der FMOs assoziiert sein können.

[0102] Die diagnostischen Werkzeuge, die auf der vorliegenden Erfindung basieren, werden, wenngleich sie eine positive und differenzierte Diagnose für einen isolierten Patienten erlauben können, vorzugsweise von Interesse sein für eine Präsymptom-Diagnose für ein gefährdetes Individuum, insbesondere mit familiärer Vorbelastung, und es ist ebenfalls möglich eine pränatale Diagnose vorzusehen.

[0103] Darüber hinaus kann der Nachweis einer spezifischen Mutation eine fortschreitende Diagnose erlauben, insbesondere betreffend die Stärke der Störung oder den möglichen Zeitpunkt ihres Auftretens.

[0104] Die Verfahren, die es erlauben die Mutation in einem Gen in Bezug auf ein natürliches Gen nachzuweisen, sind selbstverständlich sehr zahlreich. Man kann sie im Wesentlichen in zwei große Kategorien einteilen, wobei der erste Verfahrenstyp derjenige ist, worin das Vorliegen einer Mutation nachgewiesen wird durch Vergleich der mutierten Sequenz mit der entsprechenden nichtmutierten natürlichen Sequenz und der zweite Typ derjenige ist, in welchem das Vorliegen der Mutation indirekt nachgewiesen wird, zum Beispiel durch Nachweis von Fehlpaarungen, die auf das Vorliegen der Mutation zurückzuführen sind.

[0105] In den beiden Fällen bevorzugt man im Allgemeinen die Verfahren, in welchen die Gesamte oder ein Teil der FMO entsprechenden Sequenz amplifiziert wird vor dem Nachweis der Mutation, wobei diese Amplifikationsmethoden durch Verfahren realisiert werden können, die als PCR oder PCR-ähnlich bezeichnet werden. Unter PCR-ähnlich wird man die Bezeichnung aller Verfahren verstehen, die direkte oder indirekte Reproduktionen von Nukleinsäuresequenzen verwenden, als auch in welchen die Marker-Systeme amplifiziert worden sind, wobei die Techniken allgemein bekannt sind, wobei es sich im Allgemeinen um die Amplifikation von DNA durch eine Polymerase handelt; wenn die Ursprungs-Probe eine RNA ist, wird geeigneterweise vorab eine reverse Transkription durchgeführt. Es gibt derzeit sehr viele Verfahren, die diese Amplifikation erlauben, zum Beispiel die Verfahren, die als NASBA „Nucleic Acid Sequence Based Amplification“ (Compton 1991), TAS „Transcription Based Amplification System“ (Guatelli et al., 1990), LCR „Ligase Chain Reaction“ (Landgren et al., 1988), „Endo Run Amplification“ (ERA), „Cycling Probe Reaction“ (CPR) und SDA „Strand Displacement Amplification“ (Walker et al., 1992), bezeichnet werden, die dem Fachmann allgemein bekannt sind.

[0106] Tabelle 1 zeigt Primersequenzen, die anwendbar sind zum Amplifizieren der Sequenzen betreffend die Mutation G.1263mac.A.

[0107] Das Reagens, das verwendet wird zum Nachweisen und oder Identifizieren einer Mutation des FMO-Gens in einer biologischen Probe umfasst eine Sonde, die Einfangsonde oder Nachweissonde genannt wird, wobei mindestens eine dieser Sonden eine Sequenz gemäß der vorliegenden Erfindung umfasst, die zuvor beschrieben wurde.

Suche nach Punktmutationen

[0108] Allgemein können mehrere Nachweisverfahren angewendet oder gegebenenfalls angepasst werden nach der Amplifikation der interessierenden Sequenzen durch PCR. Als Beispiele kann man nennen:

- 1) Sequenzierung: Vergleich von Sequenzen mehrerer Individuen und/oder Identifizierung einer heterozygoten Stelle bei einem einzelnen Individuum.
- 2) „Single nucleotide primer extension“ (Syvanen et al., 1990). Beispiele von Primern, die verwendbar sind zum Nachweisen der Mutation G.1263mac.A. Durch das in Tabelle 2 dargestellte Verfahren.
- 3) RFLP „Restriction Fragment Length Polymorphism“. Ein Beispiel eines Restriktionsenzym, das verwendbar ist zum Nachweisen der G.1263mac.A-Mutation durch RFLP wird in Tabelle 3 gezeigt.
- 4) Suche nach „Single Strand Conformation Polymorphisms“ (SSCP).
- 5) Verfahren, die auf einer Abspaltung von falsch gepaarten Regionen basieren (enzymatische Abspaltung durch die S1-Nuklease, chemische Abspaltung durch verschiedene Verbindungen, wie etwa Piperidin oder Osmiumtetroxid, etc).
- 6) Nachweisen eines Heteroduplex durch Elektrophorese.
- 7) Verfahren, basierend auf der Anwendung der Hybridisierung von spezifischen Oligonukleotidsonden von

Allelen: (Allele Specific Oligonucleotide" (ASO) (Stoneking et al., 1991). Beispiele für Sonden, die verwendbar sind für den Nachweis der Mutation G.1263mac.A durch ASO sind in Tabelle 4 dargestellt.

8) OLA-Verfahren (dual color Oligonucleotide Ligation Assay" (Samiotaki et al., 1994).

9) ARMS-Verfahren "Amplification Refractory Mutation System" oder ASA-Verfahren "Allele Specific Amplification" oder PASA-Verfahren "PCR Amplification of Specific Allele" (Wu et al., 1989).

[0109] Diese Liste ist nicht vollständig und andere gut bekannte Verfahren können verwendet werden.

Suche nach Veränderungen, zum Beispiel vom Deletionstyp

[0110] Andere allgemein bekannte Verfahren, die auf Hybridisierungstechniken mit Hilfe genomischer Sonden, cDNA-Sonden, Oligonukleotid-Sonden oder Ribosonden basieren, können verwendet werden zur Untersuchung dieses Typs von Veränderungen.

[0111] So bilden ebenfalls einen Gegenstand der Erfindung die Diagnoseverfahren einer Prädisposition für juveniles Glaukom eines Patienten die mit mutiertem FMO2 gemäß der Erfindung assoziiert sind, dadurch gekennzeichnet, dass die Analyse durch Hybridisierung realisiert wird, wobei die Hybridisierung vorzugsweise mit Hilfe mindestens einer Allel-spezifischen Oligonukleotidsonde realisiert wird oder dadurch, dass das Vorliegen einer Mutation nachgewiesen wird durch Vergleich mit der entsprechenden nicht-mutierten natürlichen Sequenz, oder dadurch, dass die Analyse durch Sequenzieren oder durch elektrophoretische Migration erfolgt, und im Spezielleren durch SSCP oder DGGE, oder dadurch, dass die Analyse durch eine Methodik erfolgt, die darauf ausgerichtet ist eine Verkürzung des Proteins nachzuweisen.

[0112] Einen Teil der Erfindung bilden auch die Diagnoseverfahren einer Prädisposition für juveniles Glaukom, das auf mutiertem FMO2 gemäß der Erfindung beruht, bei einem Patienten dadurch gekennzeichnet, dass die gesamte oder ein Teil der Nukleotidsequenz des FMO-Gens zuvor unter Nachweis der mindestens einen Mutation amplifiziert wird, wobei die Amplifikation vorzugsweise durch PCR oder auf PCR-ähnliche Art realisiert wird, wobei die zum Durchführen der Amplifikation ausgewählten Primer vorzugsweise ausgewählt werden aus den Primern gemäß der Erfindung.

[0113] Die Reagenzien zum Nachweisen und/oder Identifizieren der Gen-Mutation des humanen FMO2-Gens in einer biologischen Probe, dadurch gekennzeichnet, dass sie eine Sonde umfassen, die Einfangsonde und/oder Nachweissonde genannt wird, wobei mindestens eine der Sonden eine Sequenz gemäß der Erfindung aufweist, oder ein Antikörper der Erfindung, bilden ebenfalls einen Teil der Erfindung.

Verfahren, die auf dem Nachweis des Genprodukts basieren.

[0114] Die Mutation des humanen FMO2-Gens ist verantwortlich für eine Modifikation des Genprodukts, wobei die Modifikation verwendbar ist für einen diagnostischen Ansatz. Tatsächlich können die antigenen Modifikationen die Entwicklung spezifischer Antikörper erlauben. Alle diese Modifikationen können verwendet werden als diagnostischer Ansatz, dank zahlreicher allgemein bekannter Verfahren, die auf der Verwendung der monoklonalen oder polyklonalen Antikörper basieren, die das normale Protein oder mutierte Varianten erkennen, zum Beispiel das RIA- oder ELISA-Verfahren.

[0115] Schließlich wird hier beschrieben, dass es ebenfalls möglich ist eine Prädisposition für die mit FMO assoziierten Störungen eines Patienten zu diagnostizieren, durch Messung der enzymatischen Aktivität des oder der FMO(s), ausgehend von biologischen Proben des Patienten. Die Messung dieser Aktivität(en) durch Vergleich mit einem internen oder externen Standard wird tatsächlich eine Prädisposition für eine der vorstehend zitierten Störungen anzeigen.

Therapeutische Zusammensetzungen

[0116] Die vorliegende Erfindung beschreibt ebenfalls therapeutische, heilende oder präventive Behandlungen von Störungen, die mit FMO assoziiert sind.

[0117] Man könnte die Verbindungen verwenden, die direkt oder indirekt an der FMO-Aktivität beteiligt sind, und die aus der Verwendung der vorstehend beschriebenen zellulären Modellen hervorgegangen sind.

[0118] Man könnte im Besonderen die Verbindungen verwenden, die mit den normalen oder varianten FMOs wechselwirken können, insbesondere als Agonist oder Antagonist.

[0119] Die vorliegende Erfindung beschreibt ebenfalls therapeutische Zusammensetzungen, die als aktives Mittel eine Verbindungen aufweisen, die in die FMO-Aktivität modulieren kann, wobei es sich um Zusammensetzungen mit pro-FMO-Aktivität, insbesondere solche, die zuvor beschrieben sind, oder um Zusammensetzungen mit anti-FMO-Aktivität handeln kann.

[0120] Allgemein versteht man unter einer Verbindungen mit „pro-FMO-Aktivität“ eine Verbindungen, die die Aktivität von FMO induzieren wird, im Gegensatz zu einer anti-FMO-Verbindungen, die die Tendenz zur Verringerung der FMO-Aktivität haben wird. Die tatsächliche Wirkung dieser Aktivitätstypen wird vom Typ des exprimierten Enzyms, normal oder pathogen, abhängen.

[0121] Bevorzugt könnte man therapeutische Zusammensetzungen verwenden, deren Aktivität verschieden gegenüber den normalen und varianten-FMO-Enzymen ist.

[0122] Es ist zunächst möglich eine Substitutionsbehandlung vorzusehen, d.h. therapeutische Zusammensetzungen, die dadurch gekennzeichnet sind, dass sie als aktives Mittel eine Verbindungen mit pro-FMO-Aktivität aufweisen; es könnte sich insbesondere vollständig oder zum Teil um Polypeptide handeln, wie sie vorstehend beschrieben worden sind, oder auch um einen Expressionsvektor derselben Polypeptide, oder auch um chemische oder biologische Verbindungen, die eine pro-FMO-Aktivität, eine FMO-ähnliche Aktivität aufweisen oder die Produktion von FMO induzieren.

[0123] Es ist ebenfalls möglich therapeutische Zusammensetzungen zu verwenden, in welchen das aktive Mittel eine anti-FMO-Wirkung haben wird, im Speziellen eine anti-FMO-Variante. In diesem Falle handelt es sich um eine supprimierende Behandlung. Es könnte sich zum Beispiel um Verbindungen handeln, die wechselwirken mit den Enzymen, insbesondere Proteinverbindungen, und im Besonderen anti-FMO-Antikörper, insbesondere wenn diese Antikörper die Proteinvarianten erkennen. Es könnte sich ebenfalls um chemische Produkte handeln, die eine anti-FMO-Aktivität aufweisen, insbesondere Antagonisten der FMO-Variante.

[0124] Unter den zahlreichen verwendbaren pharmazeutischen Zusammensetzungen, sind ganz besonders die anti-Sense-Sequenzen zu zitieren, die mit dem normalen oder mutierten FMO-Gen wechselwirken, als auch die Sense-Sequenzen die auf die Regulation der Expression dieser Gene wirken, wobei die Produkte ebenfalls wechselwirken können stromabwärts der durch die FMOs induzierten Expressionsprodukte,.

[0125] Ebenfalls zu nennen sind die monoklonalen Antikörper, die die FMOs inhibieren, insbesondere die mutierten FMOs, und/oder die entsprechenden Liganden und/oder die Produkte, die durch FMO-Aktivität induziert werden, inhibieren, die folglich pro- oder anti-Aktivitäten haben können.

[0126] Es ist ebenfalls möglich die Expression von Proteinen oder ihrer Fragmente in vivo vorzusehen, insbesondere über den Umweg der Gentherapie und unter Verwendung von den Vektoren, die vorausgehend beschrieben worden sind.

[0127] Im Rahmen der Gentherapie ist es ebenfalls möglich die Verwendung von zuvor beschriebenen „nackten“ Gensequenzen oder cDNAs vorzusehen, wobei diese Technik insbesondere entwickelt worden ist durch die Gesellschaft Vical, die gezeigt hat, dass es unter diesen Bedingungen möglich ist das Protein in bestimmten Geweben zu exprimieren, insbesondere ohne auf die Unterstützung eines viralen Vektors zurückgreifen zu müssen.

[0128] Heute ist es im Rahmen der Gentherapie ebenfalls möglich die Verwendung von ex vivo transformierten Zellen vorzusehen, welche anschließend wieder reimplantiert werden könnten, entweder so wie sie sind oder innerhalb der Systeme des organoiden Typs, so wie dies auch im Stand der Technik bekannt ist (Danos et al., 1993). Man kann ebenfalls die Verwendung von Mitteln vorsehen, die das Abzielen auf einen bestimmten zellulären Typ erleichtern, die Penetration in die Zellen oder den Transport in Richtung des Kerns.

[0129] So beschreibt die Erfindung ebenfalls eine therapeutische Zusammensetzung, dadurch gekennzeichnet, dass sie als aktives Mittel mindestens eine Verbindungen enthält, die in der Lage ist zum Modulieren der FMO-Aktivität, vorzugsweise der Aktivität von FMO2 und/oder FMOx.

[0130] Die Erfindung beschreibt auch eine therapeutische Zusammensetzung, dadurch gekennzeichnet, dass sie als aktives Mittel mindestens eine Verbindungen enthält, die in der Lage ist zum Wechselwirken mit FMO, vorzugsweise in der Lage ist zum Wechselwirken mit FMO2 und/oder FMOx, oder eine therapeutische Zusammensetzung, die dadurch gekennzeichnet ist, dass sie eine verschiedene Aktivität gegenüber norma-

lem FMO und pathologischem FMO zeigt.

[0131] Die vorliegende Erfindung umfasst eine therapeutische Zusammensetzung, die dadurch gekennzeichnet ist, dass sie als aktives Mittel mindestens einen Agonisten des mutierten humanen FMO2 aufweist, ausgewählt aus den folgenden Verbindungen:

- a) einem Protein oder einem Polypeptid gemäß der Erfindung;
- b) einem Expressionsvektor gemäß der Erfindung;
- c) einer Nukleotidsequenz gemäß der Erfindung, dadurch gekennzeichnet, dass die Sequenz eine Sense-Sequenz ist, die die Expression des mutierten FMO2 induziert.

[0132] Die Erfindung betrifft weiterhin eine therapeutische Zusammensetzung, dadurch gekennzeichnet, dass sie als aktives Mittel einen Antagonisten des mutierten humanen FMO2 umfasst, ausgewählt aus den folgenden Verbindungen:

- a) einem anti-FMO-Antikörper gemäß der Erfindung;
- b) einer Nukleotidsequenz gemäß der Erfindung, dadurch gekennzeichnet, dass die Sequenz eine Antisense-Sequenz ist, die die Expression des mutierten FMO2 inhibiert,
- c) einer Nukleotidsequenz gemäß der Erfindung, dadurch gekennzeichnet, dass die Sequenz eine Sense-Sequenz ist, die die Expression des mutierten FMO2 inhibiert.

[0133] Die Erfindung beschreibt auch eine therapeutische Zusammensetzung gemäß der Erfindung, dadurch gekennzeichnet, dass das aktive Mittel eine lösliche Sequenz ist, die mit FMO wechselwirkt.

[0134] Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung eines aktiven Mittels, das in der Lage ist zum Modulieren der Aktivität des mutierten humanen FMO2, zum Realisieren eines Medikaments, das zur Behandlung und/oder Verhinderung von juvenilem Glaukom vorgesehen ist, dadurch gekennzeichnet, dass das aktive Mittel ausgewählt ist aus den Agonisten- oder Antagonisten-Verbindungen der therapeutischen Zusammensetzungen der Erfindung.

[0135] Unter einem anderen Aspekt beschreibt die Erfindung auch einen Bioabbau- oder Biosyntheseprozess einer organischen oder anorganischen Verbindung, dadurch gekennzeichnet, dass er ein Polypeptid oder eine Zelle gemäß der Erfindung verwendet.

[0136] Die Polypeptide mit FMO-Aktivität könnten tatsächlich vorteilhafterweise verwendet werden zum Bioabbau, unter Befolgung von Oxidationsreaktionen, z.B. denjenigen, die von Ziegler (Ziegler et al., 1993) beschrieben sind, der FMO-Substratverbindungen, im Besonderen solcher Verbindungen, die in der vorliegenden Beschreibung genannt sind, oder verwendet werden zur Biosynthese einer interessierenden Verbindung ausgehend von FMO-Substratverbindungen, insbesondere zur Biosynthese eines Medikaments, eines Nahrungsergänzungsmittels, eines Pestizids oder Herbizids.

[0137] Die Verarbeitungsverfahren der Verbindung von Interesse, die dadurch gekennzeichnet sind, dass sie ein Polypeptid oder eine Zelle gemäß der Erfindung verwenden, sind hier zitiert. Die Polypeptide oder Zellen gemäß der Erfindung könnten allerdings vorteilhafterweise in vitro verwendet werden zum Bestimmen der potentiellen Metabolisierung der Verbindung von Interesse und zum Analysieren der möglicherweise erhaltenen Metaboliten, ihrer Toxizität und/oder ihrer Aktivität. Die erhaltenen Ergebnisse werden es erlauben die Verbindung zu bestätigen oder sie wieder zu formulieren, so, dass sie Substrat von FMO wird oder nicht, oder die gebildeten Metaboliten verschieden sind.

[0138] Schließlich beschreibt die vorliegende Erfindung die Verwendung des Polypeptids oder der Zelle gemäß der Erfindung zur Entgiftung einer xenobiotischen Verbindung, ein Substrat von FMO. Diese xenobiotischen Verbindungen können in der Umwelt vorliegen, wie etwa Pestizide oder Herbizide, natürlich vorliegen in den Pflanzen, wie bestimmte Alkaloide, oder können pharmazeutischen Verbindungen entsprechen.

[0139] Andere Charakteristika und Vorteile der vorliegenden Erfindung werden ersichtlich aus den nachfolgenden Beispielen, die unter Bezugnahme auf die nachfolgenden beiliegenden Figuren angegeben werden:

[0140] [Fig. 1](#): Polypeptidsequenz, entsprechend der Sequenz SEQ ID Nr. 3, vorausgesagt von hFMO2, humanes Homologes des FMO2 des Makaken.

[0141] [Fig. 2](#): Nukleotidsequenz, teilweise entsprechend der Sequenz SEQ ID Nr. 1 des Gens, das für hFMO2 codiert, humanes Homologes des FMO2 des Makaken.

- [0142]** In Hinblick auf die Homologien der mRNA, die bekannt sind von Genen der Familie der Flavin-Monooxygenasen, teilen diese Gene die gleiche Exon/intron-Struktur:
 Exon 1: nicht übersetzt, variabel in der Größe und der Sequenz,
 Exon 2: Beginn der codierenden Region, Codierung für die Aminosäuren 1–44,
 Exon 3: Aminosäuren 45–107,
 Exon 4: Aminosäuren 108–161,
 Exon 5: Aminosäuren 162–209,
 Exon 6: Aminosäuren 210–275,
 Exon 7: Aminosäuren 276–394,
 Exon 8: Aminosäuren 395–419,
 Exon 9: Aminosäuren 420–535, Ende der codierenden und nichttranslatierten 3'-Region.
- [0143]** Die Introns sind in der Größe und Komplexität variabel. Wir haben zunächst die Sequenz von drei Fragmenten von BAC 123H04M isoliert, die die gesamten Exons dieses Homologen enthielten.
 Fragment 1: enthält die Exons 1 und 2,
 Fragment 2: enthält das Exon 3,
 Fragment 3: enthält die Exons 4 bis 9.
- [0144]** Die Sequenzen von zwei Introns sind dann vervollständigt worden.
- [0145]** **Fig. 3:**
Fig. 3A: Beschreibung der Exon/Intron-Struktur des Gens, das für hFMO2 codiert, humanes Homologes von FMO2 des Makaken.
 Angegeben sind die Positionen der Anfänge und Enden der Exons auf den Nukleotidsequenzen SEQ ID Nr. 1 und Nr. 2.
Fig. 3b: Beschreibung der Exon/Intron-Struktur des Gens, das für hFMOx codiert. Angegeben sind die Positionen der Anfänge und Enden der Exons auf den Nukleotidsequenzen SEQ ID Nr. 4 und Nr. 5.
- [0146]** **Fig. 4:** Homologie zwischen dem FMO2-Gen des Makaken und seinem humanen Homologen, wie in **Fig. 2** angegeben. Die nichttranslatierte 5'-Region divergiert leicht von der Sequenz von Makak wie in **Fig. 2** angegeben.
- [0147]** **Fig. 5:** Zusammenstellung der varianten Positionen der Sequenz der mRNA von humanem FMO2, unter Bezugnahme auf die homologe Makaksequenz; Einfluss von Variationen auf die Proteinsequenz.
- [0148]** **Fig. 6:** Homologien zwischen den Sequenzen der mRNA des FMO2 aus Makak und seinem humanen Homologen.
- [0149]** Die Position der Mutation G.1263mac.A ist durch einen vertikalen Pfeil gekennzeichnet.
- [0150]** **Fig. 7:** Homologien zwischen den Peptidsequenzen des FMO2 aus Makak und seinem humanen Homologen.
- [0151]** **Fig. 8:** Analyse der Segregation des Polymorphismus G.1263 mac.A in der untersuchten Familie.
- [0152]** Die genomische DNA der Individuen 3, 4 und 7 bis 14 ist amplifiziert worden durch PCR, und die Sequenz der erhaltenen Fragmente analysiert worden zum Nachweisen von heterozygoten Stellen, die mit der Krankheit segregiert werden.
- [0153]** Die ausgefüllten Symbole zeigen die Individuen, die von juvenilem GPAO befallen sind. Die durchgestrichenen Symbole zeigen die nichtgenotypischen Individuen. Die Individuen 11 und 12 sind Zwillinge.
- [0154]** G/G = Homozygote für die Base in der Position homolog zur Position 1263 der mRNA des FMO2 aus Makak.
- [0155]** G/A = Heterozygote für die Base in der Position homolog zur Position 1263 der mRNA des FMO2 aus Makak.
- [0156]** **Fig. 9:** Chromosomenlokalisierung von BAC123H04M durch Fluoreszenzhybridisierung in situ.

[0157] (A) Ein spezifisches Signal wird auf den beiden Chromosomen 1 beobachtet. Auf der Fotografie (B) ist ein einziges der beiden Chromosomen 1 dargestellt. In (C) werden nur die R-Banden dieser Chromosomen beobachtet, wobei gezeigt wird, dass das Signal der Sonde 123H04M auf der Bande 1q23 lokalisiert ist.

[0158] [Fig. 10](#): Nukleotidsequenz, die teilweise der Sequenz SEQ ID Nr. 4 des Gens entspricht, codierend für die humane hFMOx-Isoform.

[0159] Dieses Gen zeigt einen Homologiegrad von 75 % für DNA und von 70 % für Aminosäuren mit den Messenger-RNAs der Flavon-Monooxygenasen auf BAC 123H04M. Es ist in dieser vorläufigen Figur in vier Fragmenten dargestellt:

Fragment 1: codiert für Exon 2 (erstes codierendes Exon),

Fragment 2: Exon 3,

Fragment 3: Exons 4 bis 8,

Fragment 4: Exon 9.

Beispiele

Isolierung von BAC 123H04M

[0160] Zum Identifizieren eines Gens, das für eine neue FMO codiert, hat man ein BAC („Bacterial Artificial Chromosome“) isoliert, das der Kandidatenregion entspricht, die zuvor auf dem Chromosom 1 lokalisiert worden ist. Eine Bank von BACs, die das vollständige humane Genom abdeckt, ist hergestellt worden, ausgehend von DNA einer humanen lymphoblastischen Linie, die von dem Individuum Nr. 8445 der CEPH-Familien stammt. Diese Linie ist verwendet worden als Quelle von DNA mit hohem Molekulargewicht. Die DNA ist partiell durch das Restriktionsenzym BamH1 verdaut worden, danach in die BamH1-Stelle des Plasmids pBelo-BacII kloniert worden. Die so erhaltenen Klone sind „gepoolt“ worden und gescreent worden, entsprechend einem dreidimensionalen Analyseverfahren, das beschrieben ist für das Screening von Banken von YACs („Yeast Artificial Chromosome“) (Chumakov et al., 1992). Die erhaltenen dreidimensionalen Pools sind durch PCR gescreent worden mit Hilfe von Primern, die den Marker D1S3423 (WI-10286) einrahmen. Diese STS („Sequence Tagged Site“) ist zuvor lokalisiert worden in der Kandidatenregion. Ein Klon von BAC 123H04M ist so isoliert worden.

[0161] Nach Verdau durch das Restriktionsenzym NotI, ist die Länge des Inserts, das von diesem BAC getragen wird, bestimmt worden auf einem 0,8 % Agarosegel nach Migration durch Elektrophorese im alternierenden Feld (CHEF) (4 Stunden bei 9 Volt/cm, mit einem Winkel von 100°, bei 11 °C in 0,5 × TAE-Puffer). Man hat so nachgewiesen, dass das BAC 123H04 ein Insert mit 180 kb trägt.

Chromosomenlokalisierung von BAC 123H04M durch in situ-Fluoreszenzhybridisierung (FISH)

[0162] Die Chromosomenlokalisierung des BAC in der Kandidatenregion 1q23-q25 ist bestätigt worden durch in situ-Fluoreszenzhybridisierung (FISH) auf Metaphase-Chromosomen gemäß dem von Cherif et al., 1990, beschriebenen Verfahren. Das BAC 123H04M ist genauer lokalisiert worden in der Bande 1q23 von Chromosom 1 ([Fig. 9](#)).

Sequenzierung des Inserts von BAC 123H04M

[0163] Zum Sequenzieren des Inserts von BAC 123H04M hat man drei verschiedene Banken von Subklonen hergestellt, ausgehend von beschallter DNA dieses BAC.

[0164] Nach Inkubation über Nacht sind die Zellen, die aus drei Liter Kulturmedium hervorgehen, durch alkalische Lyse entsprechend klassischer Techniken behandelt worden. Nach Zentrifugation des erhaltenen Produkts in einem Cäsiumchloridgradienten sind 52 µg DNA von BAC 123H04M gereinigt worden. 7 µg DNA sind unter drei verschiedenen Bedingungen beschallt worden, um Fragmente, von welchen sich die Größen gleichförmig von 1 bis 9 kb verteilen, zu erhalten. Die erhaltenen Fragmente sind in einem Volumen von 50 µl mit 2 Einheiten Vent-Polymerase für 20 Minuten bei 70 °C in Gegenwart der 4 Deoxytriphosphate (100 µM) behandelt worden. Die aus diesem Schritt resultierenden Fragmente mit glatten Enden, sind durch Gelelektrophorese mit 1 % Agarosegel mit niedrigem Schmelzpunkt getrennt worden (60 Volt während 3 Stunden). Die gemäß ihren Größen eingeteilten Gruppen sind ausgeschnitten worden und die erhaltenen Banden durch Agarase behandelt worden. Nach Extraktion mit Chloroform und Dialyse auf Microcon 100-Säulen, ist die DNA in Lösung eingestellt worden auf eine Konzentration von 100 ng/µl. Eine Ligation ist bewirkt worden, Inkubation für eine

Nacht, durch Vorlegen von 100 ng DNA-Fragment von BAC 123H04M und 20 ng DNA des durch enzymatischen Verdau linearisierten und durch alkalische Phosphatase behandelten Vektors.

[0165] Diese Reaktion ist realisiert worden in einem Endvolumen von 10 µl in Gegenwart von 40 Einheiten/µl T4-DNA-Ligase (Epizentrum). Die Ligationsprodukte haben dann dazu gedient durch Elektroporation entweder einen XL-Blue-Stamm (für die Plasmide mit mehreren Kopien) oder einen D10HB-Stamm (für die Subklone, die von BAC abstammen) zu transformieren. Die Klone, die lacZ⁻ waren und gegenüber dem Antibiotikum resistent waren sind einzeln auf Mikroplatten plattiert worden zur Aufbewahrung und Sequenzierung.

[0166] So erhielt man:

- 864 Subklone, die aus der Insertion von Fragmenten mit 2 bis 3 kb in die SmaI-Stelle des Plasmids puc18 hervorgehen;
- 1728 Subklone, die der Insertion von Fragmenten mit 1,5 bis 2 kb in die BamHI-Stelle (glatt gemacht) des Plasmids BluescriptSK entsprechen;
- 288 Subklone, die Fragmente mit 4 bis 7 kb aufweisen, die insertiert sind in die PmlI-Stelle eines modifizierten BAC-Vektors.

[0167] Die Insertionen dieser Subklone sind amplifiziert worden durch PCR von Bakterienkulturen, die eine Nacht unter Verwendung der Primer der Vektoren, die die Insertionen flankieren, inkubiert wurden. Die Sequenzen der Enden dieser Inserts (durchschnittlich 500 Basen an jeder Seite) sind bestimmt worden durch automatische Fluoreszenzsequenzierung auf dem Sequenzierer ABI 377, ausgestattet mit der Software ABI Prism DNA Sequencing Analysis (Version 2.1.2).

[0168] Die Fragmente der Sequenz, die von Sub-BACs stammen, sind zusammengesetzt worden durch die Software Gap4 von R. Staden (Bonfield et al., 1995). Diese Software erlaubt die Rekonstruktion einer vollständigen Sequenz ausgehend von Sequenzfragmenten. Die aus der Anordnung verschiedener Fragmente deduzierte Sequenz ist die Konsenssequenz.

[0169] Schließlich hat man gerichtete Sequenzierungstechniken (systematischer Lauf mit Primern) verwendet, um die Sequenzen zu vervollständigen und die Contigs zu verbinden.

Sequenzanalyse

[0170] Die potentiellen Exons von BAC 123H04M sind ausfindig gemacht worden durch Homologierecherche in allgemein zugänglichen Banken für Proteine, Nukleinsäuren und EST (Exprimierte Sequenz-Tags).

Datenbanken:

[0171] Man verwendete lokale Überarbeitungen allgemein zugänglicher Hauptbanken. Die verwendete Proteinbank ist gebildet durch nichtredundante Fusion der Banken Genpept (Automatische Translation von GenBank, NCBI; Benson et al., 1996); Swissprot, (George et al., 1996); und PIR/NBRF (Bairoch et al., 1996). Die Verdopplungen sind eliminiert worden durch die Software „nrdb“ (gemeinfreie Software); NCBI; Benson et al., 1996). Die internen Wiederholungen sind dann maskiert worden durch die Software „xnu“ (gemeinfreie Software; NCBI; Benson et al., 1996). Die resultierende Bank, die als NRPU (Non-Redundant-Protein-Unique) bezeichnet wird, diente als Referenz für Recherchen von Proteinhomologien. Die mit dieser Bank gefundenen Homologien haben die Lokalisierung von Regionen erlaubt, die potentiell für ein Proteinfragment codieren, das zumindest einem bekannten Protein (codierend Exons) ähnlich ist. Die verwendete EST-Bank besteht aus Unterabschnitten „gbest“ (1–9) der Genbank (NCBI; Benson et al., 1996). Sie enthält alle Fragmente öffentlich zugänglicher Transkripte.

[0172] Die gefundenen Homologien mit dieser Bank haben die Lokalisierung von potentiell transkribierten Regionen erlaubt (vorhanden auf mRNA).

[0173] Die verwendete Bank von Nukleinsäuren (andere als die EST) enthielt alle anderen Unterabschnitte von Genbank und EMBL (Rodriguez-Tome et al., 1996) wovon die Verdopplungen wie zuvor eliminiert wurden.

Software:

[0174] Man verwendete die komplette Blast-Software (gemeinfreie Software, Altschul et al., 1990) zur Suche nach Homologien zwischen einer Sequenz und Protein- oder Nukleinsäure-Datenbanken. Die Signifikanz-

schwelen hingen von der Länge und der Komplexizität der getesteten Region als auch der Größe der Referenzbank ab. Sie sind eingestellt worden auf und angepasst worden an jede Analyse.

Identifizierung genetischer Polymorphismen, die assoziiert sind mit FMO in Verbindung mit einem phänotypischen Polymorphismus, der assoziiert ist mit dem plötzlichen juvenilen GPAO-J-Glaukom, eine Krankheit mit autosomaler dominanter Vererbung (Locus GLC1A)

[0175] Nachweis von Polymorphismen/Mutationen

1) Extraktion der DNA

[0176] Die DNA wird extrahiert aus venösem peripherem Blut nach Zellyse, Proteinverdau, Abtrennung von organischem Material und schließlich alkoholischer Präzipitation.

[0177] Das Blut (20 ml) wird durch periphere venöse Punktion entnommen mit einem Röhrchen, das EDTA enthält.

[0178] Es wird verdünnt mit einem Volumen bidestilliertem Wasser. Nach zehn Minuten werden die Zellen durch Zentrifugation gesammelt bei 1600 g für 10 Minuten. Dieses Verfahren wird wiederholt.

[0179] Die weißen Blutkörperchen werden in Gegenwart von 20 ml CLB-Puffer (Tris 10 mM, pH-Wert 7,6, 5 mM MgCl₂, 0,32 M Sucrose, 1 % V/V Triton X-100) lysiert. Die Zellkerne werden durch Zentrifugation bei 1600 g für 10 Minuten gesammelt. Dieses Verfahren wird wiederholt.

[0180] Die Zellkerne werden einmal in dem RSB-Puffer gewaschen (Tris 10 mM, pH-Wert 8, NaCl 10 mM, EDTA 10 mM). Der Bodensatz wird in 2 ml RSB-Puffer, dem Natriumlaurylsulfat (1 %) und die Proteinase K (200 mg/ml) zugegeben wurden, resuspendiert. Die Mischung wird bei 55 °C mindestens drei Stunden inkubiert und regelmäßig bewegt.

[0181] Die so erhaltene DNA-Lösung wird dann mit einem Volumen Phenol, äquilibriert mit einem 50 mM Tris-Puffer, pH-Wert 8, extrahiert. Dieser Vorgang wird wiederholt und abgeschlossen durch eine Extraktion mit einem Volumen Chloroform/Isoamylalkohol (24:1 V/V).

[0182] Die DNA wird mit einem Volumen Isopropanol präzipitiert, mit Ethanol (70 %) gespült, getrocknet und schließlich in einem ml TE-Puffer (Tris 10 mM, pH-Wert 8, EDTA 0,5 mM) resuspendiert. Die DNA-Konzentration wird beurteilt durch Messen der Absorption bei 260 nm unter Verwendung der Äquivalenz von 50 µg/ml DNA für eine Absorptionseinheit. Die DNA-Konzentration wird dann auf 200 µg/ml eingestellt.

2) Amplifikation der genomischen DNA

[0183] Die zur genomischen Amplifikation der von BAC 123H04M stammenden Exon-Sequenzen verwendeten Oligonukleotidprimer, wie durch Computeranalyse vorhergesagt, sind definiert worden mit Hilfe der Software OSP (Hillier et al., 1991).

[0184] Alle diese Primer enthielten stromaufwärts der Basen, die für die Amplifikation vorgesehen waren, einen gemeinsamen Oligonukleotidstrang, der vorsieht die Sequenzierung der amplifizierten Fragmente zu erlauben (PU für die stromaufwärtigen Primer und RP für die stromabwärtigen Primer; die Sequenzen sind in Tabelle 5 angegeben).

[0185] Die Oligonukleotidprimer sind entsprechend dem Phosphoramiditverfahren synthetisiert worden auf einem Genset UFPS 24.1-Synthesizer.

[0186] Die Amplifikation jeder vorhergesagten Exon-Sequenz wurde durch Polymerasekettenreaktion-Amplifikation (PCR) durchgeführt unter den folgenden Bedingungen:

Endvolumen	50 µl
genomische DNA	100 ng
MgCl ₂	2 mM
dNTP (jeweils)	200 µM
Primer (jeweils)	7,5 pmol
AmpliTaQ Gold DNA-Polymerase (Perkin)	1 Einheit
*PCR-Puffer	1X

*: (10X = 0,1 M Tris HCl, pH-Wert 8,3, 0,5 M KCl)

[0187] Die Amplifikation wird in einem Perkin Elmer 9600- oder MJ Research PTC200-Thermocycler mit Heizhaube durchgeführt. Nach Erhitzen auf 94 °C für 10 Minuten wurden 35 Zyklen durchgeführt. Jeder Zyklus umfasst: 30 Sekunden bei 94 °C, 1 Minute bei 55 °C und 30 Sekunden bei 72 °C. Ein abschließender Abschnitt von 7 Minuten bei 72 °C beendet die Amplifikation.

[0188] Die Menge der erhaltenen Amplifikationsprodukte wird auf Mikroplatten mit 96 Vertiefungen durch Fluorometrie unter Verwendung des Picogreen-Intercalationsmittels (Molecular Probes) bestimmt.

3) Bestimmung der Polymorphismen/Mutationen

– Sequenz

[0189] Die Produkte der genomischen Amplifikation durch PCR wurden sequenziert auf einem automatischen Sequenzierer ABI 377, unter Verwendung fluoreszierender Primer, die markiert waren mit den Fluorochromen ABI (Joe, Fam, Rox und Tamra) und der DNA-Polymerase Thermosequanase (Amersham). Die Reaktionen sind realisiert worden auf Mikroplatten mit 96 Vertiefungen auf dem Perkin Elmer Thermocycler 9600, unter den klassischen Temperaturzyklusbedingungen:

- 8 Zyklen: Denaturierung: 5 sec bei 94 °C; Hybridisierung: 10 sec; Elongation: 30 sec bei 72 °C, dann
- 13 Zyklen: Denaturierung: 5 sec bei 94 °C; Elongation: 30 sec bei 72 °C.

[0190] 6 Einheiten Thermosequanase und 5–25 ng Amplifikationsprodukt wurden pro Sequenzierungsreaktion verwendet.

[0191] Ausgehend von den Amplifikationszyklen werden die Produkte der Sequenzierungsreaktionen in Ethanol präzipitiert, resuspendiert in Aufgabepuffer, der Formamid enthält, denaturiert und auf 4 % Acrylamidgele gegeben; die Elektrophoresen (2 Stunden 30 bei 3000 Volt) werden auf ABI 377-Sequenzierern, die ausgestattet sind mit der Aufnahme- und Analyse-Software ABI (ABI Prism DNA Sequencing Analyses Software, Version 2.1.2) durchgeführt.

– Sequenzanalyse

[0192] Da GPAO-J eine autosomal dominante Krankheit ist, wurden die erhaltenen Sequenzdaten analysiert, um das Vorliegen von heterozygoten Stellen unter Patienten, die an juveniles Glaukom erkrankt waren, nachzuweisen. Die heterozygoten Stellen wurden bestätigt nach Vergleich der Sequenzen der zwei genomischen DNA-Stränge von jedem betroffenen Individuum. Eine heterozygote Stelle wird als Mutationskandidat beibehalten, der verantwortlich ist für das plötzliche Auftreten von Problemen, die mit FMO verbunden sind, wenn sie in einer Population von Mitgliedern der gleichen Familie vorliegt, während sie im Allgemeinen nicht vorliegt bei Kontrollen, die nicht mit der Familie verwandt sind.

Ergebnisse

[0193] Unter allen untersuchten Amplifikationsfragmenten, die von BAC 123H04M abgeleitet sind, stellt eines unter diesen eine heterozygote Stelle dar, die mit dem plötzlichen Auftreten von juveniles Glaukom in einem Stammbaum, dargestellt in [Fig. 8](#), sezerniert wird.

[0194] Diese heterozygote Stelle (G/A) liegt bei 7 Patienten vor, die an GPAO-J erkrankt sind, während sie bei 3 gesunden homozygoten Patienten (G/G) nicht vorliegt, wobei alle von der gleichen Familie stammen. Weiterhin sind 99 nichtverwandte Kontrollen ebenso homozygot (G/G) für diese Stelle, wodurch angezeigt wird, dass die Häufigkeit des Allels A in der allgemeinen Population kleiner als 0,005 ist.

[0195] Die Stelle ist enthalten im Exon 8 des Gens, das für das Protein hFMO2 gemäß der Erfindung codiert;

die beschriebene Mutation verändert Glutaminsäure in Position 402 der Sequenz SEQ ID Nr. 1 des hFMO2 zu Lysin ([Fig. 1](#)).

[0196] Es ist überraschend festzustellen, dass die LOD-Score-Berechnung, die die vorhergehenden Daten für verschiedene Häufigkeitshypothesen für jedes Allel in der allgemeinen Population integriert, eine Wahrscheinlichkeit von mehr als 100 zu eins angibt, dass die beschriebene Heterozygotie (G/A) mit GPAO-J verbunden ist (Tabelle 6). Diese Wahrscheinlichkeit ist signifikant für die Tatsache, dass die Analyse von einer einzigen Familie getragen wird.

[0197] Die Primer, die die Amplifikation des DNA-Fragments erlaubt haben, das die heterozygote Stelle enthält, sind in Tabelle 1 beschrieben.

Tabelle 1: Primersequenzen, die verwendet werden zum Amplifizieren der Exon-Region, die von BAC 123H04M abgeleitet ist und eine heterozygote Stelle enthält, die mit juvenilem GPAO verbunden ist.

Locus des Fragments: FMO2/Exon 8

Größe des amplifizierten Fragments: 420

Primer:

PU stromaufwärts (SEQ ID Nr. 7): 5'TCACATAGAGTGCTATGGGGG

RP stromabwärts (SEQ ID Nr. 8): 5'CTTAGGAAGAAGATAAAAATGCAAC

Tabelle 2: Beispiele der Primer zum Nachweisen der Mutation G.1263mac.A durch „Single Nucleotide Primer Extension“

a) SEQ ID Nr. 9: 5' AATGTCCATCATCATAGTTCTCT 3' (Antisense)
und/oder

b) SEQ ID Nr. 10: 5' TAGGCTTGTGTAGCCTGCCCTCA 3'(Sense)

Tabelle 3: Identifizierung der Mutation G.1263mac.A durch RFLP

5' CCCTCAGAGAGAA 3' „normal“

Stelle Ddel (C TNAG)

5' CCCTCAaAGAGAA 3' „mutiert“

keine Schnittstelle

Tabelle 4: Beispiel von Sonden für den Nachweis der Mutation G.1263mac.A durch die ASO-Technik

Spezifisch für das G-Allel

SEQ ID Nr. 11: 5' CCTCAGAGAGAACTAT 3' und ihre komplementäre:

SEQ ID Nr. 12: 3' GGAGTTCTCTTGATA 5'

Spezifisch für das A-Allel

SEQ ID Nr. 13: 5' CCTCAAGAGAACTAT 3' und ihre komplementäre

SEQ ID Nr. 14: 3' GGAGTTTCTCTTGATA 5'

Tabelle 5: Sequenz der Primer, die verwendet wurden zur Sequenzierung der Amplifikationsfragmente, ausgehend von genomischer DNA

PU 5'TGTAAAACGACGGCCAGT
 RP 5'CAGGAAACAGCTATGACC

Tabelle 6: Lod-Score zwischen dem Polymorphismus G.1263mac.A und dem juvenilen GPAO in der untersuchten Familie als Funktion der Häufigkeit der beiden Allele in der allgemeinen Population.

Häufigkeit des seltenen Allels (A)	Θ (Rekombinationsrate)	Lod-Score
0,01	0	2,07
0,001	0	2,10
0,0001	0	2,10
0,00001	0	2,10

Sequenzprotokoll

SEQ ID Nr. 1
 SEQ ID Nr. 2
 SEQ ID Nr. 3
 SEQ ID Nr. 4
 SEQ ID Nr. 5
 SEQ ID Nr. 6
 SEQ ID Nr. 7
 SEQ ID Nr. 8
 SEQ ID Nr. 9
 SEQ ID Nr. 10
 SEQ ID Nr. 11
 SEQ ID Nr. 12
 SEQ ID Nr. 13
 SEQ ID Nr. 14

LITERATURSTELLEN

- Allen J.B., Walberg M.W., Edwards M.C. & Elledge S.J. Finding prospective partners in the library: the two hybrid system and phage display find a match. *TIBS* 20: 511–516 (1995).
- Altschul, Stephen F., Gish W., Miller W., Myers E. W. & Lipman D.J. Basic local alignment search tool. *J. Mol. Biol.* 215:403-10 (1990).
- Bairoch A. & Apweiler R. The SWISS-PROT protein sequence data bank and its new supplement TREMBL. *Nucleic Acids Res.* 24: 21–25 (1996).
- Belmouden A., Adam M. F., Dupont de Dinechin S., Brezin A.P., Rigault P., Chumakov I., Bach J-F. & Garchon H-J., 1996, Recombinational and physical mapping of the locus for primary open-angle glaucoma (GLC1A) on chromosome 1q23-q25. *Genomics*, im Druck.
- Benson D. A., Boguski M., Lipman D. J. & Ostell J. GenBank. *Nucleic Acids Res.* 24: 1–5 (1996).
- Bonfield J. K., Smith K. F. & Staden R. A new DNA sequence assembly program. *Nucleic Acids Res.* 23: 4992-9 (1995).
- Buckholz R.G. Yeast Systems for the Expression of Heterologous Gene Products. *Curr. Op. Biotechnology* 4: 538–542 (1993).
- Cashman J. R., Park, B. P., Berkman, C.-E. & Cashman, L.E. Rôle of hepatic flavin-monoxygenase 3 in drug and chemical metabolism in adult humans. *Chemico-Biological Interactions* 96: 33–46 (1995).
- Carter B.J. Adeno-Associated virus vectors. *Curr. Op. Biotechnology* 3: 533–539 (1993).
- Cherif D., Julier C., Delattre O., Derré J., Lathrop G.M. & Berger R.: Simultaneous localization of cosmid and chromosome R-banding by fluorescence microscopy – Applications to regional mapping of chromosome 11. *Proc.Natl.Acad.Sci. USA.* 87: 6639–6643 (1990).
- Chumakov I., Rigault P., Guillou S., Ougen P., Billault A., Guasconi G., Gervy P., Le Gall I., Soularue P., Grinas P. et al. Continuum of overlapping clones spanning the entire human chromosome 21q. *Nature* 359: 380–386 (1992).
- Chumakov I.M., Rignault P., Le Gall I. et al. A YAC contig map of the human genome. *Nature* 377 Suppl.: 175–183 (1995).
- Compton J. Nucleic Acid Sequence-Based Amplification. *Nature* 350: 91–92 (1991).
- Danos O., Moullier P. & Heard J.M. Réimplantation de cellules génétiquement modifiées dans des néo-organes vascularisés. *Médecine/Sciences* 9:62–64 (1993).
- Edwards C.P. und Aruffo A. Current applications of COS cell based transient expression systems. *Curr. Op. Biotechnology*: 558–563 (1993).
- Epstein A.: Les vecteurs herpétiques pour le transfert de gènes – *Medecine/Sciences B*: 902–911 (1992).
- George D.G., Barker W.C., Mewes H.W., Pfeiffer F. & Tsugita A. The PIR-International Protein Sequence Database *Nucleic Acids Res.* 24: 17–20 (1996).
- Guatelli J.C. et al. Isothermal in vitro amplification of nucleic acids by a multienzyme reaction modeled after retroviral replication. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87: 1874–1878 (1990).
- Hillier L. & Green P. OSP: a computer program for choosing PCR and DNA sequencing primers. *PCR Methods Appl.* 1: 124-8 (1991).
- Hines et al., *Toxicol. Appl. pharmacol.* 125, 1–6 (1994).
- Landegren U., Kaiser R., Sanders J. & Hood L.A. ligase-mediated gene detection technique. *Science* 241: 1077–1080 (1988).
- Lawton M.P., Cashman J.R., Cresteil T., Dolphin C.T., Elfarra A.A., Hines R.N., Hodgson E., Kimura T., Ozols J., Phillips I.R., Philpot R.M., Poulsen L.L., Rettie A.E., Shephard E.A., Williams D.E & Ziegler D.M.: A nomenclature for the mammalian flavin-containing monooxygenase gene family based on amino acid sequence identities. *Arch. Biochem. Biophys.* 308:1, 254–257 (1994).
- Luban J. & Goff S.P. The yeast two-hybride system for studying protein – protein interactions. *Current Op. Biotechnology* 1995, 6:59–64.
- Luckow V.A. Baculovirus systems for the expression of human gene products. *Curr. Op. Biotechnology* 4: 564–572 (1993).
- Olins P.O. und Lee S.C. Recent advances in heterologous gene expression in *E. coli*. *Curr. Op. Biotechnology* 4:520–525 (1993).
- Park, S.B. et al., *Chem. Res. Toxicol.* 5, 193–201 (1992).
- Perricaudet M., Stratford-Perricaudet L. & Briand P.: La therapie genique par adenovirus – *La Recherche* 23: 471–473 (1992).
- Poulsen, L.L. et al., *Chem. Biol. Interact.* 96, 57–73 (1995).

