



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 103 04 660 A1** 2004.08.26

(12)

## Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **103 04 660.7**

(22) Anmeldetag: **05.02.2003**

(43) Offenlegungstag: **26.08.2004**

(51) Int Cl.7: **C12Q 1/68**

(71) Anmelder:  
**Grünenthal GmbH, 52078 Aachen, DE**

(74) Vertreter:  
**Patentanwälte Bosch, Graf v. Stosch, Jehle, 80639 München**

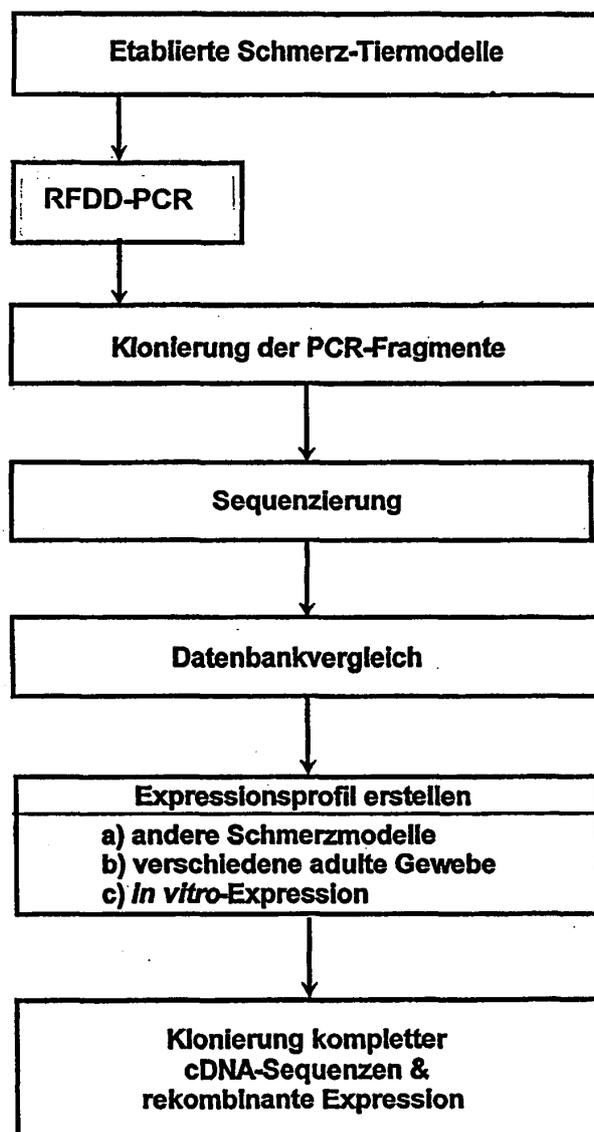
(72) Erfinder:  
**Weihe, Eberhard, Prof. Dr., 35037 Marburg, DE;  
Bieller, Annette, Dr., 35091 Cölbe, DE; Schäfer,  
Martin K.-H. Dr., 35041 Marburg, DE**

Prüfungsantrag gemäß § 44 PatG ist gestellt.

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

(54) Bezeichnung: **Identifizierung schmerzregulierter Gene im DRG nach CFA-Arthritis**

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Auffindung schmerzrelevanter bzw. schmerzregulierender Substanzen, zugehörige Polynukleotide, Peptide, Proteine, Vektoren und Zellen, dadurch identifizierte Verbindungen, entsprechende Arzneimittel und Diagnostika sowie deren Verwendung in der Schmerztherapie.



**Beschreibung**

[0001] Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Auffindung schmerzrelevanter Substanzen, zugehörige Polynukleotide, Peptide, Proteine, Vektoren und Zellen, dadurch identifizierte Verbindungen, entsprechende Arzneimittel und Diagnostika sowie deren Verwendung in der Schmerztherapie.

[0002] Zur Therapie von Schmerzen stehen unterschiedliche Arzneimittel zur Verfügung wie z.B. Acetylsalicylsäure, Paracetamol, Dipyron, Tramadol, Morphin und Fentanyl; aber auch Substanzen wie Amitriptylin und Ketamin kommen zur Behandlung von Schmerzpatienten zum Einsatz. Trotz zunehmend verfeinerter Therapieschemata kann jedoch insbesondere bei chronischen Schmerzzuständen oft keine dauerhafte Verbesserung für die Patienten erzielt werden. Hierfür ist unter anderem auch die Tatsache verantwortlich, daß es beim chronischen Schmerz zu dauerhaften Veränderungen beteiligter Nervenzellen kommt.

[0003] Die Schmerzforschung der letzten Jahre erbrachte die grundlegende Erkenntnis, daß der Entwicklung gerade chronischer Schmerzzustände plastische Veränderungen des Nervensystems, insbesondere in den nozizeptiven Neuronen der Hinterwurzelganglien und der Neurone im Bereich der Dorsalhörner des Rückenmarks, zugrunde liegen (als Überblick siehe: Coderre et al. 1993; Zimmermann & Herdegen, 1996). Die neuronale Plastizität geht einher mit Veränderungen in der Expression bestimmter Gene und führt zur langanhaltenden Veränderung des Phänotyps der betroffenen Neuronen. Das Konzept der neuronalen Plastizität wurde bisher vor allem auf Entwicklungs-, Lern- und Regenerationsprozesse angewandt, doch die neueren Befunde aus der Schmerzforschung zeigen, daß dieses Konzept auch bei pathophysiologischen Vorgängen greift (Tölle, 1997).

[0004] Die Chronifizierung des Schmerzes ist tierexperimentell auf phänomenologischer Ebene bereits relativ gut charakterisiert. Die Induktion chronischer Schmerzzustände führt zu folgenden Veränderungen:

- Erhöhte Empfindlichkeit und verringerte Reizschwelle peripherer Nozizeptoren
- Aktivierung sogenannter stiller Nozizeptoren
- Reorganisation rezeptiver Felder
- Erregbarkeitszunahme im Rückenmark.

[0005] Diese plastischen Veränderungen sind sowohl für die in den Ganglien vorkommenden primären Affenzen, als auch für die im Rückenmark lokalisierten nachgeschalteten Neurone beschrieben worden und werden auch supraspinal z. B. im Thalamus vermutet. In Analogie zu den für Lern- und Gedächtnisprozesse beschriebenen Mechanismen ist anzunehmen, daß in den beteiligten Zellen ein spezifisches Genprogramm abläuft, das die koordinierte Regulation relevanter Gene beinhaltet, deren Expression dann maßgeblich zur pathophysiologischen Ausprägung chronischer Schmerzen beiträgt.

[0006] Ausgangspunkt der Erfindung war daher die Identifizierung derartiger schmerzregulierter Gene, die in ihrer Expression unter Schmerzbedingungen verändert und deshalb wahrscheinlich an der Entstehung und Verarbeitung von insbesondere chronischen Schmerzen beteiligt sind, über ihre Regulationszusammenhänge.

[0007] Für eine Reihe bekannter Gene wurde bereits eine Regulation in verschiedenen Schmerzmodellen nachgewiesen (s. Tabelle 1), so zum Beispiel für Neurotransmitter (Substanz P, CGRP), Rezeptoren (Substanz P-Rezeptor,  $\mu$ ,  $\kappa$ ,  $\delta$ -Opiatrezeptoren, NMDA-Rezeptor) und Transkriptionsfaktoren (cJun, Jung, cFos oder Krox24). Die Tatsache, daß die genannten Rezeptoren bereits als molekulare Targets für die Entwicklung neuer Analgetika verwendet werden (Dickenson, 1995), gibt einen deutlichen Hinweis darauf, daß auch die Identifizierung neuer schmerzregulierter Gene für die Entwicklung von Analgetika, insbesondere für entsprechende Screeningverfahren, von großem Interesse ist. Die zentrale Idee ist hierbei, die Entstehung oder Persistenz von Schmerzen, insbesondere chronischer Art, zu unterbrechen, indem solche Proteine in ihrer Funktion beeinflusst werden, die in Schmerz-Zuständen verstärkt oder vermindert gebildet werden.

[0008] In WO-A-02/12338 sind ein Screeningverfahren zur Auffindung schmerzrelevanter bzw. schmerzregulierender Substanzen, entsprechende Polynukleotide, Peptide, Proteine, Vektoren und Zellen, durch das Screeningverfahren identifizierte Verbindungen, zugehörige Arzneimittel und Diagnostika sowie deren Verwendung in der Schmerztherapie offenbart. Das Screeningverfahren gemäß WO-A-02/12338 beruht insbesondere auf der schmerzregulierten Expression der Gene für JNK3, PIM-2, LR-11, TFIIF $\beta$ , GGT- $\beta$ , GATA3, CLC-7, Katalase, Tetraspanin (TM4SF/TSPAN-6TTM4-D), Caseinkinase 1a, MAP3K7/TAK-1 (TGF- $\beta$  activated kinase), BAB14112 bzw. Spermidin-Synthase im dorsalen Teil des Rückenmarks der Ratte in den Segmenten L3-L6 nach Schmerzauslösung durch Injektion von Formalin in die Rattenpfote (sog. Formalinmodell).

Tabelle 1: Regulation bekannter Gene/Genprodukte in Schmerz-Tiermodellen

Gen(produkt)	Reg	Gewebe/Zelle	Modell	Literatur
<b>(a) Neurotransmitter</b>				
CGRP	↑	RM-Dorsalhorn	UV-Bestrahlung der Haut	Gillardon F et al. (1992) Ann NY Acad Sci 657: 493-96
Preprotachykinin & CGRP-mRNA	↑	DRG	Monoarthritis	Donaldson LF et al. (1992) Mol Brain Res 16: 143-49
Preprotachykinin -mRNA	↑	RM-Dorsalhorn	Formalin	Noguchi & Ruda (1992) J Neurosci 12:2563-72
Prodynorphin mRNA	↑	Rückenmark	Exp Arthritis	Höllt et al (1987) Neurosci Lett 96:247-52
Dynorphin Prot.	↑	Rückenmark	Formalin	Ruda et al. (1988) PNAS 85: 622-26
Substanz P	↑	Nozizeptoren	Exp. Arthritis	Levine JD et al. (1984) Science 226:547-49
<b>(b) Neurotrophine</b>				
BDNF mRNA & Immunreaktivität	↑	DRG: trkA+ Zellen	i. th. NGF Inj.	Michael GC et al. (1997) J Neurosci 17: 8476-90
<b>(c) Rezeptoren</b>				
μ, κ, δ-Bindung	↓ ↑	RM-Dorsalhorn	Monoarthritis	Besse D et al. (1992) Eur J Pharmacol 223:123-31
μ-Opiatrezeptor-Immunreaktivität	↑	DRG	Carageenan ind. Entzündung	Ji R-R et al. (1995) J Neurosci 15: 8156-66
κ & δ-Opiatrez.-mRNA	↓	DRG	Carageenan ind. Entzündung	Ji R-R et al. (1995) J Neurosci 15: 8156-66
κ & μ-Opiatrezeptor-mRNA	↑	RM-Dorsalhorn	Monoarthritis	Maekawa K et al. (1995) Pain 64:365-71
CCK <sub>8</sub> -Rez. mRNA	↑	DRG	Axotomie	Zhang X et al. (1993) Neuroscience 57: 227-233
NMDA-R1-mRNA	↓	RM-Dorsalhorn Laminae I & II	CFA-induzierte Entzündung	Kus L et al. (1995) Neuroscience 68: 159-65
<b>(d) Enzyme</b>				
NADPH-Diaphorase Aktivität	↑	RM-Dorsalhorn	Ischiaticus- Transektion	Fiallos-Estrada et al. ('93) Neurosci Lett 150: 169-73
NADPH-Diaphorase	↑	Rückenmark	Formalin	Solodkin et al. 1992 Neurosci 51: 495-99
NO-Synthetase mRNA	↑	DRG	Axotomie	Verge VMK et al. (1992) PNAS 89: 11617-62
NO-Synthetase Protein	↑	RM-Dorsalhorn	Formalin	Herdegen et al. (1994) Mol Brain Res 22:245-58
NO-Synthetase-Immunreaktivität	↑	DRG	Ischiaticus- Transektion	Fiallos-Estrada et al. ('93) Neurosci Lett 150: 169-73
<b>(e) Signalkaskade</b>				
rap1A, rap1B, H-ras mRNA	↑	Rückenmark	Formalin	Urayama O et al. (1997) Mol Brain Res 45:331-34
PKC-Bindung	↑	RM-Dorsalhorn	CFA-induzierte Monoarthritis	Tölle TR et al (82) J Neurol 242(S2):135
<b>(f) Transkriptionsf.</b>				
cFOS	↑	Rückenmark	Noxische Stimulierung	Hunt SP et al. (1987) Nature 328: 632-34
cJun, JunB, cFOS Krox24	↑	RM-Dorsalhorn	Formalin	Herdegen T et al. (1994) Mol Brain Res 22: 245-48

RM, Rückenmark; DRG, Dorsal Root Ganglia; CFA, Complete Freund Adjuvans; NGF, Nerve Growth Factor.

[0009] Daraus folgend war primäre Aufgabe der Erfindung, ein alternatives Screeningverfahren zur Identifizierung schmerzrelevanter, insbesondere schmerzregulierender Substanzen zu entwickeln. Die Erfindung betrifft daher ein Verfahren zur Auffindung schmerzregulierender Substanzen mit folgenden Verfahrensschritten:

(a) Inkubation einer zu testenden Substanz unter geeigneten Bedingungen mit einer Zelle und/oder einer

Präparation aus einer solchen Zelle, die mindestens ein Peptid oder Protein synthetisiert hat, das ausgewählt ist aus folgender Gruppe:

- LuzP, PEP-19, Phosphatidylinositol Synthase; Valosin Containing Protein, Interleukin-6 Rezeptoruntereinheit-beta, Aspartat-Aminotransferase, Neuronal Immediate Early Gene, Heat Shock Protein 27, HSC70, Calmodulin, Syntaxin Binding Protein 1, Spliceosomales Protein SAP155, Neurodap 1, Bamacan, Leukotrien A4 Hydrolase, Mss4/Phosphatidylinositol-4-phosphat 5 Kinase, Chondromodulin-1, 26S Proteasom UE p112, Proteasom UE Z, Ingensin, 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Co-A Synthase, Phosphoglyceratkinase, RNA Polymerase II TF SIII p18 UE, Protein Phosphatase EF hands-1, RAB21, TNF-Receptor-Associated-Factor 6-Binding Protein, Ortholog des Drosophila-Gens "Spaghetti", Protein mit 4 Transmembrandomänen Member 3, Vacuolar Protein Sorting Protein, HSKM-B, Calnexin-t, Sorting Nexin 3, Glia Derived Nexin Precursor, Microtubuli-assoziiertes Protein 4, CDC10, 26S Proteasom UE p44.5, Transkriptions Ko-Aktivator CRSP150, JERKY, Protein mit der Zugriffsnummer XM\_209528, TF SOX-10, SOUL Protein, rRNA Intron-Encoded Homing Endonuclease (insbesondere das Orthologe des entsprechenden Gens von *Oryza sativa*; vgl. cDNA-Sequenz gemäß **Fig. 60a**) und Aminosäuresequenz gemäß **Fig. 60b**), Epithelialer Zellwachstumshemmer, Glutathiontransferase A4 und/oder CGI-69 und/oder
  - einem Peptid oder Protein, für das oder für einen Teil dessen ein Polynukleotid gemäß einer der **Fig. 19a**), **19c**), **19e**), **20a**), **20c**), **20e**), **21a**), **21c**), **21e**), **22a**), **22c**), **22e**), **23a**), **23c**), **23e**), **24a**), **24c**), **24e**), **25**), **26a**), **26c**), **26e**), **27a**), **28a**), **28c**), **29a**), **29c**), **29e**), **30a**), **31a**), **32a**), **32c**), **32e**), **33a**), **34a**), **34c**), **34e**), **35a**), **35c**), **35e**), **36a**), **36c**), **37a**), **37c**), **37e**), **38a**), **39a**), **39c**), **40a**), **40c**), **40e**), **41a**), **41c**), **42a**), **43a**), **44a**), **45a**), **46a**), **46c**), **46e**), **47a**), **47c**), **47e**), **48a**), **48c**), **48e**), **49a**), **49c**), **50a**), **50c**), **51b**), **51d**), **52a**), **53a**), **53c**), **54a**), **54c**), **54e**), **55a**), **55c**), **56a**), **57a**), **58a**), **58c**), **58e**), **59a**), **62** oder **63a**) oder ein dazu zu mindestens 90 % ähnliches Polynukleotid kodiert, und/oder
  - einem Peptid oder Protein mit einer Aminosäuresequenz gemäß einer der **Fig. 19b**), **19d**), **19f**), **20b**), **20d**), **20f**), **21b**), **21d**), **21f**), **22b**), **22d**), **22f**), **23b**), **23d**), **23f**), **24b**), **24d**), **24f**), **26b**), **26d**), **26f**), **27b**), **28b**), **28d**), **29b**), **29d**), **29f**), **30b**), **31b**), **32b**), **32d**), **32f**), **33b**), **34b**), **34d**), **34f**), **35b**), **35d**), **35f**), **36b**), **36d**), **37b**), **37d**), **37f**), **38b**), **39b**), **39d**), **40b**), **40d**), **40f**), **41b**), **41d**), **42b**), **43b**), **44b**), **45b**), **46b**), **46d**), **46f**), **47b**), **47d**), **47f**), **48b**), **48d**), **48f**), **49b**), **49d**), **50b**), **50d**), **51a**), **51c**), **51e**), **52b**), **53b**), **53d**), **54b**), **54d**), **54f**), **55b**), **55d**), **56b**), **57b**), **58b**), **58d**), **58f**), **59b**), **61** oder **63b**) oder ein dazu zu mindestens 90 % ähnliches Peptid oder Protein und/oder
  - einem Protein, das durch eine Nukleinsäure kodiert wird, die unter Standardbedingungen an ein Polynukleotid gemäß einer der **Fig. 19a**), **19c**), **19e**), **20a**), **20c**), **20e**), **21a**), **21c**), **21e**), **22a**), **22c**), **22e**), **23a**), **23c**), **23e**), **24a**), **24c**), **24e**), **25**), **26a**), **26c**), **26e**), **27a**), **28a**), **28c**), **29a**), **29c**), **29e**), **30a**), **31a**), **32a**), **32c**), **32e**), **33a**), **34a**), **34c**), **34e**), **35a**), **35c**), **35e**), **36a**), **36c**), **37a**), **37c**), **37e**), **38a**), **39a**), **39c**), **40a**), **40c**), **40e**), **41a**), **41c**), **42a**), **43a**), **44a**), **45a**), **46a**), **46c**), **46e**), **47a**), **47c**), **47e**), **48a**), **48c**), **48e**), **49a**), **49c**), **50a**), **50c**), **51b**), **51d**), **52a**), **53a**), **53c**), **54a**), **54c**), **54e**), **55a**), **55c**), **56a**), **57a**), **58a**), **58c**), **58e**), **59a**), **62** oder **63a**) oder deren Antisense-Polynukleotid bindet, und/oder
  - einem mindestens 10 Aminosäuren langen Teilprotein eines der vorgenannten Proteine und/oder Peptide, und/oder
  - einem Peptid oder Protein, für das ein Gen bestehend aus einem Polynukleotid kodiert, dessen Nukleotidsequenz ein Genfragment gemäß einer der in den **Fig. 1** bis **18** dargestellten Sequenzen umfaßt, oder für das ein zu einem solchen Gen mindestens 90 % ähnliches Polynukleotid kodiert,
  - einem mindestens 10 Aminosäuren langen Teilprotein eines der vorgenannten Proteine und/oder Peptide, und/oder
  - einem Peptid oder Protein, für das ein Gen bestehend aus einem Polynukleotid kodiert, dessen Nukleotidsequenz ein Genfragment gemäß einer der in den **Fig. 1-18** dargestellten Sequenzen umfaßt, oder für das ein zu einem solchen Gen mindestens 90 % ähnliches Polynukleotid kodiert,
- (b) Messung der Bindung der Testsubstanz an das/die von der Zelle synthetisierten Peptid(e) oder Proteine) oder Messung mindestens eines der durch die Bindung der Testsubstanz an das/die Peptid(e) oder Proteine) veränderten funktionellen Parameters.

[0010] Die erfindungsgemäß als schmerzrelevant erkannten Proteine bzw. Peptide sind vorzugsweise solche von Wirbeltieren, insbesondere Säugern, wie Mensch, Nagern (z.B. Maus, Ratte, Meerschweinchen, Kaninchen), Schwein, Rind, Ziege usw. Umfasst werden insbesondere auch alle funktionshomologen Fragmente, Derivate und Allele der entsprechenden Proteine bzw. Peptide sowie Polynukleotide, einschließlich aller Fragmente, Derivate und Allele sowie hiermit unter Standardbedingungen hybridierenden Nukleotidsequenzen, die für die genannten Proteine bzw. Peptide oder deren funktionshomologe Fragmente, Derivate oder Allele codieren.

[0011] Das Screeningverfahren der vorliegenden Erfindung basiert darauf, daß hier eine potentielle Schmerz-Wirksamkeit einer Substanz über ihre Wechselwirkung mit einer schmerzregulierten Peptid- oder Proteinstruktur aufgefunden werden kann.

- [0012] Dabei bezieht sich der Begriff „schmerzregulierend“ auf einen potentiellen regulierenden Einfluß auf das physiologische Schmerzgeschehen, insbesondere auf eine analgetische Wirkung.
- [0013] Der Begriff „Substanz“ umfaßt jede als Arzneimittel-Wirkstoff geeignete chemische Verbindung. Eine erfindungsgemäße chemische Verbindung ist bspw. eine organisch-chemische Verbindung, insbesondere eine niedermolekulare Spezies, z.B. mit einem Molekulargewicht von < 5000, insbesondere < 3000, vor allem < 1500 und ist typischerweise physiologisch gut verträglich. Ggf. wird sie Bestandteil einer Zusammensetzung mit mindestens einem weiteren Wirkstoff sowie vorzugsweise Hilfs- und/oder Zusatzstoffen sein und als Arzneimittel eingesetzt werden können. Besonders bevorzugt wird das organische Molekül dann sein, wenn die Bindungskonstante für die Bindung an ein erfindungsgemäßes Protein mindestens  $10^7 \text{ mol}^{-1}$  beträgt. Die erfindungsgemäße Verbindung wird vorzugsweise so beschaffen sein, daß sie die Zellmembran passieren kann, sei es durch Diffusion oder über (intra)membranöse Transportproteine. Weitere erfindungsgemäße Substanzen sind biologisch-chemische Verbindungen wie Nukleinsäuren, insbesondere DNA oder RNA und deren jeweilige Bausteine, Fette, und deren Bestandteile, Zucker, seien es Mono-, Oligo- oder Polysaccharide, Peptide, insbesondere Oligo- oder Polypeptide, oder Proteine wie Enzyme, Antikörper usw. Des weiteren kann eine „Substanz“ im Sinne der vorliegenden Erfindung selbstverständlich aus mehreren gleichen oder verschiedenen der vorgenannten Spezies zusammengesetzt sein oder ein Gemisch derselben darstellen.
- [0014] Die Inkubation unter geeigneten Bedingungen ist hier so zu verstehen, daß die zu untersuchende Substanz mit der Zelle oder der entsprechenden Präparation in einem wässrigen Medium eine definierte Zeit vor der Messung reagieren kann. Die „Präparation“ aus diesen Zellen umfaßt insbesondere Homogenate aus den Zellen, bspw. entsprechende Zellysate, z.B. das Cytosol, eine Membranfraktion der Zellen mit Membranfragmenten, eine Suspension isolierter Zellorganellen etc. Dabei kann das wässrige Medium temperiert werden, beispielsweise zwischen  $4^\circ\text{C}$  und  $40^\circ\text{C}$ , vorzugsweise bei Raumtemperatur oder bei  $37^\circ\text{C}$ . Die Inkubationszeit kann zwischen wenigen Sekunden und mehreren Stunden variiert werden, je nach der Wechselwirkung der Substanz mit dem Peptid oder Protein. Bevorzugt sind aber Zeiten zwischen 1 min und 60 min. Das wässrige Medium kann geeignete Salze und/oder Puffersysteme enthalten, so daß bei der Inkubation beispielsweise ein pH zwischen 6 und 8, vorzugsweise pH 7,0 – 7,5 im Medium herrscht. Dem Medium können weiter geeignete Substanzen, wie Coenzyme, Nährstoffe etc. beigefügt werden. Die geeigneten Bedingungen können vom Fachmann in Abhängigkeit von der zu untersuchenden Wechselwirkung der Substanz mit dem Peptid oder Protein aufgrund seiner Erfahrung, der Literatur oder weniger, einfacher Vorversuche leicht festgelegt werden, um im Verfahren einen möglichst deutlichen Meßwert zu erhalten.
- [0015] Eine Zelle, die ein bestimmtes Peptid oder Protein synthetisiert hat, ist ein Zelle, die dieses Peptid oder Protein bereits endogen exprimiert hat oder eine solche, die gentechnisch verändert wurde, so daß sie dieses Peptid oder Protein exprimiert und entsprechend vor Beginn des erfindungsgemäßen Verfahrens das Peptid oder Protein enthält. Die Zellen können Zellen aus evt. immortalisierten Zelllinien sein oder native aus Geweben stammende und aus diesen isolierte Zellen sein, wobei der Zellverband meist aufgelöst ist.
- [0016] Die hier aufgezählten Proteine und Peptid wurden im Rahmen dieser Erfindung als durch Schmerz reguliert identifiziert, in dem in einem Tier Schmerz ausgelöst wurde und nach angemessener Zeit das Expressionsmuster in bestimmten Geweben des Tieres mit denen eines Kontroll-Tieres ohne schmerzauslösende Maßnahmen verglichen. Die dabei gefundenen verändert exprimierten Peptide und Proteine umfassen auch bekannte Proteine, wie LuzP, PEP-19, Phosphatidylinositol Synthase; Valosin Containing Protein, Interleukin-6 Rezeptoruntereinheitbeta, Aspartat-Aminotransferase, Neuronal Immediate Early Gene, Heat Shock Protein 27, HSC70, Calmodulin, Syntaxin Binding Protein 1, Spliceosomales Protein SAP155, Neurodap 1, Bamacan, Leukotrien A4 Hydrolase, Mss4/Phosphatidylinositol-4-phosphat 5 Kinase, Chondromodulin-1, 26S Proteasom UE p112, Proteasom UE Z, Ingensin, 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Co-A Synthase, Phosphoglyceratkinase, RNA Polymerase II TF SIII p18 UE, Protein Phosphatase EF hands-1, RAB21, TNF-Receptor-Associated-Factor 6-Binding Protein, Ortholog des Drosophila-Gens „Spaghetti“, Protein mit 4 Transmembrandomänen Member 3, Vacuolar Protein Sorting Protein, HSKM-B, Calnexin-t, Sorting Nexin 3, Glia Derived Nexin Precursor, Microtubuli-assoziiertes Protein 4, CDC10, 26S Proteasom UE p44.5, Transkriptions Ko-Aktivator CRSP150, JERKY, Protein mit der Zugriffsnummer XM\_209528, TF SOX-10, SOUL Protein, rRNA Intron-Encoded Homing Endonuclease, Epithelialer Zellwachstumshemmer, Glutathiontransferase A4 und CGI-69. Aus welcher Spezies diese Proteine stammen, ist für die Funktion des Verfahrens unerheblich, es ist aber bevorzugt, die humane, Maus- oder Ratten-Variante zu verwenden. Die genannten Proteine sind in Hinblick auf die kodierende DNA- und die Aminosäure-Sequenz bekannt und auch in Ihrer generellen Funktion beschrieben. Sie wurden aber bisher im Stand der Technik nicht in einen Zusammenhang mit Schmerz und insbesondere der Schmerzregulation gebracht. Da hier die Identifizierung der Proteine über eine Veränderung der Expression in einem In-vivo-Schmerzmodell erfolgte, hat das daraus abgeleitete erfindungsgemäße Screening-Verfahren für zukünftige Arzneimittel unter Verwendung dieser Proteine den erheblichen Vorteil, nicht nur auf theoretischen Überlegungen aufzubauen, sondern vermutlich eine starke In-vivo-Relevanz zu besitzen. Da mit diesem Verfahren die Wechselwirkung von Substanzen mit im Schmerzbereich bisher nicht verwendeten Proteinen und Peptiden als Maßstab für das Auffinden schmerzregulierender Substanzen ermöglicht wird, sind mit diesem

Verfahren jetzt möglicherweise schmerzrelevante Substanzen aufzufinden, die bei den im Stand der Technik bisher bekannten Verfahren mit anderen Peptiden oder Proteinen nicht aufgefallen wären. Auch dies ist ein erheblicher Vorteil des neuen erfindungsgemäßen Verfahrens.

[0017] Ausgewählt werden können die verwendeten Proteine oder Peptide auch aus solchen, für die ein Polynukleotid gemäß einer der **Fig.** 19a), 19c), 19e), 20a), 20c), 20e), 21a), 21c), 21e), 22a), 22c), 22e), 23a), 23c), 23e), 24a), 24c), 24e), 25, 26a), 26c), 26e), 27a), 28a), 28c) 29a), 29c), 29e), 30a), 31a), 32a), 32c), 32e), 33a), 34a), 34c), 34e), 35a), 35c), 35e), 36a), 36c), 37a), 37c), 37e), 38a), 39a), 39c), 40a), 40c), 40e), 41a), 41c), 42a), 43a), 44a), 45a), 46a), 46c), 46e), 47a), 47c), 47e), 48a), 48c), 48e), 49a), 49c), 50a), 50c), 51b), 51d), 52a), 53a), 53c), 54a), 54c), 54e), 55a), 55c), 56a), 57a), 58a), 58c), 58e), 59a), 62 oder 63a) kodiert. Abgebildet sind die meisten der bekannten kodierenden cDNA-Sequenzen für Maus, Ratte und Mensch von LuzP, PEP-19, Phosphatidylinositol Synthase; Valosin Containing Protein, Interleukin-6 Rezeptoruntereinheit-beta, Aspartat Aminotransferase, Neuronal Immediate Early Gene, Heat Shock Protein 27, HSC70, Calmodulin, Syntaxin Binding Protein 1, Spliceosomales Protein SAP155, Neurodap 1, Bamacan, Leukotrien A4 Hydrolase, Mss4/Phosphatidylinositol-4-phosphat 5 Kinase, Chondromodulin-1, 26S Proteasom UE p112, Proteasom UE Z, Ingensin, 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Co-A Synthase, Phosphoglyceratkinase, RNA Polymerase II TF SIII p18 UE, Protein Phosphatase EF hands-1, RAB21, TNF-Receptor-Associated-Factor 6-Binding Protein, Ortholog des Drosophila-Gens "Spaghetti", Protein mit 4 Transmembrandomänen Member 3, Vacuolar Protein Sorting Protein, HSKM-B, Calnexin-t, Sorting Nexin 3, Glia Derived Nexin Precursor, Microtubuli-assoziiertes Protein 4, CDC10, 26S Proteasom UE p44.5, Transkriptions Ko-Aktivator CRSP150, JERKY, Protein mit der Zugriffsnummer XM\_209528, TF SOX-10, SOUL Protein, rRNA Intron-Encoded Homing Endonuclease, Epithelialer Zellwachstumsinhibitor, Glutathiontransferase A4 und CGI-69. Für das erfindungsgemäße Verfahren sind auch Peptide und Proteine verwendbar, für die lediglich ein Abschnitt (Teil) des Polynukleotids kodiert, wobei es sich dabei aber mindestens um ein Polypeptid ( $\geq 10$  Aminosäuren) oder ein Protein handeln muß. Schließlich sind für ein Screeningverfahren unter bestimmten Umständen auch nur Teilabschnitte eines der vorgenannten Proteine von mindestens 10 Aminosäuren notwendig.

[0018] vorgenannten Proteine von mindestens 10 Aminosäuren notwendig. Verwendbar sind auch Peptide und Proteine, für die eine DNA-Sequenz kodiert, die ein Fragment, ein Derivat oder eine Mutante der für die vorstehend genannten Genprodukte codierenden oder der in den vorstehend genannten Figuren gezeigten Sequenzen darstellt. Eine Mutante bzw. ein Allel oder auch ein Derivat einer erfindungsgemäßen Sequenz geht dabei insbesondere durch Deletion, Addition, Insertion und/oder Substitution eines oder mehrere Nukleotide der jeweiligen Wildtyp-Sequenz aus dieser hervor. Vorzugsweise sind derartige Fragmente, Derivate oder Mutanten einer der abgebildeten zu mindestens 90% ähnlich ist, da so geringe Abweichungen die Wechselwirkung mit Peptid und Protein und damit die Funktion des Verfahrens meist nicht beeinflussen. Dabei versteht man unter 90% Ähnlichkeit eine 90%-ige Übereinstimmung der Basenfolge im kodierenden Bereich des Polynukleotids.

[0019] Die Proteine können auch ausgewählt sein aus solchen mit einer Aminosäuresequenz gemäß einer der **Fig.** 19b), 19d), 19f), 20b), 20d), 20f), 21b), 21d), 21f), 22b), 22d), 22f), 23b), 23d), 23f), 24b), 24d), 24f), 26b), 26d), 26f), 27b), 28b), 28d) 29b), 29d), 29f), 30b), 31b), 32b), 32d), 32f), 33b), 34b), 34d), 34f), 35b), 35d), 35f), 36b), 36d), 37b), 37d), 37f), 38b), 39b), 39d), 40b), 40d), 40f), 41b), 41d), 42b), 43b), 44b), 45b), 46b), 46d), 46f), 47b), 47d), 47f), 48b), 48d), 48f), 49b), 49d), 50b), 50d), 51a), 51c), 51e), 52b), 53b), 53d), 54b), 54d), 54f), 55b), 55d), 56b), 57b), 58b), 58d), 58f), 59b), 61 oder 63b). Auch dies sind überwiegend aus dem Stand der Technik bekannte Sequenzen, die im Rahmen der Erfindung ermittelt wurden. Verwendbar sind hier auch Peptide und Proteine, deren Aminosäure-Sequenz ein Fragment, Derivat und/oder Mutante der vorstehend genannten Proteine bzw. einer der abgebildeten Sequenzen darstellt. Derartige gegenüber der Wildtyp-Sequenz veränderte Sequenzen gehen durch Addition, Deletion, Insertion und/oder Substitution ein oder mehrerer Aminosäurereste aus der Wildtyp-Sequenz hervor, wobei jedoch die Funktionalität des jeweiligen Wildtyps, insbesondere im vorliegenden Zusammenhang mit der Schmerzregulation, vorzugsweise im wesentlichen erhalten bleibt. Vorzugsweise ist die veränderte Sequenz der Wildtyp-Aminosäuresequenz zu mindestens 90% ähnlich ist, da auch geringe Abweichungen in der Aminosäureabfolge die Wechselwirkung der Substanz mit Peptid und Protein und damit die Funktion des Verfahrens meist nicht beeinflussen. Dabei versteht man unter 90% Ähnlichkeit eine 90%-ige Übereinstimmung in der Aminosäureabfolge.

[0020] Die Proteine können auch ausgewählt sein aus solchen, die durch eine Nukleinsäure kodiert werden, die unter Standardbedingungen an ein Polynukleotid gemäß einer der **Fig.** 19a), 19e), 20a), 20c), 20e), 21a), 21c), 21e), 22a), 22c), 22e), 23a), 23c), 23e), 24a), 24c), 24e), 25, 26a), 26c), 26e), 27a), 28a), 28c) 29a), 29c), 29e), 30a), 31a), 32a), 32c), 32e), 33a), 34a), 34c), 34e), 35a), 35c), 35e), 36a), 36c), 37a), 37c), 37e), 38a), 39a), 39c), 40a), 40c), 40e), 41a), 41c), 42a), 43a), 44a), 45a), 46a), 46c), 46e), 47a), 47c), 47e), 48a), 48c), 48e), 49a), 49c), 50a), 50c), 51b), 51d), 52a), 53a), 53c), 54a), 54c), 54e), 55a), 55c), 56a), 57a), 58a), 58c), 58e), 59a), 62 oder 63a) oder deren Antisense-Polynukleotid binden.

[0021] In Hinblick auf die Hybridisierungsbedingungen wird im einzelnen offenbart, dass homologe oder sequenzverwandte DNA-Sequenzen aus allen Säugerspezies, einschließlich Mensch, nach gängigen Verfahren

durch Homologie-Screening durch Hybridisierung mit einer Probe der erfindungsgemäßen Nukleinsäuresequenzen oder Teilen davon isoliert werden. Unter funktionellen Äquivalenten sind auch Homologe der nativen Sequenzen, bspw. der in vorstehenden Sequenzen, beispielsweise ihre Homologen aus anderen Mammalia, verkürzte Sequenzen, Einzelstrang-DNA oder RNA der codierenden und nicht-codierenden DNA-Sequenz zu verstehen.

[0022] Zur Hybridisierung können z.B. kurze Oligonukleotide der konservierten Bereiche, die auf dem Fachmann bekannte Weise ermittelt werden können, verwendet werden. In jedem Fall wird die Verwendung und Funktion von mindestens 15, vorzugsweise mindestens 20 AS langen Nukleotidabschnitten (auch als solche offenbart) der in erfindungsgemäßen Nukleotidsequenzen als Primer für PCR Reaktionen oder als Oligonukleotide auf DNA-Chips, insbesondere in Form von Mikroarrays offenbart. Es können aber auch längere Fragmente der erfindungsgemäßen Nukleinsäuren oder die vollständigen Sequenzen für die Hybridisierung verwendet werden. Je nach der verwendeten Nukleinsäure-Sequenz (Oligonukleotid, längeres Fragment oder vollständige Sequenz) bzw. je nachdem, welche Nukleinsäureart (DNA oder RNA) für die Hybridisierung verwendet werden, variieren diese Standardbedingungen. So liegen beispielsweise die Schmelztemperaturen für DNA:DNA-Hybride ca. 10 °C niedriger als die von DNA:RNA-Hybriden gleicher Länge. Unter Standardbedingungen sind beispielsweise, je nach Nukleinsäure, Temperaturen zwischen 42 und 58 °C in einer wässrigen Pufferlösung mit einer Konzentration zwischen 0,1 bis 5 × SSC (1 × SSC = 0,15 M NaCl, 15 mM Natriumcitrat, pH 7,2) oder zusätzlich in Gegenwart von 50% Formamid, wie beispielsweise 42 °C in 5 × SSC, 50% Formamid, zu verstehen. Vorteilhafterweise liegen die Hybridisierungsbedingungen für DNA:DNA-Hybride bei 0,1 × SSC und Temperaturen zwischen etwa 20 °C bis 45 °C, bevorzugt zwischen etwa 30 °C bis 45 °C. Für DNA:RNA-Hybride liegen die Hybridisierungsbedingungen vorteilhaft bei 0,1 × SSC und Temperaturen zwischen etwa 30 °C bis 55 °C, bevorzugt zwischen etwa 45 °C bis 55 °C. Diese angegebenen Temperaturen für die Hybridisierung sind beispielhaft kalkulierte Schmelztemperaturwerte für eine Nukleinsäure mit einer Länge von ca. 100 Nukleotiden und einem G + C-Gehalt von 50 % in Abwesenheit von Formamid. Die experimentellen Bedingungen für die DNA-Hybridisierung sind in einschlägigen Lehrbüchern der Genetik, wie beispielsweise bei Sambrook et al. ("Molecular Cloning", Cold Spring Harbor Laboratory, 1989), beschrieben und lassen sich nach dem Fachmann bekannten Formeln, beispielsweise abhängig von der Länge der Nukleinsäuren, der Art der Hybride oder dem G + C-Gehalt berechnen. Weitere Informationen zur Hybridisierung kann der Fachmann folgenden Lehrbüchern entnehmen: Ausubel et al. (eds), 1985, Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, New York; Hames and Higgins (eds), 1985, Nucleic Acids Hybridization: A Practical Approach, IRL Press at Oxford University Press, Oxford; Brown (ed), 1991, Essential Molecular Biology: A Practical Approach, IRL Press at Oxford University Press, Oxford.

[0023] Ein „Antisense-Polynukleotid“ bzw. eine „Antisense-Nukleinsäure“ gemäß der vorliegenden Erfindung ist ein aus mehreren natürlichen oder modifizierten Nukleinsäurebausteinen bestehendes Molekül, dessen Basenabfolge mindestens teil- bzw. bereichsweise komplementär zur Basenabfolge eines Teilbereiches einer in der Natur vorkommenden Spezies, bspw. der in der Natur vorkommenden mRNA, ist. Aufgrund der Komplementarität ist das erfindungsgemäße Antisense-Polynukleotid bzw. die erfindungsgemäße Antisense-Nukleinsäure unter Standardhybridisierungen, wie oben definiert, vorzugsweise unter stringenten Bedingungen gemäß nachstehender Definition, mit dem Zielmolekül befähigt. Erfindungsgemäß umfasst die Antisense-Nukleinsäure bzw. das Antisense-Polynukleotid DNA- oder RNA-Spezies, die unmodifizierte oder modifizierte Nukleotide enthalten oder auch daraus bestehen können. Insbesondere bei Antisense-RNA ist es außerdem bevorzugt, daß diese zur Stabilisierung gegenüber dem Abbau durch RNAsen mindestens ein Analoges natürlich vorkommender Nukleotide aufweist. Dies beruht auf der Tatsache, daß die in den Zellen vorkommenden RNA-abbauenden Enzyme als Substrat vorzugsweise natürlich vorkommende Nukleotide erkennen. Durch Einfügen von Nukleotidanaloga kann daher der RNA-Abbau erschwert werden, wobei die Auswirkung auf die Translationseffizienz bei Einfügen von diesen Analoga, insbesondere in den codierenden Bereich der mRNA, einen positiven oder negativen Effekt auf die Translationseffizienz haben kann.

[0024] Die Modifikation des Analoges gegenüber dem natürlich vorkommenden Nukleotid kann sowohl die Base als auch die Zucker- und/oder Phosphorsäure-Einheit des jeweiligen Nukleinsäurebausteins betreffen. In einer keineswegs abschließenden Aufzählung können als Beispiele erfindungsgemäß verwendbarer Nukleotidanaloga Phosphoramidate, Phosphorthioate, Peptidnukleotide (d.h. die Antisense-Nukleinsäure ist mindestens teilweise eine Peptidnukleinsäure (engl. „peptide nucleic acid“ PNA)), Methylphosphonate, 7-Deazaguanosin, 5-Methylcytosin und Inosin genannt werden.

[0025] Grundsätzlich kann es für das erfindungsgemäße Verfahren genügen, wenn ein mindestens 10 Aminosäuren langes Teilprotein eines der vorgenannten Proteine und/oder Peptide verwendet wird, da bereits 10 Aminosäuren, vorzugsweise 15, insbesondere 20 Aminosäuren völlig spezifisch sind oder sein können.

[0026] Die Peptide und Proteine können allerdings auch aus solchen Verbindungen ausgewählt werden, für das ein Gen, bestehend aus einem Polynukleotid, kodiert, dessen Nukleotidsequenz ein Genfragment gemäß einer der in den **Fig. 1-18** dargestellten Sequenzen, bzw. ein Derivat, ein Abschnitt, ein Allel oder eine Mutante davon, umfaßt. Im Rahmen dieser Erfindung wurden durch Schmerz regulierte Genfragmente identifiziert und

sequenziert, die im Stand der Technik noch keinem bekannten Peptid oder Protein zugeordnet sind. Eine Nachanalyse der Genfragmente hat allerdings in einigen Fällen noch einen Zusammenhang mit Protein Phosphatase EF-hands-1 (vgl. **Fig. 1** und 42), Jerky (vgl. **Fig. 2** und 56), „rRNA intron-encoded homing endonuclease“ (vgl. **Fig. 3** und 60), Epitheliales Zelwachstum Inhibitor (vgl. **Fig. 5** und 61) bzw. CGI-69 (vgl. **Fig. 6** und 63) erlaubt. Das jeweils ausreichend umfangreich sequenzierte Genfragment definiert eindeutig das zugehörige Gen, das Polynukleotid, von dessen Sequenz das Genfragment ein Teil ist. Dadurch, daß das entsprechende Genfragment als schmerzreguliert identifiziert wurde, ist auch eine klar physiologische Funktion des Gens umrissen. Zum vollständigen Gen, das das Fragment umfaßt, gelangt der Fachmann über bekannte Methoden. So kann ein Polynukleotid gemäß einer der **Fig. 1 – 18** als Sonde markiert, eine cDNA-Bank mit der Sonde hybridisiert und unter Standardbedingungen gewaschen werden und der cDNA-Klon, an den die Sonde gebunden hat, isoliert und gegebenenfalls sequenziert werden. Ebenso ist das Gen, bzw. Polynukleotid dadurch erhältlich, daß Abschnitte eines Polynukleotids gemäß einer der **Fig. 1 – 18** als Gen-spezifische Oligonukleotid-Primer ermittelt und synthetisiert werden, mit denen dann durch PCR, ausgehend von einzel- oder doppelsträngiger DNA, von cDNA-Bibliotheken oder genomischer DNA, als Template das verlängerte Polynukleotid generiert und gegebenenfalls sequenziert wird. Das Vorgehen wird anhand eines Beispiels nachstehend genauer erläutert. Auch für diese Gruppe der Peptide und Proteine gilt der Vorteil gegenüber den bekannten Verfahren, daß bei ihrer Verwendung im erfindungsgemäßen Verfahren ein in vivo-Bezug sichergestellt ist und das Verfahren erlaubt, potentiell schmerzregulierende Substanzen zu identifizieren, die in den im Stand der Technik bisher bekannten Screening-Methoden möglicherweise nicht aufgefallen wären.

[0027] Der Maßstab über den das Verfahren die Auffindung interessanter Substanzen erlaubt, ist entweder die Bindung an das Protein oder Peptid, die z.B. durch Verdrängung eines bekannten Liganden oder das Ausmaß gebundener Substanz nachgewiesen werden kann, oder die Veränderung eines funktionellen Parameters durch die Wechselwirkung der Substanz mit dem Peptid oder Protein. Diese Wechselwirkung kann insbesondere in einer Regulation, Hemmung und/oder Aktivierung von Rezeptoren, Ionenkanälen und/oder Enzymen liegen und veränderte funktionelle Parameter können beispielsweise die Genexpression, das Ionenmilieu, der pH oder das Membranpotential, bzw. die Veränderung der Enzymaktivität oder der Konzentration eines oder mehrerer sog. „2<sup>nd</sup> messenger“ sein.

[0028] Die Wechselwirkung einer Testsubstanz oder die Verdrängung einer mit dem jeweiligen schmerzregulierten Zielmolekül (Peptid oder Protein) wechselwirkenden Substanz durch eine Testsubstanz wird bevorzugt mit Hilfe geeigneter markierter Verbindungen (Testsubstanz oder zu verdrängende Substanz) bestimmt. Eine „Markierung“ ist jedes Atom oder Gruppe von Atomen, die durch geeignete Nachweis bzw. Messverfahren detektiert werden kann. Eine detektierbare Antikörpermarkierung kann auf verschiedene Weise erfolgen. Beispielsweise kann die Substanz an ein nachweisbares Substrat eines Enzyms gebunden werden, wobei das Enzym schließlich in einem Immunoassay (EIA) eingesetzt werden kann. Das Enzym kann dann mit dem entsprechenden Substrat reagieren, so daß eine chemische Verbindung entsteht, die auf eine dem Fachmann geläufige Art und Weise detektiert und ggf. quantifiziert werden kann, z. B. durch Spektrophotometrie, Fluorometrie oder andere optische Verfahren. Bei dem Enzym kann es sich um Malat-Dehydrogenase, Staphylokokken-Nuklease, delta-5-Steroid Isomerase, Hefealkohol-Dehydrogenase, alpha-Glycerophosphat-dehydrogenase, Triosephosphatisomerase, Meerrettich-Peroxidase, alkalische Phosphatase, Aspariginase, Glucoseoxidase, beta-Galactosidase, Ribonuklease, Urease, Katalase, Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase, Glucoamylase oder Acetylcholinesterase handeln. Die Detektion wird dann über ein chromogenes Substrat, das spezifisch für das für die Markierung eingesetzte Enzym ist, ermöglicht und kann schließlich z.B. über Sichtvergleich des durch die Enzymreaktion umgesetzten Substrats im Vergleich zu Kontrollstandards erfolgen.

[0029] Weiterhin kann die Detektion durch andere Assays sichergestellt werden, z.B. durch radioaktive Markierung der Substanz (bspw. durch einen Radioimmunoassay (RIA; Laboratory Techniques and Biochemistry in Molecular Biology, Work, T. et al. North Holland Publishing Company, New York (1978)). Das radioaktive Isotop kann dabei durch die Verwendung von Szintillationszählern oder durch Autoradiographie detektiert und quantifiziert werden.

[0030] Bevorzugt werden fluoreszierende Verbindungen zur Markierung eingesetzt, beispielsweise Verbindungen wie Fluoresceinisothiocyanat, Rhodamin, Phycoerythrin, Phycocyanin, Allophycocyanin, o-Phthalaldehyd und Fluorescamin sowie GFP (engt. „green fluorescent protein“) und dessen Derivate (vgl. auch Biolumineszenz weiter unten). Auch fluoreszenzemittierende Metalle, wie z. B. <sup>152</sup>E oder andere Metalle aus der Lanthanid-Gruppe, können eingesetzt werden. Diese Metalle werden an die Substanz über Chelatgruppen, wie z. B. Diethyltriaminpentaessigsäure (ETPA) oder EDTA angekoppelt. Weiterhin kann an die erfindungsgemäße Substanz über eine mit Hilfe von Chemilumineszenz wirkende Verbindung angekoppelt werden. Die Gegenwart der Chemilumineszenz-markierten Verbindung wird dann über die Lumineszenz, die im Verlauf einer chemischen Reaktion entsteht, detektiert. Beispiele für derartige Verbindungen sind Luminol, Isoluminol, Acridiniumester, Imidazol, Acridiniumsalz oder Oxalatester. Gleichermaßen können auch biolumineszente Verbindungen zum Einsatz kommen. Biolumineszenz ist eine Unterart der Chemilumineszenz, die bei biologischen Systemen vorgefunden wird, wobei ein katalytisches Protein die Effizienz der chemilumineszenten Reaktion ver-

stärkt. Die Detektion des biolumineszenten Proteins erfolgt wiederum über die Lumineszenz, wobei als biolumineszente Verbindung beispielsweise Luciferin, Luciferase oder Aequorin in Betracht kommen.

[0031] Zur Erläuterung der Erfindung werden im folgenden neben den im allgemeinen Text zu Begriffen gegebenen Erklärungen weitere Definitionen angegeben, um klarzustellen, wie bestimmte, insbesondere in den Ansprüchen verwendete Begriffe im Sinne dieser Erfindung zu verstehen und auszulegen sind.

- Substanz: Damit ist eine chemische Verbindung gemeint (vgl. auch die vorstehenden Erläuterungen hierzu). Hier handelt es sich im engeren Sinne um Verbindungen, die potentiell eine Wirkung im Körper entfalten können, niedermolekulare Wirkstoffe, Nukleinsäuren, Fette, Zucker, Peptide oder Proteine, insbesondere hier niedermolekulare Wirkstoffe.
- schmerzregulierend: Im Sinne der Erfindung heißt schmerzregulierend, daß die Substanz die Wahrnehmung von Schmerz direkt oder indirekt beeinflusst, insbesondere analgetisch wirkt.
- Inkubation: Unter Inkubation ist das Einbringen und Belassen eines biologischen Untersuchungsobjektes, beispielsweise einer Zelle oder eines Proteins, in einem temperierten Medium wie in einem Brutschrank oder auf einem Wasserbad zu verstehen. Dabei heißt hier unter geeigneten Bedingungen eine Inkubation unter physiologischen Bedingungen (z.B. 37°C, pH 7,2) oder bei den Bedingungen, bei denen eine optimale Messung im Verfahren möglich wird.
- Zelle: Die Zelle ist ein sich selbst regulierendes, offenes, mit seiner Umgebung durch permanenten Stoffaustausch in einem Fließgleichgewicht stehendes System mit eigenem Stoffwechsel, und Vermehrungsfähigkeit. Die Zelle kann separat kultiviert oder Teil eines Gewebes, insbesondere aus einem Organ, sein, und dort vereinzelt oder noch im Zellverband vorliegen.
- Präparation aus einer Zelle: Darunter versteht man Präparate, die mittels chemischer, biologischer, mechanischer oder physikalischer Methoden unter Änderung der Zellstruktur hergestellt werden, beispielsweise Zellysate, Membranfragmente, isolierte Zellkompartimente, isoliertes Cytosol, oder aus Gewebe gewonnenes Homogenat.
- Peptid: Verbindung aus über peptidische Bindungen zu Ketten verknüpften Aminosäuren. Ein Oligopeptid besteht aus zwischen 2 und 9 Aminosäuren, ein Polypeptid aus zwischen 10 und 100 Aminosäuren.
- Protein: Verbindung aus über peptidische Bindungen zu Ketten verknüpften mehr als 100 Aminosäuren u.U. mit einer definierten Raumstruktur.
- Polynukleotid bzw. Nukleinsäure: Das zugrundeliegende Nukleotid ist ein grundsätzlich aus Nukleobase, Pentose und Phosphorsäure bestehender Grundbaustein der Nukleinsäuren. Diese entspricht einem hochmolekularen Polynukleotid aus mehreren Nukleotiden, die über Phosphorsäure-Pentose-Veresterung miteinander verknüpft sind. Unter diesen Begriff fallen erfindungsgemäß aber auch modifizierte Polynukleotide, die zwar die Basenabfolge beibehalten, aber über ein modifiziertes Rückrat statt der Phosphorsäure-Pentose verfügen (vgl. hierzu auch die vorstehenden Ausführungen hinsichtlich Antisense-Polynukleotid bzw. Antisense-Nukleinsäure, die hinsichtlich der Analoga usw. entsprechend gelten).
- zu mindestens 90 (95, 97)% ähnlich: Darunter ist zu verstehen, daß die mit erfaßten Polynukleotide in ihrem kodierenden Bereich bezüglich der Basenabfolge zu mindestens 90% (95%, 97%) identisch mit der Referenz (Figur etc.) sind und die mit erfaßten Peptide und Proteine in ihrer Primärstruktur, der Abfolge der Aminosäuren zu mindestens 90% (95%, 97%) mit der Referenz identisch sind.
- Gen: Mit dem Begriff Gen wird ein Genomabschnitt mit einer definierten Nukleotidsequenz bezeichnet, der die Information zur Synthese einer m- oder prä-mRNA oder einer sonstigen RNA (z.B. tRNA, rRNA, snRNA etc.) enthält. Es besteht aus kodierenden und nicht kodierenden Abschnitten.
- Genfragment: Nukleinsäureabschnitt, der in seiner Basenabfolge einen Teilbereich eines Gens beinhaltet.
- physiologisch verlängertes Genfragment: Genfragment, das durch molekularbiologische Verfahren, wie z.B. das Durchmustern einer cDNA-Bibliothek, das Herausziehen komplementärer DNA-Stränge aus einem Nukleinsäuregemisch oder PCR-vermittelten Verfahren (sog. RACE-Protokolle) so verlängert wird, daß es in seiner Sequenz der in dem entsprechenden Zielorgan (Gehirn, Rückenmark, Hinterwurzelganglion) exprimierten mRNA entspricht.
- Bindung an das Peptid oder Protein: Wechselwirkung zwischen Substanz und Peptid oder Protein, die zu Fixierung führt.
- funktionelle Parameter: Darunter versteht man Meßgrößen eines Experimentes, die mit der Funktion eines Proteins (z.B. Ionenkanal, Rezeptor, Enzym) korrelieren.
- gentechnisch manipuliert: Manipulation von Zellen, Geweben oder Organismen derart, daß hier genetisches Material eingebracht wird.
- endogen exprimiert: Expression eines Proteins, die eine Zelllinie unter geeigneten Kulturbedingungen aufweist, ohne das dieses entsprechende Protein durch gentechnische Manipulation zur Expression veranlasst wurde.
- G-Protein: International übliche Abkürzung für ein Gunaosinriphosphat (GTP)bindendes Protein, das als Signalprotein durch G-Protein gekoppelte Rezeptoren aktiviert wird.
- Reporter gen: Generelle Bezeichnung für Gene, deren Genprodukte sich mit Hilfe einfacher biochemi-

- scher Methoden oder histochemischer Methoden einfach nachweisen lassen, wie z.B. Luziferase, alkalische Phosphatase oder Green Fluorescent Protein (GFP).
- (rekombinantes) DNA-Konstrukt: Generelle Bezeichnung für jede Art von DNA-Molekülen, die durch die in vitro-Verknüpfung von DNA-Molekülen entstanden sind.
  - Klonierungsvektor: Generelle Bezeichnung für Nukleinsäure-Moleküle, die beim Klonieren als Träger von Fremdgenen oder Teilen dieser Gene dienen.
  - Expressionsvektor: Bezeichnung für speziell konstruierte Klonierungsvektoren, die nach Einbringen in eine geeignete Wirtszelle die Transkription und Translation des in den Vektor einklonierten Fremdgens erlauben.
  - LTR-Sequenz: Abkürzung für engl. „Long Terminal Repeat“. Generelle Bezeichnung für längere Sequenzbereiche, die an beiden Enden eines linearen Genoms zu finden sind. Derartige Sequenzbereiche kommen z.B. in den Genomen von Retroviren und an den Enden eukaryontischer Transposons vor.
  - Poly-A-Schwanz: die am 3'-Ende von mRNAs durch Polyadenylierung angehefteten Adenyl-Reste (ca. 20-250).
  - Promotor-Sequenz: Bezeichnung für einen DNA-Sequenzbereich, von dem aus die Transkription eines Gens, d.h. die Synthese der mRNA, gesteuert wird.
  - ORI-Sequenz: Abkürzung für engl. „Origin of Replication“. Die ORI-Sequenz erlaubt einem DNA-Molekül, sich als autonome Einheit in der Zelle zu vermehren.
  - Enhancer-Sequenz: Bezeichnung für im allgemeinen relativ kurze, zum Teil als Repetitionen auftretende, genetische Elemente, die in der Regel die Expression mancher Gene in unterschiedlichem Maße verstärken.
  - Transkriptionsfaktor: Bezeichnung für ein Protein, das über eine Bindung an spezifische DNA-Sequenzen, die Transkription eines Gens beeinflusst.
  - kultivieren: Zellen oder Gewebe unter geeigneten Kulturbedingungen halten.
  - Bedingungen, die eine Expression erlauben: Darunter versteht man die Auswahl und Anwendung von Kulturbedingungen die eine Expression des interessierenden Proteins erlauben, darunter gehören Temperaturänderung, Mediumwechsel, Zusatz von induzierenden Substanzen, Weglassen hemmender Substanzen.
  - Inkubationszeit: Zeitdauer, während der ein Untersuchungsobjekt, bspw. Zellen, Gewebe oder einzelne Moleküle oder Molekülgemische, inkubiert, d.h. definierten Bedingungen, wie Temperatur, Druck, Salzgehalt, pH-Wert usw., ausgesetzt werden.
  - Selektionsdruck: Anwendungen von Kulturbedingungen die Zellen mit einem bestimmtem Phänotyp, insbesondere durch Expression eines bestimmten Genprodukts, dem sog. Selektionsmarker, einen Wachstumsvorteil verschaffen.
  - Amphibienzelle: Zelle aus einem Tier der Klasse der Amphibia.
  - Bakterienzelle: Zelle, die dem Überreich der Eubacteria oder Archaeobacteria zuzuordnen ist, oder von ihr abstammt.
  - Hefezelle: Zelle, die der Ordnung der Endomycetalse zuzuordnen ist, oder von ihr abstammt.
  - Insektenzelle: Zelle, die der Ordnung der Hexapoda zuzuordnen ist, oder von ihr abstammt.
  - native Säugetierzelle: Aus einem Säugetier stammende Zelle, die in ihren relevanten Merkmalen der im Organismus befindlichen Zelle entspricht.
  - immortalisierte Säugetierzelle: Zelle, die durch die angewendeten Kulturbedingungen oder gentechnische Manipulation die Eigenschaft erlangt hat, sich über die normalerweise übliche Teilungshäufigkeit hinaus (ca.100), in der Kultur zu teilen.
  - markiert: Durch entsprechende Modifizierung oder Derivatisierung für einen Nachweis zugänglich gemacht. Beispielsweise radioaktiv oder lumineszierend, insbesondere fluoreszierend (vgl. auch obige Ausführungen bzgl. geeigneter Markierungen).
  - Ligand: Substanz, die an ein im Körper oder einer Zelle befindliches Molekül, bspw. einen Rezeptor, bindet.
  - Verdrängung: Vollständiges oder partielles Entfernen eines Liganden von seiner Bindungsstelle.
  - gebundene Aktivität: Biochemisch oder physikalisch erfaßter Meßwert, der mit der an einem Rezeptor gebundenen Ligandenmenge korreliert.
  - Regulation: Die als Teil eines Regelprozesses erfolgte Hemmung oder Aktivierung eines Vorgangs.
  - Hemmung: Als Sonderfall der Regulation die Verhinderung/Minderung eines Vorgangs.
  - Aktivierung: Als Sonderfall der Regulation die Auslösung/Verstärkung eines Vorgangs.
  - Rezeptoren: Im weitesten Sinne alle im pro- oder eukaryoten Organismus vorhandenen Moleküle, an die ein Ligand, bspw. ein Wirkstoff, binden kann. Im engeren Sinne membrangebundene Proteine oder Komplexe mehrerer Proteine, die durch Bindung eines Liganden eine Änderung in der Zelle hervorrufen.
  - Ionenkanäle: Membrangebundene Proteine oder Komplexe mehrerer Proteine, durch die Kationen oder Anionen durch die Membran hindurchgelangen können.