- Rodriguez-Tome P., Stoeck P.J., Cameron G.N., & Flores T.P. The European Bioinformatics Institute (EBI) databases. *Nucleic Acids Res.* 24: 6–12 (1996).
- Samiotaki M., Kwiatkowski M., Parik J. & Landegren U. Dualcolor detection of DNA sequence variants through ligase-mediated analysis, *Genomics* 20: 238–242 (1994).
- Schwartzman M.L., Masferrer J., Dunn M.W., McGiff J.-C., Abracham N.G., 1987, *Curr Eye Res.* 6: 623–630.
- Schwartzman M.L., Balazy M., Masferrer J., Abraham, N.G., McGiff J.C., Murphy R.C., 1987, *PNAS USA* 84: 8125–8129.
- Stoneking M., Hedgecock D., Higuchi R.G., Vigilant L. & Erlich H.A. Population variation of human DNA control region sequences by enzymatic amplification and sequencespecific oligonucleotide probes. *Am. J. Hum. Genet.* 48: 370–382 (1991).
- Sunden S.L.F., Alward W.L.M., Nichols B.E., Rokhlina T.R., Nystuen A., Stone E.M. & Sheffield V.C. Fine mapping of the autosomal dominant juvenile open angle glaucoma (GLC1A) region and evaluation of candidate genes. *Genome research* 6: 862–869 (1996).
- Syvänen A.C., Aalto-Setälä K., Harju L., Kontula K. & Soderlund H. A primer-guided nucleotide incorporation assay in the genotyping of Apo E. *Genomics* 8: 684–692 (1990).
- Temin H.M.: Retrovirus vectors for gene transfer. In Kucherlapati R., Hrsg., *Gene Transfer*, New York, Plenum Press, 149–167 (1986).
- Walker G.T., Fraiser M.S., Schram J.L., Little M.C., Nadeau J.G. & Malinowski D.P. Strand displacement amplification: an isothermal in vitro DNA amplification technique. *Nucleic Acids Res.* 20: 1691–1696 (1992).
- Wu D.Y., Ugozzoli L., Pal B.K., Wallace R.B. Allele-specific amplification of b-globin genomic DNA for diagnosis of sickle cell anemia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86: 2757–2760 (1989).
- Ziegler, D.M., *Drug Metab. Rev.* 19, 1–32 (1988).
- Ziegler, D.M., *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 33, 179–199 (1993).

SEQUENZPROTOKOLL

(1) ALLGEMEINE ANGABEN

(i) ANMELDER:

- (A) NAME: GENSET
- (B) STRASSE: 24 RUE ROYALE
- (C) STADT: PARIS
- (E) LAND: FRANKREICH
- (F): POSTLEITZAHL: 75008

(ii) BEZEICHNUNG DER ERFINDUNG:

NUKLEOTIDSEQUENZ, DIE CODIERT FÜR
EINE FLAVINMONOOXYGENASE, EIN ENTSPRECHENDES
PROTEIN UND IHRE ANWENDUNGEN IM BEREICH DER
DIAGNOSTIK UND THERAPIE

(iii) ANZAHL DER SEQUENZEN: 14

(iv) COMPUTER-LESBARE FASSUNG:

- (A) DATENTRÄGER: Diskette
- (B) COMPUTER: IBM-PC-kompatibel
- (C) BETRIEBSSYSTEM: PC-DOS/MS-DOS
- (D) PROGRAMM: PatentIn Nr.1.0, Version Nr.1.30 (OEB)

(vi) DATEN DER JETZIGEN ANMELDUNG:

- (A) ANMELDENUMMER: FR 9615032
- (B) ANMELDETAG: 06. AUGUST 1996

(2) ANGABEN ZUR SEQ ID NR.:1:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 26016 Basenpaare
- (B) ART: Nukleotid
- (C) STRANGFORM: Doppelstrang
- (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) MOLEKÜLTYP: DNA (genomisch)

(xi) BESCHREIBUNG DER SEQUENZ: SEQ ID NR.:1

CATCAGTTAT CCCTGGAGGA TAACTAAGCC ATCTGCCTCC ATCATCTTTT AAGGGTTCAG	60
TCAGTTTAAA ACTTTGCTTC TATACCTAGG TATTTTCTTT TCTCTGTATG TTGGTCAGGT	120
ACAATTATTT TTAACAGGGC TTCCATCAAT ATCATAACTA CCTAGAGAAG ACATFGCAAA	180
GATAAAATTG GAGAATTGTT AACAGGCTGT TAACAAAATG TGTAGCCAAC TGCCAATGAA	240
GTGGCTTGAT TTTTCTTT TTTTAAATT TTTCTTTGT ATCCTTTTAT TTTATTTACT	300

TATTTTTTAG AGACACAGTC TCGCTCTGTT ACCCAGGCTG GCGTACAATG GCACAATCAT	360
AGCCCACTGC AGTCTCGACC TCCAGGGCCT CAAGCAATCC TCCCACCTCA GCCTTOCAAG	420
TAGCTGAGAC TACAAGTGCA TGCTGCCATG CCTGACTGAT TTTTGTTTTT TTGCAGAGAT	480
GAAGTCTCAC TATGTTGCCC AGTCTGACCT TGAACCTCTA GCAATAGCCT AGCCTGGCCT	540
CCCAAACCTGC TGGGATTACA GGCATGAGCC ACTGTGCCTG GCCTTTTTTC ATTTAACTG	600
AGAAATGTGT TCAGCTCTTT TGTTCCCTTAG TCATTGATCA TCACTTTTGT TATATCTGTT	660
AGTCTTGTC TAGAGTTGCT GCACCTATTA CACAGAGAAG GCCTTTTATC AGGACCAATT	720
TATTTTAGGA AATTCAGGG AAAACGTTTT TCTAGAACAC CTTATTTGAC ATTATAAAAC	780
AACTCTTCAC TCTTGCACTC CAGACCTCCC TTTCCAGTTT TCTTTTTCTC CATAGTGGTC	840
ATCACCACCT GTTTTATTTT ATTGATGGGC TGCTGGCTC CCTCAACTGC AAAGTAAACT	900
CCACAAAGGC AGAGAGTTTT GTCTCTTTTA TTCATTGCTG TACCTGCATC ACTTAGAAAG	960
TTTCTGGCAC CTAGGAAGTG TTCAGTAAAT ATTTATTGAA TAAGTTTATG TAAAACGTCT	1020
CAGACTCCTT AGAGAACTG GTCTTTTGGG GTTGGAGAAT AAAGTTCTTT ACCTCATCAG	1080
TTAGACTCTA TCTAAGGTAC ACGAGGGCTT GCTAGTCTCC TAAGTTAGTC TGCTAATAAA	1140
TGTTAACCCCT AATAACTGAA ATTATTAGCA GAGGTAATTA TCCAGTTCTA TATCAAGGCA	1200
AAAAGACAGC AGTGGATAGA AAGATCTTAG AAGTCCACT AGGTTCATCC AAGCCAGCAT	1260
ACACATAGGC AGAAAAATCA AAATAAGATA TGAGCCTGGA CAGGGTGAGC AATCTGGGAA	1320
AAGATGAACA CAGTATGCTA GGACCCAGAA ATCATCAAGT CTATGAAAAC TAAGCCAGAA	1380
CACAAATGTG AATCCATAA GATCAGGAAC ATAATCTGTC TTGTTTATCC AGGCATGGTA	1440
ATCTGCCAGA AATAGTGCTT AACTGCAAGA ACTGAATATT TGTTAGATAA TTAAACCATC	1500
AACTAAATGA GATTCATGCA ACCATGAAAA ATGCTGCTAT AGGTACACAA TATGATATA	1560
CTAGAAAGTT AAAAAATCAA GTTGGAAATT AGACTATTCC ATTTCTGTTT GTGTGTATGT	1620
ATCTACAAAT AGGTGGAAGG ATATACCAAA ATGTCAACAG CAGTTACCTC TGGGTGGTGA	1680
GGAGTAATCT TAACCTTGTT ATTTATCCCT ATATGTTTAT TTGTGAATGA ATATTTATTA	1740
CATCATTATA AAAAGGATTT TTAAACTATC TGTATGTTTA AGAGTATATG TTGCTACTAT	1800
GTAAGAGTAT ATGCTGTTAC TGTAAGACA TTGCATTACT ACTGTTGACC TCAGAGCACG	1860
CGCCTCTTGC CTAATTCTAG GACTCCTAAC TAAGTCTTTG GAGTTTCAGC TGGGAAGAATG	1920

CTGGAGGAAT ACGGAACTCC TCCCATTCT CACAGCCACC TCCAACCTT AAAAAGGCTT	1980
CCAACTGCCT CCCAGCACAC AACCAAGGGA GAAACTATT CTGTCAAAGA GAGGGTGCCA	2040
AAAGGCAAAA ACAAGGTAA GGATGATCGC TGGGGAAAGA AGCTGAAAAG GAAAAGCTCA	2100
GAACTCTAGC TGGAAATTTG GCTCACATCC CTAGTATGTT ACTGCATAGT CTGGCTTTGT	2160
TCAATGGGTC GCTTTTAAAT ATTAAAGCTA GATGTAAGCA AGGTTTGCAA CAAAGTCCAT	2220
AAGAACTCA GCTTTTCTCA AAGGCAAGAA GAGAGCAGGA TTTTGACTG GCTCTTTATT	2280
CAATAGTGCT GCTTATTAAA TTACCACTGC TACAATGTTT AAAGCCAATT AGCTGAGCAC	2340
ATCATAAGGA TTCTCTTACC GGTGTCCCA GTTAAGTAAT GTTGATTGAT CAACTCCTTG	2400
ACAGGAGCTG ATGGCAAAGA AGGTAGCTGT GATTGGAGCT GGGGTCAGTG GCCTAATTTC	2460
TCTGAAGTGC TGTGTGGATG AGGGACTTGA GCCCACTTGC TTTGAGAGAA CTGAAGATAT	2520
TGGAGGAGTG TGGAGGTTCA AAGTAAGTGA GATTTTCTTG GGTCTTGAAC AGGTTGTGTT	2580
GTTATTTTCTG GGTGAATCAC AGTTACTGAT GGGTCATATT GAGAAATTTA TTAAACAACT	2640
CTGATCAGAT TTTATTTCTA TTTATTGATG TGGCCATAAT GGAAGTGAAG TCATAGGCTG	2700
GCATCTCTCC CCCAGTCAAT ACTAACCCTA CCCAGGTAGC TGACCCAGGC ATGTAAAAGA	2760
TCTCTTCTTT TGGATTGAGC AATTGTCTTA CAGCCCATAC TTCTGTCATT CTTTAATACG	2820
CTAATATTAG AGAACATTTT AAAAAAATAG AAGTAACAGG GATTCTTCTC AAGATATCAC	2880
TTCTGTTTCA ATTATTAAC CAAATGCTTC TTTAGAGACC ATGCTCTTAT CATTACTATT	2940
TTTCTCTGAC AAATGAAGCA TGTTTGTTTA CTGAGCTTTA TCAATGACAT TCTAGTATAA	3000
CTGCTGTGAA ACTCTTTGTT AAATATGTTT TATTAAATTT ATTCTATTAA TCAAACCAAA	3060
ATATTGATAA TGCTATTTGT CTGTATTAGT CCATTCTCAT GCTGCTATGA AGAAATCTG	3120
AGACTGGGTG ATTTATAAAG GAAAGAGGTT TAATTGACTC CCAGTTCCAC AATGCTGGGG	3180
AGGACTCAGG AAATTTACAA TCATGGCAGT GGGAAAGAGA GGTGCTGAGC AAAGGGGGAA	3240
AAGCCCCTTA TAAAACCATC AGATCTCATT AGAACGCACT CACTATCATG AGAACAGCAT	3300
GAGGGTAGCT GCCCCCTTGA TTCAATTACC TAGCCCAACC AGGTCCTTCC CAAGACATGT	3360
GGGGATTGTG GGAACACAA TTCAATATGA GATTTGGATG GGGACACAAA GCTAAACCAT	3420
GTCACGTGCC TTAATAATTT GTATAAACT TAGAAAGTTG CATAGATAGC TATAAGGAGT	3480
TACAATTATT CCTTCCCACA ACCTCTCAAT AGGTAGTAGC TTACCACCTT CTAGCTGTGA	3540

GATCTTGAGC AAGTTATTTA CATCCTGTGT TTCAATTTAC TCAGTTATAA ATGGATATAA	3600
TAACAGGAAA GTGTGATTAT CTCATAGTGC TATTTTGAAG ATTAAGGGAG ATAATTCATA	3660
TAAAGAACTT AGATAAGTTC CGGACTCATA GAGTTCAATA AATGTTAGCT ACTAATAATA	3720
ACTATATATT TTATAGATGA GCAAAGTGA AGTGAGGGAG GTTAAGTGAG ATGGCCAGGG	3780
CCACACAACCT GGAGGAACTG GCCTTCAAAC CACGGCCTAC GTGACTTCTA AACAGATAAG	3840
CCCTGACTTA CAACCATGCC CTAAGTTGCA TTCTTGCTCA AAAAGATTAA AAAAAAGTTT	3900
AAGTTCAGAA CCCAAAAGCA ATGACTTTAG AATTATGTAA TCAGGTATCC CTGAGATATT	3960
AAAACACATA AGAATATTCC AAATGGGAGC AAAAGGTTTG AATACATGAA AATCAAACCTC	4020
ATATCAGCAG AGACCATATA AAGGGCTCTC ACTGCAGGCT GACTAGTTAG GAGGATGGCA	4080
AGGTGATCCA GGACCTGCGC ATGCTTTGTC AGTTCAAATT GAATCTCATG CCAACAGCGA	4140
TCTTTTTTAA CATGTAACAT TAGGTGTCTC AGGTACACAT GAGCATAAAC CACACCTGGA	4200
GGGTTTCTTT TATTTTCTTT TTAATATTTT TCTGAGACAG GGTCTACTC TGTCACCCAG	4260
GCTACCATGC CCAGCCATGG AGAGTTTCTT AAAGATACTG ATTCTTTTGG TTAAAGCTGC	4320
CACCAAAAAA AAAAAAAA AAAAAAAA ATACTGATTT GTGGGCACTC CATGCCAAAT	4380
CTATGGAATC AAAATCTTCT GGGGGTTTTT AATAAACATC TCAAATGAAT CCTATGATAA	4440
GACAAATTTG GTAATTGTTA CACAAACACC TAATTTAAAA ATCTGATCAT TCTACTATCT	4500
AAACACACTC AGAGTTAATG AGGGAGAAGG GAGAAATTGA TTCTTCTGTA AGACAGGTAG	4560
CTTTGCAAAA AGGAAAACAG CTTAAATCAC ATTCATTTCT TATTAAAAGC TGATGATTAA	4620
TATCATTTTA GTTTTCTCTG GGATGGTGAT ATAATATGGT GGTCAATCCT GTCTTAACCA	4680
AAGATATTTT TGTCCACTCT AGGTTACAT GTAGATTTCA GCTGGAATTT TTTTTTTTTT	4740
TTTTTTTTGC TCCCAGGTAG ATTCTTAACC TAAACAAGAA ATGTAGAAAT TACAGTTGGT	4800
CCTTGGTATA TGCAGGAGAT TGGCTCCACA ACCTCCCTCC CCCAGTATAC CAAAATCCTT	4860
GCATACTCAC ATCCACAGAG TTTATTGTCA GCAAAGAGA TGAGAGTTAG TTTGAACAGT	4920
CTGCCAACAA TATGATTTGA TGAATTCTAG GAAGGTATTT TCTGCAGTAA AATATTTCTC	4980
CAACTATCCT TTGCCAGTA TCTAAAATTT CAGATTAGAG ATAACTTCCT ATTCCTAGA	5040
AAACTGGAT TAAAACCTGA TTAATTAGGC TTTATTGAAT ATTAAGGGTT AAGTATATAA	5100
CTGTGGAAC TGTAAACAGTA TCACATTTCA AATTTCTCTT AAACTATAT CCAATAGAGG	5160

AATGTAACT ATTGTCTCCA CTCAACGAAG TCAAAGAGTC CAAAGAGTCT CCCTGCAGAG	5220
TGAAACATAA AATAAGCAAA ATTCATAGG CTGCCTGCAC TACGGCTATG TGAGGGTTTT	5280
GGTTACCAGG TGACTIONGAG TTTCCAAGAA GGATGCTGGG AGGCCCATGC TCTTCCCTGG	5340
GAAACTTTGC CTTTTCACTA CTCTACCATC CAGAAGCAAT TTTTAAATG GGTTATTTAT	5400
TAATTTTCGT ATTTACACAA CTCCTACTGA GATTACTTAA CATATTTGGT GGTGACAAGT	5460
TAACAATAAA TAAGTAAATT TAAGAATCCT TGTCTATAC CCAACCCAGA CAATAGAGTT	5520
CTCCAGACT CTCCAGCACC CCCTAGTGGC ACATATGGAC CATGGGACGG GTAGGTAATT	5580
AGCATATATT TTTGTTCTG TTTCCAGCAA CGGGAAGCAC TTGGCAAGCA TCACCTTCTT	5640
TTCTTCGCAA TACTGCTAGG AAGTATGTAT TATGATTATC TTTATTTACA TATTAAGAAG	5700
AAACAGTTTT CAGATAAAGA ATTTGCTCAG GGGAACATAG GTGGCGGGAG AAAAAAAGC	5760
AGGGTTTACA ATTTGGGAGC TCTCACACTT AATAAGCTTG CTGAAGTATT GATAGAGGAA	5820
AACATGATCT TCTTCAGCC GCTAACCTTC TCTGTTTCCT TTATTGTTCC TAATACCTTG	5880
TATTCACGTG GGAGTTACCA TGTACATTTT TTTTCTGTG GGTTCCTTT TAATATTTGG	5940
ATTTGGATCT CCTCCTTTTC CAGATGTATA TGTTTAGTTA TTTTAATTT CATGTAATAC	6000
TCTCTAGACA TATCTCAATC TTGGTTTTCT TCCTCTAAGT TCAATCTGAA ATATCACTTT	6060
CTCTCTTAAA TTTGGCTCCC CCAAGATCCA ACATTCCAAA CATATTGCCA ATGAGTGTAT	6120
ACCTTTTAGC TTGAAAGCAG CAGAAAAAA GTGGTAAATA CCTGAGCCAG GGAACCTAAT	6180
TAGGGGGTTC TATCAGTGAT CAAGGCCAGT GATCAAGGGA GACACCAGCC TAATGAAAGA	6240
TGACAGAAGA TAGCAATACT CTAATAGAGA TGTGGTTCAC AAAGTTCATT GTGCAGAAGC	6300
AGCTAGGGAG AGCTTCTAAA ATACAGAAAT CTGAGCCCGT CTTTTTCTT TTCTTTTTTT	6360
TTTTTTTTTT TTTGAGATGG AGTCTCGCTC TGTGCCCAG GCTGGAGGGC AGTAGCGCAA	6420
TCTCAGCTCA CTGCAACCTC CATCCGCCGG GTTCAAGCGA TTTAGCTGGG ATTACAGCCT	6480
TGTGCCACCA CACATCTGGA CCCATCTTCT AATGCAACTG GTCCACTGAC TGGCATTTGG	6540
GAATTGCAAT TTTGCCTCTA ATTGTAGGAC AAGGAAGTAA GAAGAGTTTT AATCATATTC	6600
AATTCAAGTA ATGGAGCAGA TAGATGTAAG GTCCATCCGA AAGAGTGAAA TGATAGAATC	6660
ACAGAATATT CTAAAGAAA GGCAATTTTA TTCTTTCTAA CTGCTTATGG TAACTACCCA	6720
TGAAAGCAAA AATATTGATT GGTAAGGGTC AATATAATGA TGTTCACGA AGAAAAAGTT	6780

TAATTTGTAA GTTTTGTAA TTCACATTTA TAATAAATAA ATCTGTTTCT GCTTTATAAA	6840
TTTCCTCACT TGAGTAGATT AAATATTACC CTTATAATCT TCTTTAACT TACTGTTTAC	6900
AACCTTTTTA TTGTCATGAA GTCAAACATA AACTTCAATT CAGCTCGTGA TCAAAAGATC	6960
ATAAATTCTA AATAAGTGCT ATCTGAATTA ACTTGTTTG CTAGAGTTTT CTGACATTCT	7020
GAAAATTCTA TATTAGAAGA ATTCTTTATT ATATGATAAT TTATGTTAA CAAATTATAG	7080
CAAATTCTAC ACATAAGGAA ATTCAAGACTA TATTTATGCT TAATTATCCA GGCAGTAGTA	7140
GTACTTAAGT AAATATGTGA GTTAAATTTA TCTGTTTTGA AACTGTGCC TCTGTCTCC	7200
TCTTGATTGA CAATAAACC TCTGTCTCCA CTTTCACATC TCCAAAGTTC AAGTGCATTT	7260
TAATACAATA TAACAATAAG CACCATAAAG ATATAAACTA TGTTTGTACT GTTAGCATCT	7320
TATCCCTAAA TCCAAGCTCA GGCCCTGGTC AGTTCAAGCA TTTGATACAT ACTGTCTAT	7380
TAAATCAACA TTAATCATCT CTTCATAACT AGGAAACTA GGCCAATTTT ACCCAGATTT	7440
GTCTAAATAC ACAGATGCCT ACTTCAGCAA ACTAAATGTA GAAGGAAGCA CATATGAAGA	7500
CAAGGGGGTC TTTTTAGCT GCTATTTACC AATTAACCCA ACAATAAAG TTTATCACTT	7560
GGCTGGGCGC GGTGGCTCAC GCCTGTAATC CCAGCACTTT GGGAGGCTGA GGCAGGTGGA	7620
TCACCTGAGG TCGGGAGTTC GAGACCAGCC TGACCAAAAT GGAGAAACCC CAACTCTACT	7680
AAAAATACAA AATTAGCCGG GCATGGTGGC GCATACCTGT AATCCCAGCT ACTCAGGAGG	7740
CTGAGGCAGG AGAATCACTT GAACCCAAGA CGGGGAGGTT GCAGTGAGCC GAGATCATGA	7800
CATTGCACTC CAGCCTGGGC AACAAGAGCA AAATTCTGTC TCAAAAAAA AAAAGGGATT	7860
ATCACTTGAT CTTCAGAAAA ATAGTGAGGT CATTATTGTT TGCTGACAGA CTACACAAGT	7920
AAAATCTCCC AAAGGCCAGT TTTGCCCTGG CCCTAAGATT ACTGTAGGGC CTCAGACATC	7980
AAATCAGTTC TTCTCATCAC TCAAAATTCC CTTAAAATTG ACCTGACAGA GAAGCCAACC	8040
ACATTTTTAA GCCAAATTGT TGGGTCTTTT AAAAACTAGC ATTTTGGCTG TAGTATAACA	8100
GTCTTAGTTT AACTGATTCA AACTATGGC TGGCTTAGTA AATTTAACGC TAGTGGCCAA	8160
TAATAACAGA AAAGAGATAA ATATTCTTAA GTATGTATT TGAGCCAGGG ATTCTGCTAA	8220
GTACTTTATT CACTCTCATT AAAGCCTTGA AACAATTGTT GCATGTTTAA GTTATTAATG	8280
AGCCCCATTT TACAGAGGAA AATGAGGAAA CTGACCTATG TAACTTGCTC ATGGTCACAA	8340
GCCATTAAAG GTGGCAGAAT TAGGATATCA ATCCAGTGG TGTGACTCCA GAACCTCCT	8400

ATTTACTCTA TACTACTCAT AAAATTATTT GGTCTTGGGG CTGGGCGCAG TGGCTCATAC	8460
CTGTAATCCC AGCACTTTAG GGGGTTGAGG TGGGTGGATT GCTTGAGCTC AGGAGTTTTA	8520
GACCTGCCTG GGCAACATGG TAAGACCTCA TCTCTACAAA AAAAAAAAAA AAAAAAATAC	8580
AAAAAATTAG CCGGTGTAGT GGCACGCGCC TGTAGTCCCA GCTACTTGGG AGGTTGAGGT	8640
GGGAAGATCA GCTGAGCCCA GGAGGTTGAT GCTGCCGTGA GCCATAATCA TGTCACTGCA	8700
TTCCAGCTTG GGCCACAGAG TGAGACCCTG TCTCAAAAAT AATAATAATA ATCTGGTCTT	8760
GAGAAAAAAT AGTATTTTTT TCTTCATAAA ATATTTTCCA TTTTGAGAAC TTGATTAGA	8820
AACTCATTGT CTTGCCAATG ACATTACATT CAATCATGCT GAAACATCCA GAAATAGTTT	8880
ACACATCAGT TTGACATCAG TATTATGCAA TTTGAAGCCA CTGTTTGAAA ATAAAAACAC	8940
TGTACCGTGA TTTGTTTATC CAGAGTTCAG ATTATTATAT CCTTGATAT GAGACAGAAA	9000
CCCCCTTGTA TTCTAGTGCA AACTCTCTTT GGATCTTAAT ATGTATAGTT AACAATAATA	9060
CCATACTACA TTCTAACTAC CTAGAAAGCT AGCATACCTT AACCTGATTA ACTTTTAGCA	9120
AGTTACTTGA AATTATAGCA AAGTTAGCAT TTAAATCTTG ATTCTGGCCA GGTGCAGTGG	9180
ATGAACCAAG CATGGTGGTG CCTGTAATCC CAGCACTTTG GGAGGCTGAG GCGGGTGGAT	9240
CACGAGGTCA GGAGATTGAG AGCATTCTGG TTAACACAGT GAAACCATCT CTAATAAAAA	9300
ATACACACAA AAAAAATTAG GCGGGCGTGG TGGCAGGCAC CTGTAGTCCC AGCTACTCAG	9360
GAGGCTGAGG CAGGAGAATG CCGTGGACCT GGGAGGCGGA CTTGCAGTGA GCCAAGATCA	9420
CGCCACTGCA CTTCAGCCTG GGTGACAGAG CGAGACTCTG TCTCAAAAAA AAAAAAAGA	9480
TTTGATTCTA TCAGTCTACT CACCTTTATA GCTTGACAAT GATTGATTG TGTAAAAGGA	9540
TTCAAATCAA AATTTGCAAA CTCCCTTCCT CCAAAGGTAC TCATTTTATA ATACTGAAAT	9600
TCTCTATTAT GTTCTCTGCC CAGTGTCCCA GGGTTTATTG GTTTCTAAAG AGGTAGTGGG	9660
TATATACAGC CTCCCCAAGG GGAATTTAGG AAGTAAGCTG GTTGTCACAA AGACTGGCAT	9720
TAAATAGGTA GAGACCTAGG ATGCTAATAT CTTGCAATGT GCCAAAATAA TTGTCCCTGT	9780
CCCCAACCTC ACCATTGCCA ATATTACCCC TACCCCTCAC AGTGAGCGTC ACAGGCAGGC	9840
AACAACTGG TGTGTCACA GAATGATTGA TGGAACACAT AGACTGCATT CATTACCTAA	9900
ACATTGTCGT CACTGTCAG CAACCAAGA CAATCGCATT ACCCAGGGGT TAGATGTAGG	9960
AAGAGTAAAA AACAAAAAAT TTTTGAATGC GTAATTATCA CTAATTATTT TATTGATGC	10020

TTCAGGAGAA TGTGGAAGAT GGCCGAGCAA GTATCTATCA ATCTGTGGTT ACCAACACCA	10080
GCAAAGAAAT GTCCTGTTTC AGTGACTTTC CAATGCCTGA AGATTTTCCA AACTTCCTGC	10140
ATAATTCTAA ACTTCTGGAA TATTTTCAGGA TTTTGTCTAA AAAATTTGAT CTGCTAAAAT	10200
ATATTCAGTT CCAGGTATTG TATTTTTGGG GAAATGGGT TCTCTGCATT AGTTCAGCTC	10260
ATATTTAGAT AGAAAAGTTA CTCTGATAAT GAAAGCAATT ATGAATGAAG TATCCCATTC	10320
TAAGTATTTG TTGAAATATA ACAGCCTCAT ATAAAACGCA AAAAGTAGTG TCATTACCTT	10380
TGGTATTATA GATTATATAC ATTAATTGAA GAGGAAAATC ATCTGTAAAA ATTAAAGGTT	10440
TGAATAATAA TATATTGATG TCAAACTTT TTTTTTTTTT TTTCTCCCTG AGACAGAGTC	10500
TCACTCTGTT GCTCAGGCTG GAGTGCAGTG GCATGATCTC AGCTCACTGC AAGCTCTGCC	10560
TTCCAGGCTC AAGTGATTCT CCTGCCTCGG CCTCCAGAGT AGCTGGGATT ACAGGCACAC	10620
ATCACCATGC CTGGTTCATT TTTGTATTTT TGGTAGGGAC GAGGTTTCAC CATTGGGCC	10680
AGGCTGGTCT CGAACTCCTG ACCTCAAGTG ATCCACCCGC CTCGGCCCCC CAAAGTGCTG	10740
GGATTACAGG TGTGAACCAC CACACCCAGC CTCAAAAATT CATTAAACT AATATCTGTT	10800
ATCATTGAAT ACACCTAGCT TCATTGCCT TGAAAGGGCG TATACCAAAA TTAAATTGCT	10860
GTTTTGTTTT CTTAGCTTCT TCATAGAAAT GGGATTCTT AGATGTGTAT TAAATAAATT	10920
CATTGGTCTC TGTTCACT AGAAGGCTGT GGAAGTATT TGCTTATCAT TTTTTCTGA	10980
ATGCAATCTC TTACAACCTA AAGATGGCCA GATCATTTTG AAAAACACTT GGAATTACCT	11040
TTTCTGTGC TTCCTCAAAA TCAACAAAAA GCAATATTTT AATTAAGCAT GCTGAATTTT	11100
TATCAATGGT CTATACTTG AGAAATAGCT ACTATGCTTA GAAAATAAAA TATAAATCAC	11160
ATTTCTTGGC CAGGTATGGT GATTCATGTT TGTAATCCCA GCACTTTGGG AGGCTGAGGC	11220
AGGAAGATCA CTTGAACCCA AGAGTCTGAG ACCAACCTGG GCAATACAGT GAAAATCTGT	11280
CTCTACAAAA AATTTTTTAAA AGATTATCCA GGCATGTTGA TAGCCAGCTG TGGTCCCAGC	11340
TATTCTAGAC TGAGAAGGGA GGATCGCTTG AGCCTGGGAG GTCAAAGCTG CAATAAGTGG	11400
TGATTGTGCC ACTGCACTCC AGCCTGGGCA ACAGTGTGAG ACCCTGTCTC AAAGTAAATA	11460
ACTAACATTT CTGGATAAAT AACTGTTAGT GAGGCTTATT TTTAATACAT GTCATTTTCT	11520
TAGTAATTCT AATACTAGGC TTATATAATA TCAACTTACA ATAGTAAATT TTGGTGAAAA	11580
TTTGTATTTA TAAATFCCAT TAAAATGTCC AGTTCTACCT AATGTAGTTT TTCACCAATT	11640

CCTGGTAGAT CTAAC TTGTG AATAACAGAT TATGTATACC AGAAGGTTTT GTAAC TTGTG	11700
GCACTTAACT ATCAATCTAC TTAACAAATA TATTGCCTTT TTATGATATA TAACTTCTAT	11760
TCCATTCTTT TAAAGATCAT GTTAGAGTCG CAAGGAAGTC ATTTCTCTTG GTTATTGTGT	11820
TACTGCTACT TTTGTTTCTT GGAGAGTGAA GAGGGGTTGG GAAGAAAGGT TTCTGTTTAT	11880
TGGTCTCTGA GTTGGTGTA GTCATAGGTG TTAGAGCTCA ACTCGAGAAG CAGGCAAAC	11940
GTAACAAGCC CTGTTGCTTA TGATTGTCAA TGTAATCTAC ATCAGTGCTT CTCAAACTTT	12000
AATGTGGACA TGAATCACCT GGATATCTTG TTA AAAATGT AGGTTCTAAT TTAATAGGTA	12060
TGGGGTAAGT TCTGAAATTC TGCATTTCTG ACAAGCTTCC AAGTGATACT GAAGATCCTG	12120
ATCCTCAAAT CACATTTTGA ATAGCAAGGA TCTACAGCAC TTAGTTAATA TACTACTTTG	12180
AACTACCATC TGAATCTTT TCTTTCATCT GAAAAC TGCC CAGATATTTA AAGCCCTTTT	12240
ACAAGATTTT TACTAATATT CCATATACAT TTTTAAATTG AGACAGCTTA AAAATTACCA	12300
ACCCAGCAGT TGGAAAAATA TCTGAAAATT TGAGATATAT AAAAGACTAA AATACTTGCA	12360
AATGAGAAGC ATGCCATTCC TCTAGCATTAA TAAACTTTGC TTCCACTTGA CATCGTTTCT	12420
TAATCCAGCA GATATGAAAC ATTTATGTAC AATTTTAAAA ATTAACAGAC CTCCAGTGAG	12480
CTACATTTAA AAAAATCAAT GAACCAATAA ATCATTTTAT TCAAATAAGA TCATGAACTG	12540
TCTTGCTCAC ATGATGTACT CTGTTTTAAA AATAGCAAAT GTTAAAAACT ATCATTCACT	12600
GGAATGCTGA CCATGTGTCA GGCACCTCTGC AAAGTGTTTT GCGTGAAATA TCTTCTCTAA	12660
TACAAAGTCC ACAAAGAGGC GGCTACATAA AACGTTCCCTG ACATATGCCA ATTGCATGAT	12720
CAC TTGAATT ATTGGTTTGT TTCCTTGTTT AGATTATCAA ATAACAAACA GAGAGAAGTT	12780
CTTTAAAAGA AAAGATATAT ATTTGGTGAT AGAGCATTGT AATGAGAATG TACATGCCAT	12840
GGTAACTAT TTGTGTATTC AGGGAGTTAA AGGAAGACAA AGGTTTTTAA ATGGGGAAAA	12900
AATACAATTA CATAATTGTT TTGAAATAAT TATATAAAGA GCAATAACAA GGGTGATGCC	12960
AGTCTGAGAT TGGACAGTTA CTGAGCAGAT GTTCTTG TAG AAGTCATTTT TGTGTAAGAT	13020
TATGATGGTC TTTGTGTAAG GTGGTGTTTT TTGTAGTTTT TGTTATCAGG CACACATCAT	13080
GAGAACCCGC TCTTCTGGC CTTTCCCAAT TCTATTTGTC GGGTTTCTTA ACATTAGTGA	13140
CTCCATCTAG ATTCTGACAG TTTTCATGAG AACTTGCTTT TCTTTCTCT CTCAAGTCT	13200
TATTCAGTAT TCAGCACCCCT TAACAGATTA GTCCCACTGC TGAGTCAGGC CTCTTGCATG	13260

AAGCAGCAAT GAGAAAGACA CACTTGGCCA ATGTTATCCT GGAGTAATTC TCAATGATGC	13320
CTTCTCTGTG TTTCTTCAAG ACAACTGTCC TTAGTGTGAG AAAATGTCCA GATTCTCAT	13380
CCTCTGGCCA ATGGAAGGTT GTCACCTAGA GCAACGGCAA GGAGCAGAGT GCTGTCTTTG	13440
ACGCAGTTAT GGTTCGAGT GGCCACCACA TTCTACCTCA TATCCCACTG AAGTCATTTC	13500
CAGGTGAGAC CCGCTGGGAT TCCCAGCTTT TTGGAGTAGG TTCCAGGTA CTTTATATGT	13560
AGTTTGGATT GACAAGCAGG ATTCATTGCT GCAACTGGGC AGAACTTGGC TCAATAAGAT	13620
TGAGACAGAG CTAGAAAGAT GAAAGACACC AAACATCATC TTGTTTCTA TTGGCCTCTG	13680
AGTCTTCATC ACACATAGAT CTCAGAGCCA ACTTCCTTGG AAGTCACTAA GTCCTGGCA	13740
TAATTTTAGA GAATTCACAT CAAACTGGTT CTCTGTTGGA GAGGCCCTTT TAGCCATGTG	13800
CCTGCGTTGG CCTTTTCTA CCCTGCCAAA CACCGAGCCT TTTTCACAGG GCCATACTCA	13860
CACACAAGGG GAGAGCTCCT AGAAAGAAAT GCTTTGCAAG TTAGTGATGG GGAGAGAAGT	13920
GCAGGAATAG AACCCTGCAT CCAGCTGTTT TGGTCCACCC AAGTCTTTCC TCAGAGAACA	13980
CACTTCTTTC CCAAGGCCCT TAGGAAAATA TGTAATATAG TGGTTCATAG TGCAGGCCTC	14040
ATATTAGAAT CACCTGGGGA GCTTCTAAAG CCCTGATGGC CTGGAGAGCT ACCCCCAAAG	14100
ATTCAAACAC TATGGAGTAG GGTTAGAGCA ATGAAAGTTT GCTCAGGTGA TTTTAATATA	14160
CAGTCAGGAT TAAGGCCTGC TCATCTAAAG CAATTGTTCT CAAATAGAGT CACCTGGAGG	14220
GCTTTTGAAA GCACAAATTG CTAGGCCCCA CCCTCCATAT TTCTGATTCA ATAGGTGCTA	14280
TGGCTTGAAT GTCCTGTCCA AAACCTCATAT TGAGATTAAT CCCCATGGG GCAGTATGAA	14340
GAGGTGGGGC CTTTAAGAGG TGATTGAGTA GTAAGAGCTC TGCCCTCAAG AATGGATTAA	14400
GCCATTTGTG GATAAATAGG TTAATGGATT ATTGGGTTAC ACAGGAGTGG AACTGGTGGC	14460
TTTATAAGAA GAGGAAGAGA GACCTGAGCT AGCATGTTAG CATGCTTGGC TCCCTCACCA	14520
TACAATGCCC TATGCTGCCT TGGGACTCTT CAGAGTCCAA ACCAGCAAGA AGGCTTTCAG	14580
CAGACGCAGC CCTTCAACCT TGACTTCTCA GCCTCCACAA TTGTGTGCCA GAAGAAATAA	14640
CTTCCTTCCC CTATAAAATA TTCGGTTTCA GATATTTTGT TAAAAACAAT AGAAGACAAA	14700
TTAAGACAGT AGCTCTGGCA TGAGGCTGAG AATTTGCATT TCTAACACCA GGCAATGCTG	14760
ATATTGCTGG CCATGTGACC AACTTTGAG AACCAATAAT CTAAGATTTC TTTCAAGCAA	14820
CCCCACCATC AATGGCAAAT ACTTTATAAA GTCATGTGTT TCCGTGAAGT GTAAAAGTAG	14880

TAAC TAGGAA AGGACACAGA AGAAGCTTGT CTGTGATTAA CCACCAGCAA GTC ACTGATT	14940
TACACAATAT GGAAACCAAC TCCTATGTGC CTGGTTTTTA GTTTTAGTTT TGT TTTACTT	15000
TTTGAAAATA AGATTGCTAA ATTGTATTCT AACTATTACA CAATTATAAT AATAGCACTT	15060
CATAATGTGC TTAAGAAATA TTTAAGAGTA TCTGATAAGT GATTTTTTTT TTTTTTGAGA	15120
TGGAGTCTCA CTGTCACCCA GACTGGAGTG CAGTGGCAGC ATCTCAGCTC ACTGCAACCT	15180
CCACAACCTC CATCTTCCAG GTTCAAGCAA TTCTCCTGCC TCAGCCTCCC AAGTAGCTGG	15240
GATTACAAGT GCACGACCAC CCCTGGCTAA TTTTGTATT TTTAGTAGAG AGAGCTTCAT	15300
CATGTTGGCC AGGCTGGTTT CAAATTCCTG ACCTCAGTTG ATCGGCCTGC CTGGCCTCC	15360
CAAAGTGCTG GGATTACAGG TGTGAGCCAC CACAGCTTGC CTAATATGTG ATATTAAAGG	15420
GTCAAATGTC ATTATATAGT CAAAATAGT ATATAATAGG CAGGCAGAAG ACAGTATCTG	15480
GTCCTGCTGT GTTCATCACC ATTTATTTGT CTCTGATAGA GACAAACTGC AGCCGTAAGC	15540
TGCAGCCTCT GAAATAAAAA ATCAACCCCT TTGGTCCTGT TTTTTGTTT GTTTTTTGT	15600
TTGTTTTGGT GTTGTGACAG TCTCACTCTG TCACCGAGAC TGGAGTGCAG TGA CTCAATC	15660
AGGGGTCACT GCATTCTTTA CTTCCCAAGC TCAAGCAATC TTCCAGCTC AGTCAGCCGA	15720
G TAGCTGGGA CCACAGGCAT GCACAACCAT GCCCAGCTAA TTTTGTATT TTTGTAGAT	15780
ACAGGGTTTC ACTATGCTGC TCAGGCTGGT CTCAAACCTC TGGGCTCAAT CAACCTGCCT	15840
AGGCCTCCCA AAGCGCTGGG ATTACAGGCC CCACCTGGTC TGGTACCTAA ACTTTCTTAT	15900
GTGCTTTACT CCTATAGAGA AGAGGCAAAA CAATTATTAA CTCCAGAAAG GAAAAGCTGG	15960
CAATGCAGTT TTATTGAAAT TAGCTTGACA TAGTTGCTCT GGAGCTCACA GACTTCTCTC	16020
TTCTTCCCC TGAAGGTATG GAGAGGTTCA AAGGCCAATA TTTGCATAGC CGCCAATACA	16080
AGCATCCAGA TGGATCTGAG GGAAAAGGCA TCCTGGTGAT TGGAA TGGA AACTGGGGCT	16140
CAGATATTGC TGTGAGCTG AGTAAGAATG CTGCTCAGGT GTGATGCTCT CTGCTTACCA	16200
TGTACCTGGA GGGGAGGAAG TGGGGATGCC ATACTGGAGA ACCCCAGCCA TATAATGGCG	16260
GCTCCAATCC TCATTA ACTA GTTGGTTGGT AGCGCATTGT GGCATCATAG AAAATCTGGA	16320
AGTCAAGAAA CCACTTTACC TCCTAGCTCT GTC ACTAACC AGCCATGAAT CCTAGAGTGA	16380
TTCATTTTAC TTCTCTGGGA GATGGCTCCC TCATTTTTAA AATGGGAACT TTTGAGCAGA	16440
TGATTTTCCA TATAAGAGGC CTTTCATCAA CATGGCTCAC TGCAGCCTTG ACCTCCTGGG	16500

CTCCAATCTT CCTGTCATCT CAGCCTCCTG AGTAGCTGGG ACTACAGGCA CATGCCACAC	16560
CACACTCAGC TAATTTTCAT ATATTTGTAG AGATGAGGGT CTTGCCATGT TGCCCAGGGT	16620
AGTCTAAAC TCCTGAACTC AAGCAATCTG CCCGCCTCAG CCTOCCAAAG TGCTGGGATT	16680
ACAGGCATGC ACAACCACAC GCAGCCAAGA GGCCTTGTTT CTACCTGGAT GTTTAATGAG	16740
AGTTAATCT GTTCATATTC TGGAGGGTGG CTTTTAGAAA TTAGTGTGT ATTTGAATTA	16800
TATTTGAAAT ATAGATAACC TTCAGTTACC CAAATATTAT GAAAAGAAAG ATTAAATAGA	16860
TAGTAGGTCT CTCAACTAAA ATCATAGATA TTTAGGTGCT TCCTGAGGCC TTCTAACCAC	16920
TGTCTTCTTT GCACCTGCTC AGGAATGACA CCAGCTGAGC TGCCAAAGAG TCAAACATTC	16980
ATTACATGAT GATGCTGCTG ACAGTGGTGG TCAGGAATAG CAAAACTAA ACTCCTTCTG	17040
CAAGGACAGA CCTAGGCAAA GAAGGGAAAA TCACTAAACA TCCTTTCCCA AGGTATTGCC	17100
TCTCAAGAAG GCCTGAACCA GATGCCCAAT CACTCTTACC CTAGCTCTTT CAGCCTGATG	17160
TCTCTGGCCA CCCAGGGCTT ACCATGGCCC TGTGCACAAC CAACAAATCA TTTCCATGCT	17220
AAGTCTTACA CTTTCAGGAC TCTAGATACC CAGTGGCAAA AGTTACAAGC AAACATGACA	17280
CCCGCCCAGC AGGTTAATGA AGGGGTTATA CTGGGACCTG TCAGAGTCAT CTATCAGTCA	17340
GTTAGTTAGT GCCAGCCCGG GAACAGAGCA GGTCACTAAC ACOGGAAAGA GACTTACTAG	17400
ACCCAATAAG TCTTCACTTT GTGAAAATAA ACCTCTTGTC ACTTATCACC TCAGTGTGAA	17460
GAACAAGTGA GGAGGCAGGA ACTGTGACAG CCTGGAGAAG AGCAGAGCTG GAAAATGAGA	17520
GTACCAGCTC TAGGCTCTTT CATGCTACGA ATACCGCAA AGGCTTAGGA ACAGAGTGTA	17580
ATGGGGCAGT ATGTGAGGAG CTAATATAGC AGTCAGGCAA GTGAAGATCC ATCCTAGACT	17640
ACTTCACGTT GTCAGACCAG TGATTTGGAT TTAGATCTCT TCATTCCAAA GATATCAAAT	17700
CTTAGATGGC AAGAACCAGT TCCTTGTATG GGTCTTGCCC TACAGGAAGA CTTATGGTGT	17760
GAGATTCAAT ATTAAGAAAC TACCTTGGCT CTATTTGCAT GCCTTACAGC TTCTTAAACA	17820
ATCTTTTGCA CAGAGTGCAA AAGACTTTGT TTCCATCTGC CTCTATCAGT GTAAATGCCA	17880
CTAGATGCCC CCTTTTTAGG AGGTACTTCA CTTTGAGGTC AATCATCTTT AAAACAGAGC	17940
CTCAGTAAAT TCTGGGGCTA TGCATGTGAT ACATCAGCTA CATAATAGAT TECTCCTAAA	18000
TATAATGTTA TAATCATACA TTCCAGGAT TATACTCATT CATCTGCACT AATCTCTTCA	18060
ATATTTATTA GAGTAACAAC ATAAATCTAT AACTATGATA AAAGCTCTTA CACAGAGTAA	18120

TATACTCTCA AGCCTTCTGT GAAAAGACTA ACCAGAGACT TTACAGGAGC TATACATGCT	18180
AGGAACGGAA CTAGGCGCAT CTGCAAACT TGAAATTACA ACCTGAACTC ACCAAAATTC	18240
TGAGTGTGCA CTGCTCTGTT AAAAGAAATT CACCTTCATA AGGTTACAGC ACCCTCTACC	18300
ACAATCCAAA AGCACCCTC AAGATCATAT GGGATGGTGC TGCATCATTG TATTAGTCCA	18360
TTCTCAACGC TGCTATGTAG ACATACCCGA GACTGGGTAA TTCATAAGA AAAGAGGTTT	18420
AATTGACTTA CAGTTTGGCA TGGCTGGGGA AGCCTCAGGA AACTAACAAT CATGACGGAA	18480
TGCACCTCTT TACGAGGCTG CAGGAGAAAG AATGAGAGCG ACTGGGGAAC CCCTTATAAA	18540
ACCATCAGAT CTCGTGAGAA CTTACTCCCT ATTAGGAGAA CAGCATGGCA GAAACCTCCC	18600
CCATGATTGA ATTATCTCCA CCTGGTCCTG CCCTTGACAC GTGGGGATTA TTATAATTTA	18660
AGGTGAGATG TGGGTAGGGA CACACAGCCA AACCATATTA GTCATTTACA TACTTCTGAC	18720
CAAAAACCAA ATCTCTGGCC TTTGACCTAA AACATGCGTC TCAGAGAAAG CAGCCTGAGC	18780
CTAAATCCTC ATGTTTCTCT CACTGTTGCA GCTAGTGTCA TTAAGGCAGG TTAGACCACC	18840
CTGCTGTAGG GAGGGTCACA ACAGAAAAG AGTGAATCAA ACGGGCAGAG CATACCATTT	18900
GAAACATGGT TTGCTCCTGA GAAAGAAGAG GGGACAGTAA GTAATGGAAA GAGACACTAA	18960
TGAAAATATT TTTGTATCTA ATATCTAATC AAAGTATTGC CAAGTCAGCC TATAAGGGCA	19020
ACGGCAGGAG AAATTCAGAA CATAGGTATA TACCACACAC AGACCAGCAA TATAGGAATG	19080
CTTGGTATAG GTGCTACTTC ACAAGCTAGG AATGTAAGGC CCATCCCCAC AAAATTTGTC	19140
TCCAAATTCT GGTTTACTCC AGACATAAGG CACTGTATGA AACTCCTCTC TTCCAGCCTA	19200
ACTTTATAAC TTAACAGCTA GCAGTACTTA TCACTTGCCA GGCAATATTT CAAGTACTTT	19260
ATATATACCA CCTCATTTAA TCTACACAAG AATGCCATGA GGTAGGTACT GTTAATACCC	19320
CCATTTTACA GAGAGAGAAA CTGAGGCACA GAGAGATTGA AATAATTCAA CCATGGCAAC	19380
ACAGATTGAA ATAGTTCACC CACAGTAGTG TGATTGGGAT TCAAACCCAA GCAGTCTGTA	19440
TCCAAACCTC TCAAGTAAAT TGGTTACCTT GCAAGTGAAT CTTATGTGTT TATCAAGTAT	19500
AGCCTTAAAC AAAAATTAT TGCATGGTAT GTAAAAATTT AAGAAGCAGT TCAAGTATGC	19560
ATTTGGCCAA TGGGGGAGTA ACAGCAAACA CAGCAAATA TACATTTGAA AAGAGATTAA	19620
ATGTACATTT TGGAAACAAG GGAAATCTTA ATAAACAAGG TAAAGAATAC ACCTGAAAGA	19680
GGATTGAGAT GTGCACTTGA AGAGAAAGAG AATCACAGTA TAAGTTCAGA GTTTTAACT	19740