- Enzyme: Bezeichnung für Proteine oder Komplexe aus einer aktivierenden Nichteiweißkomponente mit einem Protein, die katalytische Eigenschaften besitzen.
- Genexpression (exprimieren/exprimierbar): das Übersetzen der genetischen Information eines Genes in RNA (RNA-Expression) oder in Protein (Proteinexpression).
- Ionenmilieu: Konzentration eines oder mehrerer Ionen in einem bestimmten Kompartiment.
- Membranpotential: Spannungsdifferenz über eine Membran aufgrund eines Überschusses an Kationen auf der einen Seite und Anionen auf der anderen Seite der Membran.
- Veränderung der Enzymaktivität: Hemmung oder Induktion der katalytischen Aktivität eines Enzyms.
- 2<sup>nd</sup> messenger: Kleines Molekül, das als Antwort auf ein extrazelluläres Signal entweder im Cytosol gebildet wird oder in das Cytosol hineinwandert und dabei hilft die Information an das Zellinnere weiterzugeben, wie zum Beispiel cAMP, IP<sub>3</sub>.
- (Gen-)Sonde: Bezeichnung für jede Art von Nukleinsäuren, mit deren Hilfe man ein gesuchtes Gen oder eine bestimmte DNA-Sequenz nachweisen kann. Durch Derivatisierung der Gensonde (z.B. Biotin, magnetische Beads, Digoxinin) können zudem DNA-Moleküle aus einem Gemisch herausgezogen werden. Als Sonden werden klonierte Gene, Genfragmente, chemisch synthetisierte Oligonukleotide und auch RNA verwendet, die meist radioaktiv markiert ist.
- DNA: Internationale Bezeichnung für Desoxyribonukleinsäure.
- genomische DNA: Generelle Bezeichnung für die bei eukaryontischen Organismen aus dem Zellkern einer Zelle stammenden DNA.
- cDNA: Abkürzung für "complementary DNA". Bezeichnung für die einzel- bzw. doppelsträngige DNA-Kopie eines RNA-Moleküls.
- cDNA-Bank/Bibliothek: Bezeichnung für eine Sammlung von willkürlich klonierten cDNA-Fragmenten, die zusammengenommen die Gesamtheit aller von einer Zelle oder einem Gewebe synthetisierten RNA repräsentieren.
- cDNA-Klon: Bezeichnung für eine Population genetisch einheitlicher Zellen, die sich von einer einzigen Zelle ableiten, derart, daß diese Zelle eine künstlich eingebrachtes cDNA-Fragment enthält.
- Hybridisierung: Durch Basenpaarung bewirkte Ausbildung eines doppelsträngigen Nukleinsäuremoleküls aus zwei getrennten Einzelsträngen.
- stringente Bedingungen: Bedingungen, unter denen nur perfekt basengepaarte Nukleinsäure-Stränge gebildet werden und stabil bleiben.
- isolieren: ein gesuchtes Molekül aus einem Gemisch herausfinden und abtrennen.
- DNA-Sequenzierung: Bestimmung der Abfolge der von Basen in einem DNA-Molekül.
- Nukleinsäuresequenz: Bezeichnung für die Primärstruktur eines Nukleinsäure-Moleküls, d.h. die Abfolge der einzelnen Basen, aus denen sich eine Nukleinsäure zusammensetzt.
- Genspezifische Oligonukleotid-Primer: Oligonukleotide, also etwa 10-40 Basen lange Nukleinsäurefragmente, die in ihrer Basenzusammensetzung eine vorzugsweise stringente Hybridisierung an das gesuchte Gen oder die gesuchte cDNA erlauben.
- Ermitteln von Oligonukleotid-Primern: Die manuelle oder computerunterstützte Suche von Oligonukleotiden zu einer vorgegebenen DNA-Sequenz, die für eine Hybridisierung und/oder eine Polymerase-Kettenreaktion möglichst optimal geeignet sind.
- PCR: Abkürzung für „Polymerase-Kettenreaktion“. In vitro-Verfahren zur selektiven Anreicherung von Nukleinsäure-Bereichen definierter Länge und definierter Sequenz aus einem Gemisch von Nukleinsäure-Molekülen.
- DNA-Template: Nukleinsäuremolekül oder ein Gemisch von Nukleinsäuremolekülen, aus denen ein DNA-Abschnitt mit Hilfe der PCR (s.o.) vervielfältigt wird.
- RNA: International gebräuchliche Abkürzung für Ribonukleinsäure.
- mRNA: International gebräuchliche Abkürzung für messenger-Ribonukleinsäuren, die am Transfer der genetischen Information aus dem Kern in die Zelle beteiligt sind und die Information für die Synthese eines Polypeptids oder eines Proteins beinhalten.
- Antisense-Polynukleotid bzw. Antisense-Nukleinsäure: Ein aus mehreren natürlichen oder modifizierten Nukleinsäurebausteinen bestehendes Molekül, deren Basenabfolge mindestens teilweise komplementär zur Basenabfolge eines Teilbereiches einer in der Natur vorkommenden RNA ist.
- PNA: International gebräuchliche Abkürzung für „Peptidic Nucleic Acid“ (Peptidnukleinsäure). Hierbei bilden peptidisch verknüpfte Aminosäuren eine Kette, wobei die Aminosäuren als Seitenkette eine für die Hybridisierung mit DNA oder RNA befähigte Base trägt.
- Sequenz: Abfolge von Nukleotiden oder Aminosäuren. Im spezifischen Sinne dieser Erfindung ist damit die Nukleinsäuresequenz gemeint.
- Ribozym: Bezeichnung für eine katalytisch aktive Ribonukleinsäure (z.B. Ligase, Endonuklease, Polymerase, Exonuklease)
- DNA-Enzym: Bezeichnung für ein DNA-Molekül, das katalytische Aktivität beinhaltet (z.B. Ligase, Endo-

nuklease, Polymerase, Exonuklease)

- katalytische RNA/DNA: Generelle Bezeichnung für Ribozyme bzw. DNA-Enzyme (s.o.).
- Adenovirus: Bei Vertebraten vorkommendes cytopathogenes Virus.
- Adenoassoziiertes Virus (AAV): Gehört zur Familie der Parvoviren. Für eine effektive Vermehrung des AAV ist eine Coinfektion der Wirtszellen mit Helferviren (z.B. Herpes-, Vaccinia- oder Adenoviren) erforderlich. Die Eigenschaft von AAV, stabil in das Wirtsgenom zu integrieren, macht es als Transduktionsvektor für Säugetierzellen besonders interessant.
- Herpesvirus: Viraler Erreger der Herpes-Infektion.
- posttranslationale Modifikation: Veränderung an Proteinen oder Polypeptiden, die nach der Translation durchgeführt wird, hierzu zählen z.B. Phosphorylierung, Glykosylierung, Amidierung, Acetylierung oder Proteolyse.
- glykosylieren: Bezeichnung für das Anhängen von einzelnen Zuckermolekülen oder ganzen Zuckerketten an Proteine.
- phosphorylieren: Bezeichnung für das Anhängen von einem oder mehreren Phosphatresten an ein Protein, bevorzugt an die OH-Gruppen der Aminosäuren Serin, Threonin oder Tyrosin.
- amidieren. Die Bezeichnung für das Umwandeln einer Carboxylfunktion in eine Amidfunktion, z.B. an den carboxyterminalen Aminosäurerest eines Peptides oder Proteins.
- mit Membrananker versehen: Posttranslationelle Modifikation eines Proteins, oder eines anderen organischen Moleküls derart, daß es durch Anhängen eines hydrophoben Moleküls, geeigneterweise einer Fettsäure oder eines Derivats derselben, in der Lipiddoppelschicht-Membran von Zellen verankert wird.
- spalten: In diesem spezifischen Fall die Spaltung eines Peptids oder Proteins in mehrere Untersequenzen.
- verkürzen: Ein aus mehreren Einzelteilen bestehendes Molekül um eine oder mehrere Teile verkürzen.
- Antikörper: Lösliches, oder an Zellmembranen gebundenes, als Immunglobulins bezeichnetes Protein mit einer spezifischen Bindungsstelle für ein Antigen.
- monoklonaler Antikörper: Sind gegen eine einzige antigene Determinante eines Antigens gerichtete Antikörper mit extrem hoher Selektivität.
- polyklonaler Antikörper: Gemisch aus Antikörpern, die gegen mehrere Determinanten eines Antigens gerichtet sind.
- transgen: Genetisch verändert.
- nichthumanes Säugetier: Die Gesamtheit der Säugetiere (Klasse der Mammalia) mit Ausnahme der Spezies Mensch.
- Keimzelle: Zelle mit haploidem Genom, die durch Verschmelzung mit einer zweiten Keimzelle die Bildung eines neuen Organismus ermöglicht.
- somatische Zelle: Diploide Zelle als Bestandteil eines Organismus.
- chromosomale Einbringung: Eingriff in die Nukleotidsequenz auf chromosomaler Ebene.
- Genom: Allgemeine Beschreibung für die Gesamtheit aller Gene in einem Organismus.
- Vorfahr des Tieres: Ein Tier (der Vorfahr), das auf natürliche oder künstliche Weise durch Weitergabe an seinem genetischen Material in direkter Linie mit einem anderen Tier (dem Nachfahren) verwandt ist.
- exprimierbar: Ein Nukleinsäuremolekül ist dann exprimierbar, wenn es die Information zur Synthese eines Proteins oder Polypeptids beinhaltet und mit entsprechenden regulatorischen Sequenzen versehen ist, die eine Synthese dieses Proteins oder Polypeptids in vitro oder in vivo erlauben. Wenn diese Voraussetzungen nicht mehr gegeben sind, beispielsweise durch Eingriff in der kodierenden Sequenz, ist das Nukleinsäuremolekül nicht mehr exprimierbar.
- Nagetier: Tier aus der Ordnung der Rodentia, z.B. Ratte oder Maus.
- als schmerzregulierende Substanz identifizierbar: Substanz, die bei Einbringung in einen lebenden Organismus eine Verhaltensänderung bewirkt, die der Fachmann als schmerzhemmend bezeichnet (antinozizeptiv, antihyperalgetisch oder antiallodynisch). Im Falle des Screeningverfahrens bezieht sich dieser Ausdruck darauf, daß die Substanz beim Screening durch stärkere Bindung oder Auslösung einer Änderung eines funktionellen Parameters deutlich, beispielsweise zu 100 %, die Bindung oder Wechselwirkung des Durchschnitts der getesteten Substanzen übertrifft.
- Verbindung: Anderer Name für Molekül, als aus mehreren Atomen bestehend, hier ein durch das erfindungsgemäße Verfahren identifiziertes Molekül.
- Wirkstoff: Eine Verbindung, die bei Anwendung an einem Organismus eine Veränderung in diesem Organismus hervorruft. Im Besonderen werden darunter organisch-chemisch synthetisierte Moleküle verstanden, die auf den Organismus eine heilende Wirkung ausüben. Hier insbesondere Moleküle, die an die erfindungsgemäßen Proteine und Peptide binden.
- niedermolekular: Molekül mit einem Molekulargewicht < 2kDa.
- Arzneimittel: ein Stoff entsprechend der Definition im Artikel 1 § 2 des Gesetzes über den Verkehr mit Arzneimitteln.

- Diagnostikum: Verbindung oder Verfahren, das verwendet werden kann, um eine Krankheit zu diagnostizieren.
- Behandlung von Schmerz: Verfahren, mit dem Ziel Schmerzen zu lindern oder aufzuheben, oder das zu erwartende Auftreten von Schmerzen zu hemmen (präemptive Analgesie).
- chronischer Schmerz: eine Schmerzempfindung von länger anhaltender Dauer, oft dadurch gekennzeichnet, daß sie über Zeitpunkt und Ort des initialen Stimulus hinausreicht, die Schmerzempfindlichkeit des Körpers steigert.
- Gentherapie: Unter Gentherapie versteht man alle Verfahren, die das Ziel haben, genetische Erkrankungen durch geeignete Veränderungen des Genoms kausal zu behandeln.
- In-vivo-Gentherapie: Einbringen von genetischem Material in den lebenden Organismus mit dem Ziel der Gentherapie. Man kann zwischen somatischem und Keimbahn-Eingriff unterscheiden, der einmal an diploiden Zellen und einmal an haploiden Zellen stattfindet.
- In-vitro-Gentherapie: Einbringen von genetischem Material in Zellen außerhalb des Organismus, bspw. des menschlichen Körpers, mit dem Ziel, diese nachher wieder durch Einbringen in den Organismus, bspw. den menschlichen Körper, zur Gentherapie zu verwenden.
- Diagnostik: Verfahren, um eine Krankheit zu identifizieren.
- Wirksamkeitsuntersuchung: Untersuchung mit dem Ziel, die Wirksamkeit einer Verbindung nach Einwirkung auf einen lebenden Organismus zu untersuchen.

[0032] In einer bevorzugten Ausführungsform des Verfahrens wird die Zelle vor dem Schritt (a) gentechnisch manipuliert. Dabei wird genetisches Material in die Zelle eingebracht, insbesondere eine oder mehrere Polynukleotidsequenzen. In einer weiter bevorzugten Variante dieser Ausführungsform erlaubt die gentechnische Manipulation die Messung mindestens eines der durch die Testsubstanz veränderten funktionellen Parameter. In dieser Ausführungsform werden durch gentechnische Manipulation Voraussetzungen geschaffen, unter denen die Veränderung eines funktionellen Parameters überhaupt oder verbessert gemessen werden kann. Dabei ist es insbesondere bevorzugt, daß durch die gentechnische Manipulation eine in der Zelle nicht endogen exprimierte Form eines G-Proteins exprimiert oder ein Reportergen eingeführt wird. Darunter ist insbesondere die gentechnische Einführung eines endogen nicht vorhandenen oder physiologisch nicht exprimierten G-Proteins (GTP-bindenden Proteins) in die Zelle zu verstehen, beispielsweise die Einführung eines chimären G-Proteins, das eine Veränderung des Signalweges erlaubt oder eines promiskuitiven G-Proteins, das sehr bindungsfreudig ist. Die Einführung eines Reportergens wiederum erlaubt die Messung einer (extrazellulär ausgelösten) induzierten Expression des Genproduktes.

[0033] In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform wird die Zelle gentechnisch so manipuliert, daß die Zelle mindestens ein Polynukleotid gemäß einer der **Fig.** 19a), 19c), 19e), 20a), 20c), 20e), 21a), 21c), 21e), 22a), 22c), 22e), 23a), 23c), 23e), 24a), 24c), 24e), 25, 26a), 26c), 26e), 27a), 28a), 28c), 29a), 29c), 29e), 30a), 31a), 32a), 32c), 32e), 33a), 34a), 34c), 34e), 35a), 35c), 35e), 36a), 36c), 37a), 37c), 37e), 38a), 39a), 39c), 40a), 40c), 40e), 41a), 41c), 42a), 43a), 44a), 45a), 46a), 46c), 46e), 47a), 47c), 47e), 48a), 48c), 48e), 49a), 49c), 50a), 50c), 51b), 51d), 52a), 53a), 53c), 54a), 54c), 54e), 55a), 55c), 56a), 57a), 58a), 58c), 58e), 59a), 62 oder 63a) oder ein dazu zu mindestens 90% ähnliches Polynukleotid oder ein Polynukleotid aus der kodierenden Sequenz eines Genes, das ein Genfragment gemäß einer der in den **Fig.** 1-18 dargestellten Sequenzen umfaßt, oder ein dazu zu mindestens 90% ähnliches Polynukleotid enthält. Damit kann beispielsweise erreicht werden, daß ein Peptid oder Protein, das in der im Verfahren verwendeten Zelle oder Präparation nicht endogen exprimiert wird, von der Zelle synthetisiert wird. Dabei ist es insbesondere der Zelle synthetisiert wird. Dabei ist es insbesondere bevorzugt, wenn das Polynukleotid in einem rekombinanten DNA-Konstrukt enthalten ist. Unter einem (rekombinanten) DNA-Konstrukt versteht man ein in-vitro hergestelltes DNA-Molekül.

[0034] Wenn beim Verfahren vor dem Schritt (a) die Zelle gentechnisch manipuliert wird, ist es bevorzugt, daß die Zelle nach der gentechnischen Manipulation und vor dem Schritt (a) unter Bedingungen, die eine Expression erlauben, kultiviert wird, gegebenenfalls unter Selektionsdruck. Unter „kultivieren“ versteht man, Zellen oder Gewebe bei Bedingungen, die ein Überleben der Zellen, bzw. deren Nachfolgeneration sichern, zu halten. Dabei sollten die Bedingungen hier so gewählt werden, daß eine Expression des durch die gentechnische Manipulation eingefügten Materials ermöglicht wird. Dazu sollten pH, Sauerstoffgehalt und Temperatur physiologisch gehalten sein und ausreichend Nährstoffe und notendige Cofaktoren beigefügt sein. Der Selektionsdruck erlaubt, nur die Zellen weiter zu kultivieren, bei denen die gentechnische Manipulation zumindest teilweise erfolgreich war. Dazu gehört beispielsweise die Einführung einer Antibiotikaresistenz über das DNA-Konstrukt.

[0035] Es ist bei dem erfindungsgemäßen Verfahren besonders bevorzugt, wenn die verwendete Zelle eine Amphibienzelle, Bakterienzelle, Hefezelle, Insektenzelle oder eine immortalisierte oder native Säugetierzelle ist. Beispiele für Amphibienzellen sind *Xenopus* Oocyten, für Bakterienzellen *E. coli*-Zellen, für Hefezellen solche von *Saccharomyces cerevisiae*, *Schizosaccharomyces pombe*, *Pichia pastoris* usw., für Insektenzellen Sf9-Zellen, für immortalisierte Säugetierzelle He-La-Zellen und für native Säugetierzellen die CHO (Chinese

Hamster Ovary)-Zelle.

[0036] Bei einer bevorzugten Meßmethode zur Feststellung der Bindung der Substanz an ein Peptid oder Protein im erfindungsgemäßen Verfahren erfolgt die Messung der Bindung über die Verdrängung eines bekannten markierten Liganden vom Peptid oder Protein und/oder über die daran gebundene Aktivität einer markierten Testsubstanz. Dabei ist ein Ligand ein mit hoher Spezifität an das Protein oder Peptid bindendes Molekül, das durch eine ebenfalls bindende, zu testende Substanz aus der Bindungsstelle verdrängt wird. Unter Markierung ist eine den Nachweis erleichternde künstliche Modifikation am Molekül zu verstehen. Beispiele sind radioaktive oder lumineszierende, insbesondere fluoreszierende Markierungen.

[0037] Bei einer anderen bevorzugten Meßmethode zur Feststellung der durch die Bindung der Substanz an ein Peptid oder Protein im erfindungsgemäßen Verfahren ausgelösten Veränderung der funktionellen Parameter, erfolgt die Messung mindestens eines der durch die Testsubstanz veränderten funktionellen Parameter über Messung der Regulation, Hemmung und/oder Aktivierung von Rezeptoren, Ionenkanälen und/oder Enzymen, insbesondere über Messung der Veränderung der Genexpression, des Ionenmilieus, des pH oder des Membranpotentials, über Veränderung der Enzymaktivität oder der Konzentration der 2<sup>nd</sup> messenger. Damit ist auf der einen Seite direkt die Messung der Wirkung der Substanz über die Beeinflussung von Rezeptoren, Ionenkanälen und/oder Enzymen erfaßt, auf der anderen Seite als bevorzugt zu messende Beispiele sich ändernder Parameter wie Genexpression, Ionenmilieu, pH, Membranpotential, Enzymaktivität oder Konzentration der 2<sup>nd</sup> messenger. Dabei versteht man unter Ionenmilieu insbesondere die Konzentration eines oder mehrerer Ionen in einem Zellkompartiment, insbesondere dem Cytosol, unter Membranpotential die Ladungsdifferenz zwischen zwei Seiten einer Biomembran und unter 2<sup>nd</sup> messenger Botenstoffe des intrazellulären Signalwegs wie z.B. zyklisches AMP (cAMP), Inositoltriphosphat (IP3) oder Diacylglycerol (DAG).

[0038] In einer bevorzugten Variante des Verfahrens wird das Peptid oder Protein in den Schritten (a) und (b) aus folgenden Gruppen ausgewählt:

- LuzP, PEP-19, Phosphatidylinositol Synthase; Valosin Containing Protein, Interleukin-6 Rezeptoruntereinheit-beta, Aspartat-Aminotransferase, Neuronal Immediate Early Gene, Heat Shock Protein 27, HSC70, Calmodulin, Syntaxin Binding Protein 1, Spliceosomales Protein SAP155, Neurodop 1, Bamacan, Leukotrien A4 Hydrolase, Mss4/Phosphatidylinositol-4-phosphat 5 Kinase, Chondromodulin-1, 26S Proteasom UE p112, Proteasom UE Z, Ingensin, 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Co-A Synthase, Phosphoglyceratkinase, RNA Polymerase II TF SIII p18 UE, Protein Phosphatase EF hands-1, RAB21, TNF-Receptor-Associated-Factor 6-Binding Protein, Ortholog des Drosophila-Gens „Spaghetti“, Protein mit 4 Transmembrandomänen Member 3, Vacuolar Protein Sorting Protein, HSKM-B, Calnexin-t, Sorting Nexin 3, Glia Derived Nexin Precursor, Microtubuli-assoziiertes Protein 4, CDC10, 26S Proteasom UE p44.5, Transkriptions Ko-Aktivatoren CRSP150, JERKY, Protein mit der Zugriffsnummer XM\_209528, TF SOX-10, SOUL Protein, rRNA Intron-Encoded Homing Endonuclease, Epithelialer Zellwachstumshemmer, Glutathiontransferase A4 und/oder CGI-69,

- ein Peptid oder Protein, für das oder für einen Teil dessen ein Polynukleotid gemäß einer der **Fig. 19a), 19c), 19e), 20a), 20c), 20e), 21a), 21c), 21e), 22a), 22c), 22e), 23a), 23c), 23e), 24a), 24c), 24e), 25, 26a), 26c), 26e), 27a), 28a), 28c), 29a), 29c), 29e), 30a), 31a), 32a), 32c), 32e), 33a), 34a), 34c), 34e), 35a), 35c), 35e), 36a), 36c), 37a), 37c), 37e), 38a), 39a), 39c), 40a), 40c), 40e), 41a), 41c), 42a), 43a), 44a), 45a), 46a), 46c), 46e), 47a), 47c), 47e), 48a), 48c), 48e), 49a), 49c), 50a), 50c), 51b), 51d), 52a), 53a), 53c), 54a), 54c), 54e), 55a), 55c), 56a), 57a), 58a), 58c), 58e), 59a), 62 oder 63a) oder ein dazu zu mindestens 90 %, vorzugsweise 95%, insbesondere 97%, ähnliches Polynukleotid kodiert, oder**

- ein Peptid oder Protein mit einer Aminosäuresequenz gemäß einer der **Fig. 19b), 19d), 19f), 20b), 20d), 20f), 21b), 21d), 21f), 22b), 22d), 22f), 23b), 23d), 23f), 24b), 24d), 24f), 26b), 26d), 26f), 27b), 28b), 28d), 29b), 29d), 29f), 30b), 31b), 32b), 32d), 32f), 33b), 34b), 34d), 34f), 35b), 35d), 35f), 36b), 36d), 37b), 37d), 37f), 38b), 39b), 39d), 40b), 40d), 40f), 41b), 41d), 42b), 43b), 44b), 45b), 46b), 46d), 46f), 47b), 47d), 47f), 48b), 48d), 48f), 49b), 49d), 50b), 50d), 51a), 51c), 51e), 52b), 53b), 53d), 54b), 54d), 54f), 55b), 55d), 56b), 57b), 58b), 58d), 58f), 59b), 61 oder 63b) oder ein dazu zu mindestens 90 %, vorzugsweise 95%, insbesondere 97%, ähnliches Peptid oder Protein**

- und/oder einem Protein, das durch eine Nukleinsäure kodiert wird, die unter Standardbedingungen an ein Polynukleotid gemäß einer der **Fig. 19a), 19c), 19e), 20a), 20c), 20e), 21a), 21c), 21e), 22a), 22c), 22e), 23a), 23c), 23e), 24a), 24c), 24e), 25, 26a), 26c), 26e), 27a), 28a), 28c), 29a), 29c), 29e), 30a), 31a), 32a), 32c), 32e), 33a), 34a), 34c), 34e), 35a), 35c), 35e), 36a), 36c), 37a), 37c), 37e), 36a), 39a), 39c), 40a), 40c), 40e), 41a), 41c), 42a), 43a), 44a), 45a), 46a), 46c), 46e), 47a), 47c), 47e), 48a), 48c), 48e), 49a), 49c), 50a), 50c), 51b), 51d), 52a), 53a), 53c), 54a), 54c), 54e), 55a), 55c), 56a), 57a), 58a), 58c), 58e), 59a), 62 oder 63a) oder deren Antisense-Polynukleotid bindet, und/oder**

- einem mindestens 10, vorzugsweise mindestens 15, insbesondere mindestens 20 Aminosäuren langen Teilprotein eines der vorgenannten Proteine und/oder Peptide.

[0039] Darunter erfaßt ist die Verwendung von Peptiden und insbesondere Proteinen mit bekannter Sequenz

und Funktion, ohne daß für diese im Stand der Technik eine Funktion im Schmerz bekannt war.

[0040] In einer anderen bevorzugten Variante des Verfahrens kodiert für das Peptid oder Protein in den Schritten (a) und (b) ein Gen bestehend aus einem Polynukleotid, das ein Genfragment gemäß einer der in den **Fig. 7 – 16**, insbesondere 15 oder 16, dargestellten Sequenzen umfaßt, oder es kodiert für das Peptid oder Protein ein zu dem Gen zu mindestens 90%, insbesondere 95%, vorzugsweise 97%, ähnliches Polynukleotid.

[0041] In einer anderen bevorzugten Variante des Verfahrens kodiert für das Peptid oder Protein in den Schritten (a) und (b) ein Gen bestehend aus einem Polynukleotid, das ein Genfragment gemäß einer der in den **Fig. 1 – 6, 17 oder 18** dargestellten Sequenzen umfaßt, oder es kodiert für das Peptid oder Protein ein zu dem Gen zu mindestens 90%, insbesondere 95 %, vorzugsweise 97%, ähnliches Polynukleotid.

[0042] Ein weiterer bevorzugter Gegenstand der Erfindung ist auch ein Polynukleotid, welches einer der in einer der **Fig. 1 – 18**, dargestellten Nukleotidsequenzen oder einem Polynukleotid aus der kodierenden Sequenz eines Gens, das ein Genfragment gemäß einer der **Fig. 1 – 18** umfaßt, zu wenigstens 90%, vorzugsweise 95%, insbesondere zu wenigstens 97% entspricht. Hiervon sind die dargestellten Genfragmente selbst umfaßt, wie auch ein Polynukleotid, das entweder vollständig oder zumindest Teilen der kodierenden Sequenz des dem Fragment entsprechenden Gens entspricht. Damit sind auch Polynukleotide gemeint, die mindestens 90%-ige, vorzugsweise 95%-ige, insbesondere wenigstens 97%-ige Übereinstimmung in der Basenabfolge mit der kodierenden Sequenz der abgebildeten Polynukleotide oder der kodierenden Sequenz der Gens aufweisen.

[0043] Die erste besonders ausgewählte Form des Polynukleotids ist ein Polynukleotid, das einer der in einer der **Fig. 7 – 16**, insbesondere 15 oder 16, dargestellten Nukleotidsequenzen oder Teilen davon oder einem Polynukleotid aus der kodierenden Sequenz eines Gens, das ein Genfragment gemäß einer der **Fig. 7 – 16**, insbesondere 15 oder 16, umfaßt, zu wenigstens 90%, vorzugsweise 95%, insbesondere zu wenigstens 97% entspricht.

[0044] Ein weiterer bevorzugter Gegenstand ist ein erstes durch das Herstellungsverfahren definiertes Polynukleotid, nämlich ein Polynukleotid, das zu wenigstens 90%, vorzugsweise 95%, insbesondere zu wenigstens 97% einer definierten Nukleinsäuresequenz entspricht, das man dadurch erhält, daß ein Polynukleotid gemäß einer der **Fig. 1 – 18** als Sonde markiert, eine cDNA-Bank mit der Sonde hybridisiert und unter Standardbedingungen gewaschen wird und der cDNA-Klon, an den die Sonde gebunden hat, isoliert und gegebenenfalls sequenziert wird. Hier wird ein Polynukleotid, oder Gen, über einen Herstellungsprozeß definiert, mit dem ein bestimmtes Produkt, das Gen, das ein bestimmtes, bekanntes Genfragment enthält, isoliert, beziehungsweise sequenziert werden kann. Eine Sonde ist eine Nukleinsäure, die zur Identifizierung komplementärer oder entsprechender Nukleotidsequenzen verwenden kann und dazu meist zur Identifizierung markiert wird. Eine cDNA-Bank sind klonierte cDNA-Fragmente einer Zelle oder eines Gewebes, die möglichst vollständig die mRNA des ausgewählten Gewebes wiedergeben sollen. Hybridisierung bedeutet die Bindung zweier einzelsträngiger Nukleinsäuremoleküle, wobei das Waschen unter Standardbedingungen gewährleisten soll, daß nur über exakt gepaarte Basen hybridisierte Nukleinsäuremoleküle gebunden bleiben. Ein cDNA-Klon ist eine genetisch einheitliche Nachkommengruppe, hier mit einheitlicher cDNA.

[0045] Ein weiterer bevorzugter Gegenstand ist ein zweites durch das Herstellungsverfahren definiertes Polynukleotid, nämlich ein Polynukleotid, das zu wenigstens 90%, vorzugsweise 95%, insbesondere zu wenigstens 97% einer definierten Nukleinsäuresequenz entspricht, das man dadurch erhält, daß Abschnitte eines Polynukleotids gemäß einer der **Fig. 1 – 18** als Gen-spezifische Oligonukleotid-Primer ermittelt und synthetisiert werden, mit denen dann durch PCR ausgehend von einzel- oder doppelsträngiger DNA, von cDNA-Bibliotheken oder genomischer DNA als Template das verlängerte Polynukleotid generiert und gegebenenfalls sequenziert wird. Auch hier wird ein Polynukleotid, bzw. Gen, über einen weiteren Herstellungsprozeß definiert, mit dem ein bestimmtes Produkt, das Gen, das ein bestimmtes, bekanntes Genfragment enthält, isoliert, beziehungsweise sequenziert werden kann. Ein Primer ist ein Oligonukleotid, das mit der Ziel-DNA (als sog. Template) hybridisiert und Startpunkt der Synthese ist. PCR ist die Abkürzung für Polymerasekettenreaktion, bei der die Wärmebeständigkeit einer bestimmten Polymerase zur selektiven Vervielfältigung genutzt wird. Dabei dient das Template als Ausgangsmaterial, an der die Vervielfältigung selektiv mit den Primern hybridisierender passender DNA stattfindet.

[0046] Die zweite besonders ausgewählte Form des Polynukleotids sind die durch die Herstellungsverfahren definierten Polynukleotide insbesondere dann, wenn als Ausgangspunkt ihrer Herstellung/Isolierung/Sequenzierung ein Polynukleotid (Genfragment) gemäß einer der **Fig. 7 – 16**, insbesondere 15 oder 16, verwendet wird.

[0047] Es ist weiter bevorzugt, daß es sich bei dem Polynukleotid um RNA bzw. einzel- oder doppelsträngige DNA, insbesondere mRNA oder cDNA, handelt.

[0048] Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Antisense-Polynukleotid bzw. eine Antisense-Nukleinsäure, wobei es sich auch um eine PNA handeln kann, das/die eine Sequenz aufweist, die in der Lage ist, spezifisch an ein erfindungsgemäßes Polynukleotid zu binden (vgl. auch die unter diesem Gesichtspunkt der vorliegenden Erfindung ebenfalls geltenden vorstehenden Ausführungen zum Begriff „Antisense“).

se-Polynukleotid" bzw. Antisense-Nukleinsäure"). Dabei versteht man unter PNA (engl. „peptidic nucleic acid“) eine peptidische Nukleinsäure, die zwar die Basenpaare trägt, aber dessen Rückrat peptidisch gebunden ist. Eine Antisense-Nukleinsäure zeigt die komplementäre Basenabfolge zu mindestens einem Teil einer Basis-Nukleinsäure. Die erfindungsgemäße Antisense-Nukleinsäure ist vorzugsweise Teil eines Ribozyms oder eines DNA-Enzyms oder einer sonstigen katalytischen RNA bzw. DNA. Unter Ribozym ist eine katalytisch aktive Ribonukleinsäure zu verstehen, unter DNA-Enzym ein entsprechende Desoxyribonukleinsäure, also katalytische RNA bzw. DNA. Eine weitere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung bildet eine siRNA, die gegen eine der erfindungsgemäßen Gene gerichtet ist. Der Begriff „siRNA“ ist erfindungsgemäß ein doppelsträngiges RNA-Molekül (dsRNA), das 19 bis 29 Bp, insbesondere 21 bis 23 Bp, umfasst und eine der mRNA der erfindungsgemäßen Gene komplementäre Sequenz aufweist. siRNA-Moleküle können bei verschiedenen Anbietern, bspw. IBA GmbH (Göttingen, Deutschland), bezogen werden.

[0049] Die siRNA der vorliegenden Erfindung liegt gemäß bevorzugten Ausführungsformen chemisch modifiziert vor, insbesondere um einen vorzeitigen Abbau durch Nukleasen zu umgehen. Diesbezüglich gelten die vorstehenden Ausführungen im Zusammenhang mit der erfindungsgemäßen Antisense-Nukleinsäure bzw. dem Antisense-Polynukleotid entsprechend.

[0050] Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Vektor, enthaltend eines der bereits beschriebenen Polynukleotide. Unter einem Vektor versteht man ein Nukleinsäuremolekül, das bei gentechnischer Manipulation dazu dient Fremdgene zu enthalten bzw. zu übertragen. Besonders bevorzugt ist dabei, daß es sich um einen Expressionsvektor handelt. Er dient damit der Expression des enthaltenen Fremdgens, des Polynukleotids.

[0051] Weiter bevorzugt ist ein Vektor, der abgeleitet von einem Virus ist, beispielsweise dem Adenovirus, Adenoassoziiertem Virus oder Herpesvirus und der vorzugsweise mindestens eine LTR-, Poly A-, Promotor- und/oder ORI-Sequenz enthält. Ein LTR ist ein Long Terminal Repeat“, ein am Ende befindlicher Abschnitt, der sich beispielsweise bei Viren findet. Poly-A-Sequenz ist ein mehr als 20 Adenosinreste langer Schwanz am 5'-Ende. Eine Promotorsequenz ist der Steuerungsbereich für die Transkription.

[0052] Eine besonders ausgewählte Form des erfindungsgemäßen Vektors ist ein Vektor der ein Polynukleotid, oder ein dazu mindestens 90%, vorzugsweise 95%, insbesondere 97% ähnliches Polynukleotid gemäß **Fig. 7 – 16**, insbesondere 15 oder 16, oder ein Polynukleotid oder ein dazu mindestens 90 %, vorzugsweise 95 %, insbesondere 97% ähnliches Polynukleotid, das die Sequenz gemäß den **Fig. 7 – 16**, insbesondere 15 oder 16, enthält oder ein Polynukleotid, oder ein dazu mindestens 90%, vorzugsweise 95%, insbesondere 97% ähnliches Polynukleotid, das durch ein Herstellungsverfahren ausgehend von einem Genfragment gemäß einer der **Fig. 7 – 16**, insbesondere 15 oder 16, erhalten wird, enthält.

[0053] Ein weiterer Gegenstand ist ein Peptid, insbesondere Oligopeptid oder Polypeptid, oder Protein, das durch eines der bereits als Gegenstände der Erfindung beschriebenen Polynukleotide kodiert wird.

[0054] Ein weiter Gegenstand der Erfindung ist auch ein Peptid, insbesondere Oligopeptid oder Polypeptid, oder Protein, für das ein Polynukleotid kodiert, daß unter Standardbedingungen mit einem der Polynukleotide gemäß **Fig. 1 – 18** oder dessen Antisense-Polynukleotid hybridisiert.

[0055] Es ist auch Gegenstand dieser Erfindung, wenn das Peptid oder Protein posttranslational modifiziert wurde, es insbesondere glykosyliert, phosphoryliert, amidiert, methyliert, acetyliert, ADP-ribosyliert, hydroxyliert, mit einem Membrananker versehen, gespalten oder verkürzt wurde. Posttranslationale Modifikationen sind beispielsweise Voet & Voet, Biochemistry, 1. Aufl., 1990, S. 935-938, zu entnehmen.

[0056] Eine besonders ausgewählte Form des Peptid oder Proteins wird durch ein Polynukleotid, oder ein dazu mindestens 90%, vorzugsweise 95%, insbesondere 97% ähnliches Polynukleotid gemäß **Fig. 7 – 16**, insbesondere 15 oder 16, oder ein Polynukleotid, oder ein dazu mindestens 90%, vorzugsweise 95%, insbesondere 97% ähnliches Polynukleotid, das die Sequenz gemäß den **Fig. 7- 16**, insbesondere 15 oder 16, enthält oder ein Polynukleotid, oder ein dazu mindestens 90%, vorzugsweise 95%, insbesondere 97% ähnliches Polynukleotid, das durch ein Herstellungsverfahren, ausgehend von einem Genfragment gemäß einer der **Fig. 7 – 16**, insbesondere 15 oder 16, erhalten wird, kodiert.

[0057] Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Antikörper gegen ein bereits als Gegenstand der Erfindung beschriebenes Peptid oder Protein.

[0058] Der Begriff "Antikörper" umfaßt i.S. der vorliegenden Erfindung sowohl polyklonale Antikörper als auch monoklonale Antikörper, chimäre Antikörper, humanisierte Antikörper, die alle in gebundener oder löslicher Form vorliegen können, sowie auch Fragmente der vorgenannten Antikörper. Neben den Fragmenten von erfindungsgemäßen Antikörpern in Alleinstellung können erfindungsgemäße Antikörper auch in rekombinanter Form als Fusionsproteine mit anderen (Protein)-Bestandteilen auftreten. Fragmente als solche oder Fragmente von erfindungsgemäßen Antikörpern als Bestandteile von Fusionsproteinen werden typischerweise durch die Methoden enzymatischer Spaltung, der Protein-Synthese oder die dem Fachmann geläufigen Rekombinationsmethoden hergestellt. Als Antikörper werden nach der vorliegenden Erfindung also sowohl polyklonale, monoklonale, humane oder humanisierte oder rekombinante Antikörper oder Fragmente davon, single chain Antikörper, bspw. scFv-Konstrukte, oder auch synthetische Antikörper bezeichnet.

[0059] Bei den polyklonalen Antikörpern handelt es sich um heterogene Mischungen von Antikörpermolekü-

len, die aus Seren von Tieren hergestellt werden, die mit einem Antigen immunisiert worden sind. Zum Gegenstand der Erfindung gehören aber auch polyklonale monospezifische Antikörper, die nach Aufreinigung der Antikörper (bspw. über eine Säule, die mit Peptiden eines spezifischen Epitops beladen sind) erhalten werden. Ein monoklonaler Antikörper enthält eine im wesentlichen homogene Population von Antikörpern, die spezifisch gegen Antigene gerichtet sind, wobei die Antikörper im wesentlichen gleiche Epitop-Bindungsstellen aufweisen. Monoklonale Antikörper können durch die im Stand der Technik bekannten Verfahren erhalten werden (z. B. Köhler und Milstein, *Nature*, 256, 495-397, (1975); US-Patent 4,376,110; Harlow und Lane, *Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring, Harbor Laboratory (1988); Ausubel et al., (eds), 1998, *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons, New York). Die in den vorgenannten Literaturstellen enthaltene Beschreibung wird als Bestandteil der vorliegenden Erfindung in die Offenbarung der vorliegenden Erfindung einbezogen.

[0060] Auch lassen sich gentechnisch manipulierte erfindungsgemäße Antikörper nach Verfahren, wie in den vorgenannten Druckschriften beschrieben herstellen. Kurz gesagt, werden dazu Antikörper-produzierende Zellen angezogen und die mRNA bei ausreichender optischer Dichte der Zellen über Zellyse mit Guanidiniumthiocyanat, Ansäuern mit Natriumacetat, Extraktion mit Phenol, Chloroform/Isoamylalkohol, Fällungen mit Isopropanol und Waschen mit Ethanol aus den Zellen in bekannter Weise isoliert. Anschließend wird mit Hilfe der Reversen Transcriptase cDNA aus der mRNA synthetisiert. Die synthetisierte cDNA kann direkt oder nach genetischer Manipulation beispielsweise durch "site directed mutagenesis", Einführung von Insertionen, Inversionen, Deletionen oder Basenaustausche in geeignete tierische, pilzliche, bakterielle oder virale Vektoren inseriert und in den entsprechenden Wirtsorganismen exprimiert werden. Bevorzugt werden bakterielle oder Hefe-Vektoren wie pBR322, pUC18/19, pACYC184, Lambda oder Hefe-mu-Vektoren zur Klonierung der Gene und die Expression in Bakterien wie *E. coli* bzw. in der Hefe wie *Saccharomyces cerevisiae*.

[0061] Erfindungsgemäße Antikörper können einer der folgenden Immunglobulinklassen angehören: IgG, IgM, IgE, IgA, GILD und ggf. einer Unterklasse der vorgenannten Klassen, wie die Subklassen des IgG oder deren Mischungen. Bevorzugt sind IgG und seine Subklassen wie beispielsweise IgG1, IgG2, IgG2a, IgG2b, IgG3 oder IgGM. Besonders bevorzugt sind die IgG Subtypen IgG1/k oder IgG2b/k. Ein Hybridom-Zellklon, der erfindungsgemäße monoklonale Antikörper produziert, kann *in vitro*, *in situ* oder *in vivo* kultiviert werden. Die Herstellung von großen Titern an monoklonalen Antikörpern erfolgt vorzugsweise *in vivo* oder *in situ*.

[0062] Bei den erfindungsgemäßen chimären Antikörpern handelt es sich um Moleküle, die verschiedene Bestandteile enthalten, wobei diese sich aus verschiedenen Tierarten ableiten (z. B. Antikörper, die eine variable Region, die aus einem Mäuse-monoklonalen Antikörper abgeleitet ist, und eine konstante Region eines humanen Immunglobulins aufweisen). Chimäre Antikörper werden vorzugsweise eingesetzt, um einerseits die Immunogenizität bei der Anwendung zu reduzieren und andererseits die Ausbeuten bei der Produktion zu erhöhen, z.B. ergeben murine monoklonale Antikörper höhere Ausbeuten aus Hybridom-Zelllinien, führen aber auch zu einer höheren Immunogenizität beim Menschen, so daß human/murine chimäre Antikörper vorzugsweise eingesetzt werden. Noch mehr bevorzugt ist ein monoklonaler Antikörper, der die hypervariablen, Komplementaritäts-bestimmenden Regionen (CDR, engl. "complementarity defining region") eines murinen monoklonalen Antikörpers mit den übrigen Bereichen eines humanen Antikörpers in sich vereinigt. Ein derartiger Antikörper wird humanisierter Antikörper genannt. Chimäre Antikörper und Verfahren zu ihrer Herstellung sind aus dem Stand der Technik bekannt (Cabilly et al., *Proc. Natl. Sci. USA* 81: 3273-3277 (1984); Morrison et al. *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 81:6851-6855 (1984); Boulianne et al. *Nature* 312 643-646 (1984); Cabilly et al., EP-A-125023; Neuberger et al., *Nature* 314: 268-270 (1985); Taniguchi et al., EP-A-171496; Morrison et al., EP-A-173494; Neuberger et al., WO 86/01533; Kudo et al., EP-A-184187; Sahagan et al., *J. Immunol.* 137: 1066-1074 (1986); Robinson et al., WO 87/02671; Liu et al., *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 84: 3439-3443 (1987); Sun et al., *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 84: 214218 (1987); Better et al., *Science* 240: 1041-1043 (1988) und Harlow und Lane, *Antibodies: A Laboratory Manual*, supra. Diese Zitatstellen werden als zur Offenbarung gehörig in die vorliegende Erfindung einbezogen.

[0063] Die Bezeichnung "Antikörper" soll sowohl intakte Moleküle als auch Fragmente derselben einschließen. Als Fragmente seien alle verkürzten oder veränderten Antikörperfragmente mit einer oder zwei Antigen-komplementären Bindungsstellen, wie Antikörperteile mit einer den Antikörper entsprechenden von leichter und schwerer Kette gebildeten Bindungsstelle wie Fv-, Fab- oder F(ab')<sub>2</sub>-Fragmente oder Einzelstrangfragmente, genannt. Bevorzugt sind verkürzte Doppelstrangfragmente wie Fv-, Fab- oder F(ab')<sub>2</sub>. Fab und F(ab')<sub>2</sub>-Fragmente entbehren eines Fc-Fragments, wie etwa in einem intakten Antikörper vorhanden, so daß sie im Blutkreislauf schneller transportiert werden können und vergleichsweise weniger nicht-spezifische Gewebsbindung als intakte Antikörper aufweisen. Solche Fragmente werden typischerweise durch proteolytische Spaltung hergestellt, indem Enzyme, wie z. B. Papain (zur Herstellung von Fab-Fragmenten) oder Pepsin (zur Herstellung von F(ab')<sub>2</sub>-Fragmenten) verwendet werden, oder durch chemische Oxidation oder durch gentechnische Manipulation der Antikörperegene erhalten werden.

[0064] Es ist die besonders ausgewählte Form des Antikörpers, wenn er gegen ein Peptid oder Protein gerichtet ist, für das ein Polynukleotid, oder ein dazu mindestens 90 %, vorzugsweise 95 %, insbesondere 97%

ähnliches Polynukleotid gemäß **Fig. 7 – 16**, insbesondere 15 oder 16, oder ein Polynukleotid, oder ein dazu mindestens 90 %, vorzugsweise 95 %, insbesondere 97% ähnliches Polynukleotid, das die Sequenz gemäß den **Fig. 7 – 16**, insbesondere 15 oder 16, enthält oder ein Polynukleotid, oder ein dazu mindestens 90 %, vorzugsweise 95 %, insbesondere 97% ähnliches Polynukleotid, das durch ein Herstellungsverfahren ausgehend von einem Genfragment gemäß einer der **Fig. 7 – 16**, insbesondere 15 oder 16, erhalten wird, kodiert.

[0065] Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist eine Zelle, enthaltend ein bereits als Gegenstand der Anmeldung beschriebenes Polynukleotid oder eine wie vorstehend definierte Antisense-Nukleinsäure, ein bereits als Gegenstand der Anmeldung beschriebenes Peptid oder Protein und/oder einen bereits als Gegenstand der Anmeldung beschriebenen Vektor. Dabei ist es besonders bevorzugt, wenn es sich um eine Amphibienzelle, Bakterienzelle, Hefezelle, Insektenzelle oder eine immortalisierte oder native Säugetierzelle handelt. Beispiele für Amphibienzellen sind *Xenopus* Oocyten, für Bakterienzellen E-coli-Zellen, für Hefezellen solche von *Saccharomyces cerevisiae*, *Schizosaccharomyces pombe* und *Pichia pastoris*, für Insektenzellen Sf9-Zellen, für immortalisierte Säugetierzelle HeLa-Zellen und für native Säugetierzellen die CHO (Chinese Hamster Ovary)-Zelle.

[0066] Die besonders ausgewählte Form der Zelle enthält die besonders ausgewählte Form des Polynukleotids, die besonders ausgewählte Form des Peptids oder Proteins und/oder die besonders ausgewählte Form des Vektors.

[0067] Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein transgenes nichthumanes Säugetier, dessen Keim- und somatische Zellen eine der bereits als Gegenstand der Erfindung beschriebenen Polynukleotide als Resultat einer chromosomalen Einbringung in das Genom des Tieres oder das Genom eines der Vorfahren des genannten Tieres enthalten. Dabei versteht man unter chromosomaler Einbringung, dass sich der gentechnische manipulative Eingriff im Chromosom des Tieres auswirkt.

[0068] Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein transgenes nichthumanes Säugetier, dessen Keim- und somatische Zellen als Resultat einer chromosomalen Manipulation im Genom des Tieres oder im Genom eines der Vorfahren des genannten Tieres eine der vorstehend definierten Nukleotidsequenzen nicht mehr in exprimierbarer Form enthalten. Die chromosomale Manipulation betraf das Gen des Tieres oder seiner Vorfahren. Unter nicht mehr exprimierbar versteht man, wenn die Information zur Synthese eines Polypeptids oder Proteins, obwohl in nativer Form vorhanden, nicht mehr die vollständige Synthese erlauben. Beispiele sind Veränderung der regulatorischen Sequenzen oder Herausschneiden eines Teils des nativen Nukleinsäuremoleküls im kodierenden Bereich.

[0069] Dabei ist es besonders bevorzugt, wenn das transgene nichthumane Säugetier ein Nagetier ist.

[0070] Die besonders ausgewählte Form des transgenen nichthumanen Säugetiers liegt vor, wenn die Nukleotidsequenz der besonders ausgewählten Form des Polynukleotids entspricht.

[0071] Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist eine Verbindung, die als schmerzregulierende Substanz durch ein erfindungsgemäßes Verfahren identifizierbar ist. Hierbei bezieht sich der Begriff „Verbindung“ insbesondere auf niedermolekulare Wirkstoffe wie vorstehend erläutert, aber auch auf biologisch-chemische Moleküle, wie Peptide, Proteine, Saccharide, Fette und Nukleinsäuren. Dabei bedeutet identifizierbar, daß die Verbindung das Merkmal aufweist, daß es beim erfindungsgemäßen Screeningverfahren bezüglich der Bindung deutlich stärker, vorzugsweise doppelt so stark bindet wie der Durchschnitt der zu testenden Substanzen oder bezüglich der Änderung der funktionellen Parameter deutlich vom Durchschnitt der zu testenden Substanzen abweicht.

[0072] Eine besonders ausgewählte Form der erfindungsgemäßen Verbindung ist eine solche, die durch ein Verfahren unter Verwendung der bekannten Proteine, LuzP, PEP-19, Phosphatidylinositol Synthase; Valosin Containing Protein, Interleukin-6 Rezeptoruntereinheit-beta, Aspartat-Aminotransferase, Neuronal Immediate Early Gene, Heat Shock Protein 27, HSC70, Calmodulin, Syntaxin Binding Protein 1, Spliceosomales Protein SAP155, Neurodap 1, Bamacan, Leukotrien A4 Hydrolase, Mss4/Phosphatidylinositol-4-phosphat 5 Kinase, Chondromodulin-1, 26S Proteasom UE p112, Proteasom UE Z, Ingensin, 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Co-A Synthase, Phosphoglyceratkinase, RNA Polymerase II TF SIII p18 UE, Protein Phosphatase EF hands-1, RAB21, TNF-Rezeptor-Associated-Factor 6-Binding Protein, Ortholog des *Drosophila*-Gens Spaghetti", Protein mit 4 Transmembrandomänen Member 3, Vacuolar Protein Sorting Protein, HSKM-B, Calnexin-t, Sorting Nexin 3, Glia Derived Nexin Precursor, Microtubuli-assoziertes Protein 4, CDC10, 26S Proteasom UE p44.5, Transkriptions Ko-Aktivator CRSP150, JERKY, Protein mit der Zugriffsnummer XM\_209528, TF SOX-10, SOUL Protein, rRNA Intron-Encoded Homing Endonuclease, Epithelialer Zellwachstumshemmer, Glutathiontransferase A4 und/oder CGI-69, oder einem Peptid oder Protein, für das oder für einen Teil dessen ein Polynukleotid gemäß einer der **Fig. 19a), 19c), 19e), 20a), 20c), 20e), 21a), 21c), 21e), 22a), 22c), 22e), 23a), 23c), 23e), 24a), 24c), 24e), 25, 26a), 26c), 26e), 27a), 28a), 28c), 29a), 29c), 29e), 30a), 31a), 32a), 32c), 32e), 33a), 34a), 34c), 34e), 35a), 35c), 35e), 36a), 36c), 37a), 37c), 37e), 38a), 39a), 39c), 40a), 40c), 40e), 41a), 41c), 42a), 43a), 44a), 45a), 46a), 46c), 46e), 47a), 47c), 47e), 48a), 48c), 48e), 49a), 49c), 50a), 50c), 51b), 51d), 52a), 53a), 53c), 54a), 54c), 54e), 55a), 55c), 56a), 57a), 58a), 58c), 58e), 59a), 62 oder 63a) oder ein dazu zu mindestens 90 %, vorzugsweise 95%, insbesondere 97%, ähnliches Polynukleotid kodiert, oder**

einem Peptid oder Protein mit einer Aminosäuresequenz gemäß einer der **Fig.** 19b), 19d), 19f), 20b), 20d), 20f), 21b), 21d), 21f), 22b), 22d), 22f), 23b), 23d), 23f), 24b), 24d), 24f), 26b), 26d), 26f), 27b), 28b), 28d), 29b), 29d), 29f), 30b), 31b), 32b), 32d), 32f), 33b), 34b), 34d), 34f), 35b), 35d), 35f), 36b), 36d), 37b), 37d), 37f), 38b), 39b), 39d), 40b), 40d), 40f), 41b), 41d), 42b), 43b), 44b), 45b), 46b), 46d), 46f), 47b), 47d), 47f), 48b), 48d), 48f), 49b), 49d), 50b), 50d), 51a), 51c), 51e), 52b), 53b), 53d), 54b), 54d), 54f), 55b), 55d), 56b), 57b), 58b), 58d), 58f), 59b), 61 oder 63b) oder ein dazu zu mindestens 90 %, vorzugsweise 95%, insbesondere 97%, ähnliches Peptid oder Protein und/oder einem Protein, das durch eine Nukleinsäure kodiert wird, die unter Standardbedingungen an ein Polynukleotid gemäß einer der **Fig.** 19a), 19c), 19e), 20a), 20c), 20e), 21a), 21c), 21e), 22a), 22c), 22e), 23a), 23c), 23e), 24a), 24c), 24e), 25, 26a), 26c), 26e), 27a), 28a), 28c), 29a), 29c), 29e), 30a), 31a), 32a), 32c), 32e), 33a), 34a), 34c), 34e), 35a), 35c), 35e), 36a), 36c), 37a), 37c), 37e), 38a), 39a), 39c), 40a), 40c), 40e), 41a), 41c), 42a), 43a), 44a), 45a), 46a), 46c), 46e), 47a), 47c), 47e), 48a), 48c), 48e), 49a), 49c), 50a), 50c), 51b), 51d), 52a), 53a), 53c), 54a), 54c), 54e), 55a), 55c), 56a), 57a), 58a), 58c), 58e), 59a), 62 oder 63a) oder deren Antisense-Polynukleotid bindet, und/oder einem mindestens 10, vorzugsweise mindestens 15, insbesondere mindestens 20 Aminosäuren langen Teilprotein eines der vorgenannten Proteine und/oder Peptide, als schmerzregulierende Substanz identifizierbar ist.

[0073] Eine ebenfalls besonders ausgewählte Form der erfindungsgemäßen Verbindung ist eine solche, die durch ein Verfahren identifizierbar ist, in dem für das Peptid oder Protein in den Schritten (a) und (b) ein Gen, bestehend aus einem Polynukleotid, das ein Genfragments gemäß einer der **Fig.** 7 – 16, insbesondere 15 oder 16, umfaßt, kodiert, oder ein zu dem Gen zu mindestens 90%, insbesondere 95%, vorzugsweise 97%, ähnliches Polynukleotid.

[0074] Ebenfalls bevorzugt ist eine Verbindung, die durch ein Verfahren identifizierbar ist, in dem für das Peptid oder Protein in den Schritten (a) und (b) ein Gen bestehend aus einem Polynukleotid, das ein Genfragments gemäß einer der **Fig.** 1 – 6, 17 oder 18 umfaßt, kodiert, oder ein zu dem Gen zu mindestens 90%, insbesondere 95 %, vorzugsweise 97%, ähnliches Polynukleotid als schmerzregulierende Substanz.

[0075] Ein weiterer Gegenstand ist auch ein Wirkstoff, der an ein erfindungsgemäßes . Peptid oder Protein bindet, wobei besonders bevorzugt ist, wenn der Wirkstoff ein niedermolekularer Wirkstoff ist.

[0076] Eine besonders ausgewählte Form des Wirkstoffes ist es, wenn der Wirkstoff an die besonders ausgewählte Form des Peptids oder Proteins bindet.