TTTAAAATAC ATTACAAGCA CTGTGTCTCA TGCCTGTAAT CCCAGCACTT TGGGAGGCTG	19800
CGGCAGGAGG ATTGCTTAAG CCCAGAAATT TGAGACCGAC CTGGGCAACA TAATGAGACC	19860
GTCTCTACAA AAAAATTGTT TGAATTAGCT GGATGTGGTG GTACATGTCT GATACTGAGG	19920
TGGGAGGATC ACTTGAGCCT GGGAGGTCGA GACTGCAATG AGCTATGACT GCACAACTGC	19980
AGTCCAGCCT GAGTGACAGA GCAAGACCCT GTCTCACACA CACACACACA CACACACACA	20040
CACACACACA CAAAATAAAG TCTTTTAAGT ATGGAAGGAA GATTATTTCC CCTGTTATTC	20100
TCCATCCAGG GATATTCAGA TGCATATACA CTTATACTTG TGTAGTCACT AGGCTATAAT	20160
CGCACATTTT CAAGGATTAT AATCATTCTA CCTGCACTAT AGAAGAACT TAGGTGAGTG	20220
GAAAACATGA GAGGAGGGAG GGAGGAACCT TCTCTTAAGG AGCAGCAAAC CACAACCTGTA	20280
AACATGGGAA AGACTTGTGG ATTTTATCAT CAGAGTTAGC CCAAAGACTT TCTCGTGTCT	20340
CCATGAAGTT CTCAAGATTT TGTTGCAGTC TTCCTGCATC AGTGTAATG CCACTGGGTA	20400
CCCCTATTTA GGAGGTACTT TACATTGAGG TCAATCATCT TTAACACAGA ACCTCTGTAA	20460
ATTCTGGGGC TACACATGTG ATACATGACC TTCATAGTAG ATTCTGCTA AAGGGACAA	20520
TGCCCTAATT TAAACTGCAT TTCTTTTTCG TTGCCAGGTT TTTATCAGCA CCAGGCATGG	20580
CACCTGGGTC ATGAGCCGTA TCTCTGAAGA TGGCTATCCT TGGGACTCAG TGTTCCACAC	20640
CCGGTTTCGT TCTATGCTCC GCAATGTACT GCCACGAACA GCTGTAAAAT GGATGATAGA	20700
ACAACAGATG AATCGGTGGT TCAACCATGA AAATTATGGC CTTGAGCCTC AAAACAAGTA	20760
GAGTTATTTT GCTTTTTTAA TGGTATACTC GTTGGTGAGC AAAGTTGTCT GAAGGTGTCT	20820
CCCTTAACAA AGATTCAAAT TGCTAACACG GTAGTTAAAA CTACAATCTA ACAATATGAG	20880
TATCTTATAG GTCCTGGAGT TTAGCTTCTA AATTTGGTCT GTATGCCTTT AAAAAATACT	20940
TAAGAAGATG AAGCAGAAGT GTTATAAGCT GCTCCAGAAA GCAAACTAG GGGAGAAGTT	21000
TCTAATACCC AGAGTTATCT AACATTGGAG AAAACTGTTT CAAGAGATTA CGACCTGCCT	21060
TTCAGAGGGG TGTGGTGGGA AACATGTAAT TCTCCATCTA ATAATTTATG CTTTGCTAAC	21120
CCTATAGCAT GAAGGTTCTT CCCATGGGAA ACCTTTGAAA ACACATTCCT TTTTCTTTGC	21180
TAAAAGACAA ATCTCTGTTG ACGTCAAAGT TATATGTCAG TGATTTAAGC ACAAGCAAAT	21240
GTTATGAATG GTTCTTTTGC TTTAGTTGTT ACAGGCTTCT TCCCTTAAAA AAACAGAAGA	21300
GCTTTAGAAAT CTTTAAACAA ATGCCTGCCG TGCAACTACC ATATTCTAAG ATCTGACATA	21360

AGTGCCACGT ATCGTCTATT AAAAAAGAA AAAGAAATG TTCTCAAATC TACAAAAAA	21420
ATAAGCGGAC TTTGCATCAA CATCCATGCT ATTACTAACA GAGACTCCAT GGATATTGG	21480
GATTAACAAA TATCACCAA CCTAATTTTA TACATTAATT TTCACATTGA TGCCTTCATA	21540
GATTTCAAAA CTAGTGGAAA TTAGCAAAT TTTTCTTAT GATCAAATAG GGGTTAAATA	21600
AAACAGCAA ATAATAAAG CTAGATAGCA TGAAAAAGGT TAAAAACAGA AATGGTATAA	21660
TAACCACCAT AATACTTGGG GATTGACCAT AGGCACAGGC ATTTTGTCTA AGCCCTTGGG	21720
GATGCTTCCT TCCTTAAAT CTCTTCACT CACGTTGCCT ACATGTTTC CCTTATTTAT	21780
TGACAAGAGA TATTTGTGAC ATGAGAATTA AGTCAGAAAA TAAGGATTG CACAGACAAC	21840
CAGTTAAGTT AGAGTTTAC AGATATTTGA AAAGCCCTTT TATTTTCAGA GCCGTACCCC	21900
AAAAATATCA AGAGGGTTCA AGATTCTCA GCAATGATC CTTCAGAAATG TTTTCTTCT	21960
GTATGTCTCA GATACATTAT GAAGGAACCT GTACTAAATG ATGATGTCCC AAGTCGTCTA	22020
CTCTGTGGAG CCATCAAGGT GAAATCTACA GTGAAAGAGC TCACAGAAAC TTCTGCCATC	22080
TTTGAGGATG GAACAGTGGA GGAGAACATT GATGTCATCA TTTTGTCAAC AGGATATAGT	22140
TTCTCTTTTC CCTTCCTGA AGATTCACTC GTTAAAGTAG AGAATAATAT GGTCTCACTG	22200
TATAAATACA TATTCCCCGC TCACCTGGAC AAGTCAACCC TCGCGTGCAT TGGTCTCATC	22260
CAGCCCCTAG GTTCCATTTT CCCAACTGCT GAACCTCAAG CTCGTTGGGT GACAAGAGTT	22320
TTCAAAGGTA AGTGTGTAGG CAGGTGAGTG GCTAAGCGTT TCAGATCTGG TGAAGTTTAT	22380
CAATAATGAT AAGAAGGTTG CCTGAGATAA AAAGGTTGCC AAGAAAAAGT TTGACAACCT	22440
TGGCTGCTCT CACAAGACTA ACATTCTAAA AAGTTACTGG AGAATTCAA GAATAACAAA	22500
TACAGGAATT TAGTAATAAT AAATACCTGC AATCATCCTT TTAAAATATT AGACAGTCAA	22560
GAGAATTTCA ACTGGCATAA AGCTAAGTGC ATGTTAACTT TTCTTTGAAT CGTGAGAGAT	22620
AAGTTTAAGA AAAAGATCTG TCTCCTGGTT TTACCTCTGT GTTGTTTAAA AATTCCTCAG	22680
CATATCTGCA AATCAATTTA ACTCTTAATA CTTGAGCAGC TCAAGCTCAC AAATCCCTAC	22740
AAGTTATAAA ATTATTAAAA GGTTCCTTC TGGGTGTCTG TGTAGCACTT CATACTCCTC	22800
AGAACGGTGT TACCTCCCTG CCTCCAGGGT TCAATTCTGT TCAGCAAAG CTTACTGAAT	22860
ACCTTGCCCT GTGCTGGGAA CTGGTGGGAC AGAGAGAAAT TTAAACAGAT CATTTCAACA	22920
TAACATGACA AATGCTTTGA TTGAATAATA TATGGAGTGT TCAGGGAAGG AGAGAAAGGG	22980

CACTTATCAT	GGTAGAATAA	GGGAAGGGCA	CATGATAAAG	GAAAACGTCC	TGGATAACTG	23040
CATTTCTCAG	GGGCAGAAAA	GGGGATTGCC	TGAACAAAAG	CATAGAGTCA	ATGATGCATA	23100
TGGAAGGGCA	CATGCTATTT	GACATTGCTA	GAGCATGACG	TATGAGGCAG	AGAGAGATGA	23160
GCCATTACTC	TTGGAGAAGA	AGGAGACAGG	ACACAGGAAT	TTTTTAAGAC	ATGCTATGGA	23220
GCTTAGATTA	TAAATTATAG	ATCAGTTCTT	CCCAAATATG	GCTACATATG	AAAATCATCT	23280
GATGGATCCT	TAGGGACCCT	GATTAAGTAA	GACTGGCCAA	GGGACCTGGA	ATCTGCATTT	23340
TAGAAAGCTC	TTCAGCCCGG	GGCACCAATG	AAGGGTTATA	AGCAAGGAAC	AGGCATTAGC	23400
AGATTTACAC	TTCAGATAGA	TTGTTTCAGC	AGTAGTGTGG	AATATAGATT	TGAAAGTGGG	23460
GAAAGACTAC	AGCCTCAGGG	ATGAAAGAGA	AAGCTACTGA	AATAGCCTAT	GCTAAAATAT	23520
GATGCATCCT	GGGCCAGGGC	AGAGATACAA	AGTGGAAAGG	AAGCCATAAA	TGTGAGAAAT	23580
CATTAAGGGA	AAAATCAGCA	TGACATTATG	ATTGGTTCAA	TGTGGGAAAG	TCAGAGAAAT	23640
AGAGAGGAAT	CTAGGAGGAC	TTACAGATCT	CTGGCATTGG	AAACCAGGTG	GACAGTAGTG	23700
CTGTGAATAC	AGAGGGGGTG	TGCAGAAAAT	GATGCAAGTC	TGGACAGGAG	GGCTTCAGTG	23760
AGGAGCTCAG	GTCTGGACTA	CTTGAACATG	AGATGTCTGA	TGACTCTAGG	CAAGGGGACT	23820
TGACCATATT	TCAACACATC	CAAAGCTCAG	GGGACACTTG	TGGGCAGGCG	ATGGAGTCAT	23880
GAGCACACAG	TAATAACTTC	TGCATCAATC	TTCCCTATC	TCTACTGCCC	TACTCTCATC	23940
TCTCACCAGG	TTTATTTCAA	CAGCCTCTTT	ACTGGTCTCC	CCAGCTTTGG	GCTTGCTTCC	24000
CTGGAGTCCA	TTTTCTTAA	TTCAGCAGCC	AGACAGATCT	TTCCAAAAA	TAAATCTGAT	24060
CTTCTCACTT	CATTGAGAA	ACTCTTCCAC	TGATTTGATT	TGGGGCTCC	TGTCACCTTC	24120
AGGATAGAGC	CCAAACCACT	AGTCATGGCT	GCCAGGCTCC	CAGACACACT	TGCCTTTTCC	24180
AGCCTCTTCT	CTTGCCCTC	TCCACTTGTA	GTCCATGCCG	TAGACTGTGC	AGCCTGGACA	24240
GTGTCACATA	GAGTGCTATG	GGGGTGGCAC	CCCCTGAAGT	TCAACAGCAC	GGAAGCCTG	24300
ACTGGTATGA	CATGGTTCAA	TGTCCAGAGT	TTAATTTTAA	GAATCAACAA	CTAGACAAAG	24360
TAATGATATT	GACTCAAAC	TACTATTCAA	ACCAACCTTT	TATTCCTTAG	GCTTGTGTAG	24420
CCTGCCCTCA	GAGAGAACTA	TGATGATGGA	CATTATCAAA	AGGAATGAAA	AAAGAATTGA	24480
CCTGTAAGAA	TTTTTTTTAA	TTCTTTACAT	GAAGCAGTGT	TTCTCAAAGT	ACAGTGATCT	24540
AACTACTTAC	AAGAACCACC	TAGCTGCCTG	ATAAAATGCA	AATTTCTGGG	CTATAGCCCA	24600

GATGATTGAA TCAGAACTC CGTGTGTGAG GCTAAAAAGT TGCATTTTTA TCTCTTCCT	24660
AAGCGATTCT TATACATACT AGGTAAAGAA CCAAATACTT AAAGATAAGA ATTGTACCAA	24720
ATCAGAGCAC TTCTCCTTGG CTTAATTTCA TTTCAGTTTT ATATGATGCC TATGTCAGAT	24780
TCCATAACTT CTCAAGCCAC CTACACTCTG TGGTTAGAGA GGGAAATGGGA TGAGACAGTG	24840
GTGGTGATAG TAGCTTGAAT AGCTGTGAAA AGTTAGAGAA TCCCCATCAG AATAAATTAG	24900
GAAGGGGTTG GTGTGAAGGT TCAAGGATTG GTACTTTGTG ATGAGGTAAA ATGAGGTTCA	24960
ACAGTGATCG AGTACCCTTG GAAAGTTGAT TTGGGGCTTA CATCAGGTGT AAAGAGTTTT	25020
CTCATGTTCA AATTCAAATT TACCTAAGAT TGATTGAGTA TCTACTATAC GCCATCCAGA	25080
CTGCCAGGTA CTTTAGTAAT TTAACAAGCA AATATTAAGC ATCTCCTTTG AGCAAGACAC	25140
CAAGCTATGC TTTCATATGC ATTATCTCAT GAATTCCTGC AGCGGCCCTG GCTAGCATGT	25200
ACTTGCCCTGG AGATTTGCCA CCGCTTAAAA AATGCCAAAC AATGGTTACC AATCTTGTC	25260
CATTTCTAGA GCATCCATGA ATTCATGGCT CTTTATTGTA GGGCGTATTC TCAATCTGAG	25320
ATATGAGCCT CCTGGTATGA TAAACTCAA CTTTCCACCA GAGATTCATT GAAAACATCAT	25380
TCACATATTC ACTCATTCCT TCATTCCTTT AGCAGTTTTG AATGCCTAAT ATTCTAGAAA	25440
ACTTAGAACA TTCTGTGAAC ATTCCCTTTT TACTTTCTTC ACTAAGGTTT GGAGAAAGCC	25500
AGAGCCAGAC GTTGCAGACC AATTATGTTG ACTACTTGGG CGAGCTCGCC TTAGAGATAG	25560
GTGCGAAGCC AGATTTCTGC TCTCTCTTGT TCAAAGATCC TAAACTGGCT GTGAGACTCT	25620
ATTTCCGACC CTGCAACTCC TATTAGTATC GCCTGGTTGG GCCTGGGCAA TGGGAAGGAG	25680
CCAGAAATGC CATCTTCACC CAGAAGCAA GAATACTGAA GCCACTCAAG ACTGGGGCCC	25740
TGAAGGATTC ATCTAATTTT TCAGTTTCTT TTCTGTTGAA AATCCTGGGC CTCTTGCTG	25800
TTGTTGTGGC CTTTTTTTGC CAACTTCAAT GGTCTAGTC AGCATAATGC TTTGGGCTTT	25860
ATTATCTTGT CAGTCACTAC CTCCTAAAGA AAAAAAAAAA GGCTAGAAGA AAAACATTA	25920
CATTCATGTT CTAATTATAG ATTTTAGAGT TAGGTAGTAC AGGTAAGGGG GAAATTGTAA	25980
AGAATTAGCA GAATTAGGCA TATGTACAAA ACCAAA	26016

(2) ANGABEN ZUR SEQ ID NR.:2:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 1731 Basenpaare
- (B) ART: Nukleotid
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) MOLEKÜLTYP: cDNA

(xi) BESCHREIBUNG DER SEQUENZ: SEQ ID NR.:2

```

AACCAAGGGA GAAACTATT CTGTCAAAGA GACGGTGCCA AAAGGCAAAA ACAAGGAGC      60
TGATGGCAAA GAAGGTAGCT GTGATTGGAG CTGGGGTCAG TGGCCTAATT TCTCTGAAGT    120
GCTGTGTGGA TGAGGGACTT GAGCCCACTT GCTTTGAGAG AACTGAAGAT ATTGGAGGAG    180
TGTGGAGGTT CAAAGAGAAT GTGGAAGATG GCCGAGCAAG TATCTATCAA TCTGTGCGTA    240
CCAACACCAG CAAAGAAATG TCCTGTTTCA GTGACTTTCC AATGCCTGAA GATTTTGCAA    300
ACTTCCTGCA TAATTCTAAA CTTCTGGAAT ATTTTCAGGAT TTTTGCTAAA AAATTTGATC    360
TGCTAAAATA TATTCAGTTC CAGACAAC TGCTTAGTGT GAGAAAATGT CCAGATTCT      420
CATCCTCTGG CCAATGGAAG GTTGTCACTC AGAGCAACGG CAAGGAGCAG AGTGCTGTCT      480
TTGACGCAGT TATGGTTTGC AGTGGCCACC ACATTCTACC TCATATCCCA CTGAAGTCAT      540
TTCCAGGTAT GGAGAGGTTT AAAGGCCAAT ATTTCCATAG CCGCCAATAC AAGCATCCAG      600
ATGGATCTGA GGGAAAACGC ATCCTGGTGA TTGGAATGGG AAAC TCGGGC TCAGATATTG      660
CTGTTGAGCT GAGTAAGAAT GCTGCTCAGG TTTTATCAG CACCAGGCAT GGCAGCTGGG      720
TCATGAGCCG TATCTCTGAA GATGGCTATC CTTGGGACTC AGTGTTCCAC ACCCGGTTTC      780
GTTCTATGCT CCGCAATGTA CTGCCACGAA CAGCTGTAAA ATGGATGATA GAACAACAGA      840
TGAATCGGTG GTTCAACCAT GAAAATTATG GCCTTGAGCC TCAAAACAAA TACATTATGA      900
AGGAACCTGT ACTAAATGAT GATGTCCCAA GTCGTCTACT CTGTGGAGCC ATCAAGGTGA      960
AATCTACAGT GAAAGAGCTC ACAGAACTT CTGCCATCTT TGAGGATGGA ACAGTGGAGG    1020
AGAACATTGA TGTCATCATT TTTGCAACAG GATATAGTTT CTCTTTTCCC TTGCTTGAAG    1080
ATTCACTCGT TAAAGTAGAG AATAATATGG TCTCACTGTA TAAATACATA TTCCCGCTC    1140
ACCTGGACAA GTCAACCTC GCGTGCATTG GTCTCATCCA GCCCCTAGGT TCCATTTTCC    1200

```

```

CAACTGCTGA ACTTCAAGCT CGTTGGGTGA CAAGAGTTTT CAAAGGCTTG TGTAGCCTGC 1260
CCTCAGAGAG AACTATGATG ATGGACATTA TCAAAAGGAA TGAAAAAGA ATTGACCTGT 1320
TTGGAGAAAG CCAGAGCCAG ACGTTGCAGA CCAATTATGT TGACTIONTG GACGAGCTCG 1380
CCTTAGAGAT AGGTGCGAAG CCAGATTTCT GCTCTCTCTT GTTCAAAGAT OCTAAACTGG 1440
CTGTGAGACT CTATTTTCGA CCCTGCAACT CCTATNAGTA TGGCCTGGTT GGGCCTGGGC 1500
AATGGGAAGG AGCCAGAAAT GCCATCTTCA CCCAGAAGCA AAGAATACTG AAGCCACTCA 1560
AGACTCGGGC CCTGAAGGAT TCATCTAATT TCTCAGTTTC TTTTCTGTTG AAAATCCTGG 1620
GCCTTCTTGC TGTGTGTTGT GCCTTTTTTT GCCAACTTCA ATGGTGCTAG TCAGCATAAT 1680
GCTTTGGGCT TTATTATCTT GTCAGTCACT ACCTCCTAAA GAAAAAAAAA A 1731

```

(2) ANGABEN ZUR SEQ ID NR.:3:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 535 Aminosäuren
- (B) ART: Aminosäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) MOLEKÜLTYP: Peptid

(xi) BESCHREIBUNG DER SEQUENZ: SEQ ID NR.:3

```

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

```

Val	Arg	Lys	Cys	Pro	Asp	Phe	Ser	Ser	Ser	Gly	Gln	Trp	Lys	Val	Val	115	120	125	
Thr	Gln	Ser	Asn	Gly	Lys	Glu	Gln	Ser	Ala	Val	Phe	Asp	Ala	Val	Met	130	135	140	
Val	Cys	Ser	Gly	His	His	Ile	Leu	Pro	His	Ile	Pro	Leu	Lys	Ser	Phe	145	150	155	160
Pro	Gly	Met	Glu	Arg	Phe	Lys	Gly	Gln	Tyr	Phe	His	Ser	Arg	Gln	Tyr	165	170	175	
Lys	His	Pro	Asp	Gly	Ser	Glu	Gly	Lys	Arg	Ile	Leu	Val	Ile	Gly	Met	180	185	190	
Gly	Asn	Ser	Gly	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Leu	Ser	Lys	Asn	Ala	Ala	195	200	205	
Gln	Val	Phe	Ile	Ser	Thr	Arg	His	Gly	Thr	Trp	Val	Met	Ser	Arg	Ile	210	215	220	
Ser	Glu	Asp	Gly	Tyr	Pro	Trp	Asp	Ser	Val	Phe	His	Thr	Arg	Phe	Arg	225	230	235	240
Ser	Met	Leu	Arg	Asn	Val	Leu	Pro	Arg	Thr	Ala	Val	Lys	Trp	Met	Ile	245	250	255	
Glu	Gln	Gln	Met	Asn	Arg	Trp	Phe	Asn	His	Glu	Asn	Tyr	Gly	Leu	Glu	260	265	270	
Pro	Gln	Asn	Lys	Tyr	Ile	Met	Lys	Glu	Pro	Val	Leu	Asn	Asp	Asp	Val	275	280	285	
Pro	Ser	Arg	Leu	Leu	Cys	Gly	Ala	Ile	Lys	Val	Lys	Ser	Thr	Val	Lys	290	295	300	
Glu	Leu	Thr	Glu	Thr	Ser	Ala	Ile	Phe	Glu	Asp	Gly	Thr	Val	Glu	Glu	305	310	315	320
Asn	Ile	Asp	Val	Ile	Ile	Phe	Ala	Thr	Gly	Tyr	Ser	Phe	Ser	Phe	Pro	325	330	335	
Phe	Leu	Glu	Asp	Ser	Leu	Val	Lys	Val	Glu	Asn	Asn	Met	Val	Ser	Leu	340	345	350	
Tyr	Lys	Tyr	Ile	Phe	Pro	Ala	His	Leu	Asp	Lys	Ser	Thr	Leu	Ala	Cys	355	360	365	
Ile	Gly	Leu	Ile	Gln	Pro	Leu	Gly	Ser	Ile	Phe	Pro	Thr	Ala	Glu	Leu	370	375	380	
Gln	Ala	Arg	Trp	Val	Thr	Arg	Val	Phe	Lys	Gly	Leu	Cys	Ser	Leu	Pro	385	390	395	400

Ser Glu Arg Thr Met Met Met Asp Ile Ile Lys Arg Asn Glu Lys Arg
 405 410 415
 Ile Asp Leu Phe Gly Glu Ser Gln Ser Gln Thr Leu Gln Thr Asn Tyr
 420 425 430
 Val Asp Tyr Leu Asp Glu Leu Ala Leu Glu Ile Gly Ala Lys Pro Asp
 435 440 445
 Phe Cys Ser Leu Leu Phe Lys Asp Pro Lys Leu Ala Val Arg Leu Tyr
 450 455 460
 Phe Gly Pro Cys Asn Ser Tyr Xaa Tyr Arg Leu Val Gly Pro Gly Gln
 465 470 475 480
 Trp Glu Gly Phe Arg Asn Ala Ile Phe Thr Gln Lys Gln Arg Ile Leu
 485 490 495
 Lys Pro Leu Lys Thr Arg Ala Leu Lys Asp Ser Ser Asn Phe Ser Val
 500 505 510
 Ser Phe Leu Leu Lys Ile Leu Gly Leu Leu Ala Val Val Val Ala Phe
 515 520 525
 Phe Cys Gln Leu Gln Trp Ser
 530 535

(2) ANGABEN ZUR SEQ ID NR.:4:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 25464 Basenpaare
- (B) ART: Nukleotid
- (C) STRANGFORM: Doppelstrang
- (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) MOLEKÜLTYP: DNA (genomisch)

(xi) BESCHREIBUNG DER SEQUENZ: SEQ ID NR.:4

TCCAGTCTCTG CAGCAACCTC CTAGTTCCTG CTCTTTCAGC TCTTTGACCT TTTGCAAGCA	60
CCTAATTCCC TGAGTATAT ACCTTTCCTC ATGATATATA GTGTTTTTTA TCTCCTGCAC	120
TAAATCATGA GCATATGCAT ATAAATCATA ATATGAAATC TTAAAAACAG AAGTACTTTT	180
GCTGAGGCAT TAAGCATATA ATCAGTCAGC AGGTCCCCAA ACATCTAATT CCTGAATATC	240
TCATATATCC TGTCTCCATT ATCCATTCTT CTAATGCTAC TCTAATTTAA GTCTCAGTC	300
TCTCTGGCCT AGATTGTTGA AATAACATCC TGGGTTTTTG GTCTCCTTGA TTCTAGTCAC	360
CATCCTCTCT AGCCTCCAGG TGAATCTGAT CTGTCTGAT GTTGTCACCT GCTTGTTCAA	420

AATTCTCGAA TGGACAACCG TAATCCAGAA GGTAGTATCC AAACCTGTGA TTGTGGCACT	480
TCAGTATCCT TCATAACCTA TGTCTGCAT GTTTAACCCA TATTTTGCTA TTCCCATCAC	540
TTATGGTCCA GCAAAACTGA ACTAATTGTA GTTCCCCCAT CAGGTGTTCT TACTTTTCTA	600
TGCATTTTCA CATATTTTTC TCTCTGCCTT TTTTCTATTT CTGTGCCTT ATCTGTCTGG	660
AAAACATCTA TTCTTCCTTC AAGACTCAGC TGTCTTCTCA CACTCCTTGA AGCCTCTCTT	720
TCCTCCTCCA AGTGGACCTA GATTTTTCTT CCTACATGCT AGCACTACAC TGAACCATAC	780
TTCCACTGTG ACATTTATCA TCTCCCTCAA CACTAGACTT CATGGTTCCA GATGGAAAGC	840
ACTGTGTCTT CTCACCTTTG AATCCCCCAA AAGACTATTA TAATGCATGA CATATAGTAG	900
GCTGTCAGTA CAGTGAAAGG AATGGCCAGA GGAAGGAAAG GAGGGAAACA GAAGCAGAAA	960
GGACAGGTAT AGAAGCCGGA GGGAGCCAGA GACAAGGTTT AGAGACCACA ATTCTGTCTT	1020
TTGAGTTCAC TAGTTTTACA AGCTCATCTA TAAGCGTTAG TTCAGCAACT CAGATCAGGC	1080
CCTAAGTTTC CAGAAATTTG AGCTACTTTT CACTGTTGGC ACAACAAAAC GTTTCATTAT	1140
AGTCCAGGTG CATAGCCTTT GTTTATATAT TCTATATTTT CAAAGCAAAC ATAAATGAAA	1200
GAATCATTGT TCCCCTAATC TCCCAGGAGT TTCACCTTAC AGCTCCAGTG GGCATGGCAG	1260
TCACTGTTTT ATATTTTTTG TAACAAGAAC CAAAGACTTC ATTCTTCCTT TTCTCTAGCC	1320
CTTCTTTTTT ACTTCACCCA TGCCTCCCCT GTTCTTCTCT TATCCCTACC AACTCGTCC	1380
TTCTCTTTCA GATTTTACTA TGGCTCTATA CCATTAAAAA TACAAGAAAA AAAAGGAATT	1440
TTACTTTAAG AATAACTCCT CCCCCTTCCC CAGTTTTTAC ATCAAAAGAC ATTGTTAAT	1500
GCCATTCTCT TCCACATTTT GAGAACTGCT GATTCTCTGG GGAGAGAAAG GTGATTGCTT	1560
AAGAGGTGAA GTCCCTTAGA GCATTCAAAA TGAGGAGTGA TTCTGTACAG AGGATATCAT	1620
GCAGCAGGCT GGATGTCTAG TTCCAATTCC TTTATTTGTT ACCTCTGAGA CCTTGAAGAA	1680
GTAGTTTCTA GTCTCAGCAT ACCAAAGCGT CATCTGCAAT TGAGAGCATT GGATTGATGA	1740
TCTTCAAGGT CCTTCCTGCT CTAGCATTCA CTGAATCTGC TATTTTGGAC ATATTGAATA	1800
ATCAGAAGCA GCCAGTTTGA GAATCTTATT ATAGCAAAAG TGGTAAAAAT AATGAGCATA	1860
TACTATCAAT GTGCATCTAT GTCTTCTTAT GTTTGAGTGA GGATCCTGAT ACATAAACCT	1920
TGGCTGATAA TTTCTACTGA AAAAAATCGT AAGTATTAAA GACACTCTTC TGAAGATGTT	1980
CTCTCCAGAC TCTGCTACAG GCAATCATGA GCAAGAGGGT TGGCATCATC GGAGCTGGAG	2040

TCAGTGGCTT GGCTGCCATA TGGTGCTGTC TGGAGGAGGG GCTGGAGGCC ACTTGCTTTG	2100
AAAGGAGCGA TGATGTTGGA GGCCTGTGGA AATTCTCAGT GAGTGGCACA TCATTAGAAC	2160
ACCAGTGGAA GGAGATGGAT TCCAATGCAA ATCAAATCTG ATCAGTTCTA ATTCAGATTT	2220
AGAAGGCAGA TCACAAAAGC TCCAAATCTG GAAAGTAAAA TCTTACCTCT CCAATCATAC	2280
TAATGCCCAA AAAAATATT TCATACCAGC AAAATTTGTC CTGAAAAGGA CATTTTCAGC	2340
TCATTAAACA TCATCACCTG CATGGTGAAA TCCAGATCTC CAAGCTGTAA AGGGCACTAA	2400
TGTTGGTAAT TAGTCAAAAA TATACCATGG GCTTCCCAGG TAAGTGAAAC AATTCTATTC	2460
TTTATTGCTC TTAAATGCCA GGAACACGAC TAGAAAAGAG ACAAACAAAC CTGGACTGAG	2520
ATCCTGAGGT CAGAAGTCCT GAGTTCTAAT TTCAACTTGT AGGTTTTCTA GGCAGATAAG	2580
ATTCAGTCC AGTTGCTTTT GTTCCCTGG ACCTCAAATG CTCATTTGTC AAATGCAGAG	2640
GATATGATTC TATAATTAAC TTATGTCTAT TGGGCAGATA GAAATTATTA TAGATGATGA	2700
TTGTGTGTGC GGCTGTTGAA TAGCCTATCA GCTGCAAATC CAGAGGGAAA AATTATGGTC	2760
TTTGCCATTT GGGCTCATTG TAGAAATAAT ATAATTAGGA AATAGTCCTT GTAAACACAT	2820
TTTTTTTTAA ATTTCAAAGC CAAGTTTGGA GAAACTTCTA GTTCTTCTGT CCTGGATTTC	2880
CCAGCCATTG TAATCAGTTG TCGATGATAC ATATTGGCT TGAAAACATA TTCACATCAT	2940
TCATATTGTA ACTACTTCCT GTCCTGGTCT CAGTTACTGC TCTGCCTGCG CCAATAGCCT	3000
CCTCCAATAG AGTATATCAG TGCTAACTTA GAACACATT TTATTCTTCT CCAAGCTTTT	3060
TTTAAAAAA ATTGTGGTTT TGTAACCCTG AAAGCACTCC ATGAGATATA AGGTCATTAA	3120
TTTTTATTTT CCAGTAGGGG GTAATCAAGA GTTAATATTT TPCAAGAATT TAATTTGCCC	3180
TATTTACATT TGCTCAGGGA AATGTGGACA GCTTAGAGTA AATCATAAAA TGGCTTTCTA	3240
CCATCTCCCT AGTAACAATT AAATGATGCT TGAGCATCTA TTCTGGTAGT TTGTGCTAAG	3300
TACTGGGATG ACAAATATGG AATATAATCA CTCCTTGTA ATGGTTCCAT TTCATTTGAT	3360
TAAGCAAGCC ATAATATAAT TCCGTAATCC TTTGATAGCA AATGGGCAA AACTCATTG	3420
ATAGCCGAAC CTCTTCTGAA ATCGTAAGGT TAAATACCGT GAATTGGATC AACATGAAGC	3480
TAAGTCTCAC CTTCTGTTGC ACGGCAGAAA TTTTATTGCA TTTGACAGAT TGCTGCGCCA	3540
GATCTCACTA GGAGTATTAT GGAGCAAAAT CCAAAAATGT ACACATTCCA AAATATATCT	3600
GGCCCTAAGA CTTTTAAAT AAGAGATTAT ATAACACAA CAACAAGATA GACCTTGTC	3660

CCATCAATTC AATGGACGAG TGCCTCGAGC GTTTAGAAGA GGGTGGACTA CGGAAATCTT	3720
AGTAGGTCAA AGAAAACCTC CCACAGGGAT GACACTTAGC CTTGAAGGAT AACCCCAGAC	3780
AAGCAAAATA GAGGACCACC TGTGACACAA CTCCTAGAGA GTGCATTTCC CAATAAAGTC	3840
TGCGAATGGC ACTCCATAGG CCTATGCAGT CATTGGCAGT GTGCCAGCAC CAGGTTAAGA	3900
GAGACCAACA ATCCATGAAA GGCACAGAAA AGGCAATGAA CATGGTGTGT GCAGAGAGGG	3960
ATCCATGAGT TATCCAATAT AGCCAGATCA GAAAGTTTAC TTAAGGAAGC AATAATATGA	4020
TACAAAGATC AGTAAGATTC AAAGTTGGAT TCTGAGTTAT CCACAAGAGG AAATTCTTCT	4080
TTCCATAAG GTCATGTCTA TAAGCAAAAT TCTACTCAA GTCTGGTGA GGATATGGAC	4140
CCATACAAAT ACTCAAACT TTAGCCTCCT CCACATACCC CAGCCCTTCC TTCTTTTCTT	4200
AGAAAAGTTG CTTGGCACAA TATATAATCA GAGAGGGATT TTTTATATGT GTTACATAAG	4260
ACTTTATCTT GTAAGCCTTT TTTAGAAGGT GTTCTAGCAG ACAGAAACGT GGTAATTCTG	4320
AACTTTTCAC TATTTGCTTT TTCTGAGAAA TGAAAACCAA ATGGGATTTA AATACTAGCA	4380
GGCTGAATGT GTGTTTAAAG TTTCATCCAC TCCTAAATAG GGCTCGTGT CCTCAAAGA	4440
TTTCATTACT GCTGTAATAA GAAGTTGCTC AACAGCCAGG TGCGGTGGCT CATGCCTATA	4500
ATCCCAGCAC TTTGGGAGGC CAAAGCGGGT GGATCACGAG AGGTCAGGAG TTCAAGATCA	4560
GCCTGGCCAA CACAGAAAAA CCCCATCTCT ACTAAAAACA CAAAATTAG CCAGGTGTGG	4620
TGGTGGGTGC CTGTAATCCC AGCTACTCAG GAGGCTGAGG CAGGAGAATC TCTGAACCC	4680
AGGAGGCAGA GGTTCAGTG ACCTCAGATC ATGCCACTGC ACTCCAGCCT GGGCAATAGA	4740
GAAAGACTCC ATTAAAAAA AAAAAAATGC TTACCAATAG GTTAGTAGCA TTTGATTGC	4800
AAAAGCTGAA GCCAGGACTA TTTGAACTTT TTCCCACTCA TTTATTCCTT TGTTCAATTCA	4860
ATGAATACAT ACTGTGTACT TTATGTGTAG GGTACTATAT TAAGCATAAG CTGCAGATAA	4920
GAGGCCAGCC AGCACTTTAA AAGCCGTGAG AAAAAAGTA TCAGAATAAC TATAAGTGAC	4980
TATATAATTA GGGCAATAAG GATAATGGGA CCTTAGTAAA ACTAAAGATG ATTTGGCAGT	5040
AGCTGAGAGG GAAGGTAAAG AAAGCCATGA CAAAGTTGAA GGCAACTTTT GAGCATATTT	5100
CAAGGGCATA TTTAGACAAG GAGATATGGG ACTCATAAGC AGAGCTGGAA TAGGAAAGAA	5160
GATCAAGGTA AACTGCTTAG ATGCATGTAC AACATTCTGA AATTAACCTC TGACTTTGCC	5220
CTCAAGTTAC TTATGTTCTC GTGGGAAAGA TGAGAGATGA ACACGGTTAT CATCCAAGAC	5280

AGATGGTGCC CACAGCTGCT TAGATCTCTG GTTCCAGGGT AAAGCTCCCT CAGCTAGAGG	5340
CAGAGTCAAA GTTGAATTTT CTCCTTACTG GCTCAAACCA CACCTCATAT TGAAATAATA	5400
AAAATGCATG CTCCCTGGAG CAACTGACTT GTTATCTAAT ACATTTGCTT TTTTGTGTTT	5460
ACTTGGAGAA CAGTCTTTTC GGAAAAATTC CAAGGAGCTG TAGTGACAT ACTCTTCTCT	5520
CCTGGTGTTA TAATTGGCTG AGGTCAAGGG GCAAAAAAGC AGAGATTCAT TCAAGATGGA	5580
AATATTCCAA GGCCTTAGCA TCTGTTTCCC AGAACAGAGT CTTACATTCT TTAACCAGGC	5640
TCCATCCCAC AGTTCAGCCC TGCCTCCTTT CAACAGGCAG CTGAAAAAC CTCCTTCCCA	5700
CCTCTCCTTC TCACAACCAT CAGTAGAAGG CGCTAGCTGT GGGTGAAAGG GAAGCACTCA	5760
GCCTGCCAAA CTGCTGGACA TGAGCCTTCA CCCTTTTTCT GACCTCCACA AAAATTTTAA	5820
AAAGTTTAA TTTCTGTGCT TCCACGCTTA TGAGAAATAC AGCAACCATG AATAGAGGAA	5880
GATTATGTTT TCAACTTGAG AAAAAATACT GAGGCTTTGG GCAGCCCCC ACTTCCCCAC	5940
GGGGACACAA TCCTCTCAAC CCTTTCAGC ACTTTTTGTT TCCCTCTTC AGAGGTCATC	6000
TGGTGTGAGA GGGAGATACA CATCTTGAAT CCAGCAGCAA CGTGACATTC CATCTCTTTC	6060
CCCCATTGC ACAAGAGTCC CTTGGGGACC TCGGGAAGCA GAAGCTGCCA GCTCTGAAAT	6120
GTATTTTCAA GGCAGCACAT TGTGTGCACT TTTAGCCTAC CCTCACAAC GAGAGGAAAT	6180
GTTTATTTTC AATTTAGCTT TTGACTGCTT CTAAAAATA AGCCACTTTT CAATTACACA	6240
GAGGCTTTAA AATGAAGTGC CAAGATTTAA CACATGTTCT AAGGGCTCTG GTTTCCTGTG	6300
TTTCTTTGGT GAGGAGTGAA GTCCAGCAAC TGGTGAGCCA AAGAATAGGA TTCATTTACA	6360
ACAGAGCAGT GGTCTCAAA GTGTGGTTCC TAAACCAGCC ACATCAGCAT CACCAGGAAC	6420
TTGATAGAAA TGCAAACCAC CCCAGACTCC ACCCCAGACA GATTGAATCC GAAATTCTAA	6480
GAATAGGGCC CAAGAATCTA CGGTCTAGGG AGCTTCCAGG CGATTCTCAT TACGCCAAAG	6540
CTGGGAAACC ACTGCAATAT TGGGTTGTTG CCAGTGAAGA GTTTGCTAAA CTCCAAAAGC	6600
AAATAAATAG GCTAGAAGTC AGAGCCTCTT CTAGACAGTT TTGTTTTTTG TTTTTTTTTT	6660
AACCTGAGTA TAAGATCAGA ACCAGTGGTG GCACAGGAGA AAGCAAAAAC CACTAAGTGG	6720
CTATAAAGAC AGAGCTAACA CTGAGGGTAA TTACAGTAAG AGGATTCACA TGGAAAGAGC	6780
TCCAGTTCTG TGCCAGGTTA CGCGAAGGGC TTTGCATTCC TTATCTTACT GAGAGCTTTT	6840
AATTTTGTG TACGCTTTTA AACATGAAAA GGGTTTTAGT CAACCAAGAA TTGAACCACT	6900

GTGTTCACTG AAGGGAACAC AATTCTTGGC TTTCTCTTTA AGCTTTCTTA TTCTCCCTAG	6960
GACCACACAG AAGAAGGCAG AGCCAGCATT TACCAGTCTG TATTCACAAA CTCTTGCAAA	7020
GAAATGATGT GCTTTCCAGA CTTCCTTAT CCGGATGATT ACCCAAATA TATACACCAC	7080
AGCAAGCTCC AGGAATATAT AAAGACATAT GCTCAAAAGA AGGATCTTTT AAGATACATA	7140
TAGTTTGAGG TAGGGGTCTC ATAACCTGTA CTGTTGAAAT TAAGATATGT GTGGGTTAGA	7200
GAAAAAGGAG GCAGCAAACT ATTATAAAAA TTAGAGCCAA ATGTTTGGGC ACCTCAGTAA	7260
TCAAATGTTG GGTCTGATTA TAAAGCATTG ATGCATTGAT TTTTCTCTC CTAGACTTAC	7320
TAGTTCACTA GTCTCTGAGA GCTTTCAGAC TACCTTAGAA AATGGAGGCA GCTAGGCCAT	7380
CATTGTCCAC TTTCCACCCT CATGCTCTGA TGTTTTGGAA ATAATCCAAA ATGCTTTAGT	7440
ATATATTAGG AATTTTGTCA GTTCAATGCC AATGAGTTGT GGTTCAAAAA ACCAGAGCAT	7500
TTGGTAGGGT TTCTCCCAT ACATTATGAA AAGGTTAACA ACTTAAATGG GAAATATAGT	7560
CATTGCCCCC ATCTTTACCC ACTCAGTTCA TTAGTTTTTT TATTAAAAAG GTGAGATTTC	7620
AGCATTGTTT CTGCGAGAAT AATGTTTTAC ATTTATTTGG GACTCTTTAT TGAGCATTTT	7680
TGTCTGTATG TTTGGAATC TTAACCTCAA TTAAGTCTG CTAAATGCAG AACACTTGCA	7740
TATAGTGGGA AAAACAATCA GCAAAATTAT GAACCATGGT GATATTTACA TCATTATTTT	7800
ACCTGGAGTA GCCCCAATG TATAGTTAAA ATAAAATTTT CCAATAGTCA TTTTATTCCA	7860
TTCATTCAAT ACATTCAAT GCTTCCATTA TGGTGTTAAT ATCAACAAAC ATTAATGAAG	7920
TTCCTATTGT GTGCTTGCAT TGTGCTATGT GTTATATGTA AAAGAAAAAG AGGTCTAAGA	7980
CTTAGCTCTC AAGAAGTTAT TTCAAAATAA ATATGTAAAG AGTAAGTAAA AAGATTCCAG	8040
TAACAATTTT AATCAAAGAG AAAATTTTTT AAAGCTCTTT ATGATTTGTT TATAAATAAA	8100
ACAATGCTAT GGAGATCATG AAGCAAGAGG CAACACTTTG GGGGAAGGTA TTTTCTAGAG	8160
GAGGTAAAAT TTAGTTGTAT TTAGTAGGTG TTTTAGATAA ATGAGTGGCA TGAGTAAAAT	8220
TAGAGAGGTG GGAAAATGCC CTGCTCATTT GGAGAACAGT GGGCAAACCA AGTTGGTTAG	8280
GAGGGAGATA TATATGCTAG GATGAGATAT GGCCACATAT ATCAGTAAAC TAGTGTGTAC	8340
TGTGACTTTG AAAAATAGAG GATTATTTTG CAACCATGTA AAAGAAGTCC AAAGAAGGGA	8400
CATCCAGAGC TTATGTGATG GCACCAAAGT TATCAAAGAT TCAGCTTCAC GCATCTTAGC	8460
ACGTGGCCTA CATCATGACG TTTGCCTTGT GGTGCAAAAC AGTTGCTGAA GCTTGAGCCG	8520

TCACATCTGC CTTCTAGCAA AAAAAAAAAA AAAGTAAAGA ATGAAGGGCA AAGGGATGTT	8580
CTCTCAGCTG AATCAGCTCC CCTTTTACAA ATTCTCCTGA AAAAAGTGTG CAACATTGCT	8640
TATATCTCAC AGGCCACCCCT AGTTGCACAG GAACCTGGAA AATGCATCCC TTTTCTGTGT	8700
ATGTTGTCGC TCCAAACAAA ATCAGGGTTC TGTTAGTAAG AATGAAGGGA GAATGGACAT	8760
TAGGGAAGCA ATTTGCAGAA TATGTTCCAG AAAAGTCTGT GGGATAACA GAAAATAAAA	8820
CTAAAAGAGT AAATTGGAAC AAAATTGTAT GGACTTAATA GTAATCGCAT TCAAAATGTA	8880
GAATAAGTTT TAGAGGCTGT GAAGTAACAG AAATTGAGCA GTGAATTGAG CAGAGAAATT	8940
GAGAAATGAA TATAGTCCTT CAGGAAGATT AATCTGACAA GCAGGACAAA GGATGGCTTG	9000
TAGGAAATGG GAGGCTGAAG ACAGGCTAGG TATAGGTTCT TGGCGTAGTC CATGCAAGGG	9060
AGTGATAAGG ACTTGAATGA AGGCAGTGTT AGCAATCATG GAAAGAAAGC GTGAGATTGG	9120
GAGATAAATA CTGTTTAAAC ATGAGGCAAG GATGGAGAAA TAACAAGGAA AACAAATCAT	9180
GGATTGAAG CATAAGTGGC TGGGAGTTTC ATGTCATCAT TCAAAGAAAT AAGAAAGTCA	9240
GAAGCCAGTT TCAAAGGAAA TTTAAGTAGG TCAATCAAAA CCTGCTACAT ATGAGGAAGT	9300
ATTAGGTGGC CCTCCAGATG GAAAGGTCAA GCTAAACTGG ATAGAAGAGA GACCAAGGAT	9360
AGATGTATTT GTATATTCAT ACCACAAAAC TTGCTAATTT TTTTTTTTTT TTTTGAGAC	9420
GGAGTCTCGC TCTGTCGCCC AGGCTGGAGT GCAGTGGCGC AATCTGGGCT CACTGCAACC	9480
TCCGCCTCCC GGGTTACAC CATTCTCCTG CCTCAGCCTC CTGAGTAGCT GGGACTACAG	9540
CGCCCCGCCA CCACGCCCCG CTAATTTTTT GTATTTTTAG TAGAGACGGG TTTCACCATG	9600
CTAGCCAGGA TGGTCTTGAT CTCCTGACCT CGTCATCCAC CCGCCTGGGC CTCCCAAGT	9660
GCTGGGATTA CAGGCATAAG CCACCGCGCC TGGCCGTAAA GTTGCTATAT TTCTAAGATA	9720
AGAGTATTTA TGCAGAGCAA AAGAGATGCC AACGATCAAA CCTTGAGATA TTCCATACT	9780
TATTGAGTAG ATGGAAGATG AGGTCAGAAA AGGAGGAAGC CATGTCAGTA GAGGGTAGOC	9840
ATAAGAAAAT AACACAGATT TGTTATATGA CATCATTCAC AAAAATATTC AGTGTGATTT	9900
ACCCCTAAAT CAACTAACTT GATGTCAAAA AGTAAATGTA CTCCAGTGAG TAATTTTTCT	9960
TGTGAGATTC AAAGACTCAC TGAAGATTCA CTGTGACTCC AATTTTACTA TCTTTCTATA	10020
CATTTCTGAA TGACCAAGAG AGCTGGTAAC AATTATTTCC TGCACAGAAA CAAGGCAAGA	10080
AGGAAAAAAA CTTTCACATG TAGAATTATA AATGGAAAAA TAAATTTTCT AGTTTTCTTA	10140