[0077] Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Arzneimittel enthaltend mindestens ein erfindungsgemäßes Polynukleotid, eine erfindungsgemäße Antisense-Nukleinsäure, ein erfindungsgemäßes Peptid oder Protein, einen erfindungsgemäßen Vektor, einen erfindungsgemäßen Antikörper, eine erfindungsgemäße Zelle, eine erfindungsgemäße Verbindung und/oder einen erfindungsgemäßen Wirkstoff sowie gegebenenfalls geeignete Hilfs- und/oder Zusatzstoffe.

[0078] Entsprechende Wege zur geeigneten Formulierung und Herstellung derartiger Formulierungen sind bspw. bei "Remington's Pharmaceutical Sciences" (Mack Pub. Co., Easton, PA, 1980) offenbart, das vollinhaltlich Bestandteil der Offenbarung der vorliegenden Erfindung ist. Für die parenterale Verabreichung kommen als Hilfs- bzw. Zusatzstoffe bspw. steriles Wasser, sterile Kochsalzlösung, Polyalkylenglykole, hydrierte Naphthalene und insbesondere biokompatible Lactidpolymere, Lactid/Glykolidcopolymere oder Polyoxyethylen-/Polyoxypropylencopolymere in Betracht. Erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzungen können Füllsubstanzen oder Substanzen, wie Laktose, Mannitol, Substanzen zur kovalenten Anknüpfung von Polymeren, wie z.B. Polyethylenglykol an erfindungsgemäße Nukleinsäuren, Proteine oder Antikörper, Komplexierung mit Metallionen oder Einschluß von Materialien in oder auf besondere Präparationen von Polymerverbindungen, wie z.B. Polylaktat, Polyglykolsäure, Hydrogel oder auf Liposomen, Mikroemulsionen, Mizellen, unilamellare oder multilamellare Vesikel, Erythrozyten-Fragmente oder Spheroplasten, enthalten. Die jeweiligen Ausführungsformen der pharmazeutischen Zusammensetzungen werden abhängig vom physikalischen Verhalten, bspw. in Hinblick auf die Löslichkeit, die Stabilität, Bioverfügbarkeit oder Abbaubarkeit gewählt. Kontrollierte oder konstante Freisetzung der erfindungsgemäßen Wirkstoffkomponenten schließt die Formulierung auf Basis lipophiler Depots ein (z.B. Fettsäuren, Wachse oder Öle). Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden auch Beschichtungen erfindungsgemäßer pharmazeutischer Zusammensetzungen bzw. Arzneimittel, enthaltend die therapeutisch wirksamen Substanzen, nämlich Beschichtungen mit Polymeren offenbart (z.B. Polyoxamere oder Polyoxamine). Weiterhin können erfindungsgemäße therapeutisch wirksame Substanzen oder Zusammensetzungen protektive Beschichtungen, z.B. Proteaseinhibitoren, Nukleaseinhibitoren oder Permeabilitätsverstärker, aufweisen. Bevorzugte Träger sind typischerweise wässrige Trägermaterialien, wobei Wasser zur Injektion (WFI) oder Wasser, gepuffert mit Phosphat, Zitrat, HEPES oder Acetat usw. verwendet wird und der pH typischerweise auf 5,0 bis 8,0 (vorzugsweise 6,5 bis 7,5) eingestellt wird. Der Träger bzw. das Vehikel wird zusätzlich vorzugsweise Salzbestandteile enthalten, z.B. Natriumchlorid, Kaliumchlorid oder andere Komponenten, welche die Lösung bspw. isotonisch machen. Weiterhin kann der Träger bzw. das Vehikel neben den vorstehend genannten Bestandteilen zusätzliche Komponenten, wie humanes Serumalbumin (HSA), Polysorbat 80, Zucker oder Aminosäuren usw., enthalten.

[0079] Die erfindungsgemäßen Arzneimittel können als flüssige Arzneiformen in Form von Injektionslösun-

gen, Tropfen oder Säfte, als halbfeste Arzneiformen in Form von Granulaten, Tabletten, Pellets, Patches, Kapseln, Pflaster oder Aerosolen verabreicht werden und enthalten neben den mindestens einem erfindungsgemäßen Gegenstand je nach galenischer Form gegebenenfalls vorstehend genannte Trägermaterialien, Füllstoffe, Lösungsmittel, Verdünnungsmittel, Farbstoffe und/oder Bindemittel. Die Auswahl der Hilfsstoffe sowie die einzusetzenden Mengen derselben hängt davon ab, ob das Arzneimittel oral, peroral, parenteral, intravenös, intraperitoneal, intradermal, intramuskulär, intranasal, buccal, rectal oder örtlich, zum Beispiel auf Infektionen an der Haut, der Schleimhäute und an den Augen, appliziert werden soll. Für die orale Applikation eignen sich Zubereitungen in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Granulaten, Tropfen, Säften und Sirupen, für die parenterale, topische und inhalative Applikation Lösungen, Suspensionen, leicht rekonstituierbare Trockenzubereitungen sowie Sprays. Erfindungsgemäße Gegenstände in einem Depot in gelöster Form oder in einem Pflaster, gegebenenfalls unter Zusatz von die Hautpenetration fördernden Mitteln, sind geeignete perkutane Applikationszubereitungen. Oral oder perkutan anwendbare Zubereitungsformen können die erfindungsgemäßen Gegenstände verzögert freisetzen. Die an den Patienten zu verabreichende Wirkstoffmenge variiert in Abhängigkeit vom Gewicht des Patienten, von der Applikationsart, der Indikation und dem Schweregrad der Erkrankung. Üblicherweise werden 2 bis 500 mg/kg wenigstens eines erfindungsgemäßen Gegenstandes appliziert. Wenn das Arzneimittel insbesondere zur Gentherapie verwendet werden soll, empfehlen sich als geeignete Hilfs- oder Zusatzstoffe beispielsweise eine physiologische Kochsalzlösung, Stabilisatoren, Proteinase-, DNase-Inhibitoren, RNase-Inhibitoren etc.

[0080] Besonders bevorzugt ist weiterhin ein Arzneimittel, das bevorzugte Formen oder die besonders ausgewählte Formen) des/der Polynukleotids(e), der Antisense-Nukleinsäure(n), Peptids oder Proteins, Vektors, Antikörpers, Zelle, Verbindung und/oder Wirkstoffes enthält.

[0081] Dabei kann es besonders bevorzugt sein, wenn das Arzneimittel eine bevorzugte erfindungsgemäße Verbindung enthält, die durch ein Verfahren unter Verwendung der bekannten Proteine, LuzP, PEP-19, Phosphatidylinositol Synthase; Valosin Containing Protein, Interleukin-6 Rezeptoruntereinheit-beta, Aspartat-Aminotransferase, Neuronal Immediate Early Gene, Heat Shock Protein 27, HSC70, Calmodulin, Syntaxin Binding Protein 1, Spliceosomales Protein SAP155, Neurodap 1, Bamacan, Leukotrien A4 Hydrolase, Mss4/Phosphatidylinositol-4-phosphat 5 Kinase, Chondromodulin-1, 26S Proteasom UE p112, Proteasom UE Z, Ingensin, 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Co-A Synthase, Phosphoglyceratkinase, RNA Polymerase II TF SIII p18 UE, Protein Phosphatase EF hands-1, RAB21, TNF-Receptor-Associated-Factor 6-Binding Protein, Ortholog des Drosophila-Gens „Spaghetti“, Protein mit 4 Transmembrandomänen Member 3, Vacuolar Protein Sorting Protein, HSKM-B, Calnexin-t, Sorting Nexin 3, Glia Derived Nexin Precursor, Microtubuli-assoziertes Protein 4, CDC10, 26S Proteasom UE p44.5, Transkriptions Ko-Aktivator CRSP150, JERKY, Protein mit der Zugriffsnummer XM\_209528, TF SOX-10, SOUL Protein, rRNA Intron-Encoded Homing Endonuclease, Epithelialer Zellwachstumshemmer, Glutathiontransferase A4 und/oder CGI-69, einem Peptid oder Protein, für das oder für einen Teil dessen ein Polynukleotid gemäß einer der **Fig.** 19a), 19c), 19e), 20a), 20c), 20e), 21a), 21c), 21e), 22a), 22c), 22e), 23a), 23c), 23e), 24a), 24c), 24e), 25, 26a), 26c), 26e), 27a), 28a), 28c), 29a), 29c), 29e), 30a), 31a), 32a), 32c), 32e), 33a), 34a), 34c), 34e), 35a), 35c), 35e), 36a), 36c), 37a), 37c), 37e), 38a), 39a), 39c), 40a), 40c), 40e), 41a), 41c), 42a), 43a), 44a), 45a), 46a), 46c), 46e), 47a), 47c), 47e), 48a), 48c), 48e), 49a), 49c), 50a), 50c), 51b), 51d), 52a), 53a), 53c), 54a), 54c), 54e), 55a), 55c), 56a), 57a), 58a), 58c), 58e), 59a), 62 oder 63a) oder ein dazu zu mindestens 90 %, vorzugsweise 95%, insbesondere 97%, ähnliches Polynukleotid kodiert, oder einem Peptid oder Protein mit einer Aminosäuresequenz gemäß einer der **Fig.** 19b), 19d), 19f), 20b), 20d), 20f), 21b), 21d), 21f), 22b), 22d), 22f), 23b), 23d), 23f), 24b), 24d), 24f), 26b), 26d), 26f), 27b), 28b), 28d), 29b), 29d), 29f), 30b), 31b), 32b), 32d), 32f), 33b), 34b), 34d), 34f), 35b), 35d), 35f), 36b), 36d), 37b), 37d), 37f), 38b), 39b), 39d), 40b), 40d), 40f), 41b), 41d), 42b), 43b), 44b), 45b), 46b), 46d), 46f), 47b), 47d), 47f), 48b), 48d), 48f), 49b), 49d), 50b), 50d), 51a), 51c), 51e), 52b), 53b), 53d), 54b), 54d), 54f), 55b), 55d), 56b), 57b), 58b), 58d), 58f), 59b), 61 oder 63b) oder ein dazu zu mindestens 90 %, vorzugsweise 95%, insbesondere 97%, ähnliches Peptid oder Protein und/oder einem Protein, das durch eine Nukleinsäure kodiert wird, die unter Standardbedingungen an ein Polynukleotid gemäß einer der **Fig.** 19a), 19c), 19e), 20a), 20c), 20e), 21a), 21c), 21e), 22a), 22c), 22e), 23a), 23c), 23e), 24a), 24c), 24e), 25, 26a), 26c), 26e), 27a), 28a), 28c), 29a), 29c), 29e), 30a), 31a), 32a), 32c), 32e), 33a), 34a), 34c), 34e), 35a), 35c), 35e), 36a), 36c), 37a), 37c), 37e), 38a), 39a), 39c), 40a), 40c), 40e), 41a), 41c), 42a), 43a), 44a), 45a), 46a), 46c), 46e), 47a), 47c), 47e), 48a), 48c), 48e), 49a), 49c), 50a), 50c), 51b), 51d), 52a), 53a), 53c), 54a), 54c), 54e), 55a), 55c), 56a), 57a), 58a), 58c), 58e), 59a), 62 oder 63a) oder deren Antisense-Polynukleotid bindet, und/oder einem mindestens 10, vorzugsweise mindestens 15, insbesondere mindestens 20 Aminosäuren langen Teilprotein eines der vorgenannten Proteine und/oder Peptide, als schmerzregulierende Substanz identifizierbar ist.

[0082] Bevorzugt ist es auch, wenn das Arzneimittel eine Verbindung, die durch ein Verfahren identifizierbar ist, in dem für das Peptid oder Protein in den Schritten (a) und (b) ein Gen bestehend aus einem Polynukleotid, das ein Genfragments gemäß einer der **Fig.** 7 – 16, insbesondere 15 oder 16, umfaßt, kodiert, oder ein zu dem Gen zu mindestens 90%, insbesondere 95%, vorzugsweise 97%, ähnliches Polynukleotid, oder einen Wirkstoff enthält, der an die besonders ausgewählte Form des Peptids oder Proteins bindet.

[0083] Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Diagnostikum enthaltend mindestens ein erfindungsgemäßes Polynukleotid, eine erfindungsgemäße Antisense-Nukleinsäure, ein erfindungsgemäßes Peptid oder Protein, einen erfindungsgemäßen Vektor, Antikörper oder Teile davon und/oder eine erfindungsgemäße Zelle sowie gegebenenfalls geeignete Hilf- und/oder Zusatzstoffe. Dabei versteht man unter Diagnostikum ein Hilfsmittel zur Diagnose beispielsweise eines Krankheitsgeschehens.

[0084] Besonders bevorzugt ist ein Diagnostikum, das die vorstehend als besonders bevorzugte Form des/der Polynukleotids, Antisense-Nukleinsäure(n), Peptids oder Proteins oder eines Teiles davon, Vektors, Antikörpers und/oder der Zelle enthält.

[0085] Besonders bevorzugt ist eine Form des Diagnostikums, das eine Antisense-Nukleinsäure enthält, die eine Sequenz aufweist, die in der Lage ist, spezifisch an ein erfindungsgemäßes Polynukleotid zu binden.

[0086] Ferner werden erfindungsgemäß diagnostische in-vitro Verfahren offenbart, die es erlauben, in einem Organismus, insbesondere beim Menschen, auf molekularer Grundlage der Ursache für auftretende krankhafte Schmerzzustände nachzugehen bzw. mit Schmerzen einhergehende Erkrankungen nachzuweisen (vgl. auch die nachstehenden Ausführungen hierzu unter dem Punkt 2. Diagnose). Für derartige Verwendungszwecke eignen sich insbesondere PCR-Methoden, bspw. RT-PCR-Verfahren, also die Diagnose auf der Basis von mRNA, die in vitro entsprechend in cDNA übersetzt wird und dann mit Hilfe von herkömmlichen PCR-Verfahren vervielfältigt wird. Auch entsprechende Array-Techniken, die erfindungsgemäße Oligonukleotide auf einem Chip positionieren, erlauben die Diagnostik mit Hilfe von Hybridisierungsreaktionen. Hierbei wird die Patientenprobe gegen einen Array mit erfindungsgemäßen Oligonukleotiden, die die erfindungsgemäßen Sequenzen repräsentieren, getestet. Entsprechend gegenüber einem Vergleichsexperiment mit einer Probe eines gesunden Organismus abweichende Signale auf dem Array bei Oligonukleotiden lassen daher eine entsprechende Diagnose zu. Selbstverständlich können derartige Diagnosen auf Nukleinsäure-Ebene auch mit klassischen Blot-Verfahren (Northern- und/oder Southern-Blot) durchgeführt werden.

[0087] In ähnlicher Weise eignen sich auch Tests mit (erfindungsgemäßen) Antikörpern gegen die erfindungsgemäßen Aminosäuresequenzen, um eine veränderte Expression der erfindungsgemäß mit der Schmerzregulation zusammenhängenden Proteine oder Peptide in einem kranken, d.h. mit akuten, vorzugsweise chronischen Schmerzen belasteten Organismus, insbesondere einem humanen Patienten, gegenüber einem gesunden Vergleichsorganismus nachzuweisen. Hierzu stehen einem Fachmann entsprechende Testformate, bspw. Radioimmunoassays, ELISA-Tests usw. zur Verfügung.

[0088] Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung eines erfindungsgemäßen Gegenstands, bspw. eines Polynukleotids, einer Antisense-Nukleinsäure, eines Peptids oder Proteins, Vektors, Antikörpers, einer Zelle, Verbindung, und/oder eines Wirkstoffes, der an ein Peptid oder Protein ausgewählt aus der folgenden Gruppe:

- LuzP, PEP-19, Phosphatidylinositol Synthase; Valosin Containing Protein, Interleukin-6 Rezeptoruntereinheit-beta, Aspartat-Aminotransferase, Neuronal Immediate Early Gene, Heat Shock Protein 27, HSC70, Calmodulin, Syntaxin Binding Protein 1, Spliceosomales Protein SAP155, Neurodap 1, Bamacan, Leukotrien A4 Hydrolase, Mss4/Phosphatidylinositol-4-phosphat 5 Kinase, Chondromodulin-1, 26S Proteasom UE p112, Proteasom UE Z, Ingensin, 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Co-A Synthase, Phosphoglyceratkinase, RNA Polymerase II TF SIII p18 UE, Protein Phosphatase EF hands-1, RAB21, TNF-Receptor-Associated-Factor 6-Binding Protein, Ortholog des Drosophila-Gens Spaghetti", Protein mit 4 Transmembrandomänen Member 3, Vacuolar Protein Sorting Protein, HSKM-B, Calnexin-t, Sorting Nexin 3, Glia Derived Nexin Precursor, Microtubuli-assoziiertes Protein 4, CDC10, 26S Proteasom UE p44.5, Transkriptions Ko-Aktivatoren CRSP150, JERKY, Protein mit der Zugriffsnummer XM\_209528, TF SOX-10, SOUL Protein, rRNA Intron-Encoded Homing Endonuclease, Epithelialer Zellwachstumshemmer, Glutathiontransferase A4 und/oder CGI-69, und/oder

- einem Peptid oder Protein, für das oder für einen Teil dessen ein Polynukleotid gemäß einer der **Fig.** 19a), 19c), 19e), 20a), 20c), 20e), 21a), 21c), 21e), 22a), 22c), 22e), 23a), 23c), 23e), 24a), 24c), 24e), 25, 26a), 26c), 26e), 27a), 28a), 28c), 29a), 29c), 29e), 30a), 31a), 32a), 32c), 32e), 33a), 34a), 34c), 34e), 35a), 35c), 35e), 36a), 36c), 37a), 37c), 37e), 38a), 39a), 39c), 40a), 40c), 40e), 41a), 41c), 42a), 43a), 44a), 45a), 46a), 46c), 46e), 47a), 47c), 47e), 48a), 48c), 48e), 49a), 49c), 50a), 50c), 51b), 51d), 52a), 53a), 53c), 54a), 54c), 54e), 55a), 55c), 56a), 57a), 58a), 58c), 58e), 59a), 62 oder 63a) oder ein dazu zu mindestens 90 %, vorzugsweise 95%, insbesondere 97%, ähnliches Polynukleotid kodiert, und/oder

- einem Peptid oder Protein mit einer Aminosäuresequenz gemäß einer der **Fig.** 19b), 19d), 19f), 20b), 20d), 20f), 21b), 21d), 21f), 22b), 22d), 22f), 23b), 23d), 23f), 24b), 24d), 24f), 26b), 26d), 26f), 27b), 28b), 28d), 29b), 29d), 29f), 30b), 31b), 32b), 32d), 32f), 33b), 34b), 34d), 34f), 35b), 35d), 35f), 36b), 36d), 37b), 37d), 37f), 38b), 39b), 39d), 40b), 40d), 40f), 41b), 41d), 42b), 43b), 44b), 45b), 46b), 46d), 46f), 47b), 47d), 47f), 48b), 48d), 48f), 49b), 49d), 50b), 50d), 51a), 51c), 51e), 52b), 53b), 53d), 54b), 54d), 54f), 55b), 55d), 56b), 57b), 58b), 58d), 58f), 59b), 61 oder 63b) oder ein dazu zu mindestens 90 %, vorzugsweise 95%, insbesondere 97%, ähnliches Peptid oder Protein, und/oder

- einem Protein, das durch eine Nukleinsäure kodiert wird, die unter Standardbedingungen an ein Polynu-

kleotid gemäß einer der **Fig.** 19a), 19c), 19e), 20a), 20c), 20e), 21a), 21c), 21e), 22a), 22c), 22e), 23a), 23c), 23e), 24a), 24c), 24e), 25, 26a), 26c), 26e), 27a), 28a), 28c), 29a), 29c), 29e), 30a), 31a), 32a), 32c), 32e), 33a), 34a), 34c), 34e), 35a), 35c), 35e), 36a), 36c), 37a), 37c), 37e), 38a), 39a), 39c), 40a), 40c), 40e), 41a), 41c), 42a), 43a), 44a), 45a), 46a), 46c), 46e), 47a), 47c), 47e), 48a), 48c), 48e), 49a), 49c), 50a), 50c), 51b), 51d), 52a), 53a), 53c), 54a), 54c), 54e), 55a), 55c), 56a), 57a), 58a), 58c), 58e), 59a), 62 oder 63a) oder deren Antisense-Polynukleotid bindet, und/oder

– einem mindestens 10, vorzugsweise 15, insbesondere 20, Aminosäuren langen Teilprotein eines der vorgenannten Proteine und/oder Peptide,

bindet, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Schmerz bzw als Arzneimittel bzw. zur Anwendung als Arzneimittel zur Behandlung von Schmerz.

[0089] Besonders bevorzugt ist die Verwendung zur Behandlung des chronischen Schmerzes.

[0090] Bevorzugt ist auch eine Verwendung der besonders ausgewählten Form des Polynukleotids, der Antisense-Nukleinsäure, des Peptids oder Proteins, Vektors, Antikörpers, der Zelle, Verbindung, und/oder eines Wirkstoffes, der an ein Peptid oder Protein ausgewählt aus der folgenden Gruppe:

– LuzP, PEP-19, Phosphatidylinositol Synthase; Valosin Containing Protein, Interleukin-6 Rezeptoruntereinheit-beta, Aspartat-Aminotransferase, Neuronal Immediate Early Gene, Heat Shock Protein 27, HSC70, Calmodulin, Syntaxin Binding Protein 1, Spliceosomales Protein SAP155, Neurodap 1, Bamacan, Leukotrien A4 Hydrolase, Mss4/Phosphatidylinositol-4-phosphat 5 Kinase, Chondromodulin-1, 26S Proteasom UE p112, Proteasom UE Z, Ingensin, 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Co-A Synthase, Phosphoglyceratkinase, RNA Polymerase II TF SIII p18 UE; Protein Phosphatase EF hands-1, RAB21, TNF-Receptor-Associated-Factor 6-Binding Protein, Ortholog des Drosophila-Gens „Spaghetti“, Protein mit 4 Transmembrandomänen Member 3, Vacuolar Protein Sorting Protein, HSKM-B, Calnexin-t, Sorting Nexin 3, Glia Derived Nixin Precursor, Microtubuli-assoziiertes Protein 4, CDC10, 26S Proteasom UE p44.5, Transkriptions Ko-Aktivator CRSP150, JERKY, Protein mit der Zugriffsnummer XM\_209528, TF SOX-10, SOUL Protein, rRNA Intron-Encoded Homing Endonuclease, Epithelialer Zellwachstumshemmer, Glutathiontransferase A4 und/oder CGI-69, und/oder

– einem Peptid oder Protein, für das oder für einen Teil dessen ein Polynukleotid gemäß einer der **Fig.** 19a), 19c), 19e), 20a), 20c), 20e), 21a), 21c), 21e), 22a), 22c), 22e), 23a), 23c), 23e), 24a), 24c), 24e), 25, 26a), 26c), 26e), 27a), 28a), 28c), 29a), 29c), 29e), 30a), 31a), 32a), 32c), 32e), 33a), 34a), 34c), 34e), 35a), 35c), 35e), 36a), 36c), 37a), 37c), 37e), 38a), 39a), 39c), 40a), 40c), 40e), 41a), 41c), 42a), 43a), 44a), 45a), 46a), 46c), 46e), 47a), 47c), 47e), 48a), 48c), 48e), 49a), 49c), 50a), 50c), 51b), 51d), 52a), 53a), 53c), 54a), 54c), 54e), 55a), 55c), 56a), 57a), 58a), 58c), 58e), 59a), 62 oder 63a) oder ein dazu zu mindestens 90 %, vorzugsweise 95%, insbesondere 97%, ähnliches Polynukleotid kodiert, oder

– einem Peptid oder Protein mit einer Aminosäuresequenz gemäß einer der **Fig.** 19b), 19d), 19f), 20b), 20d), 20f), 21b), 21d), 21f), 22b), 22d), 22f), 23b), 23d), 23f), 24b), 24d), 24f), 26b), 26d), 26f), 27b), 28b), 28d), 29b), 29d), 29f), 30b), 31b), 32b), 32d), 32f), 33b), 34b), 34d), 34f), 35b), 35d), 35f), 36b), 36d), 37b), 37d), 37f), 38b), 39b), 39d), 40b), 40d), 40f), 41b), 41d), 42b), 43b), 44b), 45b), 46b), 46d), 46f), 47b), 47d), 47f), 48b), 48d), 48f), 49b), 49d), 50b), 50d), 51a), 51c), 51e), 52b), 53b), 53d), 54b), 54d), 54f), 55b), 55d), 56b), 57b), 58b), 58d), 58f), 59b), 61 oder 63b) oder ein dazu zu mindestens 90 %, vorzugsweise 95%, insbesondere 97%, ähnliches Peptid oder Protein

bindet, zur Behandlung von Schmerz.

[0091] Eine weitere stark bevorzugte Verwendung zur Behandlung von Schmerz bzw. zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Schmerz betrifft die erste besonders ausgewählte Form der Verbindung und/oder einen Wirkstoff der an ein Peptid oder Protein ausgewählt aus der folgenden Gruppe:

– LuzP, PEP-19, Phosphatidylinositol Synthase; Valosin Containing Protein, Interleukin-6 Rezeptoruntereinheit-beta, Aspartat-Aminotransferase, Neuronal Immediate Early Gene, Heat Shock Protein 27, HSC70, Calmodulin, Syntaxin Binding Protein 1, Spliceosomales Protein SAP155, Neurodap 1, Bamacan, Leukotrien A4 Hydrolase, Mss4/Phosphatidylinositol-4-phosphat 5 Kinase, Chondromodulin-1, 26S Proteasom UE p112, Proteasom UE Z, Ingensin, 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Co-A Synthase, Phosphoglyceratkinase, RNA Polymerase II TF SIII p18 UE, Protein Phosphatase EF hands-1, RAB21, TNF-Receptor-Associated-Factor 6-Binding Protein, Ortholog des Drosophila-Gens „Spaghetti“, Protein mit 4 Transmembrandomänen Member 3, Vacuolar Protein Sorting Protein, HSKM-B, Calnexin-t, Sorting Nexin 3, Glia Derived Nixin Precursor, Microtubuli-assoziiertes Protein 4, CDC10, 26S Proteasom UE p44.5, Transkriptions Ko-Aktivator CRSP150, JERKY, Protein mit der Zugriffsnummer XM\_209528, TF SOX-10, SOUL Protein, rRNA Intron-Encoded Homing Endonuclease, Epithelialer Zellwachstumshemmer, Glutathiontransferase A4 und/oder CGI-69, und/oder

- einem Peptid oder Protein, für das oder für einen Teil dessen ein Polynukleotid gemäß einer der **Fig.** 19a), 19c), 19e), 20a), 20c), 20e), 21a), 21c), 21e), 22a), 22c), 22e), 23a), 23c), 23e), 24a), 24c), 24e), 25, 26a), 26c), 26e), 27a), 28a), 28c), 29a), 29c), 29e), 30a), 31a), 32a), 32c), 32e), 33a), 34a), 34c), 34e), 35a), 35c), 35e), 36a), 36c), 37a), 37c), 37e), 38a), 39a), 39c), 40a), 40c), 40e), 41a), 41c), 42a), 43a), 44a), 45a), 46a), 46c), 46e), 47a), 47c), 47e), 48a), 48c), 48e), 49a), 49c), 50a), 50c), 51b), 51d), 52a), 53a), 53c), 54a), 54c), 54e), 55a), 55c), 56a), 57a), 58a), 58c), 58e), 59a), 62 oder 63a) oder ein dazu zu mindestens 90 %, vorzugsweise 95%, insbesondere 97%, ähnliches Polynukleotid kodiert, oder
- einem Peptid oder Protein mit einer Aminosäuresequenz gemäß einer der **Fig.** 19b), 19d), 19f), 20b), 20d), 20f), 21b), 21d), 21f), 22b), 22d), 22f), 23b), 23d), 23f), 24b), 24d), 24f), 26b), 26d), 26f), 27b), 28b), 28d), 29b), 29d), 29f), 30b), 31b), 32b), 32d), 32f), 33b), 34b), 34d), 34f), 35b), 35d), 35f), 36b), 36d), 37b), 37d), 37f), 38b), 39b), 39d), 40b), 40d), 40f), 41b), 41d), 42b), 43b), 44b), 45b), 46b), 46d), 46f), 47b), 47d), 47f), 48b), 48d), 48f), 49b), 49d), 50b), 50d), 51a), 51c), 51e), 52b), 53b), 53d), 54b), 54d), 54f), 55b), 55d), 56b), 57b), 58b), 58d), 58f), 59b), 61 oder 63b) oder ein dazu zu mindestens 90 %, vorzugsweise 95%, insbesondere 97%, ähnliches Peptid oder Protein;

bindet.

[0092] Eine weitere stark bevorzugte Verwendung zur Behandlung von Schmerz bzw. zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Schmerz betrifft die zweite besonders ausgewählte Form der Verbindung und/oder die besonders ausgewählte Form des Wirkstoffes.

[0093] Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung betrifft die Verwendung eines erfindungsgemäßen Polynukleotids, Peptids oder Proteins, Vektors, Antikörpers und/oder Zelle für die Gentherapie bzw. die Verwendung zur Herstellung eines entsprechenden gentherapeutischen Mittels. Dabei ist es besonders bevorzugt, wenn es sich um In-vivo oder In-vitro Gentherapie handelt. Unter Gentherapie versteht man eine Therapieform, bei der durch die Einführung von Nukleinsäuren in Zellen ein Effektorgen, meist ein Protein, exprimiert wird. Man unterscheidet prinzipiell In-vivo- und In-vitro-Verfahren. In In-vitro-Verfahren werden Zellen aus dem Organismus entfernt und ex-vivo mit Vektoren transfiziert, um anschließend wieder in denselben oder in einen anderen Organismus eingebracht zu werden. Bei der In-vivo-Gentherapie werden Vektoren, beispielsweise zur Bekämpfung von Tumoren, systemisch (z.B. über die Blutbahn) oder direkt in den Tumor appliziert.