AAGACCCTGG	TTTCCGGTAT	AAAGAAATGT	CCCAGCTTCT	TAGTCACGGG	CCAATGGGTT	10200
GTTGTTACTG	AAAAGGATGG	GAAACAGGAA	TCTACTATTT	TTGATGCTGT	AATGATTGT	10260
TCAGGACATC	ACGTATACCC	CAATCTGCCA	ACGGATTCCCT	TTCCTGGTAA	GTTTGAAAA	10320
TATATAATAA	TCTAGGGACT	TATATGCAAA	CATCAAGAGT	TAGAAACATA	TCTTTCTATA	10380
GGTATTACAT	AATGATTATT	CTTAGATTTC	AAAAGAAAAA	AATTAAGTTT	AATGATAGGA	10440
TATAGTAATA	AATAGCCTCA	TAAGTCCTTA	TGTTAAATA	ATCAAGGACT	GCAAGCCAGA	10500
GATCAGACAA	ACACAAGTTC	CTGTGTTACA	GACAGTAACT	CAAATATAAG	TTCTAACAGC	10560
ACACGGGGTC	TCCGAGCACA	GTTACATTAA	AAAAAAGTAG	AGTCCAACCTG	CCAAATGGTT	10620
TAAAGAAAGA	CACGTTTACT	TATGTTATTT	ATAGGAGACT	CCTAGGTTTC	TAATTTCATC	10680
TTCATCCACA	ATTTGCAAAT	AAACTTTAGA	AATCTCAGTG	ATTTGTGTGT	GGGTACACAC	10740
ATGGGTGTGT	GTATAGCAGC	ATACTTCATT	ACCATCCGAA	AGTGGCAAAC	CTCAAATAAA	10800
TACAATATAC	ATGGAGGCTT	CCTTCCATTT	TTCCTTCCTT	CCTTGCCACA	GGAACACAAT	10860
CTACTCAAAG	ATATTAGAGT	TTCCATGTCT	AGGTATGATG	TCCATAGGCC	GAGGAAAATT	10920
AAAGAGTGAA	GGTTCAGGAG	GAATATAAGA	TTAAACTCT	TAATGTTAAC	GGGCAGCATA	10980
TTTAATGTTT	ATGAGCATGG	GATCAGAACA	CCTGGCCTCA	ACTTACTATT	CCACTAGTTC	11040
CTTACCACTT	AACTTCTTTG	TCTCAATTTC	CTCTTCTTTT	AAAATAGGGA	CAATAGCCCA	11100
CCATGCAGGG	ATGTTATCAA	GATTAAATAG	TTAAACGTG	TAAAGCATT	ATCAGAGGAT	11160
CTAGCCCACA	GAGTTAACTT	AATAAATATT	AACCATTATT	ATTATCGAAA	CATACATTCT	11220
CATGCCTTAA	GATTTTTTAA	GGAACATAAA	GTAAGTTTTA	GGGGGCTTAA	TGTCAAAAAA	11280
TGCTAAATGG	ATAAATGCAC	TTCAACTAGG	GAATTTTTTA	ATTACAACTG	ATAATAGGTT	11340
TAAAAAGACA	CAAAGAAAAC	ATCTTCATAA	TTTCTGAAAA	TCAGTTCAAA	CAACTTGCCA	11400
TGTTCCACTT	AGGCCTGGAC	CAGTTTCGAG	GCAACTACCT	CCATAGCCGG	GATTATAAGA	11460
ATCCAGAAGC	CTTCAAGGGG	AAGAGGGTCC	TCGTGATTGG	TCTGGGGAAT	TCGGGATCTG	11520
ACATTGCTGT	TGAGCTCAGC	CGTCTGGCTA	CACAGGTACA	TGACGTAAAG	GTTTTGGGAA	11580
ATAAACCTAA	GGTAGGGCTG	TGCTACTAAA	TCAGTAGCCA	AGGCACAGAG	GATGGTACTT	11640
CTATGTCACA	CCACAAGAGA	TCCACCTCTT	CTATGTGGCC	CTTCAAATCA	AGGAGGACTT	11700
GAGACATCCT	CCATGTGAAG	CCAGGTAATG	TGGCCCGTGC	TAGTAAGGAA	GTACATTCCA	11760

CTGAATCCAG AAGTAAGTGC ATGAGTGCCT GTATGTACAG ATGAGTGTGT ATGTGTGTAT	11820
TTCTTGTTTT CATTATATAT TCTGATCACC TCCAAATAGA CTAGTTCCTG GTCAGGCTTA	11880
ATCTTTATTT ATTTAACAGT ATTTATTATA ACGTATCATG CAAAAAGCAC TGTGTTTACG	11940
ACTCTGAAGT TCTGAAAGAT ATGCATGACT TGGTATTTAC TAACATTAAT TCAATCAACA	12000
GCAGATGCTC AACAAATATT GGGCACTTAC TATGCTTACT ATGTGTCAGA ACTATGATAA	12060
ACTAAAAATA AATGCATAAA TAAGTTAGAC TAGTTCCTGA CTTCAAGAAA GAGTCAATGG	12120
ATGGAGATGG AGTTGACAGG TACACACAGA CTATCACCAG AGGAGATGGT GAGTCTTCCA	12180
GTAGAATTAG GTGTGGCAAT AGCAACACAG GGAAAAGAGA ATCTAACTTA GCCTGGATGA	12240
GGTCAAGGAA GACTTCCCAG AGGACTCCAA GCTAAATCAT GTATCATGGA TAGACCTAA	12300
AGAAACAACA TATTTTTAAG AAAACAGGTT CTCAATAAAT AAATTCCTAA ATGGATGTAA	12360
ATAAACCTT AATTTTTTAA ACTAAAAATT CCCTTCAGTT ATCACAAGT TAAAGTCTAT	12420
TTTGCAAAGA CGGTAAAATA GATAAGCAGC CAGACTCATC TCAGGGCTGA GGGGGTTGCC	12480
ATGGTTTGGG TTGCTCAGGA GAAGTCCTTG GGGTATGTGT ATAGGGAGAA CTGGAAAAGG	12540
CAACCAGAGA CAGAGAACAG AATTAAATCC TTGACATCTC GTCAGCCTAA TTTCAGCTAG	12600
AGATTTAGCT ACACTTTTCC CACACCTAGT CCACTATCAC CAGCCACAAC CACTGGGGCT	12660
CACTGGATCA TCTGGTCCCT ACCAGACTTG CCATCTTAGT CTATGAGTAT GTGAAGATTA	12720
AACCATCACA GTTGAACACA GAGCCCTGTT GTTCCTAGAG TGATGATTCT AATCCTTTCA	12780
ACAACACAC ACCAGCCCTC AGGGGCAGTG AAAGAATCCT GTCTCTACTA GTTTAAATTT	12840
TAGACTTTAA AAAAAATTTT TTTTATTTTA AGTTCTGGGA TACATGTACA GAACATGCAT	12900
AGGTCTGCAC ATGCCATGGT GGTTTGCTGC ACCTATCAAC CCTTCATCTA GATTTTAAGC	12960
CCCACATGCA TTAGGTATTT GTCTTAATGC TCTCCCTCCC CTAGCCCTCC ATCCCCCGA	13020
CAGGCCTTGG TGTGTGTTGT TCCCCTTCCT GTGTCCATGT GTTCTCATGA TTCAACTCCT	13080
GCTTATGAGT GAGAACATGC AGTGTTCGGT TTTCTGTTCC TGTGTTAGTT TGCTGAGGAT	13140
GATGGTTTCC AGCTTCATCC ATGTCCCTGC AAAGGACATG AACTCATTCT TTTTATGGC	13200
TGCTAGACAA CTTATTTAGA CTCGCCTTTT AAAAGTGTTT CTAATTGGAT ATTGAGGAAA	13260
ATGCACGGAA GTGCCCAAAG AAGTGTGTPG TGTTTGCTTA TTTCTTACAG AGTAATGCTG	13320
AAATCTGTGT TGCTTTTCCC CACCAGGTCA TTATCAGTAC CAGAAGTGCT TGCTGGGTCA	13380

TGAGTCGGGT CTGGGATGAT GGCTATCCTT GGGATATGAT GTATGTTACC GGCTTTCAT	13440
CCTTTCTCCG GAATGTCCTT CCTTCATTCA TCTCTGACTG GTTATATGTC CAGAAGATGA	13500
ACACGTGGTT TAAGCATGAG AACTATGGCC TGATGCCTTT AAATGGGTAC TAAAAAATGG	13560
AAATTTTTTT TATTCAAAA AGGGGGGCAC TCATTTAATG AATTTATTCT CTCTAGAACT	13620
TACTTTTGTT GTCTCATTGA GCCTAGAAAC ATTAACTCA AGGTTTCACA GGTGACGGAA	13680
TATGCCCAGA GACCACGTAT GGCTTGAAA ACTTATTGAA ATTAGTCCAG TACAGAAAGG	13740
GTATGAAAA ATCTGAAATG GAGATGACGC AGGCAGATAA ATCACCCTGA CATGCATGAT	13800
GCATTTGTGG TGGCTACAAG CTATAGCATA GAACTTTGAG GACTGAACAA ACTCAAATTG	13860
GTTTTTGAA GAATATCTTG TCCGTGCTTA TGGGTGTATG AAGACATCAA TAATAATACT	13920
TGCTTCTCAA GATGGTTGTG GTATTCAATA ATATAAAAT ATAAAAATTG CTTTCTAAAT	13980
GATAAAGCTT TAAAAAATT GGTCTTCTT AGTCTCAATT TTTCTAATGT GCTTCAAAGG	14040
AGCAAATAAC AAAATAGTGT TAATCAACAT GTCTCAGCAA GTAGGAAGTC TCAAAACAAA	14100
AGTGCACT TCCTCCACCC CTGAAATGTT GACATTTTGG CAGAACCATC AGGAGGCATG	14160
GAACACATAA AGTAATGGAG AGTCACAACT AACGTGGCCT GTAAGATTAG TCAGATTCAT	14220
TTATTTACTT CTTTATAGAG ACAGGGCCCA ACATTTACTA ATTAGGAAGT CATTCAGGT	14280
AGAAGAATCA GCATATCAAT AGAAAAAAG AATATTTAAG TTGGTAAGAA AAGAAAGAAT	14340
TGAGAAATTT TATCTCTGG CCCATGCTAG CCAAAAAGTT TCATTGTGTT TAGAGAAAGA	14400
TGGTAAGAAA AAGGAGGAAC TGTAATCAA AAGAGCAAAT GCCAGATTTA GGAGCTAAAC	14460
TGTCAGTCCA AAGCACTTAT ACTACCAAGT CTTGCAGGCT GCTATAACCC TTTAAATAT	14520
GTTGATTTTA TGCATTTAAA ATTATGTTA ACACTGTGGC TTGCTTGACA GTAGAGGGTG	14580
GGAGGAGGAA GAGAATCAGA AAAAAACT. TATCAGGTAC TATGCTTATT AOCCAGGCGA	14640
CAAATATATC TATACACCAA ACCCCTGTGA CACACAATTT ACTTATATAA CAAACCATGG	14700
ACCCCAAAC CTAAATAAA AGTTTTTAAA AATTATGTTT AATATAGTAA GTGGCATAGC	14760
TTGAGCTGGT TAAGATTTTT TATCTTGTA GAGTAACTAT AAATTATATT TTGGCCTTGC	14820
CATTTAGACA ATTAAACAT AGTTTGTAGAA ATTCATTCAT TCTGAAACT AAGCTTCCTT	14880
TTGGAAAGGG TTCCAATTAC CTAAGTTTC TGGAGGGAGA AAGGGGGAGG AAAACAGGT	14940
TTCAATTGTG TCTATGTTTT GCTACCTTGT AAGGTAAAAG AAGAGGTTGC AGGATTAGAT	15000

AAACAGAAAA TGATGTGGAA GTATAGAGAC AAATTTTCAGG ATTTACAAGG TTTCTTTGTG	15060
TCTGAGATAC TTGCAGGAAA TTCCGGAATC TCAAAGGAAA CTAAATCAA AATGAAATAT	15120
ATTGTCCTGA AAAATATTAT TCCTAGAATT TTGGCAACTA AAATGCAATA TCAAAGTTGT	15180
TACACTTTTT TGTGGACACA GCTGATGAAA GAAAACCAAA CATGGCAATA AAACCTCCCA	15240
CCACTGCAAG TCTGATTTCT CCATGTAAGA CAAGACGTTA AAGTTATGAT AATAGTGCAC	15300
TTATAACAAC AGTGCTTGCA TGTGCCAGGA ACTGTTTTAA GTGCTTTAAG GATAATTGAT	15360
CATTTAATTT TCACAACAAC CTATGAGGAA GATTCCATCA TCATGCCCAT TTTACACATA	15420
AAGAAACAAA TACAGAAAAG TAACAACCTAG TAAGAGATGG AGCTAGGTTA TGAACCTGGG	15480
CCATCTGCTT CCAGAGTTGG CGTTCTTAAC CACTTTAGTA TGTCTATAAA TTAGTTTTAG	15540
TCTCATTTAG GAAAGGAATT GCCATGAGAG AAGAGAGTCA GTGGCACTCA TGCTGATGTT	15600
TAAGTGCTTG ATGTTATTTT AATGTTATGG GCTGTTGCAG GTATTTCTTG GAAATGAGCT	15660
ATTACAGCA AGGGTGTTTG CCTCTCATTG CTGTAGTTGC CTGAGAAAAG AGCCTGTGTT	15720
CAATGATGAG CTCCCATCCC GCATCCTGTG TGGCACTCTG TCCATCAAGC GCAGTGTGAA	15780
GGAGTTCACG GAAACCTCAG CTGTGTTTGA GGATGGGACC ATGTTTGAGG CTATCGACTC	15840
TGTCATCTTT GCAACAGGCT ATGATTATTC CTACCCCTTC CTTGATGAGA CCATCATGAA	15900
AAGCAGAAAC AATGAGGTTA CCTTGTTTTAA AGGCATCTTC CCCCCACTAA TGGAGAAGCC	15960
AACCTTGGCT GTGATTGGCT TGGTTCAGTC CCTTGGAGCT GCCATCGCCA CAGCAGACCT	16020
GCAAGCCTGG TGGGCTGCTA AAGTATTTGC AAGTAGGTGG GCCATTCTGT CTTTCATTCA	16080
TTTTATCAAT GAACATTTAC TGAACACCTG CTATATGCAA AGCACTGTGC TAGGGATACA	16140
ATGAGAACAA GACAAACATG TTCCTTGACC TCTCAAGGCT TAAAATGGGG TGTGGGGGAT	16200
GCCATAATAG GGGAAATTTG GGGGGGTTCT AGTGAGGGGA GTTGGACTGT TGCACAGAGC	16260
AAACAGTATA CAGGAAGTCA TAAAGGTGAG GGAAAGCATG AAATGTGTAA GGACCCAGAA	16320
ACATTTTGGT GGAAGGGAAT ATAAAGCAGA GGCAGGGAGT GGCAAGAAAT ATAGGTTTAT	16380
AAGCCACGTT AAAGAGCTTA AACTTCTCAT AGGGATTAAG GACTTCGCAA GATTTTAAGC	16440
AAGAAAAAAA TAGCAGAGGA TAACTGCAAT GTCAGGCTAC ATTATAAAGA TTGGAAGGGC	16500
CCTGGTGAGG GTTGAGGTG TGCCAGAAAC CTCACTGGTG TCAACTCTG TCAGAATAAC	16560
AAAGTCAGGC CACTCTGATT CTCATGACAA TCTTCTTCTT CTCCTCCTCT ACTCTAGACC	16620

TCATGGTCTC CAGGGGCTAC AAGTATGCTT ATGTGAGGAA ATCAAGAATA TGAGGATTAC	16680
ATGGAGAAAG GCAATGTCTC AAATATATTA ATTTACTCCA GTCATACTGA ATATTATCAT	16740
TATTATTGAA AAGTGTTCCTT TTATTCAGGT ATTCTCCAAA ATATTGACCA ATATAGGTAT	16800
AACTTACCTA ACATAACTAA TCCATAAAAA CTTACACTAT TGGTAATTAA CAAACCATTA	16860
CAATCATGGA ATATATGTAT ATATATTGTC TAAAACCTTG TAGATAAATA AATTTCTATT	16920
TCAAATACAC CATGAAAGAT CATCATTTAA ATAAACCCCA TCATGAAATC TTTTGTAAG	16980
GTGCTCCCTG CAAAATACTT CTATTGCCTT TTTCCCTCGA AAGGCACAAC AATGCCAAGA	17040
GCCTGGGGTA TTATGAGAAG ACTGGATATA GTTCATAAAC CTAAGAAATT TACATGAAGC	17100
AAATGGTATC ATTTATTTAT TCAGCAAATA CTTACTGAAC ACCTACTATG TGTCAGGCTC	17160
TAACCTGGCA CTTAGGACAC AACACAAAC GAAGCAGAAC AAAATTCTGG CCTCTTACTT	17220
TCTAGCAGGG TGTCCAGCCA ATATCAATCA TAGGGTACTA CCAGGTTGAC ATAAGACACT	17280
AACGATGACT GGGAAATATT CATGCACTGC AAATTTTAGA GTAACTTTCT TCCACTGTTA	17340
CAAAGGCAAA TAAGCTACCA TCACCAGTTA AAAGAAGTTG CATTGATGTA GTGAAATTCA	17400
CAAAAAGCTA AAACCTGTCT GCTGCCCTT AAAACACCTT GCATAGTTGC AGAAGATGTT	17460
TAAAATCCTA TGCTTCCTTC CATTACCTCA TTTAAATGG CAGAAACCTT AAAGGGAAC	17520
GTTTTACCAG ATTCTTTCTT CAGAGAAGTT TTAGGAAAAG GATACAGAAA AAAAAGGAAG	17580
AAATTATTAA GCTATTATAT GCATGAAGTG TACTGAGCAC ATATGTTGAG GATTAGGTCC	17640
TCTATAATGT TACCGAAATA AGAGACTGAG TGATTGGAAG CTACAAATGT CTCTGCTGTC	17700
ACTATCTCAC TACAGGCCAG CTTTTCCAAT TCCCAAAGGT TCATTAACTT TTCAGATCTT	17760
TGTTTCTATG AACTGGTATT TTGCTAAAGA TATCAAAGAC ATCTCCAGCT CCTCTTAATA	17820
CAAAAGTTTT CAGGAATACA GTTTATAAAA ACCAAATGAT TTCCATCATA TGTCATTATA	17880
TATTTCTGAT TTGTGTTTTT CAATATTTTT CTCTTCATTT CTTTTCTAGA CTCATGTACC	17940
CTGCCAACCA CGAATGAAAT GATGGATGAC ACTGATGAGA AAATGGGGAA AAAACTCAAG	18000
TGGTAAGCAG CTAACGTGAC TTGCTAATAG AGCAAGTTCC TAAAATGTGC CTTTATGTGT	18060
AGAAAAACAT TAATATGCTT TAATATTGTC ATTAGTCAGA GTTTACATTT TCTGAACACT	18120
TGCAATAATC AAAAAATGTT TAGATAGTAA ACAGTCATCA CACTTCTCTT GTGTAACP	18180
AGAATAGAGG TTTTCTATCA GGGATAATTT TGCCCTCCAG GTGACATATG GCAAAATCTG	18240

GAGACACTTT TGGTCATTGT GAGTGGAGAG GGCATGCTAT CAGCATCTTA TGAGTAGAGA	18300
ACAGGGATTC TGCTAACCAT CCAACAATGC AGAGCACAGT TCACCAAAAC AATTATCTGG	18360
CTCAAAATGT CAATAGTGCT GAGGTTAAGA AACAACTCTA TAAATGACTA CAGTTGACCT	18420
TTGAACAACA CAGGTTTGAA TTATATGGGT CCACTTATAC ATGGATTTTT TCAATTAACA	18480
TAATGCAGAT TGGGCATGGT GGCTCAGCC TGTAATCCCA GCACTTTGTG AGGCTGAGGC	18540
GGGCGGATTA CCTGAGGTCA GGAGTTCGAG ACCAGTCTGG CCAACATGGT AAAAGCCTGT	18600
CTCTACTAAA AATACAAAAA AAATTAGTCG AGTGTGGTGG TGTGCACCTG TAATCCCAGC	18660
TACTCGGGAG GCTGAGGCAG GGAATTGCT TGAATCAGGG AGGTGGAGGT TGCAGTGAGC	18720
CAAGATCGCG CCACTGCACT CTAGCCTAGG TGACAGAGTG AGACTCCATC TCACAAAAAA	18780
AAAAAAAAAA AATGCAATTT TTTGGAGATT TGCAGCAATT TAAAACTCA AGGCCAGGCG	18840
CGGTGGCTCA CGCCTGTAAT CCCAGCACTT CGAGAGGCCG AGGCGGGTGG ATCATGAGTT	18900
CAGGAGATCA AGACCATCCT GGCTAACATG GTGAAAGCCC GTCTCTACTA AAAATACACC	18960
AAAATTAGCC GGGCGTGGTG GCGGGTGCCT GTAGTCCCAG CTACTCGGGA CGCTGAGGCA	19020
GGAGAATGGC GTGAACCCAG GAGGCGGACT TGCAGTGAGC CCAGATTGTG CCACTGCACT	19080
CCAGTCTGGG CAACAGAGTG AGACTCCGTC TCAAAAAAA AAAACCTCAA AGATGAATTG	19140
TGTAGCCTAG AAATATTTTA AAAAATTAAG AAAAAGATGC CATGTATAAA ATATTTGTAG	19200
ATACTAGTCT ATTTTATCAT TTAAGCAT AAAATATACA CAAATCTATT ATTAAAAATT	19260
AAAATTTATC AAAACTAAAT GCATACAAAC TCTTAGACTA TACATGGCAC CATTCTAGT	19320
CAACAGAAAT GTAAACAAAC ATAAAGATGC AATATTGTCA TAACTGCATA AAATATAGCA	19380
CATAATGTGC TAGTATAATA ATTTTGCAGT CACCTCTTGT TGGTATTGCA GTGAGCTCAA	19440
GTGTTTTGAG TATCTACTTA AAATGCTGTG TGACATTAGT CATTTTCACC TGAGCAGTTC	19500
ATATCTCCAG TAAATTCTGC CTCACAGTAA AAAGTGATCT CTCAAGGTTC TCACATATTT	19560
TTATCATGTT TAGTGCAATA CCTTAAGCCT TTAATAACAC CATGGGCTCC ATAEGAAGTG	19620
TCATTAATGA TGTTGGAAGT GCTCCCAAGA AGCAGAGAAA AGTTATGACA TTATAATAAA	19680
AAAATTGAGT TGCTTAATGT ATACTATACA TTGAGGTCTG CAGCTATAGT TGCGCACCAT	19740
TTCAAGATAA ATGAATCCAG TGCAACTATG CCAGCAGGCA TGAAATCTTG CACTTTTTGT	19800
AAAATATCTT TTTATTTTGG ATTGAAAATG CAGCTTTTGA TGTGGGTGCA GGATTGCTAT	19860

AAGGAAGTAT ACATATAGAC TCTAATATAA TTTGAGAAAA AGTGAAGTTA TTATATGACA	19920
AAGCAAAAGG AAGGTGAAGG ATCTAGAGCT GGAAAAGTTA ATGCCAGCAA AGGATGATTT	19980
GATTACATCA GAAAGAGTTT GGCTTCAAAA ATGTCAAGAT AACAGGAGAC ACGCATGCTG	20040
CCAACCAAGA AGAAGGAGAT GAATTCCCAG ATGTCATTAT GAAAATCATT GAGGAGAAAG	20100
GATTTCTGCC TGAACAGATT TTTAACACAG ACAAAAGTGC CCTATTCTGG AAAAAAAAAA	20160
AAAAAAAAAG CCACAAAGGC CATTATTAA TAAGGAGCAG AAGTGAGCAC CAAGATTAGG	20220
CAGGAAAGAA TAAGCTAACT ACTGTTTTGT GCAAAATGCAG TCAGATTTAT GATCAGGATG	20280
GCCCCTACCT ATGAAGCTAC CCCCTCAAAC CTTGAAGGGA AAAGATGAAT ATCAGCTTCC	20340
TATCTTTTGG TTATACAAGA CCCTTTTCTT GGATTAGCTC TGTCAATGCT TTGTCCCTGA	20400
AGTCAGAAAG TCCTTGCCAA TAAGAGACTG CCTTTTAAAG TTTTTTTGAT ATAGACAATG	20460
CCCCTGACCA CCCAGAACCC CATGAGTTCA ACATGGAAGG CATCGAAGTA GTCTAATTTT	20520
CCCCAAACAC AACATTCTAA TTCAGCCTTT ATATCAGGGA GTCATAAGGA CCTTTAAGGC	20580
TCATCACATA CCATACTCTA TGGAAAAGAT AGTCAATGCT GTGGAAGATA ACCCAACAGA	20640
GAGAACATCA TGAAAGTCTG GAAGGATTAT ACCATTGAAG ATGCCCTAAT TGTATAGAA	20700
AAAGCCATGA AAGCCATCAA TCCTAAAACA ACATATTTCT CCTGGAGAAA ACTATGTCCA	20760
GATGTTATAT ATGACTTCAG AGGATTTACA ACAGACCACT CACAGAAATC ATGAAAAAGA	20820
TTATGGATAT GGCAAAATAA AAAGGTGAGG GTGAAGGGTT TCAAGATATG GATCATGGAG	20880
AAATTCAACA GCTAATAGAC ACCACTAATA GACACTTTTA ATTCCACACT AGAGGAACTA	20940
AAAGATGACT TGATGGAGAT GAGTCCTTCC AAAGCAGTGC CAGATGAGAA CGAAGACATA	21000
GAAAAAGCCA TGCCAGAAAT AAATTGACAT TAGATCATCT GGCAGACAGG TTGCAGTTAT	21060
TTAAGACTTC TTTTGACTTC TTTTATATAA CATGGACCCT TCTATGATAC AGGCACTGAA	21120
ACTAAAGCAA ATGATAGAGG AAGGATTACT ACTATATAGA AAATTTTATAG AGAAATAAAA	21180
AAGCAAAGTC AGACAGAAAT TATAATATAT TTCCATAATT ACAGCAATGG GGCTGGCTCT	21240
CCTGCCCCCA ATTCTACCTC CTCCATCTCT TCCGCTTCTG CCAGGCCTGA AACAGCAAGA	21300
CCAACCCCTT CTGTTTCTCC TCCTACTCCT CAGCCTACTC AACATAAAGA TGATAAGGAT	21360
GAAGACATTT ATGATAAACC ACTTCCACTT AATGAATAGT AACATATTT TTTCTTCTC	21420
ATAATTTTCT TAATAACATT TTCTTTTCTC CATATTACTT TATTGTAAGA ATAGTATTTA	21480

ATACGTATGA CATATAAAAT ATGTGTTAAT CAACTGTTTG CATTATTGGT AAGGCTTCCA	21540
GTCAACAGGT TATTAAGAGT TAAGTATTTG GGGAGTCAAA AGTTATACAT GGATTTTGA	21600
CTGCAAGAGG GCTCAATGCC CCTAACCCT CAGTTCTTCC AAAGTCAACT GATATAGGAA	21660
GTTTCTTTAC TTTTCAAGC ATTTAACATT GCATTGATAT GTCAACCTAA AGGAAAACAC	21720
TGAGGCAAAT TTAATATAAA AAGAGAATTG ATTTGGGCCA AGTTTGAGGA CTGCAACCCA	21780
GGAGCACAGA GTCAAATTGC CCTGAATATG CACTCCGTTG GCAGCAGTTA CAAGTAGGTT	21840
TTTAAAGGA AATACAAAAG AGTCAACTTC TAAGTTGTTT ACCAAGAACT TACATTAAAA	21900
TTATATAAGC TATTGATTGG CTATATACTG TTCTTGGTAT CACAAATTCT ACGAACATGA	21960
AGATGATGAG TGAGACAGCT AGTCAGGAAT AAAAATGCCT TTTAACAATT GCCGCCAGGC	22020
TTGGTAGAGG GCAGCATGAC AAGTCCCAT CACGTGGCTC TCTCAGCTTG ATAAATTTTG	22080
CATACCTCAC ATAGTGCAAA CTA CTACTCTGAG CTATTTTCT TCTCTCAT TGAATGCCAC	22140
AATGTAGTCA CCCATTGAGG GCCTAGAGAA GAAAAGAAAT GGAACCCTCA GATTCAACAA	22200
AACCTCTCCT GCACAACCTC AGCCAGTTGA CGAACAACCT GCAGAGTTGG GCACCTTTAT	22260
GTGCTAACAA TTCATGCAGC TTGATACCCT TTCCTTTAGA GCCCAGTAGA AATAAAAAATG	22320
AGGAAATAGA GAGGTTAAAA TGTTTCATCTT ATTGCTTAAA TGATAAGCTG CTCTTCAGAG	22380
TTTCAAAAAG CAAATTACAC CATATTCCAA CTAAAAGAAC TATAGAGGCG GAAAGGAGGT	22440
GATCTCTTTT CTCTCTGTCA TAAAAGGTAA TGGCCAACAC CGCTATAACA AAAGACAGGT	22500
TAACAAGAGA AAACGTGACA GATTTATTAC GTGCACATGT GTGCATGAGA GCCTTACAAA	22560
ACATGAACTC AAAGGAGGGC CAGATCATT C ATGTTTAAAT ATTCTCTTCA CTGGGGTTAG	22620
GGGAGATGGA AGTGTAAGG TAAATGATTT TTCAGAGGAA ATTAATAAGT CCAAAGAACA	22680
CAGATTAGAC CAAGTTTCTC TGGGCTTTGG GGGAGGTGTA ATCACCACAC AGATTCTCT	22740
TGCTCACTGC CCAGAAAAGC TGATGCCCTG AGAACAGCAG GTTTTCCAA TAGAGAGAGT	22800
TTAATAAACA CACAGCTGTC AGAGGCATTT GAACCAGAGT GACTCCATCT TGAATAGGGG	22860
CTGGGTAAAA TGAGGCTGAG ACCCACTAGG CTGCATTCCC AGGAGGTTAG GCATTCTTAG	22920
TCACAGGATG AGAAAAGAGG CCAGCACAAG ATTCAGGTCA CAAAGACCTG GCTGATAAAA	22980
CAGGATTGAG TAACGAAGCT GGCCAAAACC CACCAAAAACC AAGATGATGA AAAAAGTGAC	23040
CTCTGGTCGT CCTCACTACT CATTATATGC TGATTATAAT GAATTAGCAT GCTAGAAGAC	23100

ACTCCCACCA GCACTGTGAT AGTTTACAAA TGCCATGGCA ATATCAGGAA GTTACCCTAT	23160
ATAGTCTAAA AAGGGGAGGA ACCCTCAGTT CTGGGAACTG CCCATTCTT TCCTGTAAAA	23220
CTTATGAATA ATCCACCCCT TGTTTAACAT GTAATCAAGA AGTAACTATA AGTATACTCA	23280
GTTGAGCAGC CCATGCCACT GCTCTGCCTA TGAAGTAGCC ATTCTTTTAT TGCTTTACTT	23340
TCTTAATAAA CTCGCTTCA CTTTATGGAC TGGCCCTGAA TTCTTTCTTG TGAGAGGTCC	23400
AAGAACCCTC TTTTGGGGTC TGGCCAGCTA AACGGAAGGA CAGGAGTTTA TTACTACTCA	23460
AATCAGCCTC CATGAAAATT CAGAGGCTAG ATTTTTTTAA GGATAGTTTG GTAGTCAAGG	23520
GCTAGGGAAT GGGGAATGCT GATTGGTTGG GTCAGGGATG AAACCATAGG GAGTCAAAGC	23580
TTGTCTTCTG GTCTTCCTGG GAGGAGACCA CATGACAAGA TGAACCAGTT TACCAGTCTG	23640
GGTAGTGCCA GCCGGCCCAT CAGAATGCAG GGTCTGAAAA ATATCTTGAG CACCAATGGT	23700
AGGTTTTATA ATGGTGATGT TATCCATAGG AGCAATTGGG GACTTCTGAC TGCATGACTC	23760
CTGAGCCCTA ATTTCTTATC TTGTGGCTAA TTTGTTAGTT CTACAAAAGC AGTCTGAGCT	23820
CCAAGCAAGG AGGGGGTTTG TTTTGGGAAA GGGCTGTTAC CATCTTTGTT TCAAAGTTAA	23880
ACTGTAACT AAATGTCTCC CATAGTTAGC TTGGCCTATG CTCAGGAATG AATAATGGCA	23940
GCTTGGAGAT TAGAAGAAAG ATGGAGTAAT TACATTTTTT TTTACATTT TTTTCACTGT	24000
CACAATTTTT TTAAAGGTGA TTTTCAAGGT AACATCACAG GACATGGGAG ACTAAAGGGA	24060
GGAAAGTATG TCAAACAAAG GCTGTCTCTG TCTGCAGAGC AAACCTCACA GAAAGCAACT	24120
CTCAGAGTCA GTAGCCTATG ATGAAAGTTT CTCTGTCAGA CATTGAGCAG TGCTTGACTC	24180
TCAGTCTCTC TCTCCTGCAA GTTAATCTTT CCTAGAGTGG GCAAGGGAGG CCTGCGAGAA	24240
AGCCTAGTTT CCATCTTCTG TTTACTTCCT TTTATTTTCT CCACAGATAA AAATCTCCTT	24300
CACAAAAGGC AGCTTTTCAG GGCTGTTTCT GTCTGCAGGC CCTCTGAATA GCCATCTCAA	24360
AATCTGTCAA CGAAGTGTAT ATTTTGAGT AAAATATTTT TTGTTTTCTT TAGTATGAAA	24420
CAATTTATAT TATTAGATTA CAGGAGTATT AAAACCATCC ATGATCTCAC TTTTAAACAA	24480
ACCAATCTGA AAGTCTAACA TTGGGGCAGA TTCTAAGCAA TGTCTTATAA AGAATAATTA	24540
TGTGTTAATG AGTAACTAA GTTAATTAGT CTCCTTAAAC CAGAGGGTCA GTTACTCCA	24600
GGCCACATGG TCAAAGGCAA AAGTCCAACA TTACATCAA CTCAAATAGA GATTAGGAAG	24660
GAGGAGAAAA GCAGCTCACT TAGCTAAAGA AAAACAATA AATTCAATTT TGTGGAAAAG	24720

GAGGGCATAA ATGGAGGTGC TATCTAAAAT GTTATTTTTC TGAAAGAAAA AATAAGAAAT	24780
TAATGCTCCT ATTTGCAACT GTAACACTTA TTCCAGTATG TTCTCTTCTT TCTTCATGTT	24840
TGGCCAGAGC CAGACTTTGC AGACAGATTA CATCACATAT GTGGATGAGC TGGGCTCTTT	24900
CATAGGGGCC AAGCCTAACA TACCATGGCT CTTCTGACA GATCCCCGCC TGGCCCTGGA	24960
GGTGTACTTT GGCCCTTGCA GCCCATACCA GTTTCGACTG ATGGGACCAG GGAAGTGGGA	25020
TGGGGCCAGA AATGCCATCC TGACCCAGTG GAACCGGACA GTGAAGCCAA CCAGGACAAG	25080
AGTTGTCAGT GAAGTTCAGC GACCCCATCC CTTTTACAAT TTGCTTAAAA TGCTTTCATT	25140
CCCATTACTC CTTCTGGCTG TTACACTTAC ATTTTATTAA TGAGAAAGTC TTTGAGGTCT	25200
CAAAATTGAG CATAGAAGTG TAATCACACA ATACAACACA CAGCACACAT ACACACACAC	25260
AATCACAACA TAGTTCCTCT CTCCTTTCCT GAAGATATGA AAATCAGTCT TGGCCCATTT	25320
GAATTAAAGT ATAAGTAAAA TGGAAAATAC TCAGCCTCTC TCTCTCTGTT GGAATCTGT	25380
TCTCTAAAAG GCTTTTCACA TGCTGAATTG GCAAATTTGG GGATGCTTAA GATAAGACAG	25440
GAAGTTGAAT AAGCATGAGC ACAG	25464

(2) ANGABEN ZUR SEQ ID NR.:5:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 1605 Basenpaare
- (B) ART: Nukleotid
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) MOLEKÜLTYP: cDNA

(xi) BESCHREIBUNG DER SEQUENZ: SEQ ID NR.:5

GCAATCATGA GCAAGAGGGT TGGCATCATC GGAGCTGGAG TCAGTGGCTT GGCTGCCATA	60
TGGTGCTGTC TGGAGGAGGG GCTGGAGCCC ACTTGCTTTG AAAGGAGCGA TGATGTTGGA	120
GGCCTGTGGA AATTCTCAGA CCACACAGAA GAAGGCAGAG CCAGCATTTA CCAGTCTGTA	180
TTCAAAACT CTTCCAAAGA AATGATGTGC TTTCCAGACT TCCCTTATCC GGATGATTAC	240
CCAAACTATA TACACCACAG CAAGCTCCAG GAATATATAA AGACATATGC TCAAAAGAAG	300
GAACTTTTAA GATACATANA GTTTGAGACC CTGGTTTCCG GTATAAAGAA ATGTCCCAGC	360
TTCTTAGTCA CGGGCCAATG GGTGTGTGTT ACTGAAAAGG ATGGGAAACA GGAATCTACT	420
ATTTTGTATG CTGTAATGAT TTGTTGAGGA CATCAGGTAT ACCGCAATCT GCCAACGGAT	480

TCCTTTCTTG GCCTGGACCA GTTTCGAGGC AACTACCTCC ATAGCCGGGA TTATAAGAAT	540
CCAGAAGCCT TCAAGGGGAA GAGGGTCCTC GTGATTGGTC TGGGGAATTC GGGATCTGAC	600
ATTGCTGTTG AGCTCAGCCG TCTGGCTACA CAGGTCATTA TCAGTACCAG AAGTGCTTGC	660
TGGGTCATGA GTCGGGTCTG GGATGATGGC TATCCTTGGG ATATGATGTA TGTTACCGGC	720
TTTGCATCCT TTCTCCGGAA TGTCTTCCT TCATTCATCT CTGACTGGTT ATATGTCCAG	780
AAGATGAACA CGTGGTTTAA GCATGAGAAC TATGGCCTGA TGCCTTTAAA TGGTTGCCTG	840
AGAAAAGAGC CTGTGTTCAA TGATGAGCTC CCATCCCGCA TGCTGTGTGG CACTCTGTCC	900
ATCAAGCCCA GTGTGAAGGA GTTCACGGAA ACCTCAGCTG TGTTTGAGGA TGGGACCATG	960
TTTGAGGCTA TCGACTCTGT CATCTTTGCA ACAGGCTATG ATTATTOCTA CGCCTTCCTT	1020
GATGAGAGCA TCATGAAAAG CAGAAACAAT GAGGTTACCT TGTTTAAAGG CATCTTCCCC	1080
CCACTAATGG AGAAGCCAAC CTTGGCTGTG ATTGGCTTGG TTCAGTCCCT TGGAGCTGCC	1140
ATCCCCACAG CAGACCTGCA AGCCTGGTGG GCTGCTAAAG TATTTGCAAA CTCATGTAGC	1200
CTGCCAACCA CGAATGAAAT GATGGATGAC ACTGATGAGA AAATGGGGAA AAAACTCAAG	1260
TGGTTTGGCC AGAGCCAGAC TTTGCAGACA GATTACATCA CATATGTGGA TGAGCTGGGC	1320
TCTTTTCATAG GGGCCAAGCC TAACATACCA TGGCTCTTCC TGACAGATCC CCGCCTGGGC	1380
CTGGAGGTGT ACTTTGGCCC TTGCAGCCCA TACCAGTTTC GACTGATGGG AGCAGGGAAG	1440
TGGGATGGGG CCAGAAATGC CATCTGACC CAGTGGAAAC GGACAGTGAA GCCAACCAGG	1500
ACAAGAGTTG TCAGTGAAGT TCAGCGACCC CATCCCTTTT ACAATTTGCT TAAATGCTT	1560
TCATTCCTAT TACTCCTTCT GGCTGTTACA CTTACATTTT ATTAA	1605

(2) ANGABEN ZUR SEQ ID NR.:6:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 532 Aminosäuren
- (B) ART: Aminosäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) MOLEKÜLTYP: Peptid

(xi) BESCHREIBUNG DER SEQUENZ: SEQ ID NR.:6

```

Met Ser Lys Arg Val Gly Ile Ile Gly Ala Gly Val Ser Gly Leu Ala
1           5           10           15

Ala Ile Trp Cys Cys Leu Glu Glu Gly Leu Glu Pro Thr Cys Phe Glu
20           25           30

Arg Ser Asp Asp Val Gly Gly Leu Trp Lys Phe Ser Asp His Thr Glu
35           40           45

Glu Gly Arg Ala Ser Ile Tyr Gln Ser Val Phe Thr Asn Ser Ser Lys
50           55           60

Glu Met Met Cys Phe Pro Asp Phe Pro Tyr Pro Asp Asp Tyr Pro Asn
65           70           75           80

Tyr Ile His His Ser Lys Leu Gln Glu Tyr Ile Lys Thr Tyr Ala Gln
85           90           95

Lys Lys Glu Leu Leu Arg Tyr Ile Gln Phe Glu Thr Leu Val Ser Gly
100          105          110

Ile Lys Lys Cys Pro Ser Phe Leu Val Thr Gly Gln Trp Val Val Val
115          120          125

Thr Glu Lys Asp Gly Lys Gln Glu Ser Thr Ile Phe Asp Ala Val Met
130          135          140

Ile Cys Ser Gly His His Val Tyr Pro Asn Leu Pro Thr Asp Ser Phe
145          150          155          160

Pro Gly Leu Asp Gln Phe Arg Gly Asn Tyr Leu His Ser Arg Asp Tyr
165          170          175

Lys Asn Pro Glu Ala Phe Lys Gly Lys Arg Val Leu Val Ile Gly Leu
180          185          190

Gly Asn Ser Gly Ser Asp Ile Ala Val Glu Leu Ser Arg Leu Ala Thr
195          200          205

Gln Val Ile Ile Ser Thr Arg Ser Ala Ser Trp Val Met Ser Arg Val
210          215          220

Trp Asp Asp Gly Tyr Pro Trp Asp Met Met Tyr Val Thr Arg Phe Ala
225          230          235          240

Ser Phe Leu Arg Asn Val Leu Pro Ser Phe Ile Ser Asp Trp Leu Tyr
245          250          255

Val Gln Lys Met Asn Thr Trp Phe Lys His Glu Asn Tyr Gly Leu Met
260          265          270

```

Pro Leu Asn Gly Ser Leu Arg Lys Glu Pro Val Phe Asn Asp Glu Leu
 275 280 285
 Pro Ser Arg Ile Leu Cys Gly Thr Leu Ser Ile Lys Pro Ser Val Lys
 290 295 300
 Glu Phe Thr Glu Thr Ser Ala Val Phe Glu Asp Gly Thr Met Phe Glu
 305 310 315 320
 Ala Ile Asp Ser Val Ile Phe Ala Thr Gly Tyr Asp Tyr Ser Tyr Pro
 325 330 335
 Phe Leu Asp Glu Thr Ile Met Lys Ser Arg Asn Asn Glu Val Thr Leu
 340 345 350
 Phe Lys Gly Ile Phe Pro Pro Leu Met Glu Lys Pro Thr Leu Ala Val
 355 360 365
 Ile Gly Leu Val Gln Ser Leu Gly Ala Ala Ile Pro Thr Ala Asp Leu
 370 375 380
 Gln Ala Trp Trp Ala Ala Lys Val Phe Ala Asn Ser Cys Thr Leu Pro
 385 390 395 400
 Thr Thr Asn Glu Met Met Asp Asp Thr Asp Glu Lys Met Gly Lys Lys
 405 410 415
 Leu Lys Trp Phe Gly Gln Ser Gln Thr Leu Gln Thr Asp Tyr Ile Thr
 420 425 430
 Tyr Val Asp Glu Leu Gly Ser Phe Ile Gly Ala Lys Pro Asn Ile Pro
 435 440 445
 Trp Leu Phe Leu Thr Asp Pro Arg Leu Ala Leu Glu Val Tyr Phe Gly
 450 455 460
 Pro Cys Ser Pro Tyr Gln Phe Arg Leu Met Gly Pro Gly Lys Trp Asp
 465 470 475 480
 Gly Ala Arg Asn Ala Ile Leu Thr Gln Trp Asn Arg Thr Val Lys Pro
 485 490 495
 Thr Arg Thr Arg Val Val Ser Glu Val Gln Arg Pro His Pro Phe Tyr
 500 505 510
 Asn Leu Leu Lys Met Leu Ser Phe Pro Leu Leu Leu Leu Ala Val Thr
 515 520 525
 Leu Thr Phe Tyr
 530

(2) ANGABEN ZUR SEQ ID NR.:7:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 21 Basenpaare
- (B) ART: Nukleotid
- (C) STRANGANZAHL: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) MOLEKÜLTYP: Weitere Nukleinsäure

- (A) BESCHREIBUNG: /desc = „Oligonukleotid“

(xi) BESCHREIBUNG DER SEQUENZ: SEQ ID NR.:7

TCACATAGAG TGCTATGGGG G

(2) ANGABEN ZUR SEQ ID NR.:8:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 25 Basenpaare
- (B) ART: Nukleotid
- (C) STRANGANZAHL: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) MOLEKÜLTYP: Weitere Nukleinsäure

- (A) BESCHREIBUNG: /desc = „Oligonukleotid“

(xi) BESCHREIBUNG DER SEQUENZ: SEQ ID NR.:8

CTTAGGAAGA AGATAAAAAT GCAAC

(2) ANGABEN ZUR SEQ ID NR.:9:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 23 Basenpaare
- (B) ART: Nukleotid
- (C) STRANGANZAHL: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) MOLEKÜLTYP: Weitere Nukleinsäure

- (A) BESCHREIBUNG: /desc = „Oligonukleotid“

(xi) BESCHREIBUNG DER SEQUENZ: SEQ ID NR.:9

AATGTCCATC ATCATAGTTC TCT

(2) ANGABEN ZUR SEQ ID NR.:10:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 23 Basenpaare
- (B) ART: Nukleotid
- (C) STRANGANZAHL: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) MOLEKÜLTYP: Weitere Nukleinsäure

- (A) BESCHREIBUNG: /desc = „Oligonukleotid“

(xi) BESCHREIBUNG DER SEQUENZ: SEQ ID NR.:10

TAGGCTTGTG TAGCCTGCCC TCA

(2) ANGABEN ZUR SEQ ID NR.:11:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 16 Basenpaare
- (B) ART: Nukleotid
- (C) STRANGANZAHL: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) MOLEKÜLTYP: Weitere Nukleinsäure

- (A) BESCHREIBUNG: /desc = „Oligonukleotid“

(xi) BESCHREIBUNG DER SEQUENZ: SEQ ID NR.:11

CCTCAGAGAG AACTAT

(2) ANGABEN ZUR SEQ ID NR.:12:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 16 Basenpaare
- (B) ART: Nukleotid
- (C) STRANGANZAHL: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) MOLEKÜLTYP: Weitere Nukleinsäure

- (A) BESCHREIBUNG: /desc = „Oligonukleotid“

(xi) BESCHREIBUNG DER SEQUENZ: SEQ ID NR.:12

GGAGTCTCTC TTGATA

(2) ANGABEN ZUR SEQ ID NR.:13:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 16 Basenpaare
- (B) ART: Nukleotid
- (C) STRANGANZAHL: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) MOLEKÜLTYP: Weitere Nukleinsäure

- (A) BESCHREIBUNG: /desc = „Oligonukleotid“

(xi) BESCHREIBUNG DER SEQUENZ: SEQ ID NR.:13

CCTCAAAGAG AACTAT

(2) ANGABEN ZUR SEQ ID NR.:14:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 16 Basenpaare
- (B) ART: Nukleotid
- (C) STRANGANZAHL: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) MOLEKÜLTYP: Weitere Nukleinsäure

- (A) BESCHREIBUNG: /desc = „Oligonukleotid“

(xi) BESCHREIBUNG DER SEQUENZ: SEQ ID NR.:14

GGAGTTTCTC TTGATA

Patentansprüche

1. Isolierte Nukleotidsequenz, **dadurch gekennzeichnet**, dass sie für die humane Variante des Proteins FMO2 der Sequenz SEQ ID Nr. 3 codiert, die einen Lysinrest anstelle eines Glutaminsäurerests in Position 402 der Sequenz SEQ ID Nr. 3 aufweist.

2. Isolierte Nukleotidsequenz nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie für die Variante des humanen Proteins FMO2 der Sequenz SEQ ID Nr. 3 codiert, die einen Lysinrest anstelle eines Glutaminsäurerests in Position 402 der Sequenz SEQ ID Nr. 3 aufweist und dass sie eine Sequenz umfasst, ausgewählt aus:

- a) der Nukleotidsequenz von dem Nukleotid in Position 2001 bis zu dem Nukleotid in Position 2056 der Nukleotidsequenz SEQ ID Nr. 1,
- b) der Nukleotidsequenz von dem Nukleotid in Position 2405 bis zu dem Nukleotid in Position 2542 der Nukleotidsequenz SEQ ID Nr. 1,
- c) der Nukleotidsequenz von dem Nukleotid in Position 10026 bis zu dem Nukleotid in Position 10214 der Nukleotidsequenz SEQ ID Nr. 1,
- d) der Nukleotidsequenz von dem Nukleotid in Position 13341 bis zu dem Nukleotid in Position 13503 der Nukleotidsequenz SEQ ID Nr. 1,
- e) der Nukleotidsequenz von dem Nukleotid in Position 16036 bis zu dem Nukleotid in Position 16178 der Nukleotidsequenz SEQ ID Nr. 1,
- f) der Nukleotidsequenz von dem Nukleotid in Position 20558 bis zu dem Nukleotid in Position 20757 der Nukleotidsequenz SEQ ID Nr. 1,
- g) der Nukleotidsequenz von dem Nukleotid in Position 21972 bis zu dem Nukleotid in Position 22327 der Nukleotidsequenz SEQ ID Nr. 1,
- h) der Nukleotidsequenz von dem Nukleotid in Position 24411 bis zu dem Nukleotid in Position 24483 der Nukleotidsequenz SEQ ID Nr. 1, in welcher das Nukleotid in Position 24431 der SEQ ID Nr. 1 ein Adenosin anstelle eines Guanins ist,
- i) der Nukleotidsequenz von dem Nukleotid in Position 25487 bis zu dem Nukleotid in Position 25899 der Nukleotidsequenz SEQ ID Nr. 1,

- j) der Nukleotidsequenz SEQ ID Nr. 1, in welcher das Nukleotid in Position 24431 ein Adenosin anstelle eines Guanins ist, und
- k) der Nukleotidsequenz SEQ ID Nr. 2 in welcher das Nukleotid in Position 1266 ein Adenosin anstelle eines Guanins ist.

3. Isolierte Nukleotidsequenz, dadurch gekennzeichnet, dass sie ausgewählt ist aus den Sequenzen, die für ein Polypeptid codieren, umfassend das Polypeptid der Sequenz SEQ ID Nr. 3, das einen Lysinrest anstelle eines Glutaminsäurerests in Position 402 aufweist, oder komplementär ist zu einer Sequenz nach Anspruch 1 oder 2.

4. Nukleotidprimer, dadurch gekennzeichnet, dass seine Sequenz ausgewählt ist aus den Sequenzen SEQ ID Nr. 7, SEQ ID Nr. 8, SEQ ID Nr. 9 und SEQ ID NR. 10.

5. Nukleotidsonde, dadurch gekennzeichnet, dass ihre Sequenz ausgewählt ist aus den Sequenzen SEQ ID Nr. 11, SEQ ID Nr. 12, SEQ ID Nr. 13 und SEQ ID NR. 14.

6. Polypeptid, codiert durch eine Nukleotidsequenz nach einem der Ansprüche 1 bis 3.

7. Polypeptid nach Anspruch 6 mit der Aminosäuresequenz SEQ ID Nr. 3, das einen Lysinrest anstelle eines Glutaminsäurerests in Position 402 aufweist.

8. Klonierungsvektor und/oder Expressionsvektor in einer geeigneten Wirtszelle mit einer Nukleotidsequenz, die dadurch gekennzeichnet ist, dass sie eine Sequenz nach einem der Ansprüche 1 bis 3 aufweist.

9. Vektor nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass er die Elemente umfasst, die die Expression und/oder Sezernierung der Sequenzen in die Wirtszelle zulassen.

10. Vektor nach einem der Ansprüche 8 oder 9, dadurch gekennzeichnet, dass es sich um einen Vektor zur autonomen Replikation handelt.

11. Vektor nach einem der Ansprüche 8 oder 9, dadurch gekennzeichnet, dass es sich um einen Chromosomenintegrationsvektor handelt.

12. Vektor nach einem der Ansprüche 8 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass es sich um einen viralen Vektor handelt.

13. Vektor nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass der Vektor realisiert wird auf Basis eines Adenovirus, eines AAV, eines Retrovirus, eines Pockenvirus oder eines Herpesvirus.

14. Zelle, transformiert durch einen Vektor nach einem der Ansprüche 8 bis 13.

15. Zelle nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass es sich um eine prokaryontische Zelle handelt.

16. Zelle nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass es sich um eine eukaryontische Zelle handelt.

17. Nichthumanes Lebewesen, dadurch gekennzeichnet, dass es eine Zelle nach einem der Ansprüche 14 bis 16 aufweist.

18. Verfahren zur Herstellung eines rekombinanten Polypeptids nach den Ansprüchen 6 und 7, dadurch gekennzeichnet, dass eine Zelle nach einem der Ansprüche 14 bis 16 kultiviert wird und das produzierte Protein gewonnen wird.

19. Polyklonale oder monoklonale Antikörper gegen mutiertes humanes FMO2, die spezifisch gegen ein Polypeptid nach einem der Ansprüche 6 oder 7 gerichtet sind, das die Lysin-Mutation in Position 402 der Sequenz SEQ ID Nr. 3 aufweist.

20. Polyklonale oder monoklonale Antikörper nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, dass sie erhalten wurden durch Immunreaktion eines humanen oder tierischen Organismus mit einem immunogenen Mittel, bestehend aus einem Polypeptid nach einem der Ansprüche 6 oder 7, das die Lysin-Mutation in Position 402 der Sequenz SEQ ID Nr. 3 aufweist.

21. Antikörper nach einem der Ansprüche 19 oder 20, dadurch gekennzeichnet, dass es sich um einen markierten Antikörper handelt.
22. Verwendung eines Antikörpers nach Anspruch 21 zur Herstellung einer Zusammensetzung, die zur Bilddarstellung vorgesehen ist.
23. Verwendung von Zellen nach einem der Ansprüche 14 bis 16 oder von einem Lebewesen nach Anspruch 17 zur in vitro-Selektion von direkt oder indirekt mit der Aktivität von mutiertem FMO2 in Zusammenhang stehenden Produkten.
24. Verwendung von Zellen nach einem der Ansprüche 14 bis 16 oder von einem Lebewesen nach Anspruch 17 zur in vitro-Selektion von Produkten, die mit mutiertem FMO2 wechselwirken.
25. Diagnoseverfahren einer Prädisposition für juveniles Glaukom bei einem Patienten, dadurch gekennzeichnet, dass man zu Beginn einer biologischen Voruntersuchung des Patienten das Vorliegen der Mutation G24431A im Gen FMO2 durch die Analyse der gesamten oder eines Teils einer Nukleinsäuresequenz, die dem Gen entspricht, bestimmt, wobei das Vorliegen mindestens einer solchen Mutation kennzeichnend für eine Prädisposition des Patienten für juveniles Glaukom ist.
26. Verfahren nach Anspruch 25, worin die analysierte Nukleinsäuresequenz eine genomische DNA, eine cDNA oder mRNA ist.
27. Verfahren nach einem der Ansprüche 25 oder 26, dadurch gekennzeichnet, dass die Analyse durch Hybridisierung realisiert wird.
28. Verfahren nach einem der Ansprüche 25 bis 27, dadurch gekennzeichnet, dass das Vorliegen einer Mutation nachgewiesen wird durch Vergleich mit der entsprechenden natürlichen, nichtmutierten Sequenz.
29. Verfahren nach Anspruch 27, dadurch gekennzeichnet, dass die Hybridisierung realisiert wird mit Hilfe mindestens einer Oligonukleotidsonde, die spezifisch für das Allel ist.
30. Verfahren nach einem der Ansprüche 25 oder 26, dadurch gekennzeichnet, dass die Analyse durch Sequenzieren realisiert wird.
31. Verfahren nach einem der Ansprüche 25 oder 26, dadurch gekennzeichnet, dass die Analyse durch elektrophoretische Migration und im Spezielleren durch SSCP oder DGGE realisiert wird.
32. Verfahren nach einem der Ansprüche 25 bis 31, dadurch gekennzeichnet, dass die gesamte oder ein Teil der Nukleinsäuresequenz des mutierten FMO-Gens vorab amplifiziert wird, wie durch Mutation gezeigt wird.
33. Verfahren nach Anspruch 32, dadurch gekennzeichnet, dass die Amplifikation realisiert wird durch PCR oder durch ein Verfahren, ausgewählt aus dem NASBA-(Nucleic Acid Sequence based Amplification), TAS-(Transcription based Amplification System), LCR-(Ligase Chain Reaction), ERA-(Endo Run Amplification), CPR-(Cycling Probe Reaction) und SDA-(Strand Displacement Amplification) Verfahren.
34. Verfahren nach einem der Ansprüche 32 oder 33, dadurch gekennzeichnet, dass die zur Realisierung der Amplifikation ausgewählten Primer ausgewählt werden aus den Primern nach Anspruch 4.
35. Reaktives Mittel zum Nachweisen und/oder Identifizieren der Mutation G24431A der Sequenz SEQ ID Nr. 1 des humanen FMO2-Gens in einer biologischen Probe, gekennzeichnet dadurch, dass es eine Einfangsonde und/oder eine Nachweissonde umfasst, wobei die mindestens eine dieser Sonden eine Sequenz nach Anspruch 5 umfasst, oder dadurch, dass es einen Antikörper nach einem der Ansprüche 19 bis 21 aufweist.
36. Diagnoseverfahren für eine Prädisposition für juveniles Glaukom eines Patienten, dadurch gekennzeichnet, dass man zu Beginn einer biologischen Voruntersuchung des Patienten das Vorliegen des mutierten FMO2 entsprechend der Mutation G24431A der Sequenz SEQ ID Nr. 1 des FMO2-Gens mit Hilfe eines mono- oder polyklonalen Antikörpers nach einem der Ansprüche 19 bis 21 bestimmt.
37. Verfahren nach Anspruch 36, dadurch gekennzeichnet, dass der Nachweis durch ein ELISA- oder

RIA-Verfahren erfolgt.

38. Therapeutische Zusammensetzung, dadurch gekennzeichnet, dass sie als aktives Mittel mindestens einen Agonisten des mutierten humanen FMO2, entsprechend der Mutation G24431A der Sequenz SEQ ID Nr. 1, aufweist, wobei der Agonist ausgewählt ist aus den folgenden Zusammensetzungen:

- a) einem Polypeptid nach Anspruch 6 oder 7,
- b) einem Expressionsvektor nach einem der Ansprüche 8 bis 13,
- c) einer Nukleotidsequenz nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Sequenz eine Sense-Sequenz ist, die die Induktion der Expression des mutierten FMO2 induziert.

39. Therapeutische Zusammensetzung, dadurch gekennzeichnet, dass sie als aktives Mittel einen Antagonisten des mutierten humanen FMO2, entsprechend der Mutation G24431A der Sequenz SEQ ID Nr. 1, aufweist, wobei der Antagonist ausgewählt ist aus den folgenden Zusammensetzungen:

- a) einem Antikörper gegen mutiertes FMO2 nach einem der Ansprüche 19 bis 22,
- b) einer Nukleotidsequenz nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Sequenz eine Antisense-Sequenz ist, die die Expression des mutierten FMO2 inhibiert,
- c) einer Nukleotidsequenz nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Sequenz eine Sense-Sequenz ist, die die Expression des mutierten FMO2 inhibiert.

40. Verwendung eines aktiven Mittels, das in der Lage ist zum Modulieren der Aktivität von mutiertem humanem FMO2, entsprechend der Mutation G24431A der Sequenz SEQ ID Nr. 1, zum Realisieren eines Medikaments, das vorgesehen ist zur Behandlung und/oder Verhinderung von juvenilem Glaukom, dadurch gekennzeichnet, dass das aktive Mittel ausgewählt ist aus einem Agonisten oder Antagonisten nach einem der Ansprüche 38 und 39.

Es folgen 53 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

FM02prot

MetAlaLysLysValAlaValIleGlyAlaGlyValSerGlyLeuIleSerLeuLysCys ATGGCAAAGAGGTAGCTGTGATTGGAGCTGGGGTCAGTGGCCTAATTTCTCTGAAGTCC	60
CysValAspGluGlyLeuGluProThrCysPheGluArgThrGluAspIleGlyGlyVal TGTGTGGATGAGGGACTTGAGGCCACTTGCTTTGAGAGAACTGAAGATATTGGAGGAGTG	120
TTPArgPheLysGluAsnValGluAspGlyArgAlaSerIleTyrGlnSerValValThr TGCAGGTTCAAAGAGAAATGTGGAAGATGGCCGAGCAAGTATCTATCAATCTGTCTGTTACC	180
AsnThrSerLysGluMetSerCysPheSerAspPheProMetProGluAspPheProAsn AACACCAGCAAAGAAATCTCTGTTTCAGTGCATTTCCAAATCCCTGAAGATTTTCCAAAC	240
PheLeuHisAsnSerLysLeuLeuGluTyrPheArgIlePheAlaLysLysPheAspLeu TTCTCTGCATAATCTAAACTTCTGCAATATTTTCAGGATTTTGTCTAAAAAATTTGATCTG	300
LeuLysTyrIleGlnPheGlnThrThrValLeuSerValArgLysCysProAspPheSer CTAAAAATATTTTCAGTTCAGACAACTGTCTTAGTGTGAGAAAATGTCCAGATTCTCA	360
SerSerGlyGlnTrpLysValValThrGlnSerAsnGlyLysGluGlnSerAlaValPhe TCTCTTGGCCAATGGAAGGTTGTCACTCAGAGCAACGGCAAGGAGCAGAGTCTGTCTTT	420
AspAlaValMetValCysSerGlyHisHisIleLeuProHisIleProLeuLysSerPhe GAGCCAGTTATGGTTTGCAGTGGCCACCACATTCTACCTCATATCCCACTGAAGTCATTT	480
ProGlyMetGluArgPheLysGlyGlnTyrPheHisSerArgGlnTyrLysHisProAsp CCAGGTATCGAGAGGTTCAAAGGCCAATATTTCCATAGCCGCCAATACAAGCATCCAGAT	540
GlySerGluGlyLysArgIleLeuValIleGlyMetGlyAsnSerGlySerAspIleAla GGATCTGAGGGAAAACCATCTCTGTCATTGGAATGGCAAACTCGGGCTCAGATATTGCT	600
ValGluLeuSerLysAsnAlaAlaGlnValPheIleSerThrArgHisGlyThrTrpVal GTTGAGCTGAGTAAGAATCTGCTCAGGTTTTATCAGCACCCAGGCATGCCACCTGGGTC	660
MetSerArgIleSerGluAspGlyTyrProTrpAspSerValPheHisThrArgPheArg ATGAGCCGTATCTCTGAAGATGGCTATCTTTGGGACTCAGTGTTCACACCCCGTTTCGT	720
SerMetLeuArgAsnValLeuProArgThrAlaValLysTrpMetIleGluGlnGlnMet TCTATGCTCTCCCAATGTACTGCCAGGAACAGCTGTAAAAATGGATGATAGAACCAACAGATC	780
AsnArgTrpPheAsnHisGluAsnTyrGlyLeuGluProGlnAsnLysTyrIleMetLys AATCGGTGCTTCAACCATGAAAATTATGGCCTTGAGCCTCAAAACAAATACATTATGAAG	840

Figur 1

FMO2prot

```

GluProValLeuAsnAspAspValProSerArgLeuLeuCysGlyAlaIleLysValLys    900
GAACCTGTACTAAATGATGATGCTCCCAAGTCGTCTACTCTGTGGAGCCATCAAGGTGAAA

SerThrValLysGluLeuThrGluThrSerAlaIlePheGluAspGlyThrValGluGlu    960
TCTACAGTGAAAGAGCTCACAGAACTTCTGCCATCTTTGAGGATGGAACAGTGGAGGAG

AsnIleAspValIleIlePheAlaThrGlyTyrSerPheSerPheProPheLeuGluAsp   1020
AACATTGATGTCATCATTITTTGCAACAGGATATAGTTTCTCTTTTCCCTTCTTGAAGAT

SerLeuValLysValGluAsnAsnMetValSerLeuTyrLysTyrIlePheProAlaHis   1080
TCACTCGTTAAAGTAGAGAATAATATGGTCTCACTGTATAAATACATATTGGCGCTCAC

LeuAspLysSerThrLeuAlaCysIleGlyLeuIleGlnProLeuGlySerIlePhePro   1140
CTGGACAAGTCAACCCCTGGCGTGCAATTGGTCTCATCCAGCGCCTAGGTTCCATTTTCCCA

ThrAlaGluLeuGlnAlaArgTrpValThrArgValPheLysGlyLeuCysSerLeuPro   1200
ACTCCTGAACCTCAAGCTCCTTGGGTGACAAGAGCTTTTCAAAGCCTTGTGTAGCCTGCCC

SerGluArgThrMetMetMetAspIleIleLysArgAsnGluLysArgIleAspLeuPhe   1260
TCAGAGAGAACTATGATGATGGACATTATCAAAAGCAATGAAAAAGAATTGACCTGTTT

GlyGluSerGlnSerGlnThrLeuGlnThrAsnTyrValAspTyrLeuAspGluLeuAla   1320
GGAGAAAGCCAGAGCCAGAGTTTGCAGACCAATTATGTTGACTACTTGGACGAGCTGCCC

LeuGluIleGlyAlaLysProAspPheCysSerLeuLeuPheLysAspProLysLeuAla   1380
TTAGAGATAGGTGCGAAGCCAGATTTCCTCTCTCTCTGTTCAAAGATCCTAAACTGGCT

ValArgLeuTyrPheGlyProCysAsnSerTyrxxxTyrArgLeuValGlyProGlyGln   1440
GTGAGACTCTATTTCGGACCCCTGCAACTCCTATNAGTATGGCCTGGTTGGCCTGGGCAA

TrpGluGlyPheArgAsnAlaIlePheThrGlnLysGlnArgIleLeuLysProLeuLys   1500
TGGGAAGGATTTCAGAAATGCCATCTTCACCCAGAACCAAGAATACTGAAGCCACTCAAG

ThrArgAlaLeuLysAspSerSerAsnPheSerValSerPheLeuLeuLysIleLeuGly   1560
ACTCGGGCCCTGAAGGATTCTCTAATTTCTCAGTTTCTTTCTGTTGAAAAATCCTGGCC

LeuLeuAlaValValValAlaPhePheCysGlnLeuGlnTrpSer***
CTTCTTGCTGTTGTTGTTGGCCTTTTTTTGCCAACTTCAATGGTCTAG    1608

```

Figur 1 (Fortsetzung)

fragment1.FMO2

```

CACAGAAGTT ATGGAAGTAT ATATNTINACA CAGCNAATGC AGATGGGTTT ATACAAAAAA
  10      20      30      40      50      60
AAATTGACT CATAGGCGAG GGAAGAGAAA ACCAGTTTGG TTGTTATTTT TCTAAGGTAT
  70      80      90     100     110     120
AAGGCAACTT AATGAGAGAA CTTGTTGGTT TGTTATTTCCT CTAAGGTGTA AGGCAACTTA
 130     140     150     160     170     180
ATGAGAGAAC TTGTTGGTTT GTTATTTCCT TAAGGTGTAA GGCAACTTAA TGAGAGAART
 190     200     210     220     230     240
TGTCCTCACA ACTCTGTGCT TCTCAAAAAG TACCATGTGG TTTTAAGGAG TTTTCTGTTG
 250     260     270     280     290     300
AAATATGTAA CAGAAAGTTA AAAATGAAGG AGGAGATACC AGGGCTGATA TGTATATTGT
 310     320     330     340     350     360
TCTTATGATA ATATACACAA TTAAGGGAGC TTGGACTCAT CCAAGAATGG TTCAGGGGGG
 370     380     390     400     410     420
TGAATATGGG GCGCCTAACC ATGTAGAGGG GTGAAGGGGG CCAACACCCCT CTTATTCTCC
 430     440     450     460     470     480
TATAGTAACC GGAGTATTTT CAAAACCAAA TACTTCTCAG CATTTTTATG GCTATCTTAA
 490     500     510     520     530     540
AACTTTAATT GATGATAAGA TTTCACATCT CAGACCCTAG ACTCTTGCAG TTAGTGACAT
 550     560     570     580     590     600
TACTCTCTTT TCACATGCTG CCTGATTTCC TCTCTTATCC ACTAACAAGT GGTCACTTAA
 610     620     630     640     650     660
CCTTTGTTTG ATATTTACAG TGATAGGGAG TTCACTACTA TACAAAACAA CTCACCTAT
 670     680     690     700     710     720
ATTTGTACAG CACGGTTGGC TAGAAGTTTC TTTCTCACAT TGAGACAAAC TCAGTTTTTT
 730     740     750     760     770     780
TGTATCATT AATATGTAA TCCTAGAGAG ACTTGTCTCT ACCCAAAATA GGCTTGTATG
 790     800     810     820     830     840
ACCTTTTCTG TATAGGAACC TTCTTGAAGG CAATTGTCTAT GGATTTTCA ATATCTGCTC
 850     860     870     880     890     900
TAGGCTAAGC ATCAGAAATT TCTTCACTGG CCCCTTATGT GACATGGCTT TAAGAAGTTC
 910     920     930     940     950     960
ATTGCCATCT TGTTATTCT TAAATCTCT GGTAGCTAAG CCAAGCTTAT TTCCACATGC
 970     980     990    1000    1010    1020
GTGAAAGATG GATGGGTGGT AAGGCTATG GTCCTGAAGT AGTAAATGAA TTAACATATG
1030    1040    1050    1060    1070    1080
TGAAAGTATT TTTACAATT AAAACACTTT GTAAACACAA GATACTATTA AAACATATCT
1090    1100    1110    1120    1130    1140
CCTTCATAGA AGGCAACTTG GCAAAGCATA TTAGAAACTT GCAACTCAAA ATATGGTCTA
1150    1160    1170    1180    1190    1200
AGGGTACACC TGGCATCACC TGGAGCTTG CAAGAAACAA TTTCAGGCCC ACCTCATATC
1210    1220    1230    1240    1250    1260
CATTAAATCC CACCTGCATT TTGACAAGAT CTCCAAGTGT TTCATTGCA CATTAAAGTC
1270    1280    1290    1300    1310    1320
TGAGGAGCTC TGTAACTTA AAAATATGCA AACACTTTCA CTAAGCAATC CTTGTTTTTA
1330    1340    1350    1360    1370    1380
GGTATTTATC CTGAGAAAT GATTAGGTTA AGTACACAGC ATTTTATAA CAGCAAAATC
1390    1400    1410    1420    1430    1440

```

Figur 2

fragment1.FMO2

```

TTACAAAGAA AGTTCCACTA ATAGAAAATT GGCCAAGGTG CTTTAGGGTT CTTCATGGA
1450      1460      1470      1480      1490      1500

TACACCATTT GCCAGGCAAG GCTAACTCTA TAAAGCAAGC TGGTTCTTCT CAGCTGGTGC
1510      1520      1530      1540      1550      1560

TGGTAGCTAG AAGATGCCTG CTCCTCAGCT GATGCATGCC ACCATGAACA CAGATGTATG
1570      1580      1590      1600      1610      1620

TTTAGTTGAC ACAAAGGCC ATTAATATCC CCACATCAGT TATCCCTGGA GGATAACTAA
1630      1640      1650      1660      1670      1680

GCCATCTGCC TCCATCATCT TTTAAGGGTT CAGTCAGTTT AAAACTTTGC TTCTATACCT
1690      1700      1710      1720      1730      1740

AGGTATTTTC TTTTCTCTGT ATGTTGGTCA GGTACAATTA TTTTAAACAG GGCTTCGATC
1750      1760      1770      1780      1790      1800

AATATCATAA CTACCTAGAG AAGACATTGC AAAGATAAAA TTGGAGAATT GTTAACAGGC
1810      1820      1830      1840      1850      1860

TGTTAACAAA ATGTGTACCC AACTGCCAAT GAAGTGCTTT GATTTTTTTC TTTTTTAAA
1870      1880      1890      1900      1910      1920

ATTTTCTTT TGTATCCTTT TATTTTATTT ACTTATTTT TAGAGACACA GTCTCGCTCT
1930      1940      1950      1960      1970      1980

GTTACCCAGG CTGCGGTACA ATGGCACAAT CATAGGCCAC TGCAGTCTCG ACCTCCAGGG
1990      2000      2010      2020      2030      2040

CCTCAAGCAA TCCTCCACCC TCAGGCTTCC AAGTAGCTGA GACTACAAGT GCATGCTGCC
2050      2060      2070      2080      2090      2100

ATGCTGACT GATTTTTTGT TTTTTCAGA GATGAAGTCT CACTATGTTG CCCAGTCTGA
2110      2120      2130      2140      2150      2160

CCTTGAATC CTAGCAATAC CCTACCCTGG CCTCCCAAAC TGCTGGGATT ACAGGCATGA
2170      2180      2190      2200      2210      2220

GCCACTGTGC CTGGCCTTTT TTCATTTTAA CTGAGAAATG TGTTCAGCTC TTTTGTCTCT
2230      2240      2250      2260      2270      2280

TAGTCATTGA TCATCACTTT TGTATATCT GTTAGCTTG TCATAGAGTT GCTCCACTTA
2290      2300      2310      2320      2330      2340

TTACACAGAG AAGGCCCTTT ATCAGGACCA ATTTATTTTA GGAAATTTC GGGAAAACGT
2350      2360      2370      2380      2390      2400

TTTTCTAGAA CACCTTATTT GACATTATAA AACAACCTCT CACTCTTGCA CTCCAGACCT
2410      2420      2430      2440      2450      2460

CCCTTCCAG TTTCTTTTT CTCCATAGTG GTCATCACCA CTTGTTTTAT TTTATTGATG
2470      2480      2490      2500      2510      2520

GGCTGCTGG CTCCTCAAC TGCAAAGTAA ACTCCACAAA GGCAGAGAGT TTTGTCCTT
2530      2540      2550      2560      2570      2580

TTATTCATTG CTGTACCTGC ATCACTTAGA AAGTTTCTGG CACCTAGGAA GTGTCAGTA
2590      2600      2610      2620      2630      2640

AATATTTATT GAATAAGTTT ATGTAAAACG TCTCAGACTC CTTAGAGAAA CTGGTCTTTT
2650      2660      2670      2680      2690      2700

GGGGTTGGAG AATAAGTTC TTTACCTCAT CAGTTAGACT CTATCTAAGG TACACGAGGG
2710      2720      2730      2740      2750      2760

CTTGCTAGTC TCCTAAGTTA GTCTGCTAAT AAATGTTAAC GCTAATAACT GAAATTATTA
2770      2780      2790      2800      2810      2820

GCAGAGGTAA TTATCCAGTT CTATATCAAG GCAAAAAGAC AGCAGTGGAT AGAAAGATCT
2830      2840      2850      2860      2870      2880

```

Figur 2 (Fortsetzung)

fragment1.FMO2

```

TAGAAGTCCC ACTAGGTTCA TCCAGGCCAC CATAACATA GGCAGAAAA TCAAAATAAG
2890      2900      2910      2920      2930      2940

ATATGAGCCT GGACAGGGTG AGCAATCTGG GAAAAGATGA ACACASTATG CTAGGAGCCA
2950      2960      2970      2980      2990      3000

GAAATCATCA AGTCTATGAA AACTAAGCCA GAACACAAAT GTGAATTCCA TAAGATCAGG
3010      3020      3030      3040      3050      3060

AACATAATCT GTCTTGTTC TCCAGGCATG GTAATCTGCC AGAAATAGTG CTTAACTGCA
3070      3080      3090      3100      3110      3120

AGAACTGAAT ATTTGTTAGA TAATTAAACC ATCAACTAAA TGAGATTCAT GCAACCATGA
3130      3140      3150      3160      3170      3180

AAAATGCTGC TATAGGTACA CAATATTGAT AACTAGAAA GTTAAAAAAT CAAGTTGGAA
3190      3200      3210      3220      3230      3240

ATTAGACTAT TCCATTTCTG TTTGTCTGTA TGTATCTACA AATAGGTGGA AGGATATACC
3250      3260      3270      3280      3290      3300

AAAATGTCAA CAGCAGTTAC CTCTGGGTGG TGAGGAGTAA TCTTAACCTT GTTATTTATC
3310      3320      3330      3340      3350      3360

CCTATATGTT CATTTGTGAA TGAATATTTA TTACATCATT ATAAAAAGCA TTTTAAACT
3370      3380      3390      3400      3410      3420

ATCTGTATGT TTAAGAGTAT ATGTTGCTAC TATGTAAGAG TATATGCTGT TACTGTAAAG
3430      3440      3450      3460      3470      3480

ACATTGCATT ACTACTCTTG ACCTCAGAGC ACCGGGCTCT TGCCTAATTC TAGGACTGCT
3490      3500      3510      3520      3530      3540

AACTAAGTCT TTGAGCTTC AGCTGGAAGA ATGCTGGAGG AATACCGAAC TCCTGCAATT
3550      3560      3570      3580      3590      3600

TCTCAGAGCC ACCTCCAAC TTTAAAAAGG CTTCCAAATG GCTGCCAGCA CACAACCAAG
3610      3620      3630      3640      3650      3660

GGAGAAAACT ATTCTGTCAA AGAGACGGTG CAAAAGGCA AAAACAAAGC TAAGGATGAT
3670      3680      3690      3700      3710      3720

CGCTGGGGAA AGAAGCTGAA AAGGAAAAGC TCAGAACTCT AGCTGGAAAT TTGCTCACA
3730      3740      3750      3760      3770      3780

TCCCTAGTAT GTTACTGCAT AGTCTGGCTT TGTTCATGG CTGCTTTTA AATATTAAAG
3790      3800      3810      3820      3830      3840

CTAGATGTAA GCAAGCTTG CAACAAAGTC CATAAGAAAC TCAGCTTTTC TCAAAGGCAA
3850      3860      3870      3880      3890      3900

GAAGAGAGCA GGATTTTGA CTGGCTCTTT ATTCAATAGT GCTGCTTATT AAATTAGCAC
3910      3920      3930      3940      3950      3960

TGCTACAATG TTTAAAGCCA ATTACCTGAG CACATCATAA GGATTCCTTT ACCGCTTCTC
3970      3980      3990      4000      4010      4020

CCAGTTAAGT AATGTTGATT GATCAACTCC TTGACAGGAG CTGATGCCAA AGAAGGTAGC
4030      4040      4050      4060      4070      4080

TGTGATTGGA GCTGGGTC A CTGGCTAAT TTCTCTGAAG TGTGTGTGG ATGAGGGAAT
4090      4100      4110      4120      4130      4140

TGAGCCCACT TCCTTTGAGA GAACTGAAGA TATTGGAGGA GGTGGAGGT TCAAAGTAAG
4150      4160      4170      4180      4190      4200

TGAGATTTTC TTGGCTCTTG AACAGGTTGT GTTGTATTIT CAGGGTGAAT CACAGTTACT
4210      4220      4230      4240      4250      4260

GATGGGTCAT ATTGAGAAAT TTATTAAACA ACTCTGATCA GATTTTATTT CTATTATTTC
4270      4280      4290      4300      4310      4320

ATGTGGCCAT AATGGAAGTC AAGTCATAGG CTGGCATCTC TGGCCCACTC AATACTAACC
4330      4340      4350      4360      4370      4380

CAACCCAGGT AGCTGACCCA GGCATGTAAA AGATCTCTTC TTTTGGATTC AGCAATTGTC
4390      4400      4410      4420      4430      4440

```

Figur 2 (Fortsetzung)

fragment1.FMO2

```

TTACAGCCCA TACTTGTGTC ATTCTTTAAT ACGCTAATAT TAGAGAACAT TTTACAAAA
4450      4460      4470      4480      4490      4500

TAGAAGTAAC AGGGATTCTT CTCAAGATAT CACTTCTGTT TCAATTATTA AAGCAATGC
4510      4520      4530      4540      4550      4560

TTCTTTAGAG ACCATGCTCT TATCATTACT ATTTTCTCT GACAAATGAA GCATGTTTGT
4570      4580      4590      4600      4610      4620

TTACTGAGCT TTATCAATGA CATTCTAGTA TAACTGCTGT GAAACTCTTT GTTAAATATG
4630      4640      4650      4660      4670      4680

TTTTATTAAA TTTATCTAT TAATCAAACC AAAATATTGA TAATGCTATT TGTCTGTATT
4690      4700      4710      4720      4730      4740

AGTCCATTCT CATGCTGCTA TGAAGAAATA CTGAGACTGG GTGATTTTATA AAGGAAAGAG
4750      4760      4770      4780      4790      4800

GTTTAATTGA CTCCAGTTC CACAATGCTG GGGAGGACTC AGGAAATTTA CAATCATGGC
4810      4820      4830      4840      4850      4860

AGTGGGAAAG AGAGGTGCTG AGCAAAGGGG GAAAAGCCCC TTATAAAACC ATCAGATCTC
4870      4880      4890      4900      4910      4920

ATTAGAACGC ACTCACTATC ATGAGAACAG CATGAGGGTA GCTGCCCCCT TCATTCAATT
4930      4940      4950      4960      4970      4980

ACCTACCCCC ACCAGGTCTT TCCCAAGACA TGTGGGGATT GTGGGAACTA CAATTCAATA
4990      5000      5010      5020      5030      5040

TGAGATTTCG ATGGGGACAC AAAGCTAAAC CATGTCACCTG TCCTTAAAAA TTTGTATAAA
5050      5060      5070      5080      5090      5100

ACTTAGAAAG TTGCATAGAT ACCTATAAGG AGTTACAATT ATTGCTTCCC ACAAGCTCTC
5110      5120      5130      5140      5150      5160

AATAGGTAGT ACCTTACCAC CTTCTAGCTC TGAGATCTTG AGCAAGTTAT TTACATGCTC
5170      5180      5190      5200      5210      5220

TGTTTCAATT TACTCAGTTA TAAATGGATA TAATAACAGG AAAGTGTGAT TATCTCATAG
5230      5240      5250      5260      5270      5280

TGCTATTTTG AAGATTAAAG GAGATAATTC ATATAAGAA CTTAGATAAG TTGGGGACTC
5290      5300      5310      5320      5330      5340

ATAGAGTTCA ATAAATGTTA GCTACTAATA ATAACTATAT ATTTTATAGA TGAACAACT
5350      5360      5370      5380      5390      5400

GAAAGTGAGG GAGGTTAAGT GAGATGGCCA GGGCCACACA ACTGGAGGAA CTGGCCTCA
5410      5420      5430      5440      5450      5460

AACCACGGCC TACGTTGACTT CTAACAGAT AAGCCCTGAC TTACAACCAT GCGCTAACTT
5470      5480      5490      5500      5510      5520

GCATTCTTGC TCAAAAGAT TAAACAAAAG TTAAAGTTCA GAACCCAAAA GCAATGACTT
5530      5540      5550      5560      5570      5580

TAGAATTATG TAATCAGCTA TCCCTGAGAT ATTAAACAC ATAAGAATAT TCCAATGGG
5590      5600      5610      5620      5630      5640

AGCAAAAGCT TTGAATACAT GAAAATCAAA CTCATATCAG CAGAGACCAT ATAAAGGGCT
5650      5660      5670      5680      5690      5700

CTCACTGCAG GCTCACTAGT TAGGAGGATG GCAAGGTGAT CCAGGACCTG GGCATGCTTT
5710      5720      5730      5740      5750      5760

GTCAGTTCAA ATTGAATCTC ATGCCAACAG CGATCTTTTT TAACATGTAA CATTAGGTGT
5770      5780      5790      5800      5810      5820

CTCAGGTACA CATGACCATA AACCACACCT GGAGGGTTTC TTTTATTTTC TTTTAAATAT
5830      5840      5850      5860      5870      5880

TTTTCTGAGA CAGGCTCCTA CTCTGTCACC CAGGCTACCA TGGCCAGCCA TGGGAGCTTT
5890      5900      5910      5920      5930      5940

CTTAAGATA CTGATGCTT TGGTTAAACC TGGCACCAN AAAAAA
5950      5960      5970      5980

```

Figur 2 (Fortsetzung)

fragment2.FMQ2

```

ACAAAGACTG GCATTAAATA GGTAGAGACC TAGGATGCTA ATATCTTGCA ATGTGCCAAA
  10         20         30         40         50         60
ATAATTGTCC CTGTCCCCAA CCTCACCATT GCCAATATTA GGCCTAGGCC TCACAGTGAG
  70         80         90        100        110        120
CGTCACAGGC AGGCAACAAA CTGGTGTCTG CACAGAATGA TTGATGGAAC ACATAGACTG
 130        140        150        160        170        180
CATTCAATTAC CTAACATTG TCGTCACACT GCAGCAACCA AAGACAATCG CATTAGCCAG
 190        200        210        220        230        240
GGGTTAGATG TAGGAAGAGT AAAAAACAAA AAATTTTGA ATGCGTAATT ATCACTAATT
 250        260        270        280        290        300
ATTTTATTTG ATCCTTCAGG AGAATGTGGA AGATGGCCGA GCAAGTATCT ATCAATCTGT
 310        320        330        340        350        360
CGTTACCAAC ACCAGCAAG AAATGTCTG TTTCAGTGAC TTCCAATGC CTGAAGATT
 370        380        390        400        410        420
TCCAACTTC CTGCATAATT CTAACTTCT GGAATATTC AGGATTTTGG CTAAAAAATT
 430        440        450        460        470        480
TGATCTGCTA AAATATATTC AGTTCAGGT ATTGTATTT TGGGGAAATG GGTTCCTCTG
 490        500        510        520        530        540
CATTAGTTCA GCTCATATTT AGATAGAAAA GTTACTCTGA TAATGAAAGC AATTATGAAT
 550        560        570        580        590        600
GAAGTATCCC ATTCTAAGTA TTTGTTGAAA TATAACAGCC TCATATAAAA CCAAAAAAGT
 610        620        630        640        650        660
AGTGTCAATTA CCGTTGGTAT TATAGATTAT ATACATTAAAT TGAAGAGGAA AATCATCTGT
 670        680        690        700        710        720
TAAAATTAAA GGTTTGAATA ATAATATATT GATGTCAAAA CTTTT
 730        740        750        760

```

Figur 2 (Fortsetzung)

fragment3.FM02

```

ccctgagaca 10 gagtctcact 20 ctgttgcctca 30 ggctggagcg 40 cagtggcatg 50 atctcagctc 60
actgcaacct 70 ctgccttcca 80 ggctcaagtg 90 attcctctgc 100 ctggcctcc 110 agagttagctg 120
ggattacagg 130 cacacatcac 140 catgcctggc 150 ccatttatgt 160 atttttggta 170 gggacgaggt 180
ttcacctatt 190 gggccaggct 200 ggtctcgaac 210 ccctgacctc 220 aagtgatcca 230 cccgcccctg 240
ccccccaaag 250 tgcctgggatt 260 acaggtgtga 270 accaccacac 280 ccagcctcaa 290 aaattcattt 300
aaactaatat 310 ctgttatcat 320 tgaatacacc 330 tagcttctat 340 tgccttgaaa 350 gggcgtatcac 360
caaaactaaa 370 ttgctgtttt 380 gttttctttag 390 ctctctcata 400 gaaatgggac 410 tctctagatg 420
tgtattcaat 430 aaattcatct 440 gtccctgttc 450 atactagaag 460 gctgtgggaa 470 gtatttgcct 480
atcatttttt 490 tctgaatgca 500 atctcttaca 510 acctaaagat 520 ggccagatca 530 ttttgaaaaa 540
cactctgaat 550 taccttttcc 560 tgtgttctct 570 caaaatcaac 580 aaaaagcaat 590 atttcaatta 600
agcatgtctg 610 atttttatca 620 atggtctata 630 ctttgagaaa 640 tagctacctat 650 gcttagaaaa 660
taaaatataa 670 atcacatttc 680 ctggccaggt 690 atggctgatt 700 atgttttgaa 710 tcccagcact 720
ttgggagggc 730 gaggcaggaa 740 gatcacttga 750 acccaagagt 760 ctgagaccaa 770 cctgggcaat 780
acagtgaaaa 790 tctgtcttca 800 caaaaaattt 810 taaaagattt 820 atccagggat 830 gttgtatccc 840
acctgtgttc 850 ccagctattc 860 tagactgaga 870 agggagggat 880 gcttgagcct 890 gggagggcca 900
agctgcaata 910 agtgggtgat 920 gtgccactgc 930 actccagcct 940 gggcaacagt 950 gctgagacct 960
gtctcaaatg 970 aaataactaa 980 catctcttga 990 taaataactg 1000 ctatgtgagg 1010 ctattttcaa 1020
tacatgtcat 1030 tttcttagta 1040 attctaatac 1050 taggcttata 1060 taatatcaac 1070 ctacaatagt 1080
aaattttggt 1090 gaaaatttgt 1100 atttacaatt 1110 tccattaaaa 1120 tgcctcagtt 1130 taccctaact 1140
agtttttcac 1150 caattccttg 1160 tagatctaac 1170 ttgtgaataa 1180 cagatctatg 1190 ataccagaag 1200
gttttgaac 1210 ttgtgcact 1220 taactatcaa 1230 tctacttaac 1240 aaatatattg 1250 cctttttcat 1260
atatataact 1270 tctattccat 1280 tcttttaaa 1290 atcatgttag 1300 agtcgcaagg 1310 aaagcaactc 1320
tcttggctat 1330 tgtgttactg 1340 ctacttttgt 1350 tctctggaga 1360 gctgaagagg 1370 gttgggaaag 1380
aaggtttctg 1390 tttattggct 1400 tctgagttgg 1410 tgtaaagctat 1420 aggtgttaga 1430 gctcaacbcg 1440

```

Figur 2 (Fortsetzung)

fragment3.FMO2

```

aqaagcaggg aaactgtaac aagccctgtt gcttatgact gtcbaatgtaa ttcacatcag
1450      1460      1470      1480      1490      1500

tgctttctcaa accttaactgt ggcacatgaat caccctggata tcttgtttaa aactgtagggtt
1510      1520      1530      1540      1550      1560

ctaatttcaat aggttatgggg taagtctctga aattcttgcac ttctgacaaq cttccaaagtq
1570      1580      1590      1600      1610      1620

acactgaaga tcttgatctt caaatcacat ttggaatagc aaggatctac agcctcttagt
1630      1640      1650      1660      1670      1680

taataactta ctttgaacta ccatctgaaa tcttttcttt caccctgaaa ctgcacagat
1690      1700      1710      1720      1730      1740

atttaaaagg cttttacaag atttctacta atactccaca cacactctta aattcgaaca
1750      1760      1770      1780      1790      1800

gcttaaaaat taccacccca gcaqctggaa aaatctctga aaactctgaa catataaaag
1810      1820      1830      1840      1850      1860

actaaatcac ttgcaaatga gaagcatgcc attcctctag cattataaac tctgctctca
1870      1880      1890      1900      1910      1920

cttgacatcg tttcttaatc cagcagatat gaaacattta cgtacaaatt taataatcaa
1930      1940      1950      1960      1970      1980

cagacctcca gtgagctaca tttaaaaaaa tcaatgaacc aacaaatcac tttatccaaa
1990      2000      2010      2020      2030      2040

taagatcatg aactgtcttg ctacatgat gtaacctctt ttaaaaaatg caaatgttta
2050      2060      2070      2080      2090      2100

aaactatcat tcaqtggaat gctgacctg tctcagggac tctgcaaaag gttcttgcgtg
2110      2120      2130      2140      2150      2160

aaatcatctt tctaatacaa agtccacaaa gagggcgcta cacaacacgt tcttcacata
2170      2180      2190      2200      2210      2220

tgccaaattg atgatcactt gaattatttg tctgttctct tcttcagatt atcaaacaac
2230      2240      2250      2260      2270      2280

aaacagagag aagttcttta aaagaaaaga tatatatttg gtcacagagc attgttaatga
2290      2300      2310      2320      2330      2340

gaatgtacat gccaatgtta actatctctg tatcagggga gttaaaagaa gacaaaggtt
2350      2360      2370      2380      2390      2400

tttaaaatgg gaaaaaatac aattacataa ttgtcttgaa ataatatcat aaagagcaat
2410      2420      2430      2440      2450      2460

aacaaagggc atgccaagctt gaggatggac agttactgag caaatgtctt tctcagaagc
2470      2480      2490      2500      2510      2520

attcttctgt aagattatga tctctctctg gcaaggctgg ggttctctga gttcttctga
2530      2540      2550      2560      2570      2580

tcagggcacac attcatgaga cccgctcttt ctggcctttc ccaactctac ttgtcgggtt
2590      2600      2610      2620      2630      2640

tcttaacatt agtgactcca tctagattct gacagtcttc atgagaactt gcttctcttt
2650      2660      2670      2680      2690      2700

tctctctcaa gtctctatct agcatctcag acccttaaca gattagctcc actgctgagc
2710      2720      2730      2740      2750      2760

cagggctctt gcatgaagca gcaatgagaa agacacactt ggtcaaatgt atcctggagt
2770      2780      2790      2800      2810      2820

aatctctaat gatgctctct ctgtcttctt tcaagacaa cgtctcttagt gtcagaaaat
2830      2840      2850      2860      2870      2880

gtccagatct ctcatctctt ggtccaatga aggtctgtac tcagagcaac ggtcaagagc
2890      2900      2910      2920      2930      2940

```

Figur 2 (Fortsetzung)

fragment3.FMO2

```

agagtgcctgt ccttgacgca gctatggttt gcagtggcca ccacattccta cctcatatcc
2950      2960      2970      2980      2990      3000

cactgaagtc atttccaggt gagacccgct gggattccca gctttttgga gtaggtctcc
3010      3020      3030      3040      3050      3060

aggtacctta tatgtagttt ggaattgacaa gcaaggattca ttgctgcaac tgggcagaac
3070      3080      3090      3100      3110      3120

ttggctcaat aagattgaga cagagctaga aagatgaaag acaccaaaaca tcatctctct
3130      3140      3150      3160      3170      3180

ttctattggt ccttgagttt tcatcacaca tagatctcag agccaacttc cttgggaagtc
3190      3200      3210      3220      3230      3240

actaagtcct tggcataatt ttagagaatt cacatcaaac ttgctctctct tgggagaggg
3250      3260      3270      3280      3290      3300

cctttttagc atgtgcctgc gctggccttt tctcaccctg ccaaacaccg agcctctctc
3310      3320      3330      3340      3350      3360

acaggggcat actcacacac aaggggagag cctctagaaa gaaatgcctt gcaagctagc
3370      3380      3390      3400      3410      3420

gatggggaga gaagtgcagg aatagaacct tgcattccag tgcctctggt caccacaagtc
3430      3440      3450      3460      3470      3480

tttctctcag gaadacactt ctttctccaa gccccttagga aatatgttaa tatagtggtc
3490      3500      3510      3520      3530      3540

catagtccag gccctcatatt agaattcactt ggggagcttc caaagccttg atggccttga
3550      3560      3570      3580      3590      3600

gaacctacccc caaagattca aacactatgg agcagggctt gagcaacgaa agctctgcca
3610      3620      3630      3640      3650      3660

ggctgatttta atatacagtc aggaactaag cctctctcct caaagcaatt gctctcaaat
3670      3680      3690      3700      3710      3720

agagtcacct ggaaggcttt tgaagacaca aattgctagc ccccatccct catattctct
3730      3740      3750      3760      3770      3780

attcaatagg tgcctatggt tgaatgtctt gtcctcaaac catattgaga tcaatcccca
3790      3800      3810      3820      3830      3840

atggggcagc atgaagaggt ggggcccctt agaggtgatt gagtagtaac agctctgccc
3850      3860      3870      3880      3890      3900

tcaaagaatgg attaagccat ttctggtata ataggttaat ggaattatct gctcacacag
3910      3920      3930      3940      3950      3960

agctggaactg ctgctctttt aagaagagga agagagacct gagcttagcat cttagcatgc
3970      3980      3990      4000      4010      4020

ttggctccct caccatataa tgcctctatg tgcctctgga cctctctcag tccaaaccag
4030      4040      4050      4060      4070      4080

caaagaaggct ttcaagcagc gcaagccctt aacctctgact tctcagcctc caccactctg
4090      4100      4110      4120      4130      4140

tgccagaaqa aataactctc tctccctata aatatctctg tctcagatat tctgctaaaa
4150      4160      4170      4180      4190      4200

acaaatagaag acaaatataa acagtatctt tggcatgagg ctgagaattt gcatctctaa
4210      4220      4230      4240      4250      4260

caccagqcaa tgcctgatat gctggccatg tgaccacact ttgagaacca ataatctaaa
4270      4280      4290      4300      4310      4320

gattcttcca agcaacccca ccatcaatgg caatactttt ataaagccat gctctctctg
4330      4340      4350      4360      4370      4380

```

Figur 2 (Fortsetzung)

fragment3.FMO2

```

gaagctgtaaa agcagtaact aggaaaggac acagaagaag cctgtctctg atcaaccacc
4390      4400      4410      4420      4430      4440

agcaagtcac tcatctacac aatctggaaa ccaactccca ctgtccctggc tttcagctctt
4450      4460      4470      4480      4490      4500

agctctctgtt tactctctga aaataagatt gctaaattgt attcttaacta ttacacaaatt
4510      4520      4530      4540      4550      4560

ataataatag cactccataa tgtgtcttaag aaatacttaa gagtatctga taagtgaattt
4570      4580      4590      4600      4610      4620

ctttctctctt tgagatggag tccctactgtc acccagactg gagtgcagctg qcacgactctc
4630      4640      4650      4660      4670      4680

agctcactgc aacctccaca acctccatct tccaggtcca agcaattcttc ctctctcagc
4690      4700      4710      4720      4730      4740

ctcccaagta gctgggatta caagtgcacg accacccctg gctaattcttc gcatctctag
4750      4760      4770      4780      4790      4800

tagagagagc tccatcatgt tggccaggtct ggtctccaaat tccctgacctc agtctgacctg
4810      4820      4830      4840      4850      4860

cctgccccgg cctcccaaa gctgggattt acaggtctga gccaccatc ctctctcaat
4870      4880      4890      4900      4910      4920

atgtgatatt aaagggtcaa atgtcatctt atagtcacaa atagtatata atagtcagtc
4930      4940      4950      4960      4970      4980

agaagacagt atctgtcttc gctgtgttca tcaaccaatta tctgtctctg atagagacaa
4990      5000      5010      5020      5030      5040

atgtcagctg caagctgagc cctctgaaa aaaaaatcaa cccctctctg ctctctctctt
5050      5060      5070      5080      5090      5100

ctctctctctt ctctctctctt ctgtgtctgt gacagctcca ctctgtctctc cagactgagc
5110      5120      5130      5140      5150      5160

tgcagtgact caatcagggc tcactgcatt ccttaacttc caagctcaag caacctctctc
5170      5180      5190      5200      5210      5220

acctcagtca cccagagtag tgggacctca ggcattgcac accatgctca gctaactctct
5230      5240      5250      5260      5270      5280

gtattctctt tagatcacag gttccactat gctgctcagc ctgtctctca acctctgggc
5290      5300      5310      5320      5330      5340

tcaatcaacc tgcctagctc tcccaaaagc ctgggattac aggcctctctc tggctctgta
5350      5360      5370      5380      5390      5400

cctaaaactt ctatgtgtt ttaactctat agagagagag caaaacaaat actaaactca
5410      5420      5430      5440      5450      5460

gaaaggaaaa gctggcaatg cagtcttatt gaaattagct tgaatagctt gctctgagc
5470      5480      5490      5500      5510      5520

tcacagactt ctctctctct ccccttgaa gtagagagag gctctaaagc caatctctctc
5530      5540      5550      5560      5570      5580

atagctctca atacaaagc ccagatggat ctgagggaaa atgcactctct gctgactgaa
5590      5600      5610      5620      5630      5640

tgggaacatc gggctcagat attgtctgtt agctgagtaa gaatgctgtt caggtctgac
5650      5660      5670      5680      5690      5700

gctctctgtt taccatgtac ctggagggga ggaagctggg atgcataact ggaagacccc
5710      5720      5730      5740      5750      5760

agccatataa tggctgctct aatctctctt aactagctgt tggtagctc attgtgctct
5770      5780      5790      5800      5810      5820

catagaaat ctggaggtca agaaaccact tcaactctca gctctgctac taaccagcca
5830      5840      5850      5860      5870      5880