[0094] Besonders bevorzugt ist diese Verwendung, wenn das durch das Herstellungsverfahren definierte Polynukleotid, insbesondere dessen besonders ausgewählte Form, die zweite besonders ausgewählte Form der Polynukleotids, verwendet wird.

[0095] Ebenfalls bevorzugt beim Einsatz in der Gentherapie ist die Verwendung der ersten besonders ausgewählten Form des Polynukleotids.

[0096] Bevorzugt beim Einsatz in der Gentherapie ist auch die Verwendung eines Antisense-Polynukleotids bzw. einer Antisense-Nukleinsäure, wie vorstehend definiert, das/die eine Sequenz aufweist, die in der Lage ist, spezifisch an ein erfindungsgemäßes Polynukleotid zu binden, oder das/die Teil eines Ribozyms oder DNA-Enzyms oder einer sonstigen katalytischen RNA oder DNA ist.

[0097] Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung eines erfindungsgemäßen Polynukleotids, einer Antisense-Nukleinsäure, eines Peptids oder Proteins, eines Vektors, eines Antikörpers, einer Zelle, einer Verbindung und/oder eines Wirkstoffes für die Diagnostik und/oder für Wirksamkeitsuntersuchungen. Dabei versteht man unter Diagnostik die Analyse von einem Krankheitsbild zugeordneten Symptomen und unter Wirksamkeitsuntersuchungen Untersuchungen über die Wirksamkeit zu testender Substanzen, insbesondere ihrer medizinischen Wirksamkeit.

[0098] Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein anderes Screening-Verfahren, nämlich ein Verfahren zur Auffindung schmerzregulierender Substanzen mit folgenden Verfahrensschritten:

(a) Inkubation einer zu testenden Substanz unter geeigneten Bedingungen mit einer Zelle und/oder einer Präparation aus einer solchen Zelle, die ein Peptid oder Protein synthetisiert hat, für das ein durch das Herstellungsverfahren definiertes Polynukleotid vorzugsweise die zweite besonders ausgewählte Form des Polynukleotids, oder ein dazu zu mindestens 90%, vorzugsweise 95%, insbesondere 97%, ähnliches Polynukleotid kodiert,

(b) Messung der Bindung der Testsubstanz an dem von der Zelle synthetisierten Peptid oder Protein oder Messung mindestens eines der durch die Bindung der Testsubstanz an das Peptid oder Protein veränderten funktionellen Parameter.

[0099] Es ist bevorzugt, daß die Zelle vor dem Schritt (a) gentechnisch manipuliert wird. Dabei ist es besonders bevorzugt, wenn die gentechnische Manipulation die Messung mindestens eines der durch die Testsubstanz veränderten funktionellen Parameter erlaubt. Ebenso besonders bevorzugt ist es, wenn die Zelle gentechnisch so manipuliert wird, daß die Zelle mindestens ein durch das Herstellungsverfahren definiertes Polynukleotid, vorzugsweise die zweite besonders bevorzugte Form des Polynukleotids, oder ein dazu zu mindestens 90%, vorzugsweise 95%, insbesondere 97% ähnliches Polynukleotid enthält.

[0100] Es ist weiter eine bevorzugte Ausführungsform des Verfahrens, wenn die Zelle nach der gentechnischen Manipulation und vor dem Schritt (a) unter Bedingungen, die eine Expression erlauben, gegebenenfalls unter Selektionsdruck, kultiviert wird.

[0101] Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist auch ein Verfahren zur Herstellung eines erfindungsgemäßen Peptids oder Proteins, bei dem eine erfindungsgemäße Zelle, die ein erfindungsgemäßes Polynukleotid und/oder einen erfindungsgemäßen Vektor enthält, kultiviert und gegebenenfalls das Peptid oder Protein isoliert wird.

[0102] Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung eines Peptids oder Proteins ausgewählt aus einer der folgenden Gruppen:

- LuzP, PEP-19, Phosphatidylinositol Synthase; Valosin Containing Protein, Interleukin-6 Rezeptoruntereinheit-beta, Aspartat-Aminotransferase, Neuronal Immediate Early Gene, Heat Shock Protein 27, HSC70, Calmodulin, Syntaxin Binding Protein 1, Spliceosomales Protein SAP155, Neurodap 1, Bamacan, Leukotrien A4 Hydrolase, Mss4/Phosphatidylinositol-4-phosphat 5 Kinase, Chondromodulin-1, 26S Proteasom UE p112, Proteasom UE Z, Ingensin, 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Co-A Synthase, Phosphoglyceratkinase, RNA Polymerase II TF SIII p18 UE, Protein Phosphatase EF hands-1, RAB21, TNF-Receptor-Associated-Factor 6-Binding Protein, Ortholog des Drosophila-Gens "Spaghetti", Protein mit 4 Transmembrandomänen Member 3, Vacuolar Protein Sorting Protein, HSKM-B, Calnexin-t, Sorting Nexin 3, Glia Derived Nexin Precursor, Microtubuli-assoziiertes Protein 4, CDC10, 26S Proteasom UE p44.5, Transkriptions Ko-Aktivator CRSP150, JERKY, Protein mit der Zugriffsnummer XM\_209528, TF SOX-10, SOUL Protein, rRNA Intron-Encoded Homing Endonuclease, Epithelialer Zellwachstumsinhibitor, Glutathiontransferase A4 und/oder CGI-69, und/oder
- einem Peptid oder Protein, für das oder für einen Teil dessen ein Polynukleotid gemäß einer der **Fig. 19a)**, 19c), 19e), 20a), 20c), 20e), 21a), 21c), 21e), 22a), 22c), 22e), 23a), 23c), 23e), 24a), 24c), 24e), 25, 26a), 26c), 26e), 27a), 28a), 28c), 29a), 29c), 29e), 30a), 31a), 32a), 32c), 32e), 33a), 34a), 34c), 34e), 35a), 35c), 35e), 36a), 36c), 37a), 37c), 37e), 38a), 39a), 39c), 40a), 40c), 40e), 41a), 41c), 42a), 43a), 44a), 45a), 46a), 46c), 46e), 47a), 47c), 47e), 48a), 48c), 48e), 49a), 49c), 50a), 50c), 51b), 51d), 52a), 53a), 53c), 54a), 54c), 54e), 55a), 55c), 56a), 57a), 58a), 58c), 58e), 59a), 62 oder 63a) oder ein dazu zu mindestens 90 % ähnliches Polynukleotid kodiert, und/oder
- einem Peptid oder Protein mit einer Aminosäuresequenz gemäß einer der **Fig. 19b)**, 19d), 19f), 20b), 20d), 20f), 21b), 21d), 21f), 22b), 22d), 22f), 23b), 23d), 23f), 24b), 24d), 24f), 26b), 26d), 26f), 27b), 28b), 28d), 29b), 29d), 29f), 30b), 31b), 32b), 32d), 32f), 33b), 34b), 34d), 34f), 35b), 35d), 35f), 36b), 36d), 37b), 37d), 37f), 38b), 39b), 39d), 40b), 40d), 40f), 41b), 41d), 42b), 43b), 44b), 45b), 46b), 46d), 46f), 47b), 47d), 47f), 48b), 48d), 48f), 49b), 49d), 50b), 50d), 51a), 51c), 51e), 52b), 53b), 53d), 54b), 54d), 54f), 55b), 55d), 56b), 57b), 58b), 58d), 58f), 59b), 61 oder 63b) oder ein dazu zu mindestens 90 % ähnliches Peptid oder Protein
- und/oder einem Protein, das durch eine Nukleinsäure kodiert wird, die unter Standardbedingungen an ein Polynukleotid gemäß einer der **Fig. 19a)**, 19c), 19e), 20a), 20c), 20e), 21a), 21c), 21e), 22a), 22c), 22e), 23a), 23c), 23e), 24a), 24c), 24e), 25, 26a), 26c), 26e), 27a), 28a), 28c), 29a), 29c), 29e), 30a), 31a), 32a), 32c), 32e), 33a), 34a), 34c), 34e), 35a), 35c), 35e), 36a), 36c), 37a), 37c), 37e), 38a), 39a), 39c), 40a), 40c), 40e), 41a), 41c), 42a), 43a), 44a), 45a), 46a), 46c), 46e), 47a), 47c), 47e), 48a), 48c), 48e), 49a), 49c), 50a), 50c), 51b), 51d), 52a), 53a), 53c), 54a), 54c), 54e), 55a), 55c), 56a), 57a), 58a), 58c), 58e), 59a), 62 oder 63a) oder deren Antisense-Polynukleotid bindet,
- einem mindestens 10 Aminosäuren langen Teilprotein eines der vorgenannten Proteine und/oder Peptide, und/oder
- einem Peptid oder Protein, für das ein Gen bestehend aus einem Polynukleotid kodiert, dessen Nukleotidsequenz ein Genfragment gemäß einer der in den **Fig. 1 – 18** dargestellten Sequenzenumfaßt, oder für das ein zu einem solchen Gen mindestens 90% ähnliches Polynukleotid kodiert,

in einem Verfahren zur Auffindung schmerzregulierender Substanzen.

[0103] Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung, insbesondere Schmerzbehandlung, eines nichthumanen Säugetieres oder Menschen, das oder der eine Behandlung von Schmerzen, insbesondere chronischer Schmerzen, benötigt, durch Verabreichung einer Substanz, die an ein Protein oder Peptid bindet, das ausgewählt ist aus der folgenden Gruppe:

- LuzP, PEP-19, Phosphatidylinositol Synthase; Valosin Containing Protein, Interleukin-6 Rezeptoruntereinheit-beta, Aspartat-Aminotransferase, Neuronal Immediate Early Gene, Heat Shock Protein 27, HSC70, Calmodulin, Syntaxin Binding Protein 1, Spliceosomales Protein SAP155, Neurodap 1, Bamacan, Leukotrien A4 Hydrolase, Mss4/Phosphatidylinositol-4-phosphat 5 Kinase, Chondromodulin-1, 26S Proteasom UE p112, Proteasom UE Z, Ingensin, 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Co A Synthase, Phosphoglyceratkinase, RNA Polymerase II TF SIII p18 UE, Protein Phosphatase EF hands-1, RAB21, TNF-Receptor-Associa-

ted-Factor 6-Binding Protein, Ortholog des Drosophila-Gens „Spaghetti“, Protein mit 4 Transmembrandomänen Member 3, Vacuolar Protein Sorting Protein, HSKM-B, Calnexin-t, Sorting Nexin 3, Glia Derived Nixin Precursor, Microtubuli-assoziiertes Protein 4, CDC10, 26S Proteasom UE p44.5, Transkriptions Ko-Aktivator CRSP150, JERKY, Protein mit der Zugriffsnummer XM\_209528, TF SOX-10, SOUL Protein, rRNA Intron-Encoded Homing Endonuclease, Epithelialer Zellwachstumsinhibitor, Glutathiontransferase A4 und/oder CGI-69, und/oder

– einem Peptid oder Protein, für das oder für einen Teil dessen ein Polynukleotid gemäß einer der **Fig.** 19a), 19c), 19e), 20a), 20c), 20e), 21a), 21c), 21e), 22a), 22c), 22e), 23a), 23c), 23e), 24a), 24c), 24e), 25, 26a), 26c), 26e), 27a), 28a), 28c), 29a), 29c), 29e), 30a), 31a), 32a), 32c), 32e), 33a), 34a), 34c), 34e), 35a), 35c), 35e), 36a), 36c), 37a), 37c), 37e), 38a), 39a), 39c), 40a), 40c), 40e), 41a), 41c), 42a), 43a), 44a), 45a), 46a), 46c), 46e), 47a), 47c), 47e), 48a), 48c), 48e), 49a), 49c), 50a), 50c), 51b), 51d), 52a), 53a), 53c), 54a), 54c), 54e), 55a), 55c), 56a), 57a), 58a), 58c), 58e), 59a), 62 oder 63a) oder ein dazu zu mindestens 90 % ähnliches Polynukleotid kodiert,

– einem Peptid oder Protein mit einer Aminosäuresequenz gemäß einer der **Fig.** 19b), 19d), 19f), 20b), 20d), 20f), 21b), 21d), 21f), 22b), 22d), 22f), 23b), 23d), 23f), 24b), 24d), 24f), 26b), 26d), 26f), 27b), 28b), 28d), 29b), 29d), 29f), 30b), 31b), 32b), 32d), 32f), 33b), 34b), 34d), 34f), 35b), 35d), 35f), 36b), 36d), 37b), 37d), 37f), 38b), 39b), 39d), 40b), 40d), 40f), 41b), 41d), 42b), 43b), 44b), 45b), 46b), 46d), 46f), 47b), 47d), 47f), 48b), 48d), 48f), 49b), 49d), 50b), 50d), 51a), 51c), 51e), 52b), 53b), 53d), 54b), 54d), 54f), 55b), 55d), 56b), 57b), 58b), 58d), 58f), 59b), 61 oder 63b) oder ein dazu zu mindestens 90 % ähnliches Peptid oder Protein

- und/oder einem Protein, das durch eine Nukleinsäure kodiert wird, die unter Standardbedingungen an ein Polynukleotid gemäß einer der **Fig.** 19a), 19c), 19e), 20a), 20c), 20e), 21a), 21c), 21e), 22a), 22c), 22e), 23a), 23c), 23e), 24a), 24c), 24e), 25, 26a), 26c), 26e), 27a), 28a), 28c), 29a), 29c), 29e), 30a), 31a), 32a), 32c), 32e), 33a), 34a), 34c), 34e), 35a), 35c), 35e), 36a), 36c), 37a), 37c), 37e), 38a), 39a), 39c), 40a), 40c), 40e), 41a), 41c), 42a), 43a), 44a), 45a), 46a), 46c), 46e), 47a), 47c), 47e), 48a), 48c), 48e), 49a), 49c), 50a), 50c), 51b), 51d), 52a), 53a), 53c), 54a), 54c), 54e), 55a), 55c), 56a), 57a), 58a), 58c), 58e), 59a), 62 oder 63a) oder deren Antisense-Polynukleotid bindet,

– einem mindestens 10 Aminosäuren langen Teilprotein eines der vorgenannten Proteine und/oder Peptide, und/oder

– einem Peptid oder Protein, für das ein Gen bestehend aus einem Polynukleotid kodiert, dessen Nukleotidsequenz ein Genfragment gemäß einer der in den **Fig.** 1 – 18 dargestellten Sequenzenumfaßt, oder für das ein zu einem solchen Gen mindestens 90 % ähnliches Polynukleotid kodiert.

[0104] Die Verabreichung kann beispielsweise in Form eines Arzneimittels, wie oben . beschrieben, erfolgen.

[0105] Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung, insbesondere Schmerzbehandlung, eines nichthumanen Säugetieres oder Menschen, das oder der eine Behandlung von Schmerzen, insbesondere chronischer Schmerzen, benötigt, durch Verabreichung eines erfindungsgemäßen Arzneimittels, insbesondere solche enthaltend eine erfindungsgemäße Substanz und/oder einen erfindungsgemäßen Wirkstoff.

[0106] Insgesamt ist eine wichtige Grundlage der Erfindung die Identifizierung schmerzregulierter Gene und Genfragmente. Darauf basiert das Screeningverfahren. Aber auch die Verwendung zur Diagnose oder Therapie bietet sich, wie bereits ausgeführt, an. Im folgenden werden entsprechende Anwendungsmöglichkeiten und weitere Ausführungsbeispiele erläutert.

## 1. Therapie chronischer Schmerzen

[0107] Die Sequenzen wurden aus Rückenmarksgewebe isoliert. Im Rückenmark projizieren die primären sensorischen Neurone auf nachgeschaltete zentralnervöse Neurone, es handelt sich hierbei neben supraspinalen Vorgängen um die zentrale Umschaltstelle für nozizeptive Information. Zahlreiche Experimente konnten zeigen, daß der Entwicklung chronischer Schmerzzustände plastische Veränderungen des Nervensystems zugrundeliegen (als Überblick siehe Corderre et al., 1993; Zimmermann und Herdegen, 1996). Insbesondere in den Neuronen der dorsalen Wurzelganglien und des Rückenmarks sind plastische Veränderungen beschrieben worden, die mit der Regulation schmerzrelevanter Gene einhergeht. So ist für eine Reihe von Neurotransmitter-Rezeptoren, die für die Schmerztherapie von Bedeutung sind, eine Gen-Regulation im Rückenmark beschrieben worden (siehe Tabelle 1). Auf dieser Grundlage könnten die gefundenenen, unter Schmerz regulierten cDNA-Sequenzen zur Therapie (Gentherapie, Antisense, Ribozyme) und Diagnose chronischer Schmerzzustände verwendet werden.

## 1.1 Antisense-Strategien

[0108] Hierbei werden, abgeleitet von der Nukleinsäuresequenz der vollständigen cDNA oder von Teilbereichen, Konstrukte erstellt, die die mRNA oder Proteinkonzentration herabsetzen können. Dies können z.B. Antisense-Oligonukleotide (DNA oder RNA) sein, die eventuell unter Verwendung modifizierter Nukleotidbausteine (z.B. O-Allyl-Ribose) eine erhöhte Stabilität gegenüber Nukleasen aufweisen. Zudem ist die Verwendung von Ribozymen denkbar, die als enzymatisch aktive RNA-Moleküle eine spezifische Spaltung der RNA katalysieren. Daneben können auch Vektoren eingesetzt werden, die die erfindungsgemäßen Sequenzen oder Teilbereiche dieser Nukleotidsequenzen unter Kontrolle eines geeigneten Promotors exprimieren und somit für eine in-vivo oder ex-vivo Therapie geeignet sind. Zusätzlich sind auch Antisense-Konstrukte möglich, die unter Austausch bzw. Modifikation des Phosphatrückgrats von Nukleotidsequenzen (z.B. PNAs, d.h. Peptide Nucleic Acids) oder Verwendung von nichttraditionellen Basen wie Inosin, Queosin oder Wybutosin u. auch von Acetyl-, Methyl-, Thio- und ähnlichen modifizierten Formen von Adenin, Cytidin, Guanosin u, Thymidin und Uridin nicht oder in geringerem Masse durch endogene Nukleasen abgebaut werden können.

## 1.2. Antagonisten/Agonisten bzw. Inhibitoren/Aktivatoren der von den erfindungsgemäßen Nukleotidsequenzen kodierten Genprodukte.

[0109] Dieser Gesichtspunkt umfaßt Substanzen, die durch eine Bindung an das Genprodukt dessen Funktion verändern. Dies können sein:

1.2.1. Organisch-chemische Moleküle, die im Rahmen eines Wirkstoffscreenings unter Verwendung der Genprodukte der erfindungsgemäßen cDNA als Bindungspartner gefunden werden.

1.2.2. Antikörper, seien es polyklonale, chimäre, single-chain, F<sub>ab</sub>-Fragmente oder Fragmente aus Phagen-Banken, die bevorzugt als neutralisierende Antikörper über eine Bindung an die Genprodukte spezifisch die Funktion beeinflussen.

1.2.3. Aptamere, d.h. Nukleinsäuren oder Nukleinsäurederivate mit Proteinbindenden Eigenschaften. Dazu gehören auch sog. Spiegelmere, die durch Spiegelevolution gewonnene spiegelbildliche und damit stabile Oligonukleotide darstellen, die hochaffin und hochspezifisch ein Zielmolekül binden können (Klußmann et al., 1996).

## 1.3. Gentherapie

[0110] Die beschriebenen Sequenzen können zur Therapie neurologischer Erkrankungen insbesondere chronischer Schmerzzustände eingesetzt werden, indem sie nach Klonierung in geeignete Vektoren (z.B. Adenovirus-Vektoren oder adenoassoziierter-Virus-Vektoren) zur in vivo oder ex-vivo Therapie verwendet werden, um dort z.B. einer Überexpression oder Unterexpression des endogenen Genproduktes entgegenzusteuern, die Sequenz des defekten Genproduktes zu korrigieren (z.B. durch Transsplicing mit dem exogenen Konstrukt) oder ein funktionelles Genprodukt zur Verfügung zu stellen.

## 2. Diagnose

[0111] Polynukleotidsequenzen (bspw. Oligonukleotide, Antisense -DNA & RNA-Moleküle, PNAs), die von den erfindungsgemäßen Nukleotidsequenzen abgeleitet sind, können zur Diagnose von Zuständen oder Erkrankungen eingesetzt werden, die mit einer Expression dieser Gensequenzen assoziiert sind. Beispiele dieser Zustände oder Erkrankungen beinhalten neurologische Erkrankungen inklusive chronischer Schmerzen oder neuropathischer Schmerzen (hervorgerufen z.B. durch Diabetes, Krebs oder AIDS) oder neurodegenerativer Erkrankungen wie Alzheimer, Parkinson, Chorea Huntington, Jacob-Creutzfeld, amyotrophe Lateralsklerose und Demenzen. Die Nukleotidsequenzen können auf vielfältige Weise (Northernblot, Southernblot, FISH-Analyse, PRINS-Analyse, PCR, Microarrays) entweder zur Identifizierung der Genproduktes oder abweichender diagnostisch relevanter Genprodukte oder zur Quantifizierung des Genproduktes dienen. Neben der Nukleinsäurediagnostik können auch Antikörper oder Aptamere gegen das von den erfindungsgemäßen Nukleinsäuren kodierte Protein zur Diagnostik eingesetzt werden (z. B. mittels ELISA, RIA, immunocytochemische oder immunhistochemische Verfahren), um das Protein oder abweichende Formen zu identifizieren und das Protein zu quantifizieren.

[0112] Im Hinblick auf eine Gendiagnostik könnten Nukleinsäure-Sonden, abgeleitet von den erfindungsgemäßen Nukleotidsequenzen zur Bestimmung des Gen-Lokus eingesetzt werden (z.B. durch FISH, FACS, artifizielle Chromosomen wie YACs, BACs oder P1-Konstrukte).

[0113] Die folgenden Beispiele und Figuren sollen die Erfindung erläutern, ohne sie darauf zu beschränken.

## Figuren und Beispiele

## Figuren:

- [0114] **Fig. 1** Genfragment ab13-78-B (Verbindung zur „Protein Phosphatase, EFhands-1“/Fig. 42).
- [0115] **Fig. 2** Genfragment 18-15 (Verbindung zu „jerky“/Fig. 56).
- [0116] **Fig. 3** Genfragment N21-4 (Verbindung zur „rRNA intron-encoded homing endonuclease“/Fig. 60).
- [0117] **Fig. 4** Genfragment abN-22-5-B.
- [0118] **Fig. 5** Genfragment ab50-51-B (Verbindung zum „Epithelialen Zellwachstum Inhibitor“/Fig. 61).
- [0119] **Fig. 6** Genfragment ab5 (Verbindung zum „CGI-69“/Fig. 63).
- [0120] **Fig. 7** zeigt die verlängerte Sequenz des Genfragments 6-2. Die Sequenz des Genfragments 6-2 wurde mit Hilfe von EST/cDNA-Sequenzen auf insgesamt 1140bp erweitert. Der 1. Teil der Sequenz (Pos. 1-625) entspricht dem EST BE110520 (Pos. 1-625). Der 2. Teil (Pos. 626-1140) entspricht dem EST BE107354 (Pos. 526-1). Die analysierte Sequenz des ursprünglichen Fragments 6-2 ist einfach unterstrichen. Mittels der RT-PCR-Methode wurde ein 850bp großes Fragment aus Spinalganglien-cDNA der Ratte isoliert und in den Vektor pGEM-T (Fa. Clontech) in antisense-Richtung ligiert. Die Primer, die für die RT-PCR verwendet wurden, sind doppelt unterstrichen (5'-TGTGTAAARTAAAAGTGTTCGG-3', 5'-AACTATTCTTTATTATCCAGCAA-3'). Die Antisense-RNA-Sonde kann durch in vitro Transkription vom T7-Promotor aus synthetisiert werden.
- [0121] **Fig. 8** zeigt die verlängerte Sequenz des Genfragments 38-13. Die Sequenz des Genfragments 38-13 wurde mit Hilfe von EST/cDNA-Sequenzen auf insgesamt 950bp erweitert. Der 1. Teil (Pos. 1-310) entspricht dem EST Aw142547 (Pos. 1-312). Der 2. Teil der Sequenz (Pos. 311-950) entspricht dem EST BG378585 (Pos. 640-1). Die analysierte Sequenz des ursprünglichen Fragments 38-13 ist einfach unterstrichen. Mittels der RT-PCR-Methode wurde ein 659bp großes Fragment aus Spinalganglien-cDNA der Ratte isoliert und in den Vektor pGEM-T (Fa. Clontech) in reverser Richtung ligiert. Die Primer, die für die RT-PCR verwendet wurden, sind doppelt unterstrichen (5'- ATGTAGTGGTGAACGGCAGAC-3', 5'-AGTATCCATTTCTCAGTAAGGGGA-3'). Die as-RNA-Sonde kann vom Promotor T7 aus synthetisiert werden. Die Sequenz enthält ein Polyadenylierungssignal an Pos. 918 und einen Teil der angehängten Poly-A-Sequenz (beide Sequenzen sind kursiv dargestellt).
- [0122] **Fig. 9** zeigt die verlängerte Sequenz des Genfragments 24-21. Die Sequenz des Genfragments 24-21 wurde mit Hilfe von EST/cDNA-Sequenzen auf insgesamt 1088bp erweitert. Der 1. Teil der Sequenz (Pos. 1-385) entspricht dem EST BI295776 (Pos. 716-334). Der 2. Teil (Pos. 386-1088) entspricht der cDNA-Sequenz BG667993 (Pos. 1-703). Die analysierte Sequenz des ursprünglichen Fragments 24-21 ist einfach unterstrichen. Mittels der RT-PCR-Methode wurde ein 675bp großes Fragment aus Spinalganglien-cDNA der Ratte isoliert und in den Vektor pGEM-T (Fa. Clontech) in reverser Richtung ligiert. Die Primer, die für die RT-PCR verwendet wurden, sind doppelt unterstrichen (5'-AGTTCAGAGTCACCCTAAGCAC-3', 5'-CAGACTAAA-GATGGGTGGGTAT-3'). Die Antisense-RNA-Sonde kann durch in vitro Transkription vom T7-Promotor aus synthetisiert werden.
- [0123] **Fig. 10** zeigt die verlängerte Sequenz des Genfragments ab54-36-A. Die Sequenz des Genfragments ab54-36-A wurde mit Hilfe von EST/cDNA-Sequenzen auf insgesamt 674bp erweitert. Der 1. Teil der Sequenz (Pos. 1-666) entspricht dem EST AA849729 (Pos. 666-1). Der 2. Teil (Pos. 667-674) entspricht dem EST AI599426 (Pos. 8-1). Die analysierte Sequenz des ursprünglichen Fragments ab54-36-A ist einfach unterstrichen. Mittels der RT-PCR-Methode wurde ein 541 by großes Fragment aus Spinalganglien-cDNA der Ratte isoliert und in den Vektor pGEM-T (Fa. Clontech) in sense-Richtung ligiert. Die Primer, die für die RT-PCR verwendet wurden, sind doppelt unterstrichen (5'-GCACTTTGGAGCACAGGTC-3', 5'-AACAGCAAACAGAGCCAAGACT-3'). Die Antisense-RNA-Sonde kann durch in vitro Transkription vom Sp6-Promotor aus synthetisiert werden.
- [0124] **Fig. 11** zeigt die verlängerte Sequenz des Genfragments ab40-41-B. Die Sequenz des Genfragments ab40-41-B wurde mit Hilfe von EST/cDNA-Sequenzen auf insgesamt 600bp erweitert. Der 1. Teil (Pos. 1-3) entspricht dem EST BF546896 (Pos. 429-397). Der 2. Teil der Sequenz (Pos. 4-600) entspricht dem EST AI412988 (Pos. 1-567). Des weiteren wurde der EST AW141812 identifiziert. Allerdings enthält der EST AI412988 205 bp, die nicht im EST AW141812 vorhanden sind. (Dieser Sequenzabschnitt ist kursiv dargestellt.) Daher wurden zwei RT-PCR-Ansätze mit Spinalganglien-cDNA durchgeführt. Einmal mit dem Primer ab4041 bfW (5'-CGCCGCCATCTGCTCCTA-3') und einem Primer (5'-TGCCGATGTTTCAGAGATGGGTAG-3') , der in dem „205bp“-Bereich liegt und zum anderen mit dem Primer ab4041 bfW und einem Primer der außerhalb (5'-TCGTCATAGCCGCCAGCC-3') dieses Bereiches lokalisiert ist. Beide Ansätze ergaben PCR-Produkte entsprechend der dargestellten Sequenz. Die analysierte Sequenz des ursprünglichen Genfragments ist einfach unterstrichen. Die Primer, die für die RT-PCR verwendet wurden, sind doppelt unterstrichen. Das 562bp große RT-PCR-Fragment wurde in den Vektor pGEM-T (Fa. Promega) in sense-Richtung ligiert. Die Antisense-RNA-Sonde kann durch in vitro Transkription vom Sp6-Promotor aus synthetisiert werden.
- [0125] **Fig. 12** Genfragment 22-19.