```

Figur 2 (Fortsetzung)

fragment3.FMO2

```

tgaatccctag agtgaattcat ttcacattctc tgggagatgg cttccctcatt tttaaaatgg
5890      5900      5910      5920      5930      5940

gaacttttga ccagatgatt tcccatataa gaggccttcc atcaacatgg ctcactgcag
5950      5960      5970      5980      5990      6000

ccttgacctc ctgggctcca atcttctctgt catctcagcc tcttgagtag ctgggacctc
6010      6020      6030      6040      6050      6060

aggcacatgc cacaccacac tcagcttaatt ttcatatatt tgtagagatg agggctctcgc
6070      6080      6090      6100      6110      6120

catgtctgcc agggtagctt aaaactcctg aactcaagca atctgcccgc ctcaagctcc
6130      6140      6150      6160      6170      6180

caaagtcctg ggattacagg catgcacaac cacaccagc caagaggctt tgttcttacc
6190      6200      6210      6220      6230      6240

tggatgttta atgagnnagg tntaatctgt tcacattctg gagggctggct tctagaaact
6250      6260      6270      6280      6290      6300

tagtgtgtat ttgaattata tttagaatat agacaacctt cagttaccca aatatctatga
6310      6320      6330      6340      6350      6360

aaagaaagat taataagata gtaggctctc caactaaaat cacagacatt taggtgctcc
6370      6380      6390      6400      6410      6420

ctgaggctct cttaaccactg tcttctctgc acctgctcag gaatgacacc agctgagctg
6430      6440      6450      6460      6470      6480

ccaaagagtc aaacattccat cacatgacga tgcctgctgac agctgctgctc aggaataagca
6490      6500      6510      6520      6530      6540

aaaactaaac tcttctctgca aggacagacc taggcaaaqa agggaaaatc actaaacatc
6550      6560      6570      6580      6590      6600

cttctcccaa gtattccctc tcaagaaggc ctgaaccaga tgcctcaatca ctcttaccct
6610      6620      6630      6640      6650      6660

agctctttca gcttgatctc tctgcccacc cagggcttac ctctgctctg tgcacaaacca
6670      6680      6690      6700      6710      6720

acaaatcatt tccatccctaa gtctctacact ttcaggactc tagataccca gtgqcaaaaq
6730      6740      6750      6760      6770      6780

tcacaagcaa acatgacacc cgtcccagcag gctaatqaaq gggcttatact gggaccctgct
6790      6800      6810      6820      6830      6840

agagtcattt atcagtcagt tagttaqtgc tagcccgqqa acagagcagg tcaactaaccc
6850      6860      6870      6880      6890      6900

cggaaaagaa cttaactagac ccaataagtc ttcactttgt gaaaaataaac ctcttgcctc
6910      6920      6930      6940      6950      6960

tcattcaccctc agtctgaaga acaagtgaag aggcaggaac tctgacagcc tggagaagag
6970      6980      6990      7000      7010      7020

cagagcttga aaatcagagt accagctcta ggtctcttca tgcctagaaat acccgcaaaq
7030      7040      7050      7060      7070      7080

ccttaggaac agagtctaat ggggcagtat gtcaggagct aatatagcag tcaagccaagt
7090      7100      7110      7120      7130      7140

gaagatccat cctagactac ttcacgttgc cagaccagct atctggattt agatctctctc
7150      7160      7170      7180      7190      7200

attccaaaqa tatcaaatct tagatggcaa gaaccagctc ctctgtatgg tcttgcctca
7210      7220      7230      7240      7250      7260

caggaaagact tatgggttga gattcaatat taagaaacta ccttgggtct atctgcctgc
7270      7280      7290      7300      7310      7320

cttacagctt cttaaacat ctcttgcaca gagtgcaaaa gacttctctt ccatctcctt
7330      7340      7350      7360      7370      7380

```

Figur 2 (Fortsetzung)

fragment3.FMO2

```

ctatcagtg aaatgccact agatgccccc tttttaggag gtacttcact ttgaggacaa
7390      7400      7410      7420      7430      7440

tcattctttaa aacagagccct cagtaaatcc tggggctatg catgtgatac atcaccctaca
7450      7460      7470      7480      7490      7500

taataagattc ctccctaata caatgtttata atcatatatt tccaggtcca tactcatcca
7510      7520      7530      7540      7550      7560

ccctgcactaa tctcttcaat atttatcaga gtaacaacat aaatcttata ctatgacaaa
7570      7580      7590      7600      7610      7620

acctcttaca cagagtaata tactctcaag ccttccctga aaagactaac cagagacctt
7630      7640      7650      7660      7670      7680

acaggaagcta tacatgctag gaacggaact aggcgcattc gcaaaaacttg aaattacaac
7690      7700      7710      7720      7730      7740

ctgaacctcac caaaattctg agctgtgact gctctgttaa aaqaaatcca cctccataag
7750      7760      7770      7780      7790      7800

gttacagcac cctctaccac aatccaaaag caccacccaa gatcatatgg gatggctctg
7810      7820      7830      7840      7850      7860

catcatctgta ttatgtccatt ctcaacgctg ctatgtagac ataccctgag ctgggttaatt
7870      7880      7890      7900      7910      7920

cataaagaaa agaggtttta ttgaattaca gttctgcatg gctggggaaa ccccagaaa
7930      7940      7950      7960      7970      7980

ctaacaatca tgacgggaatg caccctctta cagggctgca ggaagaaagaa tgaagagcac
7990      8000      8010      8020      8030      8040

tggggaaacct cttataaaac catcagatct cgtgagaaat tactccctat taggagaaca
8050      8060      8070      8080      8090      8100

gcattggcaga aacctccccc atgattgaaat tatcccccac tggctcctgcc cctgacacgt
8110      8120      8130      8140      8150      8160

ggggatctatt ataattttaa gtgagatgtg ggtagggaca cacagccaaa ccatattagt
8170      8180      8190      8200      8210      8220

cattctacata cttctgacca aaaaaccaaat cctcggcctt tgaccttaaa cactgccttc
8230      8240      8250      8260      8270      8280

agaagaaagca gcctgagcct aaatcctcat gttctcttca ctgtctgagc taqtgctatt
8290      8300      8310      8320      8330      8340

aaaggcaggtt agaccacccct gctgtagggg aggtccacaac agaaaagag tgaattcaaac
8350      8360      8370      8380      8390      8400

gggcagagca taccatttga aacatgtttt gctcctgaga aaqaaagagg gatagttaagt
8410      8420      8430      8440      8450      8460

aatggaaaag gacactaatg aaaaatcttt tgatctcaat acctaatcaa agtatctgca
8470      8480      8490      8500      8510      8520

agtcagccta taagggcac acagggagaa attcagaa caagttacata ccaacacacg
8530      8540      8550      8560      8570      8580

accagcaata taggaatctt tggataggtt gctacttcac aaagctaggaa tgtaaagccc
8590      8600      8610      8620      8630      8640

atccccacaa aattctgttc caaatctctg ttactctcag acataagga ctgtatgaaa
8650      8660      8670      8680      8690      8700

ctctctcttt ccagccctaac ttataaactt aacagctagc agtacttata acctgcccag
8710      8720      8730      8740      8750      8760

caa tatctca agtacttct atataccacc tcatctaatc tacacaagaa tggcatgagg
8770      8780      8790      8800      8810      8820

```

Figur 2 (Fortsetzung)

fragment3.FM02

```

taggtacttct taataccccc attttacaga gagaagaaact gaggcacaga gagattgaaa
8830      8840      8850      8860      8870      8880

taattcaacc atggcaaacac agattgaaat agttcaccca cagtaagctct atcggcatttc
8890      8900      8910      8920      8930      8940

aaacccaagc agtctgtatc caaacctctc aagtaaatct gctaccctctc aagtgaaactc
8950      8960      8970      8980      8990      9000

tatgtcttta tcaagtatac ccttaaacaa aaacttatct catggtatct aaaaactctaa
9010      9020      9030      9040      9050      9060

gaagcagcttc aagtatgcat ttcggccaatg ggggagtaac agcaaacaca gcaaaactaca
9070      9080      9090      9100      9110      9120

cattctgaaa gagattcaat gtacattctc gaaacaaggg aaactctaat aacaaagctca
9130      9140      9150      9160      9170      9180

aagaatcacac ctgaaagagc attcagatct gcactcgaag agaaagagaa tcaacagctca
9190      9200      9210      9220      9230      9240

agttcagagt ttttaacctt taaaatcacat tacaagcact gctctctcat cctgtaattcc
9250      9260      9270      9280      9290      9300

cagcaccttc gtaggctctc gcaggagatc tctttagcc cagaaattct agaccgacct
9310      9320      9330      9340      9350      9360

gggcaacata atgagacctc cctcacaaa aaattgctct aactagctcg atctgctctc
9370      9380      9390      9400      9410      9420

acatctctca tactgagctc gtaggacctc ttagacctcg gaggctcaga ctgcacagag
9430      9440      9450      9460      9470      9480

ctatgactgc acaactgcag tccagcttga gctacagagc aagacctctc ctccacacaca
9490      9500      9510      9520      9530      9540

cacacacaca cacacacaca cacacacaca aaataaagtc tttcaagta t ggaaggaaga
9550      9560      9570      9580      9590      9600

ttatttcccc tgttattctc catccaggga tattcagatc cactatcact tcatctctcg
9610      9620      9630      9640      9650      9660

tagtcaccag gctataatct cacatctcca aggatctata tcatctctacc tgcactatac
9670      9680      9690      9700      9710      9720

aagaaactta ggtgagctga aaacatgaga ggaaggaggg aggaactctc tcttaagcag
9730      9740      9750      9760      9770      9780

cagcaaacca caactgtaaa catgggaagc acctgctgat tttatctaca gaggcagccc
9790      9800      9810      9820      9830      9840

aaaagacttc tctgctctcc atgaaagctt caagatctct tctcagctct cctgcactcag
9850      9860      9870      9880      9890      9900

tgttaaatccc actgggtacc cctatttagg aggtactctt catcgagctc aatcatctct
9910      9920      9930      9940      9950      9960

aaaaacaaac cctctgtaaa tctggggcta cacatgtgat acatgacctt catagctagat
9970      9980      9990      10000      10010      10020

tcttctttaa cgggacaatg ccttaattta aactgcattt cttctctgct gccaggtctt
10030      10040      10050      10060      10070      10080

tatcagcacc aggcattggca cctgggtcat gaggcgtatc tctgaagatg gctatctctc
10090      10100      10110      10120      10130      10140

ggacctcagc tccacacccc ggtctctctc tagctctcgc aatgctactc caccacagc
10150      10160      10170      10180      10190      10200

tgttaaatgg atgatagaac aacagatgaa tctgctggtc aacctgaaa attatgacct
10210      10220      10230      10240      10250      10260

```

Figur 2 (Fortsetzung)

fragment3.FM02

```

cgagcccca 10270 aacaagtaga 10280 gttattttgc 10290 ttttcaatg 10300 gtactactct 10310 tggtagcga 10320

agttgtctga 10330 aggtgtctcc 10340 cttacaaaag 10350 attcaaatg 10360 ctaacacgt 10370 agttaaaact 10380

acaacttaac 10390 aatatgagta 10400 tcttataggt 10410 cctggagctt 10420 agcttctaaa 10430 ttggactga 10440

acccctttta 10450 aaaaatagta 10460 agaagatgaa 10470 gcagaaagt 10480 cataagctgc 10490 tccagaaaagc 10500

aaaactaggg 10510 gagaactttc 10520 taataccca 10530 agttatctaa 10540 catcggagaa 10550 aactgtttca 10560

agagattacg 10570 acctgccttt 10580 cagaggggtg 10590 tggtaggaaa 10600 catcgaatc 10610 cccatctaat 10620

aatttatgct 10630 ttgctaacct 10640 tatagcatga 10650 aggtctctcc 10660 catcggagaa 10670 ctttgaatac 10680

acattctctt 10690 tttcttgcct 10700 aaagacaaat 10710 ctctgtctga 10720 cgtcaaatc 10730 atatgtcagt 10740

gatttaagca 10750 caagcaaatg 10760 ttatgaatgg 10770 tttttttgct 10780 tcagctgtca 10790 caqgtctctt 10800

cccttaaaaa 10810 aacagaaag 10820 ctttaqaatc 10830 ttttaacaaa 10840 tggccgcct 10850 gcaatctacca 10860

tattctaaag 10870 tctgacataa 10880 gtgccacgca 10890 tcttctatta 10900 aaaaaagaaa 10910 aagaaaaatg 10920

tctcaaatct 10930 acaaaaaaaa 10940 caagcggact 10950 ttgcatcaac 10960 atccatgcta 10970 ttactaaacg 10980

agactccatg 10990 gatatttggg 11000 attaacaaat 11010 atcaccaaac 11020 ccaatcttat 11030 acattaatct 11040

tcacattgat 11050 ccttccatag 11060 atttcaaaac 11070 tagtggaaat 11080 tcagcaaatc 11090 tcttctctat 11100

atcaaatagg 11110 ggttaabata 11120 aacagcaaaa 11130 taataaaagc 11140 tagatagcat 11150 gaaaaaggtc 11160

aaaaacagaa 11170 atggtataat 11180 aaccaccata 11190 atacttctgg 11200 atcgaaccata 11210 ggcacagqca 11220

ttttgtctaa 11230 gccccctggg 11240 atgcttctct 11250 cctcaaaatc 11260 tcttctctct 11270 acgttgccta 11280

catgtctctc 11290 cttatttatt 11300 gacaagagat 11310 atctgtgaca 11320 tgagaactaa 11330 gtcagaaaat 11340

aaggattttg 11350 acagacaacc 11360 agttaagtta 11370 gaattttaca 11380 gataattgaa 11390 aaqccccctt 11400

atcttcagag 11410 cctgacccca 11420 aaaaatctaa 11430 gaggttctca 11440 gatctctctg 11450 caaatgaacc 11460

ttcagaatgt 11470 ttttctctct 11480 tatgtctctg 11490 atacatctat 11500 aaggaacctg 11510 tacttaaacg 11520

tgatgtctcc 11530 agtctcttac 11540 tctgtggagc 11550 caaccaagtg 11560 aaatctacag 11570 tgaagaagct 11580

cacagaaact 11590 tctgcatctt 11600 ttgaggatgg 11610 aacagtgga 11620 gagaacattg 11630 atgcatccat 11640

ttttgcacaa 11650 ggaatagatt 11660 tctctttctc 11670 cttctctgaa 11680 gatctcactg 11690 ttaaaagtag 11700

gaataaatat 11710 gcttctctct 11720 ataaatacat 11730 attctctctc 11740 caactggaga 11750 agtcaaacct 11760

```

Figur 2 (Fortsetzung)

fragment3.FMO2

```

cgctgcatt ggtctcatcc agccccctagg tcccatcttc ccaactgctg aactccaagc
11770 11780 11790 11800 11810 11820

ccgttcgggtg acaagagttt tcaaaaggtaa gctctgtaggc aggtgagctgg ctaagcgtctt
11830 11840 11850 11860 11870 11880

cagatctgggt gaagttttatc aataatgata agaaggtctgc cctgagataaa aaqgtctgcca
11890 11900 11910 11920 11930 11940

agaaaaagtt tgacaacctt ggctgctctc acaagactaa catctctaaaa agcttaccgga
11950 11960 11970 11980 11990 12000

gaattcctaaq aataacaaat acagggaattt agtaataata aataccctgca atcaccctctc
12010 12020 12030 12040 12050 12060

taaaatatta gacagctcaag agaatttcaa ctggcatata gctaaagctca tcttaactctt
12070 12080 12090 12100 12110 12120

tctttgaaat ctgagagata agttttaagaa aaagatctgt cctctggtctt taacctctggg
12130 12140 12150 12160 12170 12180

ctgtttaaaa atcctctcagc atatctgcaa atcaacttaa cctctaatac ttgagcagctt
12190 12200 12210 12220 12230 12240

caacctcaca aatccctaca agttataaaa ctatctaaag gttctctctct gggtctctctg
12250 12260 12270 12280 12290 12300

gtagcacttc atactcctca gaacggctgtt acctccctgc cctcagggctt caattctgtct
12310 12320 12330 12340 12350 12360

cagcaaaaagc ttaactgaata ccttctcctctg tgcctgggaac tggctgggaca gaggagaaatc
12370 12380 12390 12400 12410 12420

taaacagatc atttcaaat aacatgacaa atgctcttgat tgaataaat atgagagctgtt
12430 12440 12450 12460 12470 12480

cagggaaggga gaaagagggtc acttatctat gtagaataaag ggaagggtcac atgataaagg
12490 12500 12510 12520 12530 12540

aaaaagtcct cagataactgc atttctcagg ggcagaaaaa gggatctgctt gaacaaaaagc
12550 12560 12570 12580 12590 12600

ataaggtcaa tgatgcatac ggaagggtcac atgctatttg acattgctag agcatgacgtt
12610 12620 12630 12640 12650 12660

atgagggcaga gaaagatgag ccatctactct tggagaagaa ggaagacagga cacaggaattt
12670 12680 12690 12700 12710 12720

tcttaagaca tcttatggag cttagattat aaattataga tcagctctctt ccaaatatctg
12730 12740 12750 12760 12770 12780

ctacatatga aaatcatctg atggatctctt agggaccctg attaaagctaa actggcctaaq
12790 12800 12810 12820 12830 12840

ggaccctggaa tctgcattttt agaaagctctt tcaagccctgg gcaccatga agggctcataa
12850 12860 12870 12880 12890 12900

gcaaggaaaca ggcatttagca gattttacat ccaagatagat tgtttcaqca gtagctgctga
12910 12920 12930 12940 12950 12960

atatagattt gaaagctgggg aaagactaca gcctcaggga tgaagagaaa agctactgaa
12970 12980 12990 13000 13010 13020

atagcctatg ctaaaatatg atgcactctg ggcaggggca gagatataaa gctggaaggga
13030 13040 13050 13060 13070 13080

agccataaat gtgagaaatc attaaaggaa aaatcagcat gacattatga ttggtctcaat
13090 13100 13110 13120 13130 13140

gtgggaaagt cagagaaata gagaggaaat tagggaggact taccagatctt tggcatctgga
13150 13160 13170 13180 13190 13200

```

Figur 2 (Fortsetzung)

fragment3.FMO2

```

aaccaggtgg acagtagtgc tctgaacaca gaggggggtgt gcagaaaaatg atgcbaagctc
13210 13220 13230 13240 13250 13260

ggacagggag gcttcagttca ggaagctcagg tctggacttac ctgaaacatga gctgctctgac
13270 13280 13290 13300 13310 13320

gacctctaggc aaaggggactt gacctatattt caacacatccc aaagctccagg ggaacactctg
13330 13340 13350 13360 13370 13380

gggcagggcga tggagttcatg agcacacagt aataactttct gcatacaattt tccccctatct
13390 13400 13410 13420 13430 13440

ctactgcctct actctctatct ctccaccaggc ttatttccaac agcctctctta ctggtctctcc
13450 13460 13470 13480 13490 13500

cagctctctggg ctctgctctcc tggagttccat ttctctaaat tcaagcagcca gacagatctct
13510 13520 13530 13540 13550 13560

tccaaaaaat aaactctgact tctctcacttc attcaagata ctctctccact gactctgattt
13570 13580 13590 13600 13610 13620

ggggccctctt gtcaccttcca ggaatagagcc caaacctacta gtcctggtctg ccaagctctcc
13630 13640 13650 13660 13670 13680

agacacactct cctctctctca gctctctctct tctggctctct ccaactctgag tccatgctct
13690 13700 13710 13720 13730 13740

agactctgcca cctctggacag tctcacatag agtgcctatgg gggctgctctc cctctgaagct
13750 13760 13770 13780 13790 13800

caaacagcagc gaagcctctga ctggtctatgac atggtctctaat gctccagatct taactctcaag
13810 13820 13830 13840 13850 13860

aatcacaacac tagacaaaat aatgatatctg actcaaacctc actacctcaaa ccaacctctct
13870 13880 13890 13900 13910 13920

attctctctgg ctctgctgagc ctgctctctag agagaacttat gactgctgagc attatcaaaa
13930 13940 13950 13960 13970 13980

ggaaatgaaaa aagaaattgac ctgttaagaa tttctcttaac ctctctacatg aagcagctctt
13990 14000 14010 14020 14030 14040

ctctcaaaqta cagtgatctta actacttaca aqaacctctc agctgctctga taaaatgcaa
14050 14060 14070 14080 14090 14100

atttctctggc tatagctctag atgacttgaat cagaaactctc gctgctgagag ctaaaaagct
14110 14120 14130 14140 14150 14160

gcattctctat ctctctctcta agcgaattctt atacatacta ggtctaaagaa caaatctctta
14170 14180 14190 14200 14210 14220

aagataaagaa ctgtacctaaa tcagagcact tctctctgctc ttaattctcat tccagctctta
14230 14240 14250 14260 14270 14280

tatgatgctct atgtcagattt ccataactctt tcaagctcacc taccctctctg ggtctagagag
14290 14300 14310 14320 14330 14340

ggaaatgggat gagacagtggt tggctgatagt agctctgaata gctgctgaaaa gctagagaaat
14350 14360 14370 14380 14390 14400

ccccatcaga ataaattagg aaaggggtctg tctgaaggtct caaggtctctg tactctctgta
14410 14420 14430 14440 14450 14460

tgaaggtaaaa tgaaggtctca cagctgactga gacacctctgg aaagctctgatt tggggctctac
14470 14480 14490 14500 14510 14520

atcaggtctga aagagttctt tcatgtctca atctcaaatct accctaagatt gattctgagcat
14530 14540 14550 14560 14570 14580

ctactatacag ctatccagac tctccaggtac tctagtaattt taacaagcaa atatcaagca
14590 14600 14610 14620 14630 14640

```

Figur 2 (Fortsetzung)

fragment3.FMO2

```

tctcctctga gcaagacacc aagctatgct ttcacatgca ttatctcatg aatccccga
14650 14660 14670 14680 14690 14700

gccgcctctg ctacatgca cttgcctcga gatttgcac cgcctaaaaa atgccaaca
14710 14720 14730 14740 14750 14760

atggttacca atcttctcac attcttagag catccatgaa ttcattgctc ttatcttag
14770 14780 14790 14800 14810 14820

ggcgtattct caactctaga tatgagcttc ctggtatgat aaactcaaac tctccacac
14830 14840 14850 14860 14870 14880

agattcattg aaaaactcatt cacatattca ctcatctcct cattccttta gcaqctctga
14890 14900 14910 14920 14930 14940

atgcctcata tcttagaaaa cttagaacac tctgtgaaca tctccctctt actttcttca
14950 14960 14970 14980 14990 15000

ctaaagctctg gagaagacca gagccagacg ttgcagacca attatgtctg ctactctggac
15010 15020 15030 15040 15050 15060

gagctcgcct tagagatagg tgcgaagcca gatttctgct ctctcttctt caaagatcct
15070 15080 15090 15100 15110 15120

aaaactgctg tgaagactta tttcggaccc tgcacacctt attagtaacg cctcgtctgg
15130 15140 15150 15160 15170 15180

cctgqgcaat ggaagagatt cagaatgcc atcttccccc agaagcaaaq aatactgaag
15190 15200 15210 15220 15230 15240

ccactcaaaq ctccggccct gaaggattca tctaatctct cagcttctct tctgtcga
15250 15260 15270 15280 15290 15300

atcttgggct tcttctgctt tcttctgctt tttcttctt aacttcaatg gctcttagtca
15310 15320 15330 15340 15350 15360

gcataaatgct ttgggtctta tctctctctc agtccactacc tctcaaaaga aaaaaaaaag
15370 15380 15390 15400 15410 15420

gctagaagaa aaaaacttac attcatgttc taattataga tctcagagtt aggtatgaca
15430 15440 15450 15460 15470 15480

ggtaaagggg aaattgtaaa gaattagcag aattagccat atgtacaaaa ccaaaatctt
15490 15500 15510 15520 15530 15540

gtcatgaat tttgcctctc cagcctctcc tcaqctcacc aaagtacaa aatgtcaaaa
15550 15560 15570 15580 15590 15600

taaaataaga ctggctcagg taagtgtgtc tgcacacctt gatataaggg agttgtatcg
15610 15620 15630 15640 15650 15660

aaaaatagta gaattacaca gcatgaaaag cagcccatcg tttaaatcat tggacaactt
15670 15680 15690 15700 15710 15720

aaattgtggg taaatattta aaactcctga acaatgtctt tgaatgtctt ctatccacc
15730 15740 15750 15760 15770 15780

tacttggtaa caaagctctc agatgttagg tcatgtctca tttgctcagt cggggatcac
15790 15800 15810 15820 15830 15840

tcaaaactac tagacaaaaa agtgagagga tagattaga aaacatcagt gatgctcaga
15850 15860 15870 15880 15890 15900

taaaacttta ggaactcata ttaagagcta agcaaatggc cacatttctt atattctgac
15910 15920 15930 15940 15950 15960

agagataact cgggaaaaat taaaattaaa atgccataat agctaccta ccaaatatata
15970 15980 15990 16000 16010 16020

tgcttaactt ttatcatagg ccagacattg tgcctatgct ataccatag tatttcttca
16030 16040 16050 16060 16070 16080

ttaattcttc acaaacttc tgtgaaatgg taacagctat tatagctatt tcacagatga
16090 16100 16110 16120 16130 16140

```

Figur 2 (Fortsetzung)

fragment3.FMO2

```

tgaactaaag attcagagca gctgacccctg tgaaggcagct ggaattcgaa ctcaagatctg
16150      16160      16170      16180      16190      16200

ctgaactctta gaactaaaqa tccataactgtt gctcttgaat atatttcttc acaaaactact
16210      16220      16230      16240      16250      16260

tcatttattta taaagaatttt actaacagtt tatctttattt ataccctatc atctgctactt
16270      16280      16290      16300      16310      16320

ttgggagggcc ctttacatag aaaaacagcat tctctcttgc aaatctgacc aaattactttt
16330      16340      16350      16360      16370      16380

tattttataat ttttgattta tatttcagct agatctaaaa agcatctgaa ggaattctaca
16390      16400      16410      16420      16430      16440

atgaaagata cctatgcatt aacatttagg ataatctttg acattctgga aaaataagaa
16450      16460      16470      16480      16490      16500

ttgaggaaaaa aaagtgtatc ttccaagtcag atgcataagca ttataatgat tgcactctgtt
16510      16520      16530      16540      16550      16560

atcttaactcc agtcttctag ataatctaaag caaaaagctta aataaacaat atgctaacctc
16570      16580      16590      16600      16610      16620

taacattcttg taaaaggaag taccctgggtc tgtctagcaga gacaaaacttt tcttaqaattt
16630      16640      16650      16660      16670      16680

gaagtctgaa acaaacaaaa gcaattcaat gccaataagac attaaqcaac ataatagaca
16690      16700      16710      16720      16730      16740

aacatctctt aagggaacct ttgtctacagc tgcctctctcc ctgaactgtg cttctggaaga
16750      16760      16770      16780      16790      16800

taagctctgtt cctgaactcca aaccaagccc tctcaagaga gacacaaagt tgaagatctt
16810      16820      16830      16840      16850      16860

gaagatctcca gcaaatcttt cctcttatttt ctaccaagccc tctgctgaaca tctgctctcca
16870      16880      16890      16900      16910      16920

tttttgccctg tacttctccc tcaaggagctt agaacatctg aatgctcagtc agctctctga
16930      16940      16950      16960      16970      16980

gttaaaactt tttctctaaa attcaattaa gttactcttc cctcagggac gctgaactaat
16990      17000      17010      17020      17030      17040

ggaatgtctg tcagtctctg taattctaac ttttctctca aaattctaat aagttctacc
17050      17060      17070      17080      17090      17100

agaaatttaca gcaagatttt tttttttcat tctctctcca agtcaatttg tcttaaaata
17110      17120      17130      17140      17150      17160

attgttaaat aggtatatac ttagtctctg gttaaaaaat atattgtctt gttcaagttat
17170      17180      17190      17200      17210      17220

aaaqatttatt tgttaagttat tgtatttaata atacttaata aatcttatca gctctctatg
17230      17240      17250      17260      17270      17280

caagggtcag tgaattacca ctgctctgtg gccaaattta gctcactatc tgcctctgca
17290      17300      17310      17320      17330      17340

aataaaattt tataatagta cacagccaca ctcatctatt tatctctctt ggtctctctc
17350      17360      17370      17380      17390      17400

aagcttcaat tctagagttg ggtatgtcga acagaaatttc tgtggctcag aaggtctaaa
17410      17420      17430      17440      17450      17460

tattttacatt ctacccctat acagaaaaag tctgataatt cctgctctat aatctgctag
17470      17480      17490      17500      17510      17520

gcattgtctc attttgcata acttgcctta tctcatctat atcactaccc attctagtagc
17530      17540      17550      17560      17570      17580

tatggtctgt atcttacttc tacagtggaa gagtctgaaa agcatctgtc aggtctaatgc
17590      17600      17610      17620      17630      17640

taaatcacct cggaaacata gctc
17650      17660

```

Figur 2 (Fortsetzung)

FIGUR 3A

FMO2	Position im Gen	Position in der mRNA
Exon 1 :	2001 - 2056	1 - 56
Exon 2 :	2405 - 2542	57 - 194
Exon 3 :	10026 - 10214	195 - 383
Exon 4 :	13341 - 13503	384 - 546
Exon 5 :	16036 - 16178	547 - 689
Exon 6 :	20558 - 20757	690 - 889
Exon 7 :	21972 - 22327	890 - 1245
Exon 8 :	24411 - 24483	1246 - 1318
Exon 9 :	25487 - 25899	1319 - 1731
ATG :	2411 - 2413	63-65
Stop:	25836-25838	1668 - 1670

FIGUR 3B

FMO2	Position im Gen	Position in der mRNA
Exon 1 :	2001 - 2138	1 - 138
Exon 2 :	6961 - 7149	139 - 327
Exon 3 :	10144 - 10306	328 - 490
Exon 4 :	11413 - 11555	491 - 633
Exon 5 :	13347 - 13546	634 - 833
Exon 6 :	15697 - 16052	834 - 1189
Exon 7 :	17930 - 18002	1190 - 1262
Exon 8 :	24838 - 25180	1263 - 1605
CDS :	2006-25180	6 - 1605

FMO2-HOMOLOGIE

	Länge	% Homologie Makak/Mensch Aminosäuren	% Homologie Makak/Mensch DNA
exon 1 (5' UTR)	64	-	95,3
exon 2	137	100	96,5
exon 3	188	98	96,8
exon 4	162	96,7	96,9
exon 5	142	95,8	96,5
exon 6	199	95,4	97
exon 7	355	98,3	97,7
exon 8	72	96	97,2
exon 9 (3' UTR)	413	93	95
Prozent gesamt		96	96,7

Figur 4

Tabelle FMO2

Variation Mensch/Makak bei FMO2

Position mRNA Makak	Base Makak	Base human	Aminosäure
56	A	G	nicht codierend
71	A	G	-
83	C	T	-
104	G	A	-
197	G	T	Lys -> Asn
218	C	T	-
266	T	C	-
284	C	T	-
344	C	T	-
360	T	C	-
404	G	A	-
455	T	C	-
482	T	C	-
499	C	G	Ser -> Thr
510	T	A	Ile -> Phe
548	C	G	Ile -> Met
604	T	C	Ser -> Phe
629	C	T	-
650	C	A	-
676	G	A	Asn -> Ser
725	T	C	-
729	G	A	Val -> Ile
743	T	C	-
758	G	A	-
811	T	C	Val -> Ala
844	A	G	Arg -> Gln
995	T	C	-
1085	T	C	-
1121	G	A	-
1133	A	C	-
1145	G	C	Glu -> Asp
1155	T	C	Phe -> Leu
1157	T	C	-
1160	A	G	-
1251	C	A	Ser -> His
1252	A	G	Ser -> His
1370	T	C	-
1448	G	C	-
1450	T	A	Tyr -> Phe
1473	C	N	-
1484	A	G	-
1486	C	T	-
1509	G	N	-
1510	C	N	-
1514	G	A	-
1516	G	A	-
1535	A	G	-
1541	A	G	-
1556	A	C	-
1567	T	C	-
1590	C	T	-
1598	C	T	-
1623	G	C	-
1646	C	T	-
1677	T	C	-
1678	G	A	-

Figur 5

Alignement-mRNA FMO2

Macaque453|MMU59453 Macaca mulatta flavin-containing mo 6431 6431 6479
96.7% identity in 1721 nt overlap

	10	20	30	40	50	60
mRNApot	AACCAAGGGGAGAAA	ACTATTCTGTCAA	AGAGACGGTGCCAA	AAAGGCCAAAA	CAAAAGGAGC	:
	:	:	X:	:	:	:
Macaque	GGCACGAGGAAA	AACTATTCTGTC	-AAGAGACGGTGCC	AAAGGCCAAAA	CAAAAGGAAC	:
	10	20	30	40	50	
	70	80	90	100	110	120
mRNApot	TGATGGCAAAGAAG	GTAGCTGTGATTGG	AGCTGGGGTCA	TGGCCTAATT	TCTCTGAAGT	:
	:	:	:	:	:	:
Macaque	TGATGGCAAAGAAG	GTAGCTGTGATCGG	AGCTGGGGTCA	TGGCCTGATT	TCTCTGAAGT	:
	60	70	80	90	100	110
	130	140	150	160	170	180
mRNApot	GCTGTGTGGATGAG	GGGACTTGAGCCC	ACTTGCTTTGAG	GAGAACTGAAG	ATATTGGAGGAG	:
	:	:	:	:	:	:
Macaque	GCTGTGTGGATGAG	GGGACTTGAGCCC	ACTTGCTTTGAG	GAGAACTGAAG	ATATTGGAGGAG	:
	120	130	140	150	160	170
	190	200	210	220	230	240
mRNApot	TGTGGAGGTTCAA	AGAGAATGTGGA	AGATGCCCCAG	CAAGTATCTAT	CAATCTGTGCTTA	:
	:	:	:	:	:	:
Macaque	TGTGGAGGTTCAA	AGAGAAGGTGGA	AGATGCCCCAG	CAAGCATCTAT	CAATCTGTGCTTA	:
	180	190	200	210	220	230
	250	260	270	280	290	300
mRNApot	CCAACACCAGCAA	AGAAATGTCTGT	TTCAGTGACTTT	CCAAATGCCTGA	AGATTTTGCAA	:
	:	:	:	:	:	:
Macaque	CCAACACCAGCAA	AGAAATGTCTGT	TTCAGTGACTTT	CCAAATGCCTGA	AGATTTTGCAA	:
	240	250	260	270	280	290
	310	320	330	340	350	360
mRNApot	ACTTCTGCATAAT	TCTAACTTCTGGA	ATATTTTCAGG	ATTTTGGTAAAA	AAATTTTGATC	:
	:	:	:	:	:	:
Macaque	ACTTCTGCATAAT	TCTAACTTCTGGA	ATATTTTCAGG	ATTTTGGTAAAA	AAATTTTGATC	:
	300	310	320	330	340	350
	370	380	390	400	410	420
mRNApot	TGCTAAAATATAT	TTCAGTTCCAGAC	AACTGTCCTTAG	TGTGAGAAAAT	GTCCAGATTCT	:
	:	:	:	:	:	:
Macaque	TGTTAAAATATAT	TTCAGTTCCAGAC	AACTGTCCTTAG	TGTGAGAAAAT	GTCCAGATTCT	:
	360	370	380	390	400	410
	430	440	450	460	470	480
mRNApot	CATCCTCTGGCCA	ATGGAAGGTTGTC	ACTCAGAGCAAC	GGCAAGGAGCAG	AGTGCCTGCT	:
	:	:	:	:	:	:
Macaque	CATCCTCTGGCCA	ATGGAAGGTTGTC	ACTCAGAGCAAT	GGCAAGGAGCAG	AGTGCCTGCT	:
	420	430	440	450	460	470
	490	500	510	520	530	540
mRNApot	TTGACGCAATTAT	GGTTTGCAGTGG	CCACCACATTCT	ACCTCATATGCC	ACTGAAGTCAT	:
	:	:	:	:	:	:
Macaque	TTGATCGAATTAT	GGTTTGCAGTGG	CCACCACATTCT	ACCTCATATGCC	ACTGAAGTCAT	:
	480	490	500	510	520	530

Figur 6

Alignment-mRNAFMO2

	550	560	570	580	590	600
mRNApot	TTCCAGGTATGGAGAGGTTCAAAGGCCAATATTTCCATAGCGGGCCAATACAAGCATGCCAG					
	540	550	560	570	580	590
Macaque	TTCCAGGTATCGAGAGGTTCAAAGGCCAATATTTCCATAGCGGGCCAATACAAGCATGCCAG					
	610	620	630	640	650	660
mRNApot	ATGGATCTGAGGGAAAACGCATCCTGGTGATTGGAATGGGAAACTCGGGCTCAGATATTG					
	600	610	620	630	640	650
Macaque	ATGGATTGAGGGAAAACGCATCCTGGTGATGGGAATGGGAAACTCGGGCTCCGATATTG					
	670	680	690	700	710	720
mRNApot	CTGTTGAGCTGAGTAAGAAATGCTGCTCAGGTTTTTATCAGCACCAGGCATGGCACCTGGG					
	660	670	680	690	700	710
Macaque	CTGTTGAGCTGAGTAAGAGTGCCTGCTCAGGTTTTTATCAGCACCAGGCATGGCACCTGGG					
	730	740	750	760	770	780
mRNApot	TCATGAGCGGTATCTCTGAAGATGGCTATCCTTGGGACTCAGTGTTCACACCCGGGTTTC					
	720	730	740	750	760	770
Macaque	TCATGAGTCGTGTCTCTGAAGATGGTTATCCTTGGGACTCGGTGTTCACACCCGGGTTTC					
	790	800	810	820	830	840
mRNApot	GTTCTATGCTCCGCAATGTACTGCCACGAACAGCTGTAAATGGATGATAGAACAACAGA					
	780	790	800	810	820	830
Macaque	GTTCTATGCTCCGCAATGTACTGCCACGAACAGTTGTAAATGGATGATAGAACAACAGA					
	850	860	870	880	890	900
mRNApot	TGAATCGGTGGTTCAACCATGAAAAATTATGGCCCTTGAGCCCTCAAACAAATACATTATGA					
	840	850	860	870	880	890
Macaque	TGAATCAGTGGTTCAACCATGAAAAATTATGGCCCTTGAGCCCTCAAACAAATACATTATGA					
	910	920	930	940	950	960
mRNApot	AGGAACCTGTACTAAATGATGATGTCCCAAGTCGTCTACTCTGTGGAGCCATCAAGGTGA					
	900	910	920	930	940	950
Macaque	AGGAACCTGTACTAAATGATGATGTCCCAAGTCGTCTACTCTGTGGAGCCATCAAGGTGA					
	970	980	990	1000	1010	1020
mRNApot	AATCTACAGTGAAAGAGCTCACAGAACTTCTGCCATCTTTGAGGATGGAACAGTGCAGG					
	960	970	980	990	1000	1010
Macaque	AATCTACAGTGAAAGAGCTCACAGAACTTCTGCCATTTTGGAGGATGGAACAGTGCAGG					
	1030	1040	1050	1060	1070	1080
mRNApot	AGAACATTGATGTCATCATTTTTGCAACAGGATATAGTTTCTCTTTTCCCTTCCTTGAAG					
	1020	1030	1040	1050	1060	1070
Macaque	AGAACATTGATGTCATCATTTTTGCAACAGGATATAGTTTCTCTTTTCCCTTCCTTGAAG					
	1090	1100	1110	1120	1130	1140
mRNApot	ATTCACCTCGTTAAAGTAGAGAATAATATGGTCTCACTGTATAAATACATATCCCGCGCTC					
	1080	1090	1100	1110	1120	1130
Macaque	ATTCACCTGTTAAAGTAGAGAATAATATGGTCTCACTGTATAAGTACATATCCCGCGCTC					

Figur 6 (Fortsetzung)

Alignement-mRNAFMO2

```

      1150      1160      1170      1180      1190      1200
mRNApot ACCTGGACAAGTCAACCCCTGCGCTGCATTGGTCTCATCCAGCCCTAGGTTCCATTTTCC
Macaque ACCTGGAGAAGTCAACCTTTGCATGCAATTGGTCTCATCCAGCCCTAGGTTCCATTTTCC
      1140      1150      1160      1170      1180      1190

      1210      1220      1230      1240      1250      1260
mRNApot CAACTGCTGAACCTCAAGCTCGTTGGGTGACAAGAGTTTCAAAGGCTTGTGTAGCCTGC
Macaque CAACTGCTGAACCTCAAGCTCGTTGGGTGACAAGAGTTTCAAAGGCTTGTGTACCTGC
      1200      1210      1220      1230      1240      1250

      1270      1280      1290      1300      1310      1320
mRNApot CCTCAGAGAGAACTATGATGATGGACATTATCAAAAGGAATGAAAAAGAAATTGACCTGT
Macaque CCTCAGAGAGAACTATGATGATGGACATTATCAAAAGGAATGAAAAAGAAATTGACCTGT
      1260      1270      1280      1290      1300      1310

      1330      1340      1350      1360      1370      1380
mRNApot TTGGAGAAAGCCAGAGCCAGACGTTGCAGACCAATTATGTTGACTACTTGGACGAGCTCG
Macaque TTGGAGAAAGCCAGAGCCAGACGTTGCAGACCAATTATGTTGACTACTTGGATGAGCTCG
      1320      1330      1340      1350      1360      1370

      1390      1400      1410      1420      1430      1440
mRNApot CCTTAGAGATAGGTGCGAAGCCAGATTTCGCTCTCTCTGTTCAAAGATCCTAAACTGG
Macaque CCTTAGAGATAGGTGCGAAGCCAGATTTCGCTCTCTCTGTTCAAAGATCCTAAACTGG
      1380      1390      1400      1410      1420      1430

      1450      1460      1470      1480      1490      1500
mRNApot CTGTGAGACTCTATTTTCGGACCCTGCAACTECTATNAGTATCGGCTGGTGGGCTGGGC
Macaque CTGTGAGACTCTATTTTCGGACCCTGCAACTCCTATCAGTATCGGCTAGCTGGGCTGGGC
      1440      1450      1460      1470      1480      1490

      1510      1520      1530      1540      1550      1560
mRNApot AATGGGAAGGATTTCAGAAATGCCATCTTCACCCAGAAAGCAAGAACTACTGAAGCCACTCA
Macaque AATGGGAAGGAGCCAGGAGTGCATCTTCACCCAGAAACAAAGGATCTGAAGCCACTAA
      1500      1510      1520      1530      1540      1550

      1570      1580      1590      1600      1610      1620
mRNApot AGACTCGGGCCCTGAAGGATTCATCTAATTTCTCAGTTTCTTTCTGTTGAAAATCCTGG
Macaque AGACTCGGGTCTCTGAAGGATTCATCTAATTTCTCAGTTTCTTTCTGTTGAAAATCCTGG
      1560      1570      1580      1590      1600      1610

      1630      1640      1650      1660      1670      1680
mRNApot GCCTTCTTGCTGTTGTTGTGGCCCTTTTTTGGCCAACTTCAATGGTCTAGTCAGCATAAT
Macaque GCCTTGTGCTGTTGTTGTGGCCCTTTTTTGGCCAACTTCAATGGTCTAGTCAGCATAAC
      1620      1630      1640      1650      1660      1670

      1690      1700      1710      1720      1730
mRNApot GCTTTGGGCTTTATTATCTTGTCACTACTACCTCCTAAAGAAAAA
Macaque ACTTTGGGCTTTATTATCTTGTCACTACTACCTCCTAAAGAAAAA
      1680      1690      1700      1710      1720      1730

```

Figur 6 (Fortsetzung)

Alignement-ProtFM02

>gi|1388193 (U59453) flavin-containing monooxygenase form 2 (Macaca mulatta)
Length = 535

Score = 2723 (1271.0 bits), Expect = 0.0, P = 0.0
Identities = 515/535 (96%), Positives = 524/535 (97%)

```

mRNApot:      1 MAKKVAVIGAGVSGLISLKCCVDEGLEPTCFERTEDIGGVWRFKENVEDGRASIYQSVVT 60
                MAKKVAVIGAGVSGLISLKCCVDEGLEPTCFERTEDIGGVWRFKE VEDGRASIYQSVVT
Macaque:      1 MAKKVAVIGAGVSGLISLKCCVDEGLEPTCFERTEDIGGVWRFKEKVEDGRASIYQSVVT 60

mRNApot:      61 NTSKEMSCFSDFPMPEDFPNFLHNSKLLLEYFRIFAKKFDLLKYIQFQTTVLSVRKCPDFS 120
                NTSKEMSCFSDFPMPEDFPNFLHNSKLLLEYFRIFAKKFDLLKYIQFQTTVLSVRKCPDFS
Macaque:      61 NTSKEMSCFSDFPMPEDFPNFLHNSKLLLEYFRIFAKKFDLLKYIQFQTTVLSVRKCPDFS 120

mRNApot:      121 SSGQWKVVTQSNNGEQSAVFDAMVVC SGHHILPHIPLKSFPGMEFVKQYFHSRQYKHPD 180
                SSGQWKVVTQSNNGEQSAVFDAMVVC+GHH LPHIPLKSFPG+ERFKQYFHSRQYKHPD
Macaque:      121 SSGQWKVVTQSNNGEQSAVFDAMVCTGHHFLPHIPLKSFPGLERFKQYFHSRQYKHPD 180

mRNApot:      181 GSEGRILVIGMGNSGSDIAVELSKAAQVFISTRHGTWVMSRSEDGYPWDSVFHTRFR 240
                G EGRILVIGMGNSGSDIAVELSK+AAQVFISTRHGTWVMSR+SEDGYPWDSVFHTRFR
Macaque:      181 GFEGKRILVIGMGNSGSDIAVELSKSAAQVFISTRHGTWVMSRVSEDGYPWDSVFHTRFR 240

mRNApot:      241 SMLRNVLPRITAVKWMIEQQMNRFNHNENYGLEPQNKYIMKEPVLNDDVPSRLCCGAIKVK 300
                SMLRNVLPRITAVKWMIEQQMN+WFNHNENYGLEPQNKYIMKEPVLNDDVPSRLCCGAIKVK
Macaque:      241 SMLRNVLPRITVVKWMIEQQMNQWFNHNENYGLEPQNKYIMKEPVLNDDVPSRLCCGAIKVK 300

mRNApot:      301 STVKELTETS AIFEDGTVEENIDV IIFATGYSFSFPFLED SLVKVENMMVSLYKYIFPAH 360
                STVKELTETS AIFEDGTVEENIDV IIFATGYSFSFPFLED SLVKVENMMVSLYKYIFPAH
Macaque:      301 STVKELTETS AIFEDGTVEENIDV IIFATGYSFSFPFLED SLVKVENMMVSLYKYIFPAH 360

mRNApot:      361 LDKSTLACIGLIQPLGSIFPTAELOARWVTRVFKGLCSLPSERTMMMDIIRNEKRIDL 420
                L+KST ACIGLIQPLGSIFPTAELOARWVTRVFKGLC LPSERTMMMDIIRNEKRIDL
Macaque:      361 LDKSTLACIGLIQPLGSIFPTAELOARWVTRVFKGLCHLPSERTMMMDIIRNEKRIDL 420

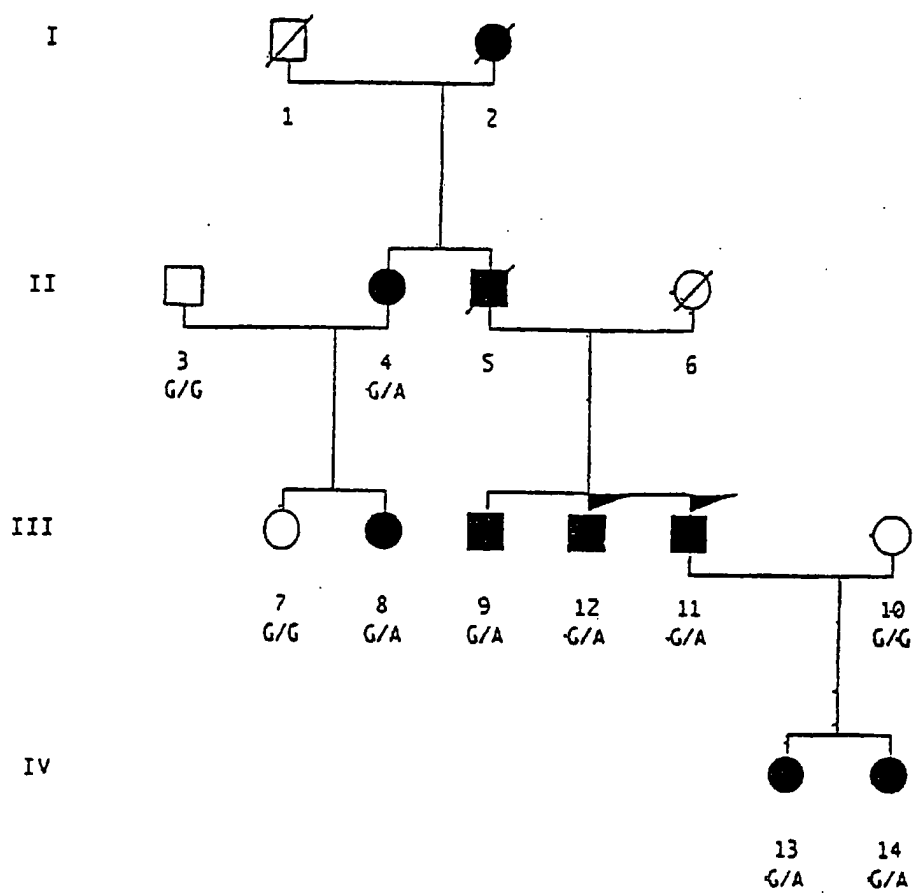
mRNApot:      421 GESQSQTLOTNYVDYLDELALEIGAKPDFCSLLFKDPKLA VRLYFGPCNSYXYRLVGPQG 480
                GESQSQTLOTNYVDYLDELALEIGAKPDFCSLLFKDPKLA VRL+FGPCNSY YRL GPGQ
Macaque:      421 GESQSQTLOTNYVDYLDELALEIGAKPDFCSLLFKDPKLA VRLFFGPCNSYQYRLAGPQG 480

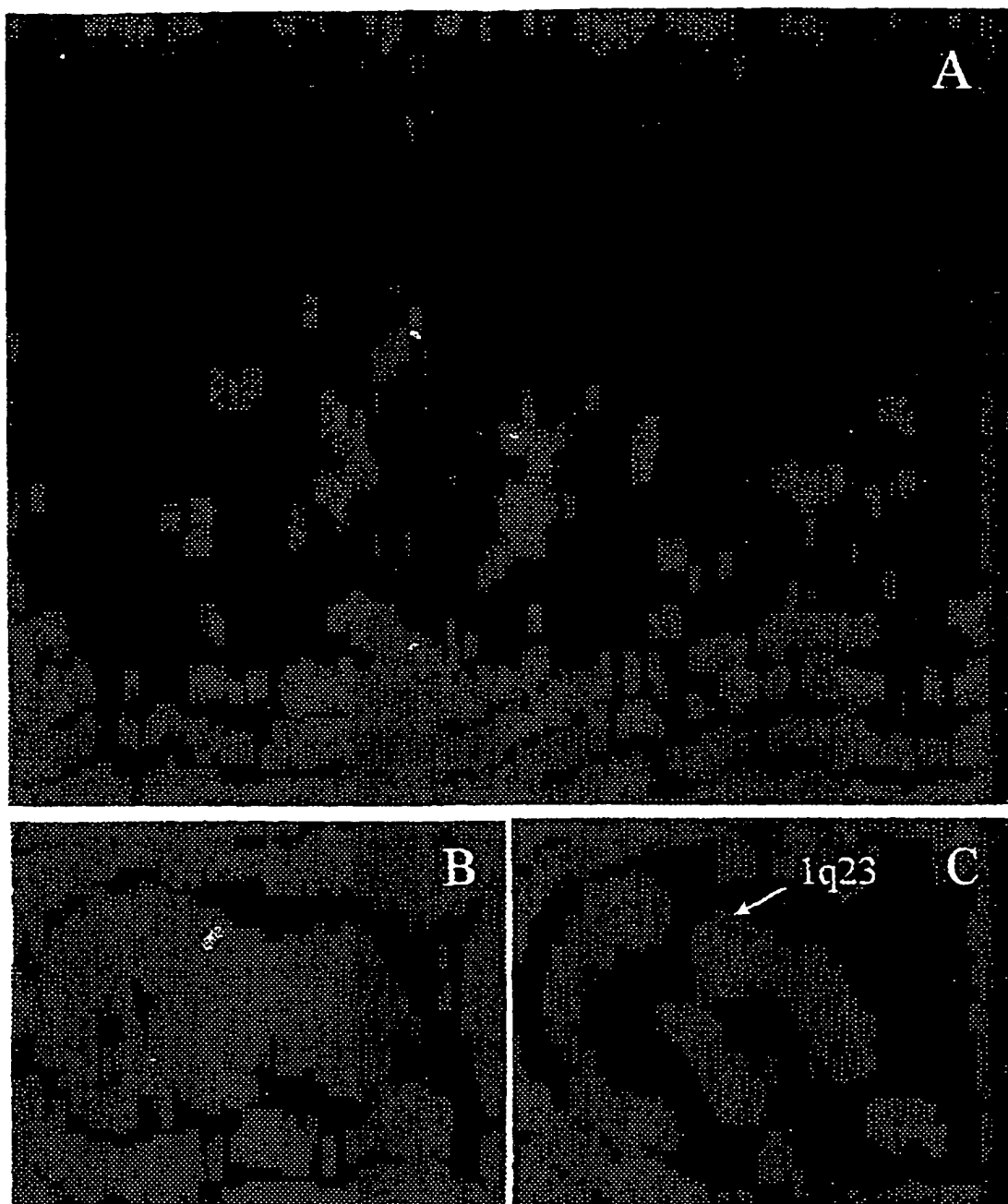
mRNApot:      481 WEGFRNAIFTQKORILKPLKTRALXDSSNFSVSFLLKILGLLAVVVAFFCQLQWS 535
                WEG R+AIFTQKORILKPLKTR LXDSSNF VSFLLKILGL+AVVVAFFCQLQWS
Macaque:      481 WEGARSAIFTQKORILKPLKTRVLXDSSNFPVSFLLKILGLLAVVVAFFCQLQWS 535

```

Figur 7

Figur 8





Figur. 9

fragment1.FMQx

```

AAACAAGAAA GCTAACTCTC ACCGNTTCTA TTCAATGTAG AACTGAAAGT CCTAGCCAGA
  10          20          30          40          50          60

CAATCAAGCA AGAGAAAAAA AAATCAAATC AGAAATGAAA ATGGTAAATT GCCTTTATTT
  70          80          90         100         110         120

ACAGTTGACA TCATATTTTA TATAGAAAGC CCTAAAGACT TCACCAAAAA CTTTATAAC
 130         140         150         160         170         180

TAATAAACAC ATTCAGTAAA GTTGCAAGGAT AAAAAATCAA CACTAAAAAA TGGATTCCAT
 190         200         210         220         230         240

TTCCATACAC CAACAACAAA CTATCCAAAA AAGAAATTAA GAAAGAAATT CCATTACAA
 250         260         270         280         290         300

TAGCATCAAA AAGAAAAAAT ACTTAGGAAT ACAATTAGCC AATAAGGTGA AACATCTGGA
 310         320         330         340         350         360

CATTTAAAC TATAGTCTTT AAGGCAATTG AGCAAGACAC AAAAGAATGC AAAGATATTT
 370         380         390         400         410         420

TGTGTTTATT AATTAAATTT GTTAAATGT CCATATAATC CAAAGCAATT TACATATTTA
 430         440         450         460         470         480

ATGCAATCCC TTTCAAAAA TAAATAGCAT TTTTCACACA AATATGAAAA AATATTCCTA
 490         500         510         520         530         540

AAATTTATAT GGAACCAAAA ATATCCGAGA TAGCCAAAGC AATCTTGACC AAAAGAACA
 550         560         570         580         590         600

AAGCTGGAAT CATCAGACTA CCTGATTICA AAATATATTA CAAAGCTATA GTATTCAAAA
 610         620         630         640         650         660

CAGTAATGTA CTGCCACCAA AACAGACACA GACCAATGAA AGAGTATAGA GAGCCACGTA
 670         680         690         700         710         720

ATTACCCACA CATATACAA CAACTAATCT TTGACAAAAG TCCCAAGGAC ACACAATGAC
 730         740         750         760         770         780

AAAAGGATAG TTTCTTCAAT AAATGGTGGT GGAAAAAATT GGATATCCAC ATGCAAAAGA
 790         800         810         820         830         840

ATGAAATTGG ACCCTTAGCT CACACAATAT GCAAAAAATA ACTCAAAATA TATTAAGAC
 850         860         870         880         890         900

TTAAACTGTA AGTATAACAT GTATATAAAT CATGAAACTG TAAACTACT GAAAAATAAA
 910         920         930         940         950         960

ACATAGAGAC AAAGCTTTTT GAGATTTCCT TGGGCAATGA TTTTTCAGA TATAACGCCA
 970         980         990        1000        1010        1020

AAACCATAGG CAACAAAAGC AAAAAGGNGC CCAATGTGAC TGGCTTCAA TTTAAAGGCT
1030        1040        1050        1060        1070        1080

TCTATTACAG GAAAGGAAAC AACATAGTGA AGAGACAACC TATAGAATGA CAGAAAAGAT
1090        1100        1110        1120        1130        1140

TTGCAAAACA TGCATGTGAT ACGGGCTTAA TATCAAAATA TATAAGAAAC GTAAACATCT
1150        1160        1170        1180        1190        1200

CAACAGCAAG AAAACAATA ACCGGATTTT AAAATGGGTA AAGGACCTGA ATAAACATCT
1210        1220        1230        1240        1250        1260

AAAAAATAAA TGGCCATATG AAAAAATGCC CAACATCACT AATCATCAGG AAAATGCTAA
1270        1280        1290        1300        1310        1320

TCAAAACAAC AAGATATCAC CTCACAGCTA TTAGGATGGC TATTATCAAA AAGATGAAAG
1330        1340        1350        1360        1370        1380

ATAACAAGTG TTGCTAGGGA TGTGGAGTAA AGGGAATGCT TGAATGCTCT TGATGGGAAT
1390        1400        1410        1420        1430        1440

GTAAATTAGA ATAGCCATTA TGGGAAACAG TATGAAGGTT CCTCAAAAAA GTAGAATAGA
1450        1460        1470        1480        1490        1500

ACTAGCATAT CATCTGCAA TCCTACCTCT GGSTATATAT GCACAGGACA TGAATCACT
1510        1520        1530        1540        1550        1560

```

Figur 10

fragment1.FMOx

```

AAGTCAAAGA CATGCTGCA CTCCCATGTT CACTGCAAAA TTATTCACAA TGACCAAAAT
1570      1580      1590      1600      1610      1620

ATAGAATCAA CCTAAGCATT TATCAACAAA TGGATAAAGA AAATGTGGCA CTTAACTACA
1630      1640      1650      1660      1670      1680

GTGGAATATT ATTGAGGCTT AAAAAATGAA AACATCTTGT TCCAACAATA TGGATGAACC
1690      1700      1710      1720      1730      1740

TGACAGACAT TTTGCTATGT GAAATTAGC TAGGCCCAGA AAGACAAATA CTGATCATTC
1750      1760      1770      1780      1790      1800

TCACTTACGT GCAGAATCTA CAAAAGATAA ACTCACAGAA GCAAAGAGTA GTAGGGTGAT
1810      1820      1830      1840      1850      1860

TTCCAGGGGC TTGAGGGTGG GGGAAATTGA GTAATCTTGT TCAAATCGTA CAAAGTTTCA
1870      1880      1890      1900      1910      1920

GTCATGCAGG ATGAATATGT TCTGGAGATG TAATGTACAA TATGCTCACT ATGCTTAAAA
1930      1940      1950      1960      1970      1980

TACTGTATTG TATGCTTCAA ATTTGCTAAA AGAGTAGATC TTAAATGTTT TCACTCAAAA
1990      2000      2010      2020      2030      2040

ATAATGATAA CTATGTGAGG TGATAAGTAT GTTAAATAGC TTATCATTTT ACAAATGGGA
2050      2060      2070      2080      2090      2100

GATATATATA TATACCATGT TTTGTGCTTT AAATATAGCC AGTTTTTATT TGTCATACAC
2110      2120      2130      2140      2150      2160

CTTACCTCAT GGTTTGCATT CTGCACCTCG CCCAAGTTTC CGTGTGCACT CTCTTGGGTA
2170      2180      2190      2200      2210      2220

TGTCGCTTGG CTCCCATGGT CCGTGTAGCT GACAACACTT TCCACGCATT TCAAAGCACA
2230      2240      2250      2260      2270      2280

CATTTTCTTT CATTTTCAA AGTCCTTTCT CAAACACTGA TCAAAATGCA AATCTTCTTC
2290      2300      2310      2320      2330      2340

CAGTCCCTTC CCACAGAGTA AATTCTTCAC CTTTCTAGGT TTAAATAGCC CTTTTTAAGA
2350      2360      2370      2380      2390      2400

CTCTGTTACT ATGTGAATCA TGGTCAAAAC TGTAGCATAG TTAACAATGT ATGTGTCTTC
2410      2420      2430      2440      2450      2460

CTCTCATCTA TCTGCTTAA TGTGTGACT GATAGCTATT AAATATTTCG TACATAATAA
2470      2480      2490      2500      2510      2520

TTCTTTTCTT TTTCTTTTTC TTTTCTTTCT CTTAAGGGGA GGCAGCACAT CTTACACCTC
2530      2540      2550      2560      2570      2580

CTGCCACATC TTAGTTGTAT TAATTCTGCC AGGTTAACTT GCTAAGCCCT AGTCTTTCTT
2590      2600      2610      2620      2630      2640

CAGAAAAATG GCCACAGTAA TACTTGCTTT ATAAGGTACT TTTGAAAACA AATAACATAA
2650      2660      2670      2680      2690      2700

TGTGTCTAAA GTGCTTAGTT TAGTGCCTGG CACGCCAGTA ATCCACATTC TAAAGTGATT
2710      2720      2730      2740      2750      2760

ATTTTTAGTG GTATTTTCCC CCATCATTTT CTGACTGTGA GGCAGCTTGA AGCATTTTAC
2770      2780      2790      2800      2810      2820

ATACCATGTC TCAGAGTTTG CACTAGAAGT TAGCTTCTTA GGAGACGTTA CTCTGTCTTT
2830      2840      2850      2860      2870      2880

TTTTGTGCCC ACTGTATCTG TAACATTGCA AACAAATGCT GCCATGCACT AAATGCTTGA
2890      2900      2910      2920      2930      2940

TTAATACTTG TTGAATAACC CTCTGAAGGT TCCATACTCT CTAAAGTAAG AGTATCTTCT
2950      2960      2970      2980      2990      3000

TCATACTCTC TAAAGTAGGT CTTCTCACTA TTCCCATTTA TAGGGTATTC GAAAAAACAT
3010      3020      3030      3040      3050      3060

AGCATCAAGT CATCAATTTT TCTGTGCTTA GCAAATTTGA ACAGTTCACT TTTTCATTAG
3070      3080      3090      3100      3110      3120

```

Figur 10 (Fortsetzung)

fragment1.FMOx

```

TATATTGAGA ATAATAATAC CTGCTTCACA AGCTTAATGG AAGAAAATAA ATGAAAAGCA
3130 3140 3150 3160 3170 3180

CTTTGAAATA CGTGTACGCA TTCTGAAGAT GTTCATTAAAT CTCAGTCTAT DCTTAATGCT
3190 3200 3210 3220 3230 3240

GTTCTTGGAG TGGCTAGTGT GAACCATTAG GGGCTGCAAG CTCAGTGGTA TGAGCTATAG
3250 3260 3270 3280 3290 3300

AGCCCTGAGC TTTAAGAGAA AAGCATGGAA CTTTAAGTAC AAGGAGACAT GGAAGGCGCA
3310 3320 3330 3340 3350 3360

CAGAGAGGTA GATTCCGAGC TGAGGGGGAG GTAGAGAAGC TCTGGAAATG ATCACCCTTA
3370 3380 3390 3400 3410 3420

TCCCTTGGCT TAACATATCT CTTCCTCTCG GGTCTCTCAT ACTACTCAGG CTCAGCTCTCA
3430 3440 3450 3460 3470 3480

AGATGGTTCA CCAGTAGAGA ACTGCTGGCC CTGAAGAAGA AGAAGACACT CTGGACAATG
3490 3500 3510 3520 3530 3540

TTCTCCGCTT GTTTCATGAT CTTCCTCACT TTGGGCTATC AAATAACTCC AGGGACTTCA
3550 3560 3570 3580 3590 3600

TCTTTTAGTT GATTAACTAC CTGGGATACC ACCTCTTAT AGCTCTAAAG ACCTGGGCAA
3610 3620 3630 3640 3650 3660

GCTATGAGAA TGCAGGGGGA GGCAGGAGAT CCACAAGGTC TGATTTCTCT GATCATTTTT
3670 3680 3690 3700 3710 3720

GAGTAACAGG ACTTCTGTG ATCTCATTAA ATCACAATG CAGTCTCAAT CGGGAAAATA
3730 3740 3750 3760 3770 3780

GATCCCATCA TATGTGATAA TCAAAACCTT GGACTTTACT TTCAGCTGTA ATCTTTTCAG
3790 3800 3810 3820 3830 3840

TATTACCTTC AGCTGAACCT GCAGCTAGGA GAAGCTGAG CTCTGGGAG GCAAGCATGA
3850 3860 3870 3880 3890 3900

GGCTTTCTCT CTATATGCCC TTATGCTTCC ACTCTCTCTC CCCATGATCC TGATGGAAAA
3910 3920 3930 3940 3950 3960

GTTTCCAACC CTTTCAGAAA ATTATATTTT CTGCTTTTGA AAAGCTGACA TTTTACAAAT
3970 3980 3990 4000 4010 4020

CTCTTAATTT CTTAATACA CTGAGGTGTA TGCAGGAAAT TAAGAGATTT GTAAATGTTT
4030 4040 4050 4060 4070 4080

GAAGGGATAT TAGTAATTAC TTAATCCAAT TTGCTTATCT TACAGGGGAA GCATCTAAAT
4090 4100 4110 4120 4130 4140

TCCTGCAAGA ATTATGCCAA AATATACAGC CAAAGAGATG AATCACTGAG TTTTAACTA
4150 4160 4170 4180 4190 4200

TAATATTAGA TAACAGTATG AATATTTTTA AAATTTTATA GAAGACAGAA CTGCTTTTCA
4210 4220 4230 4240 4250 4260

TTTAATATCA TACGTATTAC AAGAATTGGA AAGCTAAAAA ACCACATTTT TAAGACTCTC
4270 4280 4290 4300 4310 4320

TTGCAGTTAG GGATTGGATG CAATTAGTTT TGCCAGTGAG ACAGACATCT AGGCTCAGAA
4330 4340 4350 4360 4370 4380

GGCAAAGCGA AGCAAAGCT AAATTTTCTT GACAATGCTG ATGGGCAAAAT GTATTCCAAC
4390 4400 4410 4420 4430 4440

AGGTGTGCTT ATATCAGCTG AACTCCATGT TCCACCTTTT AGCGGCCCAA TTGTATGTTT
4450 4460 4470 4480 4490 4500

GCAGGCATCT CTGCTGATTG AAGCAGTTTC CTGCGCTCTG GATAGTAGCT CTAGTGGTGT
4510 4520 4530 4540 4550 4560

GACCTCTCCA CTCCTGCAGC AACCTCTAG TTCTCTCTCT TTCAGCTCTT TGACCTTTTC
4570 4580 4590 4600 4610 4620

CAAGCAGCTA ATTCTCTCTA GTATATACCT TTCTTCATGA TATATACTGT TTTTATCTC
4630 4640 4650 4660 4670 4680

```

Figur 10 (Fortsetzung)

fragment1.FMOx

```

CTGCACTAAA TCATGAGCAT ATGCATATAA ATCATAATAT GAAATCTTAA AAACAGAACT
4690      4700      4710      4720      4730      4740

ACTTTTGCTG AGGCATTAAAG CATATAATCA GTCAGCAGGT CCCCAAACAT CTAATTCCTG
4750      4760      4770      4780      4790      4800

AATATCTCAT ATATCCTGTC TCCATTATCC ATTCTCTTAA TGCTACTCTA ATTTAAGTCC
4810      4820      4830      4840      4850      4860

TCAGTCTCTC TGGCCTAGAT TCTTGAAATA ACATCCTGGG TTTTGGGTCT CCTTGATCTT
4870      4880      4890      4900      4910      4920

AGTCACCATC CTCTCTAGCC TCCAGGTGAA TCTGATCTTG TCTGATGTTG TCACCTCCCTT
4930      4940      4950      4960      4970      4980

GTTCAAAATT CTCGAATCGA CAACCGTAAT CCAGAAGGTA GTATCCAAAC CTGTGATTGT
4990      5000      5010      5020      5030      5040

GGCACTTCAG TATCCTTCAT AACCTATGTC CTGCATGTTT AAGCCATATT TTGCTATTCC
5050      5060      5070      5080      5090      5100

CATCACITAT GGTCCAGCAA AACTGAACTA ATTGTAGTTC CCGCATCAGG TGTCTTACTT
5110      5120      5130      5140      5150      5160

TTTCTATGCA TTTTCACATA TTTTCTCTC TGCCTTTTTT CTATTTCTTG TCCCTTADCT
5170      5180      5190      5200      5210      5220

GTCTGGAAAA CATCTATTCT TCTTCAAGA CTCAGCTGTC TTCTCACACT CCTTGAAGCC
5230      5240      5250      5260      5270      5280

TCTCTTTCTT CCTCCAAGTG GACCTAGATT TTTCTTCTA CATGCTAGCA CTACACTGAA
5290      5300      5310      5320      5330      5340

CCATACTTCC ACTGTGACAT TTATCATCTC CCTCAACACT AGACTTCATG GTTTCAGATG
5350      5360      5370      5380      5390      5400

GAAAGCACTG TGTCTTCTCA CTTTGAATC CCCCAAAAGA CTATTATAAT GCATGACATA
5410      5420      5430      5440      5450      5460

TAGTAGGCTG TCAGTACAGT GAAAGGAATG GCCAGAGGAA GGAAAGGAGG GAAACAGAAG
5470      5480      5490      5500      5510      5520

CAGAAAGGAC AGGTATAGAA GCCGGAGGGA GCCAGAGACA AGCTTCAGAG ACCACAATTC
5530      5540      5550      5560      5570      5580

TGCTTTTGA GTTCACTAGT TTTACAAGCT CATCTATAAG CGTTAGTTCA GCAACTCAGA
5590      5600      5610      5620      5630      5640

TCAGGCCCTA AGTTTCAGAA AATTGAGCT ACTTTTCACT GTTGGCACAA CAAAACGTTT
5650      5660      5670      5680      5690      5700

CATTATAGTC CAGGTGCATA GCCTTTGTTT ATATATTCTA TATTTGCAAA GCAACATATA
5710      5720      5730      5740      5750      5760

ATGAAAGAAT CATTGTTCCC CTAATCTCCC AGCAGTTTCA CTTTACAGCT CCAGTGGCCA
5770      5780      5790      5800      5810      5820

TGGCAGTCAC TGTTTTATAT TTTTGTAAAC AAGAAGCAAA GACTTCATTC TTCTTTTTC
5830      5840      5850      5860      5870      5880

CTACCCCTTT CTTTTACTT CACCCATGCC TCCCCTGTTT TTCTCTTATC CCTACACAC
5890      5900      5910      5920      5930      5940

TCGTCTTCTT CTTTCAGATT TTACTATGCC TCTATACCAT TAAAAATACA AGAAAAAAA
5950      5960      5970      5980      5990      6000

GGAATTTTAC TTTAAGAATA ACTCCTCCCC CTTCGCCAGT TTTCACATCA AAACACATTC
6010      6020      6030      6040      6050      6060

TTAAATGCCA TTCTCTTCCA CATTTCGAGA ACTGCTGATT CTTGCGGAG AGAAAGGTGA
6070      6080      6090      6100      6110      6120

TTGCTTAAGA GGTGAAGTCC CTTAGAGCAT TCAAAATGAG GAGTGATCTT GTACAGAGGA
6130      6140      6150      6160      6170      6180

TATCATGCAG CAGGCTGGAT GTCTACTTCC AATCTCTTAA TTTGTTAGCT CTGAGAGCTT
6190      6200      6210      6220      6230      6240

```

Figur 10 (Fortsetzung)

fragment1.FMOx

```

GAAGAAGTAG TTTCTAGTCT CAGCATACCA AAGCGTCATC TCCAATTGAG AGCAATGGAT
6250      6260      6270      6280      6290      6300

TGATGATCTT CAAGGTGCTT CCTGCTCTAG CATTCACTGA ATCTGCTATT TTGACATAT
6310      6320      6330      6340      6350      6360

TGAATAATCA GAAGCAGCCA GTTTTAGAAT CTTATTATAG CAAAAGTGGT AAAAATAATC
6370      6380      6390      6400      6410      6420

AGCATATACT ATCAATGTGC ATCTATGTCT TCTTATGTTT GAGTGAGGAT CCTGATACAT
6430      6440      6450      6460      6470      6480

AAACCTTGGC TGATAATTC TACTGAAAAA AATCGTAAGT ATTAAGACA CTCTTCTGAA
6490      6500      6510      6520      6530      6540

GATGTTCTCT CCAGACTCTG CTACAGGCAA TCATGAGCAA GAGGTTGCGC ATCATCGGAG
6550      6560      6570      6580      6590      6600

CTGGAGTCAG TGGCTTGGCT GCCATATGCT GCTGCTCGGA GGAGGGGCTG GAGCCCACTT
6610      6620      6630      6640      6650      6660

CCTTTGAAAG GAGCGATCAT GTTGGAGGCC TGTGGAAATT CTCAGTGACT GGCACATCAT
6670      6680      6690      6700      6710      6720

TAGAACACCA GTGGAGGAG ATGGATTCCA ATGCAAATCA AATCGATCA GTTCTAATTC
6730      6740      6750      6760      6770      6780

AGATTAGAA GGCAGATCAC AAAAGCTCCA AATCTGGAAA GTAAAATCTT ACCTCTGCAA
6790      6800      6810      6820      6830      6840

TCATACTAAT NGCCCAAAAA AACTATTTC AACCAGCAAA ATTTGCTCTG AAAAGGACAT
6850      6860      6870      6880      6890      6900

TTTCAGCTCA TTAACATCA TCACCTGCAT GGTGAAATCC AGATCTCCAA CCTGTAAAGC
6910      6920      6930      6940      6950      6960

GCACTAATGT TGGTAATTAT TCAAAAATAT ACCATGGGCT TCGCAGGTAA GTGAACAAT
6970      6980      6990      7000      7010      7020

TCTATTCTTT ATTGCTTTA AATGCCAGGA ACACGACTAG AAAAGAGACA AACAAACCTG
7030      7040      7050      7060      7070      7080

GACTGAGATC CTGAGGTCAG AAGTCCTGAG TTCTAATTC AACTTGTAGG TTTTCTAGCC
7090      7100      7110      7120      7130      7140

AGATAAGATT TCAGTCCAGT TGCTTTTGT TCCCTGGACC TCAAATGCTC ATTGTCAAA
7150      7160      7170      7180      7190      7200

TGCAGAGSAT ATGATTCTAT AATTAACTTA TCTCTATTGG GCAGATAGAG ATTATTATAG
7210      7220      7230      7240      7250      7260

ATGATGATTG TGTGTGCGGC TGTGAATAG CCTATCAGCT CCAAATCCAG AGGGAAAAAT
7270      7280      7290      7300      7310      7320

TATGCTCTTT GCCATTTGGC CTCATTCTAG AAATAATATA ATTAGGAAAT ACTCCTTGTA
7330      7340      7350      7360      7370      7380

AACACATTTT TTTTAAATT TCAAAGCCAA GTTTGGAGAA ACTTCTAGTT CTCTCTGCTT
7390      7400      7410      7420      7430      7440

GGATTTCCCA GCCATTGTAA TCAGTTGTGG ATGATACATA TTGGCTTGA AACATATTC
7450      7460      7470      7480      7490      7500

ACATCATTC AATTGTAACT ACTTCCTGTC CTGGTCTCAG TTACTGCTCT GGCCTGGCCA
7510      7520      7530      7540      7550      7560

ATAGCCTCCT CCAATAGAGT ATATCAGTGC TAACTTAGAA CACATTTTAA TTTTCTGCA
7570      7580      7590      7600      7610      7620

AGCTTTTTTT AAAAAAATT GTGTTTTGT AACCTGAAA GCACTCCATG AGATATAAGG
7630      7640      7650      7660      7670      7680

TCATTAATTT TTATTTGCA GTAGGGGTA ATCAGAGTT AATATTTTTC AAGAAATTA
7690      7700      7710      7720      7730      7740

TTTTCCTAT TTACATTTG TCAGGGAAT GTGGAACGCT TAGAGTAAAT CATAAAATGG
7750      7760      7770      7780      7790      7800

```

Figur 10 (Fortsetzung)

fragment1.FMOx

```

CTTCTACCA TCTCCTAGT AACAAATAAA TGATGCTTGA GCATCTATTC TGGTACTTTG
7810 7820 7830 7840 7850 7860

TGCTAAGTAC TGGGATGACA AATATGGAAT ATAATCACTC ETTGTAAATG GTTCCATTTC
7870 7880 7890 7900 7910 7920

ATTTGATTAA GCAAGCCATA ATATAATTCG GTAATCTTTT GATAGCAAAT GGGCAAAAAC
7930 7940 7950 7960 7970 7980

TCATTTGATA GCGGAACCTC TTCTGAAATC GTAAGGTTAA ATAGCGTGAA TTGGATCAAC
7990 8000 8010 8020 8030 8040

ATGAAGCTAA GTCTCACCTT CTGTTGCACG GCAGAAATTT TATTGCATTT GACAGATTGC
8050 8060 8070 8080 8090 8100

TGCCCCAGAT CTCACTAGGA GTATTATGGA GCAAAATCCA AAAATGTACA CATTCCAAAA
8110 8120 8130 8140 8150 8160

TATATCTGGC CCTAAGACTT TTAATAAAG AGATTATATA ACTACAACAA CAAGATAGAC
8170 8180 8190 8200 8210 8220

CTTGTCACCA TCAATTCAAT GGACGAGTGC CTGGAGCGTT TAGAAGAGGG TGGACTACGG
8230 8240 8250 8260 8270 8280

AAATCTTAGT AGGTCAAAGA AAACCTCCCA CAGGGATGAC ACTTAGCCTT GAAGGATAAC
8290 8300 8310 8320 8330 8340

CCCAGACAAG CAAAATAGAG GACCACCTGT GACACAATC CTAGAGAGTG CATTTGCCAA
8350 8360 8370 8380 8390 8400

TAAAGTCTGC GAATGGCACT CCATAGGCTT ATGCAGTCAT TGGCAGTGTG CCAGCAGCAG
8410 8420 8430 8440 8450 8460

GTTAAGAGAG ACCAACAATC CATGAAAGGC ACAGAAAAGG CAATGAACAT GGTGTGTGCA
8470 8480 8490 8500 8510 8520

GAGAGGGATC CATGAGTTAT CCAATATAGC CAGATCAGAA AGTTTACTTA AGGAAGCAAT
8530 8540 8550 8560 8570 8580

AATATGATAC AAAGATCAGT AAGATTCAAA GTTGGATTCT GAGTTATCCA CAAGAGGAAA
8590 8600 8610 8620 8630 8640

TTCTCTTTT CCATAAGGTC ATCTCTATAA GCAAAATTCT ACTCAAAGTC CTGGTGAGGA
8650 8660 8670 8680 8690 8700

TATGGACCCA TACAAATACT CAAAACTTTA GCCTCCTCCA CATAGCCAG CCCTTCCTTC
8710 8720 8730 8740 8750 8760

TTTTCTTAGA AAGTTCTCTT GGCACAATAT ATAATCAGAG AGGGATTTT TTTATCTGTT
8770 8780 8790 8800 8810 8820

ACATAAGACT TTATCTTGTN AAGNCTTTT TNCAGAAGGT GTTCTAGCAG ACAGAAAGCT
8830 8840 8850 8860 8870 8880

GGTAATCTG AACTTTTCAC TATTTCCTT TTCTGAGAAA TGAAAACCAA ATGGGATTTA
8890 8900 8910 8920 8930 8940

AATACTAGCA GGCTGAATGT GTGTTTAAAG TTTCATGCAC TGCTAAATAG GGGCTCTGCT
8950 8960 8970 8980 8990 9000

CCTCAAAAGA TTTCAATACT GCTGTAATAA GAAGTTGCTC AACAGCCAGG TGGGCTGGCT
9010 9020 9030 9040 9050 9060

CATGCTTATA ATGGCAGCAC TTTGGGAGGC CAAAGCGGGT GGATCAGCAG AGGTCAGGAG
9070 9080 9090 9100 9110 9120

TTCAAGATCA GCCTGCCCAA CACAGAAAAA CGGCATCTCT ACTAAAAACA CAAAAATTAG
9130 9140 9150 9160 9170 9180

CCAGGTGTGG TGGTGGGTGC CTGTAATCCC AGCTACTCAG GAGGCTGAGG CAGGAGAATC
9190 9200 9210 9220 9230 9240

TCTTGAACCC AGGAGGCAGA GGTTCAGCTG ACCTCAGATC ATGCCACTGC ACTGCAGGCT
9250 9260 9270 9280 9290 9300

GGGCAATAGA GAAGACTCC ATTAAAAAAA AAAAAAATGC TTA
9310 9320 9330 9340

```

Figur 10 (Fortsetzung)

fragment2.FMOx

```

aaaaaaaaatgc ttaccaataag gttagtagca ttttgattgc aaaagctgaa aacaggacta
      10      20      30      40      50      60

ttttgaacttt tttcccacttc atttatttcct ttgttcattc aatgaataca taccgtgtac
      70      80      90     100     110     120

tttatgtgta gggctactata ttaagcataa gctgcagata agagggccagc caqcacttta
     130     140     150     160     170     180

aaaagccgtga gaaaacaagt attcagaataa ctataagtga ccatataatt agggcaataa
     190     200     210     220     230     240

ggataaatggg accttagttaa aactaaaagt gatttgqtag tagctgagag ggaaggtaaa
     250     260     270     280     290     300

gaaagccatg acaaagttag aggcaacttt tgaqcatatt tcaagggcatt atttagacaa
     310     320     330     340     350     360

ggagatatgg gattcataag cagaqctgga ataggaaga agatcaaggc aaactgctta
     370     380     390     400     410     420

gatgcatgta caactctctg aaattaacct ctuactctgc cctcaagtta ccttatgtct
     430     440     450     460     470     480

cgtgggaaag atgagagatg aacacggcta tcatccaaag cagatggctc ccacagctgc
     490     500     510     520     530     540

ctagatctct ggttccaggg taaagctctc tcaqctagag gcaqagctca agctgaattt
     550     560     570     580     590     600

cctcccttact ggttcaaacc acacctcata ttgaataaat aaaaatgcct gctccctgga
     610     620     630     640     650     660

gcaacctgact tgttatctaa tacattctgt tttttgtgtt tgtttggaga acaqctctct
     670     680     690     700     710     720

cgaaaaaatt ccaaggagct gtagtgtaca tactctcttc tcttggctgt acaattggct
     730     740     750     760     770     780

gaqgtcaagg ggcaaaaaag cagagattca ttcaagatgg aatatctcca agqccctagc
     790     800     810     820     830     840

atctgttttc cagaacagag tcttacattc tttaaccaag ctccacccca cagttcaqcc
     850     860     870     880     890     900

ctgcccctct tcaacagqca gctgaaaaaa cctccctctc acctctctct cccacaacca
     910     920     930     940     950     960

tcaqtagaag gccttagctg tgggtgaaag ggaagcactc agcctgcca aaccgctgac
     970     980     990    1000    1010    1020

atgagctctt accctctctc tgacctctac aaaaatttta aaaaqcttaa attcctgtgc
    1030    1040    1050    1060    1070    1080

ttccacgctt atgagaaata caqcaacctt gaatagagga agattatgtt tccaacctga
    1090    1100    1110    1120    1130    1140

gaaaaaatac tgaagctttg ggcagccccc cacttcccca cggggacaca atctctctaa
    1150    1160    1170    1180    1190    1200

cccttccag cactttctgt tctctctctc cagaggtcat ctggctgtg agggagatac
    1210    1220    1230    1240    1250    1260

```

Figur 10 (Fortsetzung)

fragment2.FMOx

```

acatcttgaa tccagcagca acgtgacatt ccattctctt ccccccattg cacaagagtc
1270      1280      1290      1300      1310      1320

ccctccggac ctcgggaagc agaagctgcc agctctgaaa tqtattttca aggcagcaca
1330      1340      1350      1360      1370      1380

ttgtgtgcac ttttacccta ccttcacaa ctagagggaaa tcttctttt caattttagct
1390      1400      1410      1420      1430      1440

tttgactgct tctaaaaaat aaagccacttt tcaattacac agaggtctta aaatgaagctg
1450      1460      1470      1480      1490      1500

ccaagattta acacatgttc taagggtctt ggcttctctg gtctcttttg ctagggagctga
1510      1520      1530      1540      1550      1560

agtccagcaa ctggtgagcc aaagaatagg attcatttac aacagagcag tggctctctca
1570      1580      1590      1600      1610      1620

agtgtggttc cttaaccagc cacatcagca tcaccaggaa ctctatagaa atgcataaaca
1630      1640      1650      1660      1670      1680

ccccagact ccaaccacga cagattgaat ccgaaattct aagaataggg cccaagaaac
1690      1700      1710      1720      1730      1740

tacgggtctag ggagcttcca ggcgattctc attacgccaa agctgggaaa ccactgcaac
1750      1760      1770      1780      1790      1800

attgggtgtc tgcacgtgaa gagtcttcta aaccctcaaa gcaaatcaat aggtctagaag
1810      1820      1830      1840      1850      1860

tcagagcttc tcttagacag tcttctcttc tgtctctctt ttaacctgag tatagaatca
1870      1880      1890      1900      1910      1920

gaaccagctg tggcacagga gaaagcaaaa accactaagt ggcctataag acagagctaa
1930      1940      1950      1960      1970      1980

cactgagggc aattacagca agaggattca catggaaaqa gctccagctc tgcgccaggt
1990      2000      2010      2020      2030      2040

tacgcgaagg gctttccatt ccttatctta ctgagagctt tcaatttttg tctacgcttc
2050      2060      2070      2080      2090      2100

taaacatgaa aagggtctta gtcaaccaa aattcaacca ctgctctcac tgaagggaac
2110      2120      2130      2140      2150      2160

- acaattcttg gctttctctt taagctctct tatctctctt aggacctcac agaagaaggc
2170      2180      2190      2200      2210      2220

agagccagca tttaccagtc tqtattcaca aacctctcca aagaaatgat gcgctctcca
2230      2240      2250      2260      2270      2280

gacttctctt atccggatga ttacccaaac tatatacacc acagcaagct ccaaggaatat
2290      2300      2310      2320      2330      2340

ataaagacat atgctcaaaa gaaggaaact ttaagataca tacaagtctga ggtaggggctc
2350      2360      2370      2380      2390      2400

tcataacttg tactgttgaa attaagatat gtcgagggtta gagaataagg aggcagcaaa
2410      2420      2430      2440      2450      2460

ctattataaa aattagagcc aaatgttttg gcacctcagt aaccaaactg tgggctctgat
2470      2480      2490      2500      2510      2520

```

Figur 10 (Fortsetzung)

fragment2.FMOx

```

tataaagcat tcatgcattg atctttttcc tccctagactt actagctcac tagcctctga
2530      2540      2550      2560      2570      2580

gagcttttcag actaccttag aaaaatggagg cagctagccc atcatctgcc acctctccacc
2590      2600      2610      2620      2630      2640

ctcatgctctt gatgttttgg aaataatcca aaatgcttta gcatatatta ggaatcttgt
2650      2660      2670      2680      2690      2700

cagttcfaatg ccaatgagtt cctggttcaaa aaaccagagc attctggtagg gcttctccca
2710      2720      2730      2740      2750      2760

ttacatttatg aaaaaggttaa caactcaaat gggaaatata gtcattcgccc ccattctttac
2770      2780      2790      2800      2810      2820

ccactcagttt cattagttttt ttctattaaaa aggtcagagt tcaqcatctgt tctctcgaqa
2830      2840      2850      2860      2870      2880

ataatgttttt acattttattt gggactctttt attgagcattt tctgtctgtta cgtctcgaac
2890      2900      2910      2920      2930      2940

tcttaaccttc aattaaactgc tcttaaatgc ggaacacttg catatagttg gaaaaacaat
2950      2960      2970      2980      2990      3000

cagcaaaattt atgaaccatg gctatatttta catcattatt ttacctggag tagccccaaa
3010      3020      3030      3040      3050      3060

tgtatagttta aaataaaattt tcccaatagt ctttttattt cattcatttca tcaacattcat
3070      3080      3090      3100      3110      3120

ttgcttcccat tatggtgtta atatcaacaa acattaatga agtctctattt gctgtctctgc
3130      3140      3150      3160      3170      3180

attgtctctat gctgttatatg tbaaaagaaaa agaggtcttaa gacttaagctt tcaagaaagct
3190      3200      3210      3220      3230      3240

atttcaaaat aaatacttaa agagttaagta aaaaagattcc agtaacattt tcaattcaaaq
3250      3260      3270      3280      3290      3300

agaaaaatttt taaagctctt ttatgatttct tttataaata aaacaattgct acggagatca
3310      3320      3330      3340      3350      3360

tgaagcaaga ggaacacctt tgggggaaag tatcttctag aggaggtaaa atttaagctct
3370      3380      3390      3400      3410      3420

atttaagtagg tcttttagat aaatgagttg catgagtaaa attagagagg tgggaaaaatg
3430      3440      3450      3460      3470      3480

ccctgctcat ttggagaaca gctgggcaaac caagctggtt aggagggaga catatatgctt
3490      3500      3510      3520      3530      3540

aggatgagat atggccacat atatcagtaa actagtgctgt actgtgacctt tgaaaaaatg
3550      3560      3570      3580      3590      3600

aggattatttt tgcacacatg taaaagaaat ccaaaagaaq gacatctaga ccttatgtga
3610      3620      3630      3640      3650      3660

tggcaccaaa gttatcaaaq attcagcttc acccatctta gcaccgtggc ctacacacatg
3670      3680      3690      3700      3710      3720

acgttttgccc tctggtgtcaa aacagcttgc gaaagcttga ccgtcacatc tgccttctag
3730      3740      3750      3760      3770      3780

gcaaaaaaaa aaaa
3790

```

Figur 10 (Fortsetzung)

fragment3.FMOx

```

tttttttttt 10 ttttttttgg 20 acgggagctctc 30 cctctgtctcgc 40 ccaggcccgga 50 gtcagctcgc 60
gcaatctcgg 70 ctcaatcgaa 80 cctccgcctc 90 ccgggtctac 100 accatctctc 110 tgcctcagcc 120
tcttgagtag 130 ctgggactac 140 aggcgcctgc 150 caccacgccc 160 ggctaatttt 170 ttgatttttt 180
agtagagacg 190 ggggttcacca 200 tgcagccag 210 gatggtcttg 220 atctcctgac 230 ctctcatctc 240
acccgcctcg 250 cctctcccaa 260 gtgctgggat 270 tacaggcata 280 agccaccccg 290 cctggccgta 300
aagctgctat 310 atttcttaaga 320 taagagtatt 330 tatgcagagc 340 aaaagagatg 350 ccaacgata 360
aaccttgaga 370 tttttccata 380 cttattgagt 390 agatggaaga 400 tgaggtcaga 410 aaaagagaa 420
gccatgtcag 430 tagaggttag 440 ccataagaaa 450 ataacacaga 460 ttctgtatat 470 gacatcattc 480
acaaaaatat 490 tcagtgtgat 500 ttacccctaa 510 atcaactaac 520 ttgatgtcaa 530 aaagttaatt 540
tactccagtg 550 agtaattttt 560 cttgtgagat 570 tcaaaagact 580 atcgaagatt 590 cactgtgact 600
ccaattttac 610 tatctttcta 620 tacatttctg 630 aatgaccaag 640 agagctccta 650 acaattattt 660
cctccacaga 670 aacaaaggca 680 gaaggaaaaa 690 aactttcaca 700 tctagaatta 710 taaatcgaaa 720
aataaatttt 730 ctagtcttct 740 taagagccct 750 ggtttccggt 760 acaaaagaa 770 gctccagctt 780
cttagctacg 790 ggcgaatggg 800 ttgtgtttac 810 tgaagaagat 820 gggaaacagg 830 aatctacctt 840
ttttgatgct 850 gtaattgatt 860 gtccaggaca 870 ccacgtatct 880 cccaattctc 890 caacggattc 900
ctttctctgt 910 aagctttgaa 920 aatacataat 930 aatctagggg 940 ctctatgtca 950 aacatcaaga 960
gttagaaaac 970 tatctttcta 980 taggtattac 990 ataattgata 1000 tttctagatt 1010 tcaaaaagaa 1020
aaaaattaag 1030 ttaattgata 1040 gatatagtaa 1050 taaatagcct 1060 cataagctct 1070 tatgtcaaaa 1080
taatcaagga 1090 ctgcagccca 1100 gagatcagac 1110 aaacacaaat 1120 cctctgtggg 1130 aagtcgggga 1140
cccaaaaata 1150 agttcttaaa 1160 gcacacgggg 1170 tctctgagca 1180 cagtctcatt 1190 aaaaaaaagt 1200
agagttccaa 1210 tgcctaaatg 1220 tttaaagaaa 1230 gacacgttta 1240 ctctatgttt 1250 ttatagagga 1260
ctcttaggtt 1270 tctaatttca 1280 tcttcantcc 1290 acaatttgca 1300 aataaacttt 1310 agaaatctca 1320

```

Figur 10 (Fortsetzung)

fragment3.FMOx

```

gtgatttgcg tctgggtaca cacacgggtg tctgtacagc agcatacttc attaccatcc
1330      1340      1350      1360      1370      1380

gaaagtggca aacctcaaat aaatacaata tacatggagg ctctcttcca tttctctctc
1390      1400      1410      1420      1430      1440

cttctcttgc acagggaacac aatctactca aagatatagg agttctccatg tctaggcatg
1450      1460      1470      1480      1490      1500

atgtccatag gccgaggaaa attaaagagt gaaggcttcag gaggaatata agattcaaac
1510      1520      1530      1540      1550      1560

tcttaattgt aacgggcagc atatttaattg tttatgagca cgggatcaga acacctggcc
1570      1580      1590      1600      1610      1620

ccaacttact atttccactag tctcttacc aataacttct tggcttcaat tctctctctc
1630      1640      1650      1660      1670      1680

cttcaaaatag ggacaatagc ccaccatgca gggatgttat caagattcaa taqctaaaac
1690      1700      1710      1720      1730      1740

gtgtaaagca tttatcagag gatctagccc acagagttaa cttaatcaat actaacctt
1750      1760      1770      1780      1790      1800

atttatctcg caacatacat tctctatgct taagattttt taaggaaata aaagttaagt
1810      1820      1830      1840      1850      1860

ttagggggct taatgtcaaa aatgtcaaa cggataaatt cacttcaact agggaaactt
1870      1880      1890      1900      1910      1920

ttaattacaa ctgataatag gtttaaaaag acacaagaa aacatcttca taattcttga
1930      1940      1950      1960      1970      1980

aaatcagttc aaacaacttc ccattgttcca cttaggcttg gaccagtttc gaggcaacta
1990      2000      2010      2020      2030      2040

cctccatagc cgggattata agaattcaga agccttcaag gggaaagagg tctctctgac
2050      2060      2070      2080      2090      2100

tggctctggg aattcgggat ctgacattgc tgtgagcttc agccgcttgg ctacacaggt
2110      2120      2130      2140      2150      2160

acatgacgta aagggttttg gaaataaacc taaggtaggg ctgtgctact aatcagtag
2170      2180      2190      2200      2210      2220

ccaaggcaca gaggatggtt cttctatgtc acaccacaag agatccacct ctctctgtg
2230      2240      2250      2260      2270      2280

gcccttcaaa tcaaggagga cttgagacat cctccatgtg aagccaggtt atgtggcccg
2290      2300      2310      2320      2330      2340

tgctagtaag gaagtacatt ccactgaatc cagaagtaag tgcattgagt cgtctatgta
2350      2360      2370      2380      2390      2400

cagattgagt tctatgtgtg tatctcttgc tttcatttta tatcttgc accctcaaat
2410      2420      2430      2440      2450      2460

agactagttc ctggtcaggt ttaattctta tttattttaa agtatctatt ataactaac
2470      2480      2490      2500      2510      2520

atgcataaag cactgtgttc accactctga agtcttga aaatacagat acttggctat
2530      2540      2550      2560      2570      2580

tactaacatt aattcaatca acagcagatg ctcaacaaat attgggcact tactatgctt
2590      2600      2610      2620      2630      2640

actatgtgtc agaaactatg taactcaaaa ataaatgcac aaataagttc gactagcttc
2650      2660      2670      2680      2690      2700

tgacttcaag aaagagttca tggatggaga tggagttgac aggcacacac agactatcac
2710      2720      2730      2740      2750      2760