- [0126] **Fig. 13** Genfragment 6-3.
- [0127] **Fig. 14** Genfragment ab7.
- [0128] **Fig. 15** Genfragment ab-N-23-6-B.
- [0129] **Fig. 16** Genfragment ab3.
- [0130] **Fig. 17** Genfragment ab07-72-B.
- [0131] **Fig. 18** Genfragment 39-9.
- [0132] **Fig. 19** LuzP:
- a) human; cDNA-Sequenz,
  - b) human; Aminosäure-Sequenz,
  - c) Ratte; cDNA-Sequenz,
  - d) Ratte; Aminosäure-Sequenz,
  - e) Maus; cDNA-Sequenz,
  - f) Maus; Aminosäure-Sequenz.
- [0133] **Fig. 20** PEP-19:
- a) human; cDNA-Sequenz,
  - b) human; Aminosäure-Sequenz,
  - c) Ratte; cDNA-Sequenz,
  - d) Ratte; Aminosäure-Sequenz,
  - e) Maus; cDNA-Sequenz,
  - f) Maus; Aminosäure-Sequenz.
- [0134] **Fig. 21** Phosphatidylinositol Synthase:
- a) human; cDNA-Sequenz,
  - b) human; Aminosäure-Sequenz,
  - c) Ratte; cDNA-Sequenz,
  - d) Ratte; Aminosäure-Sequenz,
  - e) Maus; cDNA-Sequenz,
  - f) Maus; Aminosäure-Sequenz (AV225403).
- [0135] **Fig. 22** Valosin containing Protein (VCP):
- a) human; cDNA-Sequenz,
  - b) human; Aminosäure-Sequenz,
  - c) Ratte; cDNA-Sequenz,
  - d) Ratte; Aminosäure-Sequenz,
  - e) Maus; cDNA-Sequenz,
  - f) Maus; Aminosäure-Sequenz.
- [0136] **Fig. 23** Interleukin-6 Rezeptoruntereinheit-Beta:
- a) human; cDNA-Sequenz,
  - b) human; Aminosäure-Sequenz,
  - c) Ratte; cDNA-Sequenz,
  - d) Ratte; Aminosäure-Sequenz,
  - e) Maus; cDNA-Sequenz,
  - f) Maus; Aminosäure-Sequenz.
- [0137] **Fig. 24** Aspartat-Aminotransferase:
- a) human; cDNA-Sequenz,
  - b) human; Aminosäure-Sequenz,
  - c) Ratte; cDNA-Sequenz,
  - d) Ratte; Aminosäure-Sequenz,
  - e) Maus; cDNA-Sequenz,
  - f) Maus; Aminosäure-Sequenz.
- [0138] **Fig. 25** Neuronal Immediate Early Gene: Ratte; cDNA-Sequenz.
- [0139] **Fig. 26** Heat Shock Protein 27 (HSP27):
- a) human; cDNA-Sequenz,
  - b) human; Aminosäure-Sequenz,
  - c) Ratte; cDNA-Sequenz,
  - d) Ratte; Aminosäure-Sequenz,
  - e) Maus; cDNA-Sequenz,
  - f) Maus; Aminosäure-Sequenz.
- [0140] **Fig. 27** Hsc 70 (Chaperon):
- a) human; cDNA-Sequenz,
  - b) human; Aminosäure-Sequenz.
- [0141] **Fig. 28** Calmodulin:

- a) Ratte; cDNA-Sequenz,  
 b) Ratte; Aminosäure-Sequenz,  
 c) Maus; cDNA-Sequenz,  
 d) Maus; Aminosäure-Sequenz.
- [0142] **Fig. 29** Syntaxin Binding Protein 1:  
 a) human; cDNA-Sequenz,  
 b) human; Aminosäure-Sequenz,  
 c) Ratte; cDNA-Sequenz,  
 d) Ratte; Aminosäure-Sequenz,  
 e) Maus; cDNA-Sequenz,  
 f) Maus; Aminosäure-Sequenz.
- [0143] **Fig. 30** Spliceosomales Protein SAP155:  
 a) Ratte; cDNA-Sequenz,  
 b) Ratte; Aminosäure-Sequenz.
- [0144] **Fig. 31** Neurodap 1:  
 a) Ratte; cDNA-Sequenz,  
 b) Ratte; Aminosäure-Sequenz.
- [0145] **Fig. 32** Bamacan:  
 a) human; cDNA-Sequenz,  
 b) human; Aminosäure-Sequenz,  
 c) Ratte; cDNA-Sequenz,  
 d) Ratte; Aminosäure-Sequenz,  
 e) Maus; cDNA-Sequenz,  
 f) Maus; Aminosäure-Sequenz.
- [0146] **Fig. 33** Leukotrien A4 Hydrolase:  
 a) Ratte; cDNA-Sequenz,  
 b) Ratte; Aminosäure-Sequenz.
- [0147] **Fig. 34** Mss4/Phosphatidylinositol-4-phosphate 5 kinase:  
 a) human; cDNA-Sequenz,  
 b) human; Aminosäure-Sequenz,  
 c) Ratte; cDNA-Sequenz,  
 d) Ratte; Aminosäure-Sequenz,  
 e) Maus; cDNA-Sequenz,  
 f) Maus; Aminosäure-Sequenz.
- [0148] **Fig. 35** Chondromodulin-1:  
 a) human; cDNA-Sequenz,  
 b) human; Aminosäure-Sequenz,  
 c) Ratte; cDNA-Sequenz,  
 d) Ratte; Aminosäure-Sequenz,  
 e) Maus; cDNA-Sequenz,  
 f) Maus; Aminosäure-Sequenz.
- [0149] **Fig. 36** 26S Proteasome, UE p112:  
 a) human; cDNA-Sequenz,  
 b) human; Aminosäure-Sequenz,  
 c) Ratte; cDNA-Sequenz,  
 d) Ratte; Aminosäure-Sequenz.
- [0150] **Fig. 37** Proteasome, UE Z:  
 a) human; cDNA-Sequenz,  
 b) human; Aminosäure-Sequenz,  
 c) Ratte; cDNA-Sequenz,  
 d) Ratte; Aminosäure-Sequenz,  
 e) Maus; cDNA-Sequenz,  
 f) Maus; Aminosäure-Sequenz.
- [0151] **Fig. 38** Ingensin:  
 a) Ratte; cDNA-Sequenz,  
 b) Ratte; Aminosäure-Sequenz.
- [0152] **Fig. 39** 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Co-A-Synthase:  
 a) human; cDNA-Sequenz,  
 b) human; Aminosäure-Sequenz,  
 c) Ratte; cDNA-Sequenz,

- d) Ratte; Aminosäure-Sequenz.  
 [0153] **Fig. 40** Phosphoglyceratkinase:  
 a) human; cDNA-Sequenz,  
 b) human; Aminosäure-Sequenz,  
 c) Ratte; cDNA-Sequenz,  
 d) Ratte; Aminosäure-Sequenz,  
 e) Maus; cDNA-Sequenz,  
 f) Maus; Aminosäure-Sequenz.  
 [0154] **Fig. 41** RNA Polymerase II TF SIII p18 UE:  
 a) Ratte; cDNA-Sequenz,  
 b) Ratte; Aminosäure-Sequenz,  
 c) Maus; cDNA-Sequenz,  
 d) Maus; Aminosäure-Sequenz.  
 [0155] **Fig. 42** Protein Phosphatase, EF hands-1:  
 a) human; cDNA-Sequenz,  
 b) human; Aminosäure-Sequenz.  
 [0156] **Fig. 43** RAB21:  
 a) human; cDNA-Sequenz,  
 b) human; Aminosäure-Sequenz.  
 [0157] **Fig. 44** TNF-receptor-associated factor 6-binding protein:  
 a) human; cDNA-Sequenz,  
 b) human; Aminosäure-Sequenz.  
 [0158] **Fig. 45** Ortholog des Drosophila-Gens „Spaghetti“:  
 a) Maus; cDNA-Sequenz,  
 b) Maus; Aminosäure-Sequenz.  
 [0159] **Fig. 46** Protein mit 4 Transmembrandomänen, Member 3:  
 a) human; cDNA-Sequenz,  
 b) human; Aminosäure-Sequenz,  
 c) Ratte; cDNA-Sequenz,  
 d) Ratte; Aminosäure-Sequenz,  
 e) Maus; cDNA-Sequenz,  
 f) Maus; Aminosäure-Sequenz.  
 [0160] **Fig. 47** VPS28; Vacuolar Protein Sorting Protein:  
 a) human; cDNA-Sequenz,  
 b) human; Aminosäure-Sequenz,  
 c) Ratte; cDNA-Sequenz,  
 d) Ratte; Aminosäure-Sequenz,  
 e) Maus; cDNA-Sequenz,  
 f) Maus; Aminosäure-Sequenz.  
 [0161] **Fig. 48** HSKM-B:  
 a) human; cDNA-Sequenz,  
 b) human; Aminosäure-Sequenz,  
 c) Ratte; cDNA-Sequenz,  
 d) Ratte; Aminosäure-Sequenz,  
 e) Maus; cDNA-Sequenz,  
 f) Maus; Aminosäure-Sequenz.  
 [0162] **Fig. 49** Calnexin-t:  
 a) Ratte; cDNA-Sequenz,  
 b) Ratte; Aminosäure-Sequenz,  
 c) Maus; cDNA-Sequenz,  
 d) Maus; Aminosäure-Sequenz.  
 [0163] **Fig. 50** Sorting Nexin 3:  
 a) human; cDNA-Sequenz,  
 b) human; Aminosäure-Sequenz,  
 c) Maus; cDNA-Sequenz,  
 d) Maus; Aminosäure-Sequenz.  
 [0164] **Fig. 51** Glia-derived Nexin precursor PN-1:  
 a) human; Aminosäure-Sequenz,  
 b) Ratte; cDNA-Sequenz,  
 c) Ratte; Aminosäure-Sequenz,

- d) Maus; cDNA-Sequenz,  
 e) Maus; Aminosäure-Sequenz.  
 [0165] **Fig. 52** Microtubuli-assoziiertes Protein 4:  
 a) Maus; cDNA-Sequenz,  
 b) Maus; Aminosäure-Sequenz.  
 [0166] **Fig. 53** CDC10:  
 a) human; cDNA-Sequenz,  
 b) human; Aminosäure-Sequenz,  
 c) Maus; cDNA-Sequenz,  
 d) Maus; Aminosäure-Sequenz.  
 [0167] **Fig. 54** 26S Proteasome, UE p44.5:  
 a) human; cDNA-Sequenz,  
 b) human; Aminosäure-Sequenz,  
 c) Ratte; cDNA-Sequenz,  
 d) Ratte; Aminosäure-Sequenz,  
 e) Maus; cDNA-Sequenz,  
 f) Maus; Aminosäure-Sequenz.  
 [0168] **Fig. 55** Transkriptions Ko-Aktivator CRSP150:  
 a) human; cDNA-Sequenz,  
 b) human; Aminosäure-Sequenz,  
 c) Maus; cDNA-Sequenz,  
 d) Maus; Aminosäure-Sequenz.  
 [0169] **Fig. 56** jerky:  
 a) human; cDNA-Sequenz,  
 b) human; Aminosäure-Sequenz.  
 [0170] **Fig. 57** Neurotransmitter assoziiertes Protein:  
 a) human; cDNA-Sequenz,  
 b) human; Aminosäure-Sequenz.  
 [0171] **Fig. 58** TF SOX-10:  
 a) human; cDNA-Sequenz,  
 b) human; Aminosäure-Sequenz,  
 c) Ratte; cDNA-Sequenz,  
 d) Ratte; Aminosäure-Sequenz,  
 e) Maus; cDNA-Sequenz,  
 f) Maus; Aminosäure-Sequenz.  
 [0172] **Fig. 59** SOUL Protein:  
 a) Maus; cDNA-Sequenz,  
 b) Maus; Aminosäure-Sequenz.  
 [0173] **Fig. 60** rRNA intron-encoded homing endonuclease:  
 a) Oryza sativa; cDNA-Sequenz,  
 b) Oryza sativa; Aminosäure-Sequenz.  
 [0174] **Fig. 61** Epithelialer Zellwachstum Inhibitor: human; Aminosäure-Sequenz.  
 [0175] **Fig. 62** Glutathiontransferase A4: human; cDNA-Sequenz.  
 [0176] **Fig. 63** CGI-69:  
 a) human; cDNA-Sequenz,  
 b) human; Aminosäure-Sequenz.  
 [0177] **Fig. 64** zeigt einen schematischen Überblick über die angewandte generelle Klonierungsstrategie.  
 [0178] **Fig. 65** ist ein Überblick über die identifizierten schmerzregulierten Gene bzw. Genfragmente. In der ersten Spalte ist die Zugehörigkeit des jeweiligen Klons zu einer der erfindungsgemäß definierten Gruppen (1 bis 8; vgl. nachstehende Ausführungen) angegeben. Die Spalten 2 bis 5 enthalten Angaben über das jeweilige RFDD-Fragment. In der zweiten Spalte ist die Nr. des Datenblatts angegeben, welches die Sequenz- und Expressionsdaten des jeweiligen Klons zusammenfasst. In der dritten Spalte ist angegeben, ob der Klon durch CFA hoch- (+) oder herunterreguliert (-) wurde. In der vierten Spalte ist jedem Klon eine Arbeitsbezeichnung zugeordnet. In der fünften Spalte ist die Länge des Klons in Basenpaaren angegeben. Die Spalten 6 bis 10 enthalten Angaben über ggf. mit dem RFDD-Fragment homologe Sequenzen. In der sechsten Spalte sind Bezeichnungen der homologen Sequenzen angeführt. In der siebenten Spalte ist die Zugriffsnummer (AC-Nr.) der homologen Sequenz in GenBank bzw. Swiss-Prot angegeben. In der achten Spalte sind die Nukleotide bzw. Aminosäuren des identifizierten RFDD-Fragments in der homologen Sequenz angegeben. In der neunten Spalte ist die Größe (Länge) des homologen Bereichs angeführt. In der zehnten Spalte ist der Grad der Homologie (in %) des RFDD-Fragments mit der homologen Sequenz angegeben.

[0179] **Fig. 66** zeigt in tabellarischen Aufstellungen die Ergebnisse von Microarray-Experimenten zur schmerzinduzierten Veränderung der Genexpression (**Fig. 66A-C**) sowie eine Zusammenfassung der Resultate bezüglich der Herunter- bzw. Hochregulation erfindungsgemäßer schmerzrelevanter Gene (**Fig. 66D**). Die Veränderung der Genexpression wurde mittels der Microarray-Hybridisierung analysiert (A-C). Die Versuchsbedingungen, Material und Methoden sind im Zwischenbericht vom 31.07.2002 der Fa. Memorec beschrieben (s. Anhang). Es wurde das Tiermodell Complete Freund Adjuvans (CFA) sowie zwei Modelle neuropathischen Schmerzes als Folge von Ligaturen nach Bennett (Ben) bzw. Chung (Ch) untersucht. Bei jedem Experiment ist in der ersten Spalte der Signalquotient behandelte Tiere/Kontrolltiere und in der zweiten Spalte der Variationskoeffizient (CV) der Vierfachspots (%) angegeben. Falls kein CV angegeben ist, war nur ein Spot lesbar. Bei reprimierten Genen wurde der Kehrwert des Originalquotienten mit  $-1$  multipliziert. Damit ist  $+1$ -fach identisch zu  $-1$ -facher Regulation (entsprechend nicht differentieller Expression). Für die gleichen Gene wurde auch mit Hilfe der RFDD-Methode nach 6 Tagen CFA-Behandlung eine Regulation beobachtet (D). Die Behandlungsdauer ist in Tagen (d) bzw. Wochen (w) angegeben.

[0180] **Fig. 67** zeigt die zelluläre Lokalisation des Transkriptes des Gens PEP-19. Die in-situ-Hybridisierung mit einer genspezifischen antisense-RNA-Sonde (as) ist einmal im Dunkelfeld (obere Abbildung, A.) und einmal im Hellfeld (untere Abbildung, B.) dargestellt. Das Gen wird ausschließlich in Neuronen (N) exprimiert.

[0181] **Fig. 68** zeigt die zelluläre Lokalisation des Transkriptes des Gens Phosphatidylinositol Synthase (PPI). Die in-situ-Hybridisierung mit einer genspezifischen antisense-RNA-Sonde (as) ist einmal im Dunkelfeld (obere Abbildung, A.) und einmal im Hellfeld (untere Abbildung, B.) dargestellt. Das Gen wird ausschließlich in Neuronen (N) exprimiert.

[0182] **Fig. 69** zeigt die zelluläre Lokalisation des Transkriptes des Gens Interleukin 6 signal transducer (IL-6R-Beta). Die in-situ-Hybridisierung mit einer genspezifischen antisense-RNA-Sonde (as) ist einmal im Dunkelfeld (obere Abbildung, A.) und einmal im Hellfeld (untere Abbildung, B.) dargestellt. Das Gen wird in Neuronen (N) und in nicht-neuronalen Zellen exprimiert.

[0183] **Fig. 70** zeigt die zelluläre Lokalisation des Transkriptes des Gens Valosin Containing Protein (VCP). Die in-situ-Hybridisierung mit einer genspezifischen antisense-RNA-Sonde (as) ist einmal im Dunkelfeld (obere Abbildung, A.) und einmal im Hellfeld (untere Abbildung, B.) dargestellt. Das Gen wird ausschließlich in Neuronen (N) exprimiert.

[0184] **Fig. 71** zeigt die zelluläre Lokalisation des Transkriptes des Gens LUZP. Die in-situ-Hybridisierung mit einer genspezifischen antisense-RNA-Sonden (as) ist einmal im Dunkelfeld (obere Abbildung, A.) und einmal im Hellfeld (untere Abbildung, B.) dargestellt. Das Gen wird ausschließlich in Neuronen (N) exprimiert.

Beispiele:

Beispiel 1

## Identifizierung, Isolierung und Sequenzierung schmerzregulierter Gene

### 1.) Vorgehen

[0185] Es wurde folgendes Vorgehen gewählt (zur Erläuterung s. **Fig. 64**):

Als Ausgangspunkt für die Isolierung schmerzregulierter Gene wurde das sogenannte CFA-Arthritis-Modell an der Ratte gewählt (vgl. D. Dubuisson, S.G. Dennis, Pain 4, 161 – 174 (1977)), bei dem CFA (engt. „complete Freund's adjuvans“, komplettes Freudsches Adjuvanz) jeweils an 6 aufeinanderfolgenden Tagen in die rechte und linke Rattenpfote injiziert wird. Das Zielgewebe, in dem die schmerzregulierte Expression der erfindungsgemäßen Gene nachgewiesen wurde, waren Spinalganglien im Lendenbereich (Segmente L2, L4 und L5). Zur Isolierung differentiell regulierter Gene stehen vier Methoden zur Verfügung:

- cDNA-RDA (cDNA-representational difference analysis; Hubank & Schatz, 1994)
- DDRT-PCR (Differential Display RT-PCR; Liang & Pardee 1992, Bauer et al., 1994),
- RFDD-PCR (Restriction Fragment Differential Display PCR; vgl. Habu, Fukuda-Tanaka et al. 1997)
- Subtraktive Hybridisierung (Watson & Margulies, 1993)
- SAGE (Serial Analysis of Gene expression, Velculescu et al., 1995).

[0186] Eine vergleichende Bewertung der genannten Methoden führte zur Auswahl der RFDD-PCR, da diese Methode im Gegensatz zur subtraktiven Hybridisierung und der SAGE in der Lage ist, sowohl hoch- und herunterregulierte Gene als auch seltene Transkripte zu erfassen und darüberhinaus innerhalb kurzer Zeitspannen eine Fülle von Ergebnissen liefert. Gegenüber der unter den vorstehend genannten Gesichtspunkten ähnlich effizienten DDRT-PCR bietet die RFDD-PCR bspw. den Vorteil, dass hierbei ausschließlich codierende Bereiche amplifiziert werden, während die DDRT-PCR, bei der OligodT-Rückwärtsprimer verwendet werden, oft wenig interessante Amplifikate mit 3'-nichttranslatierter Sequenzinformation liefert. Des Weiteren werden bei

der RFDD-PCR hochspezifische Primer verwendet, welche die Einhaltung hochstringenter PCR-Bedingungen erlaubt, was zur Erzeugung sehr gut auflösbarer und isolierbarer PCR-Fragmente führt.

## 2.) MATERIAL UND METHODEN

### Isolierung und Charakterisierung schmerzregulierter cDNA-Sequenzen

[0187] Methode: RFDD Kit displayPROFILE® von Qbiogen [korrekt?] und nachfolgender Auftrennung der Fragmente mittels TAE-Polyacrylamid-Gelelektrophorese.

[0188] Tiermodell: Es wurden an 6 aufeinanderfolgenden Tagen 100 µl CFA-Lösung (1 mg/ml) bilateral in die Hinterpfoten adulter Spargue Dawley Ratten injiziert und die Tiere 6 Tage nach der ersten Injektion zur Gewebeentnahme getötet. Parallel wurden bei den Kontrolltieren isotonische Kochsalzlösung in beide Hinterpfoten injiziert.

[0189] Gewebeentnahme: Die Tiere wurden dekapitiert und das Rückenmark durch Präparation entfernt. Danach wurden die Spinalganglien des Bereiches L2, L4 und L5 herauspräpariert und sofort in Reaktionsgefäße überführt, die in Trockeneis gekühlt wurden. Anschließend wurden die Ganglien bis zur RNA-Extraktion bei -80°C gelagert.

[0190] RNA-Isolierung: Aus den Gewebeproben wurde die Gesamt-RNA mit dem Trizol-Kit (Fa. Invitrogen) nach Angaben des Herstellers isoliert. Die RNA wurde UV-spektrometrisch quantifiziert (Extinktion bei 260 nm) und durch Gelelektrophorese in einem Agarosegel (Sambrook et al., 1989) auf ihre Integrität überprüft.

[0191] DNaseI-Behandlung: Vor Einsatz in die DDRT-PCR wurden eventuelle Spuren an genomischer DNA durch DNaseI-Behandlung entfernt. Hierbei wurden 25 µl RNA-Lösung (ca. 20 µg) in einem Gesamtvolumen von 100 µl in 1 × Transkriptionspuffer (Fa. Boehringer-Mannheim) und 20 U RNase-freie DNase I (Fa. Boehringer-Mannheim) für 30 min bei 37°C inkubiert. Nach Phenol-Chloroform-Extraktion wurde die RNA durch Zugabe an 1110 Vol. Natriumacetat (pH 5,2) und 2,5 Vol. Ethanol präzipitiert, in DEPC-Wasser gelöst, UV-spektrometrisch quantifiziert und durch erneute Agarose-Gelelektrophorese charakterisiert.

[0192] Reverse Transkription: Je 2,5 µg mit DNase I behandelte Gesamt-RNA wurden mit oligo-dT-Primer durch Inkubation für 5 min bei 70°C denaturiert, auf Eis abgeschreckt und dann in einem Gesamtvolumen von 10 µl Reaktionsgemisch für 60 min bei 37°C inkubiert. Das Reaktionsgemisch enthielt 1 × Transkriptionspuffer (Fa. Boehringer-Mannheim), 20 mM DTT, je 1 mM dATP, dCTP, dGTP, dTTP (Fa. Boehringer-Mannheim), 40 U RNaseInhibitor (Fa. MBI) und 200 U Superscript II RNaseH- Reverse Transkriptase (Fa. Invitrogen). Anschließend wurde das Enzym durch Erhitzen bei 99°C für 5 min inaktiviert und der cDNA-Ansatz bei -20°C gelagert.

[0193] RFDD-PCR: Es wurde eine modifizierte Methode der DD-RT-PCR, die sogenannte Restriction Fragment Differential Display (RFDD-PCR) Technik, verwendet. (Habu, Fukada-Tanaka et al. 1997). Das gebrauchsfertige Reaktionssystem wurde von der Fa. Qbiogen bezogen.

[0194] Die cDNA-Synthese und RFDD-PCR wurde nach den Angaben des Herstellers durchgeführt. Für die PCR-Reaktion wurde [<sup>32</sup>P]-dATP (3000 Ci/mmol) verwendet. Die Auftrennung der radioaktiv markierten PCR-Fragmente erfolgte in einem denaturierenden 6% Polyacrylamid-Gel und wurden mittels Autoradiographie sichtbar gemacht (Sambrook et al., 1989). Differentiell regulierte PCR-Banden wurden mit einem Skalpell aus dem Gel ausgeschnitten und durch 10 minütiges Kochen in 100 ml bidest. Wasser aus dem Gelstück eluiert. Das Eluat wurde mit S-200 HR Säulen der Fa. Amersham aufgereinigt. Für die Reamplifikation wurden 5 µl des aufgereinigten Eluats eingesetzt. Die Reamplifikation erfolgte nach den Angaben des Herstellers.

[0195] Klonierung in TA-Klonierungsvektor: PCR-Fragmente wurden in den pGEM-T Vektor mittels dem pGEM-T Kit (Fa. Promega) nach Angaben des Herstellers ligiert und in XL-blue-E. coli -Zellen transformiert. Der Transformationsansatz wurde auf LB-Agarplatten mit 100 µg/ml Ampicillin, X-Gal (1 mM) und Isopropylthiogalactosid (40 µg/ml) ausgestrichen und über Nacht bei 37°C inkubiert. Die weißen Bakterien-Klone wurden mit Hilfe der PCR Methode hinsichtlich der Größe des Plasmid-Inserts überprüft. Hierfür wurde ein Teil der Bakterien-Kolonien in ein Reaktionsgefäß mit 20 µl Wasser überführt und für 10 min gekocht. Anschließend wurden 5 µl dieser Suspension für einen 25 µl PCR-Ansatz verwendet. Für die PCR wurde die AmpliTaq-DNA-Polymerase der Fa. Perkin-Elmer und die Primer T7 und Sp6 verwendet. Das Reaktionsgemisch wurde nach Angaben des Herstellers zusammengesetzt. Für die Amplifikation der Plasmid-Inserts wurde folgendes PCR-Temperaturprofil verwendet: 10 min bei 95°C; 25 Zyklen mit 45 s bei 94°C, 45 s bei 54°C, x min bei 72°C (die Elongationszeit x wurde der Länge des amplifizierten Fragmentes angepasst: 1 min/1000 Nukleotide); 6 min bei 72°C. Anschließend wurde die Größe der PCR-Produkte durch Gelelektrophorese ermittelt. Bakterien-Klone, die ein Plasmid-Insert mit der erwarteten Größe enthielten, wurden in 5 ml LB-Flüssigmedium mit 100 µg/ml Ampicillin überführt und über Nacht bei 37°C unter Schütteln inkubiert. Aus diesen Kulturen wurde Plasmid-DNA unter Verwendung des Qiagen-Spin-Miniprep-Kits (Fa. Qiagen) nach Angaben des Herstellers isoliert.

[0196] Sequenzanalyse: Die Sequenzierung wurde von der Fa. SeqLab in Göttingen nach der DYE Termina-

tor Cycle Sequencing Methode durchgeführt. Die DNA-Sequenzen wurden unter Verwendung der bioSCOUT-Software (Fa. LION, Heidelberg) mit den Datenbanken abgeglichen.

### 3.1 Ergebnisse

[0197] Unter Anwendung dieser Methode (s. **Fig. 64**) wurden 63 schmerzregulierte cDNA-Klone (siehe die tabellarische Zusammenfassung der Daten in **Fig. 65**) zunächst als Partialsequenz, im weiteren Verlauf des Arbeitsprozesses zum Teil als verlängerte Sequenz kloniert.

[0198] Ausgehend vom ausgewählten Tiermodell wurden mit der angewandten Klonierungsstrategie cDNA-Sequenzen aus der Ratte kloniert.

[0199] Die als schmerzreguliert aufgrund der Auslösung einer CFA-Arthritis nachgewiesenen cDNA-Sequenzen bzw. Genfragmente aus Spinalganglien von Ratten können gemäß nachfolgenden Kriterien in 8 Gruppen eingeteilt werden:

1. RFDD-Fragmente mit einer Sequenzübereinstimmung von mindestens 97% zu einem bekannten Gen der Ratte.
2. RFDD-Fragmente mit einer Sequenzübereinstimmung von mindestens 98% zu einem oder mehreren cDNA-Klonen der Ratte und einer signifikanten Homologie zu einem bekannten Gen der Maus oder des Menschen.
3. RFDD-Fragmente mit einer signifikanten Homologie zu einem bekannten Gen der Maus oder des Menschen, aber ohne deutliche Sequenzübereinstimmung zu einem bekannten Gen, einem cDNA-Klon oder genomischer DNA der Ratte.
4. RFDD-Fragmente mit einer Sequenzübereinstimmung von mindestens 96% zu einem cDNA- oder genomischen Klon der Ratte, aber ohne signifikante Homologie zu einem bekannten Gen.
5. RFDD-Fragmente mit einer Sequenzübereinstimmung von mindestens 82% zu einem cDNA- oder genomischen Klon der Ratte, aber ohne signifikante Homologie zu einem bekannten Gen.
6. RFDD-Fragmente, bei denen mindestens zwei Drittel der identifizierten Sequenz eine Sequenzübereinstimmung von mindestens 90% mit einem cDNA-Klon der Ratte aufweist.
7. RFDD-Fragmente, die eine signifikante Homologie zu mehreren Genen aufweisen.
8. RFDD-Fragmente, die keine signifikante Homologie zu einem Gen, einem cDNA- oder genomischen Klon aufweisen.

[0200] Die Zugehörigkeit der erfindungsgemäß identifizierten cDNA-Klone zu den obigen Gruppen ist in der Tabelle gemäß **Fig. 65** angegeben.

[0201] Besonders interessant sind die Genfragmente der vorstehenden Gruppe 8. Darunter fallen die Genfragmente ab-N-23-6-B (**Fig. 15**) und ab3 (**Fig. 16**).

[0202] Die in der **Fig. 15** gezeigte Sequenz des Genfragments ab-N-23-6-B hat in der Analyse ergeben, dass hier ein neues Gen vorliegt, das keine signifikante Homologie zu Datenbanksequenzen zeigt. Es wurde lediglich in einem EST-Klon der Maus (AC-Nr. BB190235) ein nur 18 Basenpaare umfassender Bereich mit 100%iger Homologie identifiziert. Es handelt sich bei diesem Genfragment somit um einen Teil eines bisher unbekanntes Gens.