```

Figur 10 (Fortsetzung)

fragment3.FMOx

```

cagaggagat ggcgagctct ccaqtagaat taqgtgtggc aatagcaaca caqggaaaaq
2770      2780      2790      2800      2810      2820

aqaatctaac ttagccttga tgaggtcaag gaagacttcc cagaggactc caagctaaat
2830      2840      2850      2860      2870      2880

catgtatcat cgaatagacc taaagaaaca acatatcttt aaqaaaacag gtctctcaata
2890      2900      2910      2920      2930      2940

aataaattct taaatggatg taaactaaac cttaattctt taaactaaaa atccccctca
2950      2960      2970      2980      2990      3000

gttatcacaa agctaaagtc tatcttgcaa agacggtaaa atagataaag agccagactc
3010      3020      3030      3040      3050      3060

atctcagggc tgagggcggt gccatggctt cggcttgcct gaagaagccc tcggggctatg
3070      3080      3090      3100      3110      3120

tgtatagggg gaactggaaa aggcaaccag agacagagaa cagaattaaa tctctgacat
3130      3140      3150      3160      3170      3180

ctctcagccc taatttcagc tagagattta gctacacttt cccacacact agtccactat
3190      3200      3210      3220      3230      3240

caccagccc c aaccactcgg gctcactcga tcatctggct cctaccagac tctccactct
3250      3260      3270      3280      3290      3300

agcttatgag tatgtgaaga ttaaaccttc acagctgaac acagagccct gctgtctcta
3310      3320      3330      3340      3350      3360

gaggtatgat tctaatctct tcaacaacta cacaaccagc ctcaagggca gctgaagaa
3370      3380      3390      3400      3410      3420

cctgtctcta ctagtctaaa tcttagactt taaaaaaaat tcttctctat ttaagctctg
3430      3440      3450      3460      3470      3480

ggatacatgt acagaacatg cataggtctg cacatgccat ggtggctctg tgcacctatc
3490      3500      3510      3520      3530      3540

aaccctctat ctagtcttta agccccacat gcattcagga tctgtcttaa tgcctccctt
3550      3560      3570      3580      3590      3600

ccccagccc tccatcccc cgaacagccc tggctgtctg tcttccccct cctgtctcca
3610      3620      3630      3640      3650      3660

tgtgtctcta tgattcaact cctgnnnnnn nnncttatga gctgaagaaat gcaqctctct
3670      3680      3690      3700      3710      3720

gtctctctct cctgtcttag tctgtctgag atgattgtct ccaagctctat ccatgcccc
3730      3740      3750      3760      3770      3780

gcaaaagaca tgaactcatt cttctcttat gctgtctgac aacttcttta gactctctct
3790      3800      3810      3820      3830      3840

ttaaagtgct tcttactctg atattgagga aaatgcacgg aagctgccaa agaagctctg
3850      3860      3870      3880      3890      3900

tgtgtctctt tatctcttac agagtcaatg tgaatctctg gctgtctctt cccaccaggt
3910      3920      3930      3940      3950      3960

cattatcagt accagaagtg cttctctggc catgagctcg gctgtgtgtg atggtctctc
3970      3980      3990      4000      4010      4020

ttgggatatg atgtatgcta cctgtctctg atctctctct cgggaatgct tctctctctt
4030      4040      4050      4060      4070      4080

```

Figur 10 (Fortsetzung)

fragment3.FMOx

```

catctctgac tggttatatg tccagaagat gaacacgtgg tctaagcatg agaactatgg
4090      4100      4110      4120      4130      4140

cctgatgcct ttaaatgggt acttaaaaat ggaatttnt tcttatccaa aaaagggggg
4150      4160      4170      4180      4190      4200

cactcattta atgaatttat tctctctaga acttactctt gtcgcccat cgaacttaga
4210      4220      4230      4240      4250      4260

aacattaaac tcaaggttcc acaggtgacg gaatacggcc agagaccacg tatggcttgg
4270      4280      4290      4300      4310      4320

aaaaacttat gaaactagtc cagtacagaa aggttatgga aaaactccga atggagagcga
4330      4340      4350      4360      4370      4380

cgtaggcaga taatcacccc tgacatccat gatcatttgg tggctggctac aagcttatagc
4390      4400      4410      4420      4430      4440

atagaacttt gaggaactgaa caaactcaga ttggtctttg gaagaaatcc ttgtccgtgc
4450      4460      4470      4480      4490      4500

tctatggctgt atgaagacat caataataat acctgcctcc caagatggct gctggctacca
4510      4520      4530      4540      4550      4560

ataatataaa aatatcaaaa ctgctctcca aatgataaaq cctcaaaaaa accggtctct
4570      4580      4590      4600      4610      4620

cttaqctctca attctctcca tgcctctcca aggaqcaaat aacaaaatag tcttaattca
4630      4640      4650      4660      4670      4680

catgctctcag caagttagaa gtctcaaaac aaaagtgcac acctctctca cccctgaatc
4690      4700      4710      4720      4730      4740

gttgacatttt ttgcagaacc atcaggaggg atggaacaca taaggtaatg gagagctaca
4750      4760      4770      4780      4790      4800

actaacgtgg cctgttagat tagtcagatt catttatcca cctctctata gagacagggc
4810      4820      4830      4840      4850      4860

ccaacattta ctaactagga agtcattcca ggtagaagaa tcagctatcc aacagaaaaa
4870      4880      4890      4900      4910      4920

aagaaatttt aaqcttgtaa gaaaaaag aattgaagaa ttttacctcc tggcccatgc
4930      4940      4950      4960      4970      4980

tagccaaaaa gcttctatgt gcttagagaa agatggtaag aaaaagaggg accctgtaac
4990      5000      5010      5020      5030      5040

caaaagagca aatgccagat ttaggagcta aactgctagt ccaaaqcat tatactacca
5050      5060      5070      5080      5090      5100

agtccttcag gctgctataa cctcttaaaa tatgttgatt ttatgcattt aaaaattatgt
5110      5120      5130      5140      5150      5160

ttaacactgt ggccttgcctt acagttaggg ttggggaggg gaagagaaac agaaaaaat
5170      5180      5190      5200      5210      5220

acttatcagg tactatgctt attaccagc cgaacaaatt atctatcac caaacccctg
5230      5240      5250      5260      5270      5280

tgacacacaa ttacttata taacaaacca tggaccccca aacctaaat aaaagtcttt
5290      5300      5310      5320      5330      5340

aaaaattatg ttaatatag taagtcctat agcctgagct ggttaagatt tcttatcttg
5350      5360      5370      5380      5390      5400

taagagttaac tataaattat attctggcct tgcattctag acaactaaaa catagtttta
5410      5420      5430      5440      5450      5460

```

Figur 10 (Fortsetzung)

fragment3.FMOx

```

gaaattcatt cattctgaaa actaagcttc ctcttggaag gggctccaat taccctaaqt
5470      5480      5490      5500      5510      5520

ttctggaggg agaaaggggg aggaaaaaca ggtctcattg cggctcatgt tctgctacct
5530      5540      5550      5560      5570      5580

tgttaaggtaa aagaagaggt tgcaggatta gataaacaga aaatgatgtg gaagtataga
5590      5600      5610      5620      5630      5640

gacaagtttc aggatctaca aggtttcttt gtgtcttgaga tacttgcaag aaattccgga
5650      5660      5670      5680      5690      5700

atctcaaggg aaactcaaat caaaatgaaa tatattgtcc tgaataatat tatctccaga
5710      5720      5730      5740      5750      5760

atcttgagca ctaaaatgca atatcaaggt tgtctacact tcttgctgac acagctgagt
5770      5780      5790      5800      5810      5820

aaagaaaacc aaacatggca ataaaacttc ccaccactgc aagctctgac tctccatgta
5830      5840      5850      5860      5870      5880

agacaagagc ttaaaattat gataatagtg cactcataac aacagtgtct gcatgtacca
5890      5900      5910      5920      5930      5940

ggaactgttt taagtgtttt aaggataatt gatcatctaa tttctacaa accttatgag
5950      5960      5970      5980      5990      6000

gaagattcca tcactatccc cattctacac acaaaagaa aaatacagaa aagtaaacac
6010      6020      6030      6040      6050      6060

tagtaagaga tggagctagg ctatgaacct gggccacctg ctccagaggt tggcgtctct
6070      6080      6090      6100      6110      6120

aaccacctta gtacgtctat aaattagttt tagtctcat taggaaagga atcgcctcga
6130      6140      6150      6160      6170      6180

gagaaagagc tcagtggcac tcatgtctgat gtcttaagtc ttgactccat tccaatgcta
6190      6200      6210      6220      6230      6240

tgggtctgtg caggtatttc ttggaaaatga gctatttaca gcaaggggtg ttgcccctca
6250      6260      6270      6280      6290      6300

ttgtctgagt tccctgagaa aagagcctgt gtctcaatgat gaggctcccat cctgcacctc
6310      6320      6330      6340      6350      6360

gtgtggcact ctgtccatca agcccagtg gaaagggttc acggaaaacct ctgctgtgtt
6370      6380      6390      6400      6410      6420

tgaggaatgg accatgtctt aggcctaccga ctctgtcat tctgcaacag gctatgatta
6430      6440      6450      6460      6470      6480

ttcttacctc ttctctgat agaccatcat gaaaagcaga aacaatgaggt ttaccttgtt
6490      6500      6510      6520      6530      6540

taaaagcatc tctccccctc taatggagaa gccaaacctg gctgtgatct gctcggctca
6550      6560      6570      6580      6590      6600

gtccccctga gctgcccatt ccacagcaga cctgcaagcc tggctgggctg ctaaaagcat
6610      6620      6630      6640      6650      6660

tgcaagtagg tgggcccatt tgcctctcat tcatcttctc aatgaacatt tactgaacac
6670      6680      6690      6700      6710      6720

ctgcttatat caaagcactg tgcagggat acaatgagaa caagacaaac atgtctcttg
6730      6740      6750      6760      6770      6780

```

Figur 10 (Fortsetzung)

fragment3.FMOx

```

acctctcaag gccataaatg ggcctgctggg gatgccataa taagggaagt tctgggggggt
6790 6800 6810 6820 6830 6840

tctagtgaag ggaattggac tgttcgacag agcaaacagt acacagggaag tcatataaggc
6850 6860 6870 6880 6890 6900

gagggaagac atgaatatgtg taaggaccca gaaacatctt ggtgggaagg aatataaagc
6910 6920 6930 6940 6950 6960

agaggcaggg agtggcaaga aatataaggt tataagccac gctaaaagac tcaaacctctc
6970 6980 6990 7000 7010 7020

catagggatt aaggactctc caagatttta agcaagaaaa aaatagcaga ggaataactgc
7030 7040 7050 7060 7070 7080

aatgtcaggg taccattaca agattggaag ggcctctggg aggtctcggg gctgcgcaga
7090 7100 7110 7120 7130 7140

aacctcactg gctctcaact cctgcagaat aacaaaagca ggcacactcg actctcactga
7150 7160 7170 7180 7190 7200

caactctctt ctctctctcc tctactctag acctcatggt cctcaggggc tacaagctacg
7210 7220 7230 7240 7250 7260

cttatgtgag gaaatcaaga atatgaggat tacaaggaag aaqgcgaatg cccaatatata
7270 7280 7290 7300 7310 7320

tcaactttact ccagtcacac tgaatttat cactattatt gaaaagctgt cctcttatcca
7330 7340 7350 7360 7370 7380

ggctactctc aaaaatttga ccaatatagg tataacttac ctaacataac taactccataa
7390 7400 7410 7420 7430 7440

aaacttacac tatctggaat taacaaacca tacaactcac ggaatatatg tactatatatt
7450 7460 7470 7480 7490 7500

gctcaaaact ctgtagatca ataaattctt atctcaaaata caccatgaaa gactatcatt
7510 7520 7530 7540 7550 7560

taaatcaaac ccattcatgaa atcttctgta aaggctgtcc ctgcaaaata cctctactgc
7570 7580 7590 7600 7610 7620

ctttctctt cgaaggcac aacaaatgca agagcctggg gtattcatgag aagactggat
7630 7640 7650 7660 7670 7680

atagctcata aacctaaaga atttcatga agcaaatggt atcattctatt tacttcagcaa
7690 7700 7710 7720 7730 7740

atacttactg aacacctact atgtgtcagg ccttaacctg gcactcagga cacaacacaa
7750 7760 7770 7780 7790 7800

aacgaagcag aacaaaattc tggcccttta ctctctagca ggtgtgtccag ccaactacaa
7810 7820 7830 7840 7850 7860

tcatagggtg ctaccaggtt gacataagac actaacgatg actgggaagt atctcagcac
7870 7880 7890 7900 7910 7920

tgcgaatttt agagtcaact tcttccactg ttacaaaggc aaataagcta ccatacactag
7930 7940 7950 7960 7970 7980

ttaaaagaa gctgattgat gtagtgaaat tcaaaaaag ctaaaacttg tctgctgccc
7990 8000 8010 8020 8030 8040

cttaaaacac cttgcatagt tgcagaagat gcttaaaatc ctatgcttcc cccatttacc
8050 8060 8070 8080 8090 8100

```

Figur 10 (Fortsetzung)

fragment3.FMOx

```

tcatttaaaa 8110  cggcagaaac 8120  cttaaaggga 8130  accttttcac 8140  cagactctct 8150  cttcagagaa 8160

gtttttaggaa 8170  aaggatcacg 8180  aaaaaaaagg 8190  aagaaatcat 8200  taagctatta 8210  tatgcacgaa 8220

gtgtactgag 8230  cacatatgtt 8240  gaggattagg 8250  tccccctata 8260  tgttaaccga 8270  ataagagacc 8280

gagtgatttg 8290  aagctacaaa 8300  tgtctctgct 8310  gtcactatct 8320  cactacaggc 8330  cagctttgcc 8340

atttcccaaa 8350  ggttcattaa 8360  cttttcagat 8370  cttctgttct 8380  atgaactcgt 8390  atttctgcta 8400

agatatcaaa 8410  gacatctcca 8420  gctctctctt 8430  atacaaaagt 8440  ttccagggaat 8450  aagctctata 8460

aaaaccaaat 8470  gatttccatc 8480  atatgtcatt 8490  atacaacctt 8500  gatctgtgct 8510  tttcaatatt 8520

tttctcttca 8530  tttcttttct 8540  agacttcagt 8550  accctgccaa 8560  ccacgaatga 8570  aatgatggat 8580

gacactgacg 8590  agaaaatggg 8600  gaabaaaact 8610  aagtcgttaa 8620  cagctcaact 8630  tacttgccta 8640

tagagcaagt 8650  tccctaaaat 8660  tgcctctatg 8670  tgcagaaaaa 8680  cactcaatag 8690  ctttaatact 8700

gtcattagtc 8710  aagatttata 8720  tttctctgaa 8730  accctgcaata 8740  atcaaaaaat 8750  gtcttagata 8760

taaacagctc 8770  tcacacttct 8780  cttgtgtaac 8790  tcaagaaatg 8800  aggtcttctc 8810  tcaaggatca 8820

ttttgcccct 8830  caggtgacat 8840  atggcaaaa 8850  ctggagacac 8860  tttctggcta 8870  tctgagtgga 8880

gagggcattc 8890  tatcagcttc 8900  ttatgagtag 8910  aqaacagggg 8920  ttctgcccac 8930  catocaccaa 8940

tgcagagcac 8950  agttcaccaa 8960  aacaattatc 8970  tggctcaaaa 8980  tgcacatagt 8990  gctgaggtca 9000

agaaacaaat 9010  ctataaatga 9020  ctacagttag 9030  cttctgaaat 9040  acacaggtct 9050  gaatcatatg 9060

ggctccactt 9070  tacatggatn 9080  ttttcaattt 9090  acataaantc 9100  agatcgggca 9110  tgggtggcca 9120

cgctctgaat 9130  cccaagcact 9140  tctgaggtcg 9150  agacgggctg 9160  anaaactcag 9170  gctgaggtct 9180

cgaagaccagt 9190  ctggccaaca 9200  tggtaaaacc 9210  ctgtctctac 9220  taabaaatca 9230  aaaaaaatca 9240

gtcgagtgct 9250  gtggctgtga 9260  cctgttaatt 9270  cagctactct 9280  ggaaggtcag 9290  gcaaggggaat 9300

tgcttgaatc 9310  agggaggtcg 9320  aggttgcagt 9330  gaqccaaagt 9340  cgcgcacact 9350  cactctagcc 9360

taggtgacag 9370  agtgagactc 9380  catctcacaa 9390  aaaaaaaaaa 9400  aaaaa

```

Figur 10 (Fortsetzung)

fragment4.FMOx

```

aaaaaaaaa aaaaaaaaaa ccaaaaggc cttttattaa caaggagcac aatcgaagcac
10 20 30 40 50 60

caagattagc caggaaanaa taagcttaact acctgtttgt gcaaatgcag tcagatctat
70 80 90 100 110 120

gatcaggatg gccccatccc atgaagctac cccctcaaac cttagaaggga aagatgaat
130 140 150 160 170 180

atcagcttcc tatcttttgg ttatacaaga cctttttctt ggaatcagctt cgcacaagctt
190 200 210 220 230 240

ttgtccctga agtcagaaag tccttgcctaa taagagactg cctttttaaag tttctttcgt
250 260 270 280 290 300

atagacaaatg cccctgacca cccagaacct catgagtcca acatggaagg cabcgaagca
310 320 330 340 350 360

gtctaaatttc ccccaaacac aacattctaa ttcaagccttt atatcaggga gctcaaaaga
370 380 390 400 410 420

cctttlaagg tcatacacata ccatactcta tggaaaaagat agcgaatcct gctgaagata
430 440 450 460 470 480

acccaacaga gagaacatca tgaaggtctg gaaggattat accattgaaag atgcccctaat
490 500 510 520 530 540

tgtttataga aagcccatga aagccctcaa tcccaaaaca acatatctct cccggaagaa
550 560 570 580 590 600

actatgtcca gatgttatat atgacttccag aggaatttaca acagaccagt cacagaatat
610 620 630 640 650 660

atgaaaaaga ttatggatat ggcaaaataa aaggttgaag gtcgaagggtt tcaaatatat
670 680 690 700 710 720

gatcattggg aatttcacaa gctaatagac accactaata gacacttcta accccacact
730 740 750 760 770 780

agaggaacta aagatgact tgaatgggat ggttccctcc aagcagctgc tagatcagaa
790 800 810 820 830 840

cgaagacata gaaaaagcca tgcagaaat aaattgacat taqatcactt ggcagacag
850 860 870 880 890 900

ttccagttat ttaagacttc ttttgccttc ttttatataa catggaacct tctatgacac
910 920 930 940 950 960

aggtcactga accaaagcaa atgataagag aaggaatcct accatataga aaactttctag
970 980 990 1000 1010 1020

agaaataaaa aagcaaatgc agacagaatt tacaacttat tcccataatt acaccaatgg
1030 1040 1050 1060 1070 1080

gcctgctctt cctgccccta attctacctt cttcatctct tccgctttct ccaagcctga
1090 1100 1110 1120 1130 1140

aacagcaca acaacctctt ctgtttcttc tctactctct tagcctactc aacataaaga
1150 1160 1170 1180 1190 1200

tgataaggat gaagacattt atgataaacc acctccactt aatgaatagt aaacatactt
1210 1220 1230 1240 1250 1260

tttcttcttc acaattcttc taataacatt ttctttcttc caatattctt tatcttgaaga
1270 1280 1290 1300 1310 1320

atagtattta atacgtatga catataaaat atgtgtcaat caactgtctt cattacttgt
1330 1340 1350 1360 1370 1380

aaagcttcca gtcacaaggt ttttaagagt taagtaattt gggagccaaa agctatcact
1390 1400 1410 1420 1430 1440

ggatttttga ctgcaagagg gctcaatgcc cctaaacctt cagtctctcc aaggtcaact
1450 1460 1470 1480 1490 1500

```

Figur 10 (Fortsetzung)

fragment4.FMOx

```

gatataggaa gtttcttttc tttttcaagc attttaacatt gcatctgatat gccaacctaa
1510      1520      1530      1540      1550      1560

aggaaaacac tgaaggcaat ttaatatcaa aagagaattg atttgggcca agtttgaqqa
1570      1580      1590      1600      1610      1620

ctgcaaccca ggaqcacaga gtcaaatlgc cctgaatatg cactccqctg gcaqcaqcta
1630      1640      1650      1660      1670      1680

caagtaggtt ttttaaggga aatacaaaag agtcaacttc caagttgttt accaagaact
1690      1700      1710      1720      1730      1740

tacattaaaa ttatataaag tattgatitg ctatatactg tctctcgtat cacaattctt
1750      1760      1770      1780      1790      1800

acgaacatga agatgatqag tgagacagct agtcaggant aaaaatgcct ttttaacaat
1810      1820      1830      1840      1850      1860

gccgccaggc ttggtagagg gcagcatqac aagtcctata cactcggctc tctcagcttg
1870      1880      1890      1900      1910      1920

ataaattttg catacctcac atagtcgaaa ctactctgag ctattcttct cctctcacat
1930      1940      1950      1960      1970      1980

tgaatgccac aatgtatcca cccattcagg gccatagaqa gaaaagaaat ggaacctcca
1990      2000      2010      2020      2030      2040

gattcaacaa aacctctctc gcacaacttc agccaqtiga cgaacaactt gcaqagcttg
2050      2060      2070      2080      2090      2100

gcacttttat gtgctaacaa ttcacgcagc ttgatacctt tctctctaga gcccaqtaga
2110      2120      2130      2140      2150      2160

aatcaaaatg aggaataaga gaggctaaaa tgtctactct attctctaaa tgataagctg
2170      2180      2190      2200      2210      2220

ctctctcagag tttcaaaaag caaattcacac catattccaa ctaaaagaa ctagagggcg
2230      2240      2250      2260      2270      2280

gaaaaggggt gatctctctt ctctctgtca taasaaggtaa tggccaacac ccttatata
2290      2300      2310      2320      2330      2340

aaaqaacaggt taacaagaga aaacgtqaca gatttatctc gtgcacatgt gtgcataaga
2350      2360      2370      2380      2390      2400

gcccttacaaa acatgaactc aaaggagggc cagatcattc atgcttaaat attctctcca
2410      2420      2430      2440      2450      2460

ctggggttag gggagatcga agtctaaaag caaatqattt ttcagaggaa attcaataag
2470      2480      2490      2500      2510      2520

ccaaagaaca cagattagac caagtttctc tgggcttttg gggaggtcca attcaccaac
2530      2540      2550      2560      2570      2580

agattctact tgcctactgc ccagaaaagc tgaatgctct gaaacagcag gcttttccaa
2590      2600      2610      2620      2630      2640

tagagagaggt ttaataaaca cacagctgtc agaggtcatt gaaccagagt gactccatct
2650      2660      2670      2680      2690      2700

tgaatagggg ctgggtaaaa tgagcttgag acccactagq ctgcattccc aggaaggttag
2710      2720      2730      2740      2750      2760

gcattctttg tcacaggatg agaaaaggag ccagcacaaq attcagggtca caaagacctg
2770      2780      2790      2800      2810      2820

gttgataaaa caggattctg taacgaagct gggcaaaacc caccaaaacc aagatgactg
2830      2840      2850      2860      2870      2880

aaaaagtga cctctgttgt cctcactact cactatactg tgattataat gaattagcat
2890      2900      2910      2920      2930      2940

gctagaagac actccaccac gcactgtgat agtttacaaa tggcatggca atatcaggaa
2950      2960      2970      2980      2990      3000

```

Figur 10 (Fortsetzung)

fragment4.FMOX

```

gttacccttat acagtctaaa aaggggagga accctcagtt ctgggaacct cccatctctt
3010      3020      3030      3040      3050      3060

tccctgaaaaa cttatgaata atccacccct tgtttaacat gtaatcaaga agtaactata
3070      3080      3090      3100      3110      3120

agtatacttca gttgagcagc ccatgccact gctctgccca tgaagtagcc attctctctat
3130      3140      3150      3160      3170      3180

tcccttacttt tcttaataaa ctctctttca ctttatggac tggccctgaa tctcttctctg
3190      3200      3210      3220      3230      3240

tgagaggtccc aagaaccttc tcttggggtc tggccagcca aacggaaagg caggagttca
3250      3260      3270      3280      3290      3300

tactacttca aatcagcttc catgaaaatt cagaggtcag attctctcaa ggaatgtctg
3310      3320      3330      3340      3350      3360

gtagtcagggt gctagggaat ggggaaatgct gattggcttg gtcagggtat aaaccatagg
3370      3380      3390      3400      3410      3420

gaqtcaaaagc ttgtctctctg gctctctctg gaggagacca catgacaaag tgaacctcgt
3430      3440      3450      3460      3470      3480

taccagctctg ggtagtccca gccggcccat cagaaatgca ggtctgaaaa atatctctgag
3490      3500      3510      3520      3530      3540

caccaatggt aggtcttata atggtgatgt tatccatagg agcaattggg gactctctgac
3550      3560      3570      3580      3590      3600

tgcatgacct ctgagcccca attctctatc ttgtggctaa ttgtctagtt ctacaataagc
3610      3620      3630      3640      3650      3660

agctctgacct ccaagcaagg aggggggttt ttttgggaaa gggctgtctc cactctctctt
3670      3680      3690      3700      3710      3720

tcabaagtcaa acctgaacct aaatgtcttc catagttagc ttggccctatg cccaggaatg
3730      3740      3750      3760      3770      3780

aatcaatggca gcttggagat tagaaagaaag atggagcaat tacatctttt tcccaacctt
3790      3800      3810      3820      3830      3840

ttttcactgt cacaatcttt ttaaaaggtga ttccagaggt aacatcacag gacatgggag
3850      3860      3870      3880      3890      3900

actaaaggga ggaagatag tcaaacaaaag gctgtctctg tctgcagagc aaacctcaca
3910      3920      3930      3940      3950      3960

gaaagcaact ctcaagatca gtagccttat atgaagttt cctctgtcaga catctcagag
3970      3980      3990      4000      4010      4020

tgctctgacct tcagtctctc tctctctgca gttaatcttt cctagagctg gcaaggagag
4030      4040      4050      4060      4070      4080

cttccgagaa agctctagtt ccatctctctg ttactctctt ttatctctct ccaagatcaa
4090      4100      4110      4120      4130      4140

aaatctctct cacaataagg agctttctca ggtgtttctt gctctgaggt cccctgaaat
4150      4160      4170      4180      4190      4200

gccatctcaa aatctgtcaa cgaagcttat attctgagt aaaaatcttt tctgtctctt
4210      4220      4230      4240      4250      4260

tagtatgaaa caatttata tatctagatta caggagtact aaaaaccttc atgactcttc
4270      4280      4290      4300      4310      4320

ttttaaacaa accaatctga aagctctaaca ttggggcaga ttcttaagca tgcctctata
4330      4340      4350      4360      4370      4380

agaaataatta tgtgttaatg agtaaaacta gttaatagtt ccccttaaac caggaggtca
4390      4400      4410      4420      4430      4440

gttctactcca ggcacatgg tcaaaaggca aagctcaaca ttacacctaa tcaaaataga
4450      4460      4470      4480      4490      4500

```

Figur 10 (Fortsetzung)

fragment4.FMOx

```

gattaggaag gaggagaaaa gcaqctcact tagctaaaaga aaaaaacaata aatccaatctt
4510      4520      4530      4540      4550      4560

tgctggaaaaag gaaggacataa atggaggtgc tatctaaaaat gttattttttc tgaagaagaaa
4570      4580      4590      4600      4610      4620

aataagaaat taatgtctctt atttgcaact gtaacacctta ttccagtatg ttctctctctt
4630      4640      4650      4660      4670      4680

ctttcatgtt tggccagagc cagactttgc agacagatta caccacacat gctggatgagc
4690      4700      4710      4720      4730      4740

tggtgctcttt cataggggcc aagcctaaca taccatggct cttctctgaca gatcccgcc
4750      4760      4770      4780      4790      4800

tggtccctgga ggtgtacttt ggcctctgca gcccatacca gtctctgactg atgggaccag
4810      4820      4830      4840      4850      4860

ggaagtggga tggggccaga aatgccatcc tgaccagtg gaaccggaca gctgaagccaa
4870      4880      4890      4900      4910      4920

ccaggaacaag agtctgcaat gaaqctcagc gaccctatcc ctcttacaat tctgctaaaa
4930      4940      4950      4960      4970      4980

tgctctctatt cccattactc ctctctgctg ctacacttac attctattaa tgaagaaqcc
4990      5000      5010      5020      5030      5040

tttgaggtct caaatttcaq catagaagtg taatcacaca atacaacaca caccacacat
5050      5060      5070      5080      5090      5100

acacacacac aatcacacaa tagttctctt ctctctctct gaagatctga aaatcagttct
5110      5120      5130      5140      5150      5160

tggtccattt gaattaaagt ataatgtaaaa tggaaaaaac tcaqccctct cctctctgct
5170      5180      5190      5200      5210      5220

gggaatctgt tctctaaaag gcttttcaca tgcctgaatg gcaaatctgg ggaatgcttaa
5230      5240      5250      5260      5270      5280

gataagacag gaagtctgaat aagcatgagc acagatctct aggtctgaaca aagctcaaca
5290      5300      5310      5320      5330      5340

aaatctaaaag gcatctctatt tctctcatta tagtatatta accaatgtat tctctcatatt
5350      5360      5370      5380      5390      5400

aactgaagct attgacatta aatcaacata gagagataag ctctatccaa tacaacacac
5410      5420      5430      5440      5450      5460

aagataaaat gaacacattg ctctgaagat acatactgct aaagctctcc caagaaagaa
5470      5480      5490      5500      5510      5520

catatctact gaatagatct aaatctatta aagtacttga attctgactt taaaaactct
5530      5540      5550      5560      5570      5580

tccacaaaaga acaggtccaaq aaccaggtct tcactggcta actctgtcaa acattctgaa
5590      5600      5610      5620      5630      5640

aagcaatata ccaactatat gcaaaaatttt ccagaagatt aaagaggaca gaataatctt
5650      5660      5670      5680      5690      5700

cagctcatca tagcctctgac acctaaacaa gacaaaacaca tcttaaaaaa ataaaaatca
5710      5720      5730      5740      5750      5760

gatcaatctc ctctcatgaa atatatgcaa aaattcttaa caaatgttaa tctaatcaaa
5770      5780      5790      5800      5810      5820

cagttctata aatgaatagc ataaccaagt aagaattatt ctggaaaaagc aatgtctggt
5830      5840      5850      5860      5870      5880

taatagtcaa tctaatctac cacatttcta aactaaaaat gaaaaacctt aggaatctct
5890      5900      5910      5920      5930      5940

caatagatgc ataaaaagca tctgacaaaa gccaaatctc atctctgaaq aaaaactctc
5950      5960      5970      5980      5990      6000

```

Figur 10 (Fortsetzung)

fragment4.FMOx

```

acaaagtgat  agaaggaaac  tccctcaaca  tgaaaaaggg  catccatgaa  aaacctacag
6010          6020          6030          6040          6050          6060

craatatcat  actgaatggg  ggaaaactaa  acgctgtatt  tctaagagca  ggaacaatat
6070          6080          6090          6100          6110          6120

aaagggccctg  gttctcacc  ctcttagtca  acatccctact  ggggttctca  gccagtgcac
6130          6140          6150          6160          6170          6180

taaggaaaaa  gaaagaggaa  taaaagatat  caaaagctga  atgggagag  tagaaccttc
6190          6200          6210          6220          6230          6240

tttattctta  gacaacataa  ttgtctatcc  agaaattatt  ctgaaatcta  cataaaaatt
6250          6260          6270          6280          6290          6300

acagaaacaa  taattatatt  tctatatact  aacagttaac  agtagaaaat  tagaaaattg
6310          6320          6330          6340          6350          6360

taaaactatta  ttataacat  ccaaaaatat  gaaatatcta  ggcacaccca  gcataagaaa
6370          6380          6390          6400          6410          6420

ggtaaaaacc  atacactgaa  agctaataaa  catagctgag  agcaattaaa  ggctcttaata
6430          6440          6450          6460          6470          6480

aatggagaga  tacactatat  cctgggttga  accaccgata  ttgtggctgac  gtcaattctc
6490          6500          6510          6520          6530          6540

ctcaagctga  tccataattt  caatgcaata  ccaatcaacc  cccataactg  cctcttctata
6550          6560          6570          6580          6590          6600

gaaattgaaa  acctgattct  aaatgtataa  ggtattctaa  ggacctagaa  ctgtctaaaa
6610          6620          6630          6640          6650          6660

ataactctga  aaagggcggg  cacaaaagct  cagccagta  atcccagtat  ttcgggaagc
6670          6680          6690          6700          6710          6720

tgaggcaggc  ggatcacctg  aggtcaggg  ttcgagacca  gcccgccaa  catggagaaa
6730          6740          6750          6760          6770          6780

ccccatctct  actaaaaata  caaaattagc  cagacgtggt  ggcgcattgc  cgcactccca
6790          6800          6810          6820          6830          6840

gctactcggg  aggcctgagc  aggagaaatc  ctggggcggg  aggttcgcat  gagccgagat
6850          6860          6870          6880          6890          6900

tgtgccaatt  cactccagtc  tgggcaacaa  gagccaaact  ccatcttcaaa  agaaaaaaca
6910          6920          6930          6940          6950          6960

aatgtggagc  attaacacta  cctgacttct  gatctcagaa  tttcttattt  tacgaagcca
6970          6980          6990          7000          7010          7020

cagtaaatcaa  gtcagtatgt  tatgggtgta  agataaacaa  tagctcaata  aaaaaaatg
7030          7040          7050          7060          7070          7080

gaatgtctgg  aaatagaacc  acacaatatg  gacaaaggtg  aaaaattcag  aaagacagga
7090          7100          7110          7120          7130          7140

gggtctcttc  aacaaatgat  gtgggaacca  ttggatatca  tgcaattatg  aaaaaaaaaa
7150          7160          7170          7180          7190          7200

ccctcagtca  atactttgta  ctatatacaa  aaagtaactg  aaagaggatt  atagaaacta
7210          7220          7230          7240          7250          7260

aaccctaaaa  ctcttagcag  aaaaatgaaa  agaaaatctt  tgggttaggc  aaaaatctct
7270          7280          7290          7300          7310          7320

tagatacaat  actaaatgca  caatattcat  ttttaaaatt  gtgtaaaact  aacttcacca
7330          7340          7350          7360          7370          7380

aaattagaa  -cagttctagc  atattctcac  tcacagggtg  gaattgaaca  atgagacac
7390          7400          7410          7420          7430          7440

atggacacag  gaaggggaat  atcacactct  ggggactgtt  gtggggcagg  ggtcaggggg
7450          7460          7470          7480          7490          7500

```

Figur 10 (Fortsetzung)

fragment4.FMOx

```

agggaatagca ttgggagata tacctaattgc taaatgacga gctagtggcg cagcgcacca
7510      7520      7530      7540      7550      7560

gcattgacaca tgtatacata tgcactaac ctgcataatg tgcacatqta ccttaaaact
7570      7580      7590      7600      7610      7620

taaaqtataa taaaaaaaaa gaacagtctt aatatctctt taggaaagaa cacagcaagt
7630      7640      7650      7660      7670      7680

acattgatac ttatgacatc cacattatct gcatctaata aaagcaggat gaattctctg
7690      7700      7710      7720      7730      7740

actcaatttg tctaactgga gagatggata agtcatagta gaaaaagctc agactctgaa
7750      7760      7770      7780      7790      7800

agaaaaatgt ataccaaact atctcaattt gtttttagaa tatgtataat ctatccctagt
7810      7820      7830      7840      7850      7860

aatcaaaatt ggtccaaacc agatgtgtct ccaaagtatt ctctgtcaca tgcgtatcgc
7870      7880      7890      7900      7910      7920

cacacacatg ctagtgtctt gctgtgctta gtatgatgct agattctgta acagaaagag
7930      7940      7950      7960      7970      7980

ctctgaagaa ctacaagctg atcttccaaa tatccctatgc acatattctt gaqtcctctg
7990      8000      8010      8020      8030      8040

ttcaatcttg ggactaccaa tgaagactaa tctggaattt tggagagaga cactctggaa
8050      8060      8070      8080      8090      8100

gaacaagaaa aataaatatt tgaatggggg tctctttctt ggaacatgct tcagggctcg
8110      8120      8130      8140      8150      8160

agaattctat tccctcctca gacctagtac taagaggatg tctctctcaa caaagactgt
8170      8180      8190      8200      8210      8220

agtgaagctt ggctaaatgg actgctgagc ccttcagact tagtttatct gaqccaacca
8230      8240      8250      8260      8270      8280

gaaacttttt tgaatttcag acttcttgat acttatctca atcatatgga taattatcaat
8290      8300      8310      8320      8330      8340

ctgcacctaaa ttaactttga tggaaatgtg cctataacct ctgtgtatct ggtcctctgt
8350      8360      8370      8380      8390      8400

agttaagtga cataagtgtg gtcccttccca tcatctttac caacctatga aaataaagctg
8410      8420      8430      8440      8450      8460

agaaacaaga gccgttaagg agtgacaaaa ggcgagggag catgctaact caaagctaac
8470      8480      8490      8500      8510      8520

tcatgcacct cattctactg attgggtatg ctgctcatct gctgaattcta tgtttctgctg
8530      8540      8550      8560      8570      8580

tatatacaat ctgttaattga atctagtgtg aggactaacat cagacaaatt catttaataa
8590      8600      8610      8620      8630      8640

ctaactaaat aaaacctttt taccagttag tctccaaaga caatcagctt ttcagctcaga
8650      8660      8670      8680      8690      8700

ttaatagcaa atctcacagt taagaaacta ctatgttttg catcatcaga cacagaagaa
8710      8720      8730      8740      8750      8760

accatatttt taatgtttta ctttgctctt aaaatctctg cataaattag catattttta
8770      8780      8790      8800      8810      8820

aaaaaggggt aagagctagta gtttatgctt ggaatccag catttttagga ggtccaggtca
8830      8840      8850      8860      8870      8880

caaagattgc ttaagcacag gagtcttgaga ccagcctaag caacatagca aaacctctgc
8890      8900      8910      8920      8930      8940

ctacaaaaaa actcaaaatta aaaaattcagc caggtgctat gactcagatg tgcgtccctt
8950      8960      8970      8980      8990      9000

```

Figur 10 (Fortsetzung)

fragment4.FMOx

```

ccaaatctca tcttgaatg tcatccccaq tcttggaaqt ggggcccctgc gggaaqtgat
9010      9020      9030      9040      9050      9060

ctctctcataa atcgcttggc gccctcccca gggtaatgag cgaqtctctca ccttattagt
9070      9080      9090      9100      9110      9120

ccacgagagc tattatagt ttttaaaaga gactggcacc tccctctctc tctctctgctt
9130      9140      9150      9160      9170      9180

caattctctg gctccccctc acaccatgtg acatgcctgc tcccccttca cctctctgcca
9190      9200      9210      9220      9230      9240

tgattgcagc catctctgag cctcaccaga aacagatgtc ggcaccatgc tctctctgacc
9250      9260      9270      9280      9290      9300

gtctgcagaa tgatgaacca aaataaacct ctttctctta taaattaccc agtctcaggt
9310      9320      9330      9340      9350      9360

atttctttat agcaacacaa aatgctgaac tggcaaaaag gctctgctgc tctccactct
9370      9380      9390      9400      9410      9420

tagaaaagatg ccaacataac aagagcgaga tctgacagag aaagagtgag tcttactatc
9430      9440      9450      9460      9470      9480

tgtcttagca aggaaaaagag tgggcagaa tcttctccaa aattctcact cttcaattctg
9490      9500      9510      9520      9530      9540

tgggaggaac acagggcttt ttttctaaaga gacaggggtt tggaaatcag gaggagaaaa
9550      9560      9570      9580      9590      9600

gggcagctac acagatcaaa aggcagggcc tcaagacatgg caccctgctc tcttatatcc
9610      9620      9630      9640      9650      9660

agtctcttta aggatacaaa ccacaactct gtttatatc tatgtctgag attataatc
9670      9680      9690      9700      9710      9720

attgataaatt aacaactgta tatctggatg cagctctcata atatggcttt ttagtaaaaa
9730      9740      9750      9760      9770      9780

gtactctgaaq gtaaaatgaa taattagatt aaaaaatgaa gccacaagga aatgataagct
9790      9800      9810      9820      9830      9840

gaaatttaag ccacaaggaa atgatagctg aaattctctac gcgtatcttt aaaaattaca
9850      9860      9870      9880      9890      9900

cttctacattg aactgcagtg atctaggtgc ctccaactgc cctgtctctta gatttaataa
9910      9920      9930      9940      9950      9960

ggctgtagata gcttccataga ttaccttttc ttataataaa agaagctata ccagagcttt
9970      9980      9990      10000      10010      10020

tatgatacaca tttgttaatt tctctctctt gaaataagac aatgtaatct tcaagttatct
10030      10040      10050      10060      10070      10080

ggtttactaa tatatcacag attcatcacc accccaccca actaatcttc aatcagcttt
10090      10100      10110      10120      10130      10140

cgcaqctaaq aactgactca tatctctatc ctgcctctct aatgtattta gaaaatctct
10150      10160      10170      10180      10190      10200

aagctccatt aggccttggc caatatgaga catccaatc cagatactct tgggactaga
10210      10220      10230      10240      10250      10260

ctgaaaaaat aagtgaatga agcagataga ttgcatacta atcattctct tggcacatta
10270      10280      10290      10300      10310      10320

aacaaagaga aatcatctct tacttccgca aaaatatctg caggcccaag acaaccagac
10330      10340      10350      10360      10370      10380

tttctaaact ttttagagaa gccttctgatt gatattctca ctgtctattt tctggatttt
10390      10400      10410      10420      10430      10440

taatgtttag caacaactct taaaaaaaga tttgtaggct ctgagatggc tggagaaaaa
10450      10460      10470      10480      10490      10500

```

Figur 10 (Fortsetzung)

fragment4.FMOx

```

ccagtaaggc cagatttcag ccgaagaacc tccacttttc ctcaccttcc ccggaaacaa
10510      10520      10530      10540      10550      10560

tatgtattgc catcttccag ccaccattct cagggttcag agggagttta aaqctctctt
10570      10580      10590      10600      10610      10620

aatttaaccc ttggttgata cttctgtctt ttttacaata tccagcctcc tctttaaacac
10630      10640      10650      10660      10670      10680

cctcttggac acaaaattca ttcattaccc tctggagcag ccttcagata actgactgcc
10690      10700      10710      10720      10730      10740

tctggcattt acccagtcaca gccaccattc attcacagtq gcgaacacca gccctgtgag
10750      10760      10770      10780      10790      10800

atagaaagag gtccaaatgg gggagtcaca gctacctgct caaaaacctca aagcaaaaca
10810      10820      10830      10840      10850      10860

ctgaactgat tccaaacagg agtcttcata acctactaga atattcaaaa aggaataatt
10870      10880      10890      10900      10910      10920

atctctagga atctgttata tggatatttt tgcattaaag cacaagaatg gatgaacaag
10930      10940      10950      10960      10970      10980

gaaaatcatt gcagctctct ttataatcat gaaaacctgg aaacaattca aatatctata
10990      11000      11010      11020      11030      11040

atagtataaa ataacataca gtaaatataa ggagatcaac gtatatatcac cgacatcgaa
11050      11060      11070      11080      11090      11100

cctctttcaa aacatattgt tcaatgaaaa aagcaagcaa caaagtaaac aatattcttc
11110      11120      11130      11140      11150      11160

cattttatgta aagctctagta tctgtgtata taaatgttat ttttacacag aaggaaatgt
11170      11180      11190      11200      11210      11220

ctgaaagcca attgtcatca gtagtcttct ctgaaqatta gacctgggctt ggaatcgqga
11230      11240      11250      11260      11270      11280

ggaaaggagta ggaaccgcac tttgttttct acatacttct gcattgtctg agtcttttca
11290      11300      11310      11320      11330      11340

ctgaagacat tttcatatcat gacttgtttt atatgtaaga aaataatttt ttaaataggt
11350      11360      11370      11380      11390      11400

accatttagt ctgaaagca cctacaagat gcctgacttg tgaacctctt gaaagacaaga
11410      11420      11430      11440      11450      11460

gaaaaatgaa agattctctg tatgaatttt agtctcaact gcaaaatatt tttctgtctt
11470      11480      11490      11500      11510      11520

ctcaatgaca ctactctggt cttgtgtctca tgttaccact cctctgtctc agatgactgt
11530      11540      11550      11560      11570      11580

gtttgtgcat tatataacaa tatctaattgt gctattgcca gagagggctg tgaactaatga
11590      11600      11610      11620      11630      11640

ggatataact aattagaatg cactttacca gaatacacag tcttgataaa gccaacaaaa
11650      11660      11670      11680      11690      11700

ggttgagcgc aggtctgtga cttctcttca ccttctctga aaacaacatg aatctgtcatc
11710      11720      11730      11740      11750      11760

ttccagtcac cattctcaaa gtccaagggt agttcaaaag tctcagccgc tctgccctgt
11770      11780      11790      11800      11810      11820

acatgagaaa gggagaagata atggaatcgc aaaagtcccc aggtaatgca tctaattttt
11830      11840      11850      11860      11870      11880

tcataatgca tcaccagat caatgtgag atctggaaag agagaccat aggtctgtgat
11890      11900      11910      11920      11930      11940

aatgtctctgc cactctctca tctatctcca actctgtctgc aagctctggcc atagcacgcc
11950      11960      11970      11980      11990      12000

```

Figur 10 (Fortsetzung)

fragment4.FMOx

```

ctgctcaaaa tctttcaaaq gctttctcacc acctttctgga taatgccccaa gctcaagagc
12010 12020 12030 12040 12050 12060

aaatgaggcc ctctaccacc tggctcttact cttttctcatt tctacctctt ccttgctccc
12070 12080 12090 12100 12110 12120

tcttaatact ctggtagat tggactgggtg atatttccca aacctatacc ataagtatcc
12130 12140 12150 12160 12170 12180

tcacctcttt gctccaattc ctgctgttcc cctggctaca gataacctcc atcaccocac
12190 12200 12210 12220 12230 12240

acacatctct accacatag ccttgaggca cctctgctct tggctattca tctttatctt
12250 12260 12270 12280 12290 12300

ttctgcacag tggcttttcc tggggaccat tgtcttcatt cctctctgct catacctacc
12310 12320 12330 12340 12350 12360

cttacatata catgttgaaa tgattactac agtcaaggca attaatatat ccaaccctcc
12370 12380 12390 12400 12410 12420

acctctccct aattggtgtg tgtgtgtatg gtaagagcac caaaaattca cctctctagc
12430 12440 12450 12460 12470 12480

aaatttctag tatacaatac aatgatattc gcaagaggca ggcattgctc taggcagaca
12490 12500 12510 12520 12530 12540

ggggcaggct cctggctgaaa cctcaccctc aagccaaaga cagctttaaag cctgaaagcc
12550 12560 12570 12580 12590 12600

aagctacaag tcaaatccac agactggatt gagaacctct cctcccatct ggtgcacttt
12610 12620 12630 12640 12650 12660

cctctgaatg atccctaccc ttcacctatt tcatatatat ctacctctcc caaatggtt
12670 12680 12690 12700 12710 12720

tcttacactg ccatgctcac tgagtgtgc ccttgtttta acctttctct cgtactcaca
12730 12740 12750 12760 12770 12780

aaccaatcac cactccccc tcttgagccc ataaaagccc cggacctagc cacacctgaag
12790 12800 12810 12820 12830 12840

gggagaccac ccaacttcac gctgtggatc acctccatgg cctctctctg ctgagagctg
12850 12860 12870 12880 12890 12900

ttctgtcact taataaagct cttctctgccc ctctccaccc tccaattgtc agcttaacct
12910 12920 12930 12940 12950 12960

cacttctctt ggattcagga caagaacaca agaattgctg aacataggtc tgagctgtaa
12970 12980 12990 13000 13010 13020

cacaggctgg ctggggcact cctgggccaag tcatggggtg agctagtgtg caaatgggca
13030 13040 13050 13060 13070 13080

gagtaacctc tgcagcaggc ctggggctga gcaaggccca gtttggggca tggccagcca
13090 13100 13110 13120 13130 13140

gacacctcca gctggcaaaa gtgacagaaa aatcctgtat cagcaacctt attaacctca
13150 13160 13170 13180 13190 13200

gtccacatgc tgcatatcag acctctagat ttattctact gacaaaactg caacctctgt
13210 13220 13230 13240 13250 13260

tcttttttat ctacatctcc tgacctcccc ctacctctgg taacctacct tctactctgt
13270 13280 13290 13300 13310 13320

ttatgtgtat tcagcatctt ttaagatgct gcatataaga aagatgtgga atactttttt
13330 13340 13350 13360 13370 13380

tttctctgtg ctattctcac tttagctaat gctctctagg atccatcatg tgcataatgc
13390 13400 13410 13420 13430 13440

aggatcctct tcttttctaa ggctgaataa tctctgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg
13450 13460 13470 13480 13490 13500

tgtgtgtgtg tgtgtgtg
13510

```

Figur 10 (Fortsetzung)