[0203] Das weitere unter der Gruppe 8 (bisher unbekannte Gene) eingeordnete Genfragment ab3 (**Fig. 16**) zeigt auf Aminosäureebene zu ASTH1J (aus Mensch oder Maus) eine geringe Homologie von 52% und zu dem HIV-Protein TAT (HIVgroup0) eine geringe Homologie von 36%.

#### Beispiel 2a)

In-situ-Hybridisierung verschiedener aufgefundenener Genfragmente oder bekannter Gene.

[0204] Ratten werden verschiedenen Schmerzmodellen unterworfen, einige Zeit nach Auslösung des Schmerzes Rückenmarks- und Spinalganglienschnitte gewonnen und durch in-situ-Hybridisierung mit DNA-Sonden oder mit spezifischen Antikörpern die Expression des jeweiligen Gens oder Genfragments untersucht und mit Kontrolltieren verglichen.

[0205] Als Modelle können CFA induzierte Arthritis (CFA), Collagen induzierte Arthritis (CIA) und der Formalin-Test (Formalin) (vgl. D. Dubuisson, S.G. Dennis, Pain 4, 161 – 174 (1977)) verwendet werden.

Beispiel 2b)

Expressionsniveau-Bestimmung über RT-PCR verschiedener bekannter Gene nach verschiedenen Schmerzmodellen.

[0206] Der Umfang der Expression nach verschiedenen Schmerzmodellen im Vergleich zu Kontrollen in Ratten wird durch RT-PCR (s.o.) untersucht.

Beispiel 2c)

Klonierung der vollständigen humanen bzw. Ratten-Sequenzen, bzw. des entsprechenden vollständigen Gens zu den in Beispiel 1 gefundenen Genfragmenten gem. Abbildungen 1-18

1.) Klonierung der full-length-Ratten-cDNA-Sequenzen

[0207] Die Klonierung der vollständigen Ratten-cDNA-Sequenzen erfolgt entweder mittels Durchscreenen von cDNA-Banken oder PCR-vermittelten Methoden.

a) Durchscreenen

[0208] Die cDNA-Banken werden mit RNA eines Gewebes erstellt, das die mRNA des gesuchten Gens exprimiert. Als Sonden finden einzel- oder doppelsträngige DNA oder RNA-Moleküle Verwendung, die entweder radioaktiv (z.B. mit [ $\alpha^{32}$ P]dCTP) oder nicht radioaktiv markiert sind (z.B. mit Digoxigenin markiertes UTP). Die in Bakterien oder Phagen vorhandene cDNA-Bank wird auf Agar-Platten aufgebracht, nach Übertragen auf geeigneten Filtermembranen mit den Nukleinsäuresonden hybridisiert und nach stringenter Waschprozedur detektiert. Die durch diese Verfahren identifizierten cDNA-Klone werden weiter vereinzelt und durch Sequenzierung analysiert (siehe hierzu Sambrooks et al., 1989; Ausubel et al., 1990).

b) PCR-vermittelte Methode

[0209] Bei den PCR-vermittelten Methoden werden ausgehend von den regulierten cDNA-Sequenzen Oligonukleotid-Primer in sense oder antisense- Orientierung ermittelt und synthetisiert. Bei dem herkömmlichen 5'-RACE Verfahren (Rapid amplification of 5'-cDNA Ends) wird der antisense-orientierte Primer zur cDNA-Synthese verwendet, danach die entstandene einzelsträngige cDNA durch Ligation eines Oligonukleotides mit RNA-Ligase oder Tailing-Reaktion mit terminaler Transferase verlängert und dann einer PCR-Reaktion mit einem weiter innen gelegenen (sog. nested) Primer und einem Tail-spezifischen Primer unterzogen. Die PCR-Amplifikate werden kloniert und durch Sequenzierung analysiert. Eine Abwandlung dieser Methode nutzt den Effekt der sogenannten Suppression-PCR, um ausgehend von einem cDNA-Template sowohl in 5' als auch in 3'-Richtung die cDNA-Sequenz zu verlängern (Marathon cDNA Amplification Kit, Fa. Clontech). Hierbei wird eine doppelsträngige cDNA ausgehend von RNA aus Ratten-Rückenmark erstellt, und mit speziell modifizierten Linkern ligiert. Diese cDNA wird dann mit einem Gen-spezifischen Primer und einem Linker-spezifischen Primer mittels PCR amplifiziert, die Amplifikationsprodukte kloniert und sequenziert.

2.) Klonierung der homologen humanen cDNA-Sequenzen

[0210] Die homologen humanen cDNA-Sequenzen werden durch Modifikation der oben erwähnten Methoden isoliert. Beim herkömmlichen Screenen von cDNA-Banken werden Banken humanen Ursprungs verwendet und die Hybridisierung unter weniger Standardbedingungen durchgeführt, um auch cDNA-Klone geringerer Homologie zu erfassen.

[0211] Bei den PCR-vermittelten Strategien versucht man zunächst mit einer Vielzahl verschiedener Primer, die bevorzugt aus der kodierenden Region stammen, eine humane cDNA zu amplifizieren. Gelingt dies nicht, so kann man degenerierte PCR-Primer verwenden oder man wählt weniger stringente PCR-Bedingungen.

Beispiel 3

Verifizierung der schmerzinduzierten Veränderung der Genexpression mit Hilfe der Microarray-Analyse

[0212] Mittels der Hybridisierung von Microarrays wurden die Veränderung der Genexpression in Spinalganglien aus verschiedenen Ratten-Schmerzmodellen untersucht (Microarray-Analyse). Die Untersuchungen wurden mittels PIQOR<sup>®</sup> cDNA Array-Hybridisierungen der Fa. Memorec (Köln, Deutschland) nach deren Protokoll-

len und Materialien durchgeführt. Im Rahmen dieser Analyse wurde die Expression von Genen analysiert, die mit Hilfe der RFDD-Methode als schmerzregulierte Gene isoliert wurden. Die untersuchten Gene sind im Folgenden aufgelistet, wobei die Bezeichnung des ursprünglich isolierten Genfragmentes in der Klammer angegeben ist: Bamacan (ab-11-76-B), Calmodulin (ab-22-23-C), Aspartataminotransferase (07-3), SH3-Domäne Protein 5 (24-21), Ratten Ortholog eines uncharakterisierten humanen Gens mit der Zugriffsnummer BC015480 (38-13), Ratten Ortholog eines Gens der Maus mit der Zugriffsnummer NM\_019998 (ab40-41-B), Ratten Ortholog des Gens 1110033009 der Maus (ab-54-36-A), Transmembrane 4 Superfamily, Member3 (ab-54-55-B), HSKM-B (ab34-16-A), Neurodap1 (ab-24-89-B), Vacuolar Sorting Protein (VPS28; ab18-83), 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym A Synthase (44-15), Heat Shock Protein 70 (HSP70.1; abN45-46-B), Microtubuli-assoziiertes Protein 4 (MAP4; 25-25), RAS-related protein 21 (RAB21; ab-21-51-B), Splicesomales Protein 155 (SAP155; 19-16).

[0213] Für die Microarray-Analyse wurde das CFA-Modell mit einer Behandlungsdauer von 2 Tagen und 1 bzw. 3 Wochen verwendet, während beim ursprünglichen RFDD-Experiment die Dauer der Behandlung 6 Tage umfasste. Mit Ausnahme der Gene HSKM-B und Neurodap1 wurden die Ergebnisse des RFDD-Experiments durch die Microarray-Analyse, die nach einer Woche CFA-Behandlung erfolgte, bestätigt (vgl. **Fig. 66A** und **66D**), d.h. in beiden Ansätzen war eine Hoch- bzw. Herunterregulation dieser Gene zu beobachten. Die Gene HSKM-B und Neurodap1 zeigten im RFDD-Experiment nach 6 Tagen CFA-Behandlung jeweils eine Hochregulation, während die Microarray-Hybridisierung nach einer Behandlungsdauer von einer Woche eine Herunterregulation zeigte. Allerdings war bei der Microarray-Analyse nach einer zweitägigen CFA-Behandlung ebenfalls eine Hochregulation dieser Gene zu beobachten, so dass möglicherweise erst eine längere Behandlungsdauer die Herunterregulation bewirkt. Die Ergebnisse der Microarray-Analyse zur differentiellen Expression erfindungsgemäß schmerzrelevanter Gene sind in **Fig. 66A-C** zusammengefasst. **Fig. 66D** zeigt in einer zusammenfassenden Darstellung die Ergebnisse hinsichtlich Herunter- bzw. Hochregulation der erfindungsgemäß schmerzrelevanten Gene.

#### Beispiel 4

##### Zelluläre Lokalisation der Transkripte von identifizierten schmerzregulierten Genen in Spinalganglien

[0214] Die Transkripte der Gene PEP-19, Phosphatidylinositol Synthase (PPI), Interleukin 6 signal transducer (IL-6R-Beta), Valosin Containing Protein (VCP) und LuzP wurden in Gewebedünnschnitte von L2-Spinalganglien der Ratte detektiert. Hierfür wurde die in-situ-Hybridisierung wie beschrieben angewandt (Schafer, Varoqui et al. 2002). Als Matrize für die RNA-Sonde wurde für PEP-19 das ca. 400 bp große Genfragment 54-22 verwendet. Die Matrizen für PPI (AB022890; Position 616-1056, 5'-AATTTCTCCGAGGGACCACT-3', 5'-CAGTCTTCAGACAGGCCTCC-3'), IL-6R-Beta (M92340; Position 216-1478, 5'-AGGTGTACTCCGTG-AATGCC-3', 5'-TCACAGTGCCATCTTCTTGC-3'), VCP (U11760; Position 904-1825, 5'-AGCTGCCACTGAGACATCCT-3', 5'-GCCAGTAAGGTTTTCCACA-3') und LuzP (AF181259; Position 2505-2848, 5'-GGCTGAGATCGAGGTGCTAC-3', 5'-GCTCAGTCTTTTCCAGTCGG-3') wurden mittels der RT-PCR Methode hergestellt (s. o.).

[0215] Für alle fünf Gene wurden Transkripte in Spinalganglien nachgewiesen. Es zeigte sich, dass die Gene PEP-19 (**Fig. 67**), PPI (**Fig. 68**), VCP (**Fig. 70**) und LuzP (**Fig. 71**) ausschließlich in Neuronen exprimiert werden, während die IL-6R-Beta-mRNA auch in nicht-neuronalen Zellen detektiert wurde (**Fig. 69**).

#### Beispiel 5:

##### Beispiel für ein Arzneimittel enthaltend einen erfindungsgemäßen Wirkstoff – Tablettenformulierung

[0216] Tabletten können durch direktes Verpressen von Mischungen des erfindungsgemäßen Wirkstoffes mit entsprechenden Hilfsstoffen oder durch Verpressen von wirkstoffhaltigen Granulaten (mit gegebenenfalls weiteren Hilfsstoffen) hergestellt werden. Die Granulate können dabei entweder durch Feuchtgranulation mit z.B. wäßrigen Granulierflüssigkeiten und anschließender Trocknung dieser Granulate oder durch Trockengranulation z.B. über Kompaktierung hergestellt werden.

## Direktverpressung

<b>z.B. pro Tablette:</b>	<b>25 mg</b>	<b>erfindungsgemäßer Wirkstoff</b>
	<b>271 mg</b>	<b>Ludipress™ (Granulat zur Direkttablettierung aus Lactose monohydrat, Povidon K30 und Crospovidon)</b>
	<b>4 mg</b>	<b>Magnesiumstearat</b>
	<b>300 mg</b>	<b>Gesamt</b>

[0217] Homogene Mischung des Wirkstoffes mit den Hilfsstoffen herstellen und diese auf einer Tablettenpresse zu Tabletten mit einem  $\varnothing$  von 10 mm verpressen.

## Trockengranulation

<b>z.B. pro Tablette:</b>	<b>25 mg</b>	<b>erfindungsgemäßer Wirkstoff</b>
	<b>166 mg</b>	<b>Microcrystalline Cellulose</b>
	<b>80 mg</b>	<b>Niedrig substituierte Hydroxypropylcellulose (I-HPC LH 11™)</b>
	<b>5 mg</b>	<b>Hochdisperses Siliziumdioxid</b>
	<b>4 mg</b>	<b>Magnesiumstearat</b>
	<b>280 mg</b>	<b>Gesamt</b>

[0218] Homogene Mischung des Wirkstoffes mit der Mikrokristallinen Cellulose und der I-HPC herstellen und diese Kopaktieren. Nach dem Sieben der Komprimat wird das entstandene Granulat mit Magnesiumstearat und Siliziumdioxid gemischt und auf einer Tablettenpresse zu Tabletten mit einem  $\varnothing$  von 9 mm verpreßt.

## Feuchtgranulation

<b>z.B. pro Tablette:</b>	<b>25 mg</b>	<b>erfindungsgemäßer Wirkstoff</b>
	<b>205 mg</b>	<b>Mikrokristalline Cellulose</b>
	<b>6 mg</b>	<b>Povidon K30</b>
	<b>10 mg</b>	<b>Crospovidon</b>
	<b>4 mg</b>	<b>Magnesiumstearat</b>
	<b>250 mg</b>	<b>Gesamt</b>

[0219] Homogene Mischung des Wirkstoffes mit der Mikrokristallinen Cellulose und dem Crospovidon herstellen und diese in einem Granulator mit einer wäßrigen Lösung des Povidons granulieren. Das feuchte Granulat wird anschließend nachgranuliert und nach der Trocknung im Trockenschrank (50°C) 10 h getrocknet. Das trockene Granulat wird mit dem Magnesiumstearat zusammen gesiebt, endgemischt und auf einer Tablettenpresse zu Tabletten mit einem  $\varnothing$  von 8 mm verpreßt.

## Beispiel 5

Beispiel für ein Arzneimittel enthaltend einen erfindungsgemäßen Wirkstoff – parenterale Lösung

[0220] 1 g eines erfindungsgemäßen Wirkstoffes wird in 1 l Wasser für Injektionszwecke bei Raumtemperatur gelöst und anschließend durch Zugabe von NaCl (Natriumchlorid) auf isotonen Bedingungen eingestellt.

- Akopian AN, Sivilotti L & Wood JN (1995) *Nature* 379: 257-262
- Ausubel FM, Brent R, Kingdon RE, Moore DD, Seidman JG, Smith JA & Struhl K eds. (1990) *Current protocols in molecular biology*. John Wiley & Sons, Inc. New York, NY.
- Baba N, Doubell TP, Woolf CJ 1999: Peripheral inflammation facilitates A $\beta$  fiber-mediated synaptic input to the substantia gelatinosa of the adult rat spinal cord. *J Neurosci* 19: 859-867
- Bauer D, Müller N, Reich J, Riedel N, Ahrenkiel V, Warthoe P & Strauss M (1993): Identification of differentially expressed mRNA species by an improved display technique (DDRT-PCR) *Nucl Acids Res* 21: 4272-4280.
- Bonini A, Anderson SM, Steiner DF (1997) Molecular cloning and tissue expression of a novel orphan G Protein-coupled receptor from rat lung. *Biochem Biophys Res Comm* 234: 190-193.
- Chih-Cheng et al., (1995): A P2X purinoceptor expressed by a subset of sensory neurons. *Nature* 377: 428-432
- Corderre TJ, Katz J, Vaccarino AL, Melzack R (1993): Contribution of central plasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence. *Pain* 52: 259-285.
- Dickenson (1995) Novel pharmacological targets in the treatment of pain. *Pain Rev.*, 2, 1-12.
- Dubuisson et al., 1997 *Pain*, 4:161-174.
- Feng Y & Gregor P (1997) Cloning of a novel member of the G Protein-coupled receptor family related to peptide receptors. *Biochem Biophys Res Comm* 231: 651-654.
- Furukawa T, Yang Y, Nakamoto B, Stamatoyannopoulos G, Papayannopoulou T (1996): Identification of new genes expressed in a human erythroleukemia cell line. *Bloods Cell Mol & Dis* 22:11-22.
- Gunasekar PG, Kanthasamy, AG, Borowitz JL, Isom GE 1995: NMDA receptor activation produces concurrent generation of nitric oxide and reactive oxygen species: implication for cell death. *J Neurochem* 65: 2016-2021.
- Habu, Y., S. Fukada-Tanaka, et al. (1997). "Amplified restriction fragment length polymorphism-based mRNA fingerprinting using a single restriction enzyme that recognizes a 4-bp sequence." *Biochem Biophys Res Commun* 234(2): 16-21.
- Hawes BE, Fried S, Yao X, Weig B, Graziano MP 1998: Nociceptin (ORL1) and  $\mu$ -Opioid receptors mediate mitogen-activated protein kinase activation in CHO cells through a Gi-coupled signaling pathway: evidence for distinct mechanisms of agonist-mediated desensitization. *J Neurochem* 71: 1024-1033.
- Hubank M & Schatz DG (1994): Identifying differences in mRNA expression by representational difference analysis of cDNA. *Nucl Acids Res* 22: 5640-5648.
- Klußmann S et al., 1996: *Nature Biotechnology* 14: 1112-1115.
- Li L-Y & Chang K-J 1996: The stimulatory effect of opioids on mitogen-activated protein kinase in Chinese hamster ovary cells transfected to express  $\mu$ -opioid receptors. *Mol Pharm* 50:599-602.
- Liang P & Pardee AB 1992: Differential Display of eukaryotic messenger RNA by means of the polymerase chain reaction. *Science* 257:967-971.
- Methner A, Henney G, Schinke B, Hennanns-Borgmeyer I (1997): A novel G Protein-coupled receptor with homology to neuropeptide and chemoattractant receptors expressed during bone development. *Biochem Biophys Res Comm* 233: 336-342.
- Mohit AA, Martin JH & Miller CA 1995: p493F12 Kinase: a novel MAP kinase expressed in a subset of neurons in the human nervous system. *Neuron* 14: 67-78.
- Poirier GM-C, Pyati J, Wan JS, Erlander MG 1997: Screening differentially expressed cDNA clones obtained by differential display using amplified RNA. *Nucleic Acids Research* 25: 913-914.
- Sambrook J, Fritsch EF & Maniatis T 1989: *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*. Second Edition. Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor.
- Sompayrac L, Jane S, Burn TC, Tenen DG & Danna KJ 1995: Overcoming limitations of the mRNA differential display technique. *Nucleic Acids Research* 23: 4738-4739.
- Schafer, M. K., N. Varoqui, et al. (2002). "Molecular cloning and functional identification of mouse vesicular glutamate transporter 3 and its expression in subsets of novel excitatory neurons." *J Biol Chem* 277(52): 50734-48.
- Tal M 1996: A novel antioxidant alleviates heat hyperalgesia in rats with an experimental painful neuropathy. *Neuroreport* 7: 1382-1384.
- Tölle TR (1997): Chronischer Schmerz. In: *Klinische Neurobiologie*, Herdergen T, Tölle TR, Bähr M (Hrsg.): S. 307-336; Spektrum Verlag, Heidelberg.
- U.S.Patent 5.262.311
- Velculescu VE, Zhang L, Vogelstein B, Kinzler KW (1995): Serial analysis of gene expression. *Science* 270: 484-487.
- Wan JS, Sharp JS et al. (1996): Cloning differentially expressed mRNAs *Nature Biotech* 14:1685-1691.
- Watson JB & Margulies JE (1993) Differential cDNA screening strategies to identify novel stage-specific proteins in the developing mammalian brain. *Dev Neurosci* 15: 77-86.
- Wilks AF (1989) Two putative protein-tyrosine kinases identified by application of the polymerase chain reac-

tion. *Poc Natl Acad Sci USA* 86: 1603-1607.

Woolf CJ, Shortland P, Coggeshall RE 1992: Peripheral nerve injury triggers central sprouting of myelinated afferents. *Nature* 355:75-78.

Zimmermann, M & Herdegen, T (1996): Plasticity of the nervous system at the systemic, cellular and molecular levels: a mechanism of chronic pain and hyperalgesia. *Progr Brain Res* 110: 233-259

### Patentansprüche

1. Verfahren zur Auffindung schmerzregulierender Substanzen mit folgenden Verfahrensschritten:

(a) Inkubation einer zu testenden Substanz unter geeigneten Bedingungen mit einer Zelle und/oder einer Präparation aus einer solchen Zelle, die mindestens ein Peptid oder Protein synthetisiert hat, das ausgewählt ist aus folgender Gruppe:

– LuzP, PEP-19, Phosphatidylinositol Synthase; Valosin Containing Protein, Interleukin-6 Rezeptoruntereinheit-beta, Aspartat-Aminotransferase, Neuronal Immediate Early Gene, Heat Shock Protein 27, HSC70, Calmodulin, Syntaxin Binding Protein 1, Spliceosomales Protein SAP155, Neurodap 1, Bamacan, Leukotrien A4 Hydrolase, Mss4/Phosphatidylinositol-4-phosphat 5 Kinase, Chondromodulin-1, 26S Proteasom UE p112, Proteasom UE Z, Ingensin, 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Co-A Synthase, Phosphoglyceratkinase, RNA Polymerase II TF SIII p18 UE, Protein Phosphatase EF hands-1, RAB21, TNF-Receptor-Associated-Factor 6-Binding Protein, Ortholog des Drosophila-Gens „Spaghetti“, Protein mit 4 Transmembrandomänen Member 3, Vacuolar Protein Sorting Protein, HSKM-B, Calnexin-t, Sorting Nexin 3, Glia Derived Nexin Precursor, Microtubuli-assoziiertes Protein 4, CDC10, 26S Proteasom UE p44.5, Transkriptions Ko-Aktivator CRSP150, JERKY, Protein mit der Zugriffsnummer XM\_209528, TF SOX-10, SOUL Protein, rRNA Intron-Encoded Homing Endonuclease, Epithelialer Zellwachstumshemmer, Glutathiontransferase A4 und/oder CGI-69, und/oder

– einem Peptid oder Protein, für das oder für einen Teil dessen ein Polynukleotid gemäß einer der **Fig.** 19a), 19c), 19e), 20a), 20c), 20e), 21a), 21c), 21e), 22a), 22c), 22e), 23a), 23c), 23e), 24a), 24c), 24e), 25, 26a), 26c), 26e), 27a), 28a), 28c), 29a), 29c), 29e), 30a), 31a), 32a), 32c), 32e), 33a), 34a), 34c), 34e), 35a), 35c), 35e), 36a), 36c), 37a), 37c), 37e), 38a), 39a), 39c), 40a), 40c), 40e), 41a), 41c), 42a), 43a), 44a), 45a), 46a), 46c), 46e), 47a), 47c), 47e), 48a), 48c), 48e), 49a), 49c), 50a), 50c), 51b), 51d), 52a), 53a), 53c), 54a), 54c), 54e), 55a), 55c), 56a), 57a), 58a), 58c), 58e), 59a), 62 oder 63a) oder ein dazu zu mindestens 90 % ähnliches Polynukleotid kodiert, und/oder

– einem Peptid oder Protein mit einer Aminosäuresequenz gemäß einer der **Fig.** 19b), 19d), 19f), 20b), 20d), 20f), 21b), 21d), 21f), 22b), 22d), 22f), 23b), 23d), 23f), 24b), 24d), 24f), 26b), 26d), 26f), 27b), 28b), 28d), 29b), 29d), 29f), 30b), 31b), 32b), 32d), 32f), 33b), 34b), 34d), 34f), 35b), 35d), 35f), 36b), 36d), 37b), 37d), 37f), 38b), 39b), 39d), 40b), 40d), 40f), 41b), 41d), 42b), 43b), 44b), 45b), 46b), 46d), 46f), 47b), 47d), 47f), 48b), 48d), 48f), 49b), 49d), 50b), 50d), 51a), 51c), 51e), 52b), 53b), 53d), 54b), 54d), 54f), 55b), 55d), 56b), 57b), 58b), 58d), 58f), 59b), 61 oder 63b) oder ein dazu zu mindestens 90 % ähnliches Peptid oder Protein, und/oder

– einem Protein, das durch eine Nukleinsäure kodiert wird, die unter Standardbedingungen an ein Polynukleotid gemäß einer der **Fig.** 19a), 19c), 19e), 20a), 20c), 20e), 21a), 21c), 21e), 22a), 22c), 22e), 23a), 23c), 23e), 24a), 24c), 24e), 25, 26a), 26c), 26e), 27a), 28a), 28c), 29a), 29c), 29e), 30a), 31a), 32a), 32c), 32e), 33a), 34a), 34c), 34e), 35a), 35c), 35e), 36a), 36c), 37a), 37c), 37e), 38a), 39a), 39c), 40a), 40c), 40e), 41a), 41c), 42a), 43a), 44a), 45a), 46a), 46c), 46e), 47a), 47c), 47e), 48a), 48c), 48e), 49a), 49c), 50a), 50c), 51b), 51d), 52a), 53a), 53c), 54a), 54c), 54e), 55a), 55c), 56a), 57a), 58a), 58c), 58e), 59a), 62 oder 63a) oder deren Antisense-Polynukleotid bindet, und/oder

– einem mindestens 10 Aminosäuren langen Teilprotein eines der vorgenannten Proteine und/oder Peptide, und/oder

– einem Peptid oder Protein, für das ein Gen bestehend aus einem Polynukleotid kodiert, dessen Nukleotidsequenz ein Genfragment gemäß einer der in den **Fig.** 1 bis 18 dargestellten Sequenzen umfaßt, oder für das ein zu einem solchen Gen mindestens 90 % ähnliches Polynukleotid kodiert,

(b) Messung der Bindung der Testsubstanz an dem/die von der Zelle synthetisierten Peptid(e) oder Proteine) oder Messung mindestens eines der durch die Bindung der Testsubstanz an das/die Peptid(e) oder Proteine) veränderten funktionellen Parameters.

2. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Zelle vor dem Schritt (a) gentechnisch manipuliert wird.

3. Verfahren gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die gentechnische Manipulation die Messung mindestens eines der durch die Testsubstanz veränderten funktionellen Parameter erlaubt.

4. Verfahren gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß durch die gentechnische Manipulation eine in der Zelle nicht endogen exprimierte Form eines G-Proteins exprimiert oder ein Reporter gen eingeführt wird.

5. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 2-4, dadurch gekennzeichnet, daß die Zelle gentechnisch so manipuliert wird, daß die Zelle mindestens ein Polynukleotid gemäß einer der **Fig.** 19a), 19c), 19e), 20a), 20c), 20e), 21a), 21c), 21e), 22a), 22c), 22e), 23a), 23c), 23e), 24a), 24c), 24e), 25, 26a), 26c), 26e), 27a), 28a), 28c), 29a), 29c), 29e), 30a), 31a), 32a), 32c), 32e), 33a), 34a), 34c), 34e), 35a), 35c), 35e), 36a), 36c), 37a), 37c), 37e), 38a), 39a), 39c), 40a), 40c), 40e), 41a), 41c), 42a), 43a), 44a), 45a), 46a), 46c), 46e), 47a), 47c), 47e), 48a), 48c), 48e), 49a), 49c), 50a), 50c), 51b), 51d), 52a), 53a), 53c), 54a), 54c), 54e), 55a), 55c), 56a), 57a), 58a), 58c), 58e), 59a), 62 oder 63a) oder ein dazu zu mindestens 90 % ähnliches Polynukleotid oder ein Polynukleotid aus der kodierenden Sequenz eines Genes, das ein Genfragment gemäß einer der in den **Fig.** 1-18 dargestellten Sequenzen umfaßt, oder ein dazu zu mindestens 90 % ähnliches Polynukleotid enthält.

6. Verfahren gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß das Polynukleotid in einem rekombinanten DNA-Konstrukt enthalten ist.

7. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 2 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Zelle nach der gentechnischen Manipulation gemäß Anspruch 2 und vor dem Schritt (a) gemäß Anspruch 1 unter Bedingungen, die eine Expression erlauben, kultiviert wird, gegebenenfalls unter Selektionsdruck.

8. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Zelle eine Amphibienzelle, Bakterienzelle, Hefezelle, Insektenzelle oder eine immortalisierte oder native Säugetierzelle ist.

9. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Messung der Bindung über die Verdrängung eines bekannten markierten Liganden des Peptids/der Peptide oder des Proteins/der Proteine gemäß Anspruch 1 und/oder über die daran gebundene Aktivität einer markierten Testsubstanz erfolgt.

10. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Messung mindestens eines der durch die Testsubstanz veränderten funktionellen Parameter über Messung der Regulation, Hemmung und/oder Aktivierung von Rezeptoren, Ionenkanälen und/oder Enzymen erfolgt, insbesondere über Messung der Veränderung der Genexpression, des Ionenmilieus, des pH oder des Membranpotentials, über Veränderung der Enzymaktivität oder der Konzentration der 2<sup>nd</sup> messenger.

11. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1-10, dadurch gekennzeichnet, daß das/die Peptide) oder Proteine) in den Schritten (a) und (b) aus folgenden Gruppen ausgewählt ist/sind:

– LuzP, PEP-19, Phosphatidylinositol Synthase; Valosin Containing Protein, Interleukin-6 Rezeptoruntereinheit-beta, Aspartat-Aminotransferase, Neuronal Immediate Early Gene, Heat Shock Protein 27, HSC70, Calmodulin, Syntaxin Binding Protein 1, Spliceosomales Protein SAP155, Neurodap 1, Bamacan, Leukotrien A4 Hydrolase, Mss4/Phosphatidylinositol-4-phosphat 5 Kinase, Chondromodulin-1, 26S Proteasom UE p112, Proteasom UE Z, Ingensin, 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Co-A Synthase, Phosphoglyceratkinase, RNA Polymerase II TF SIII p18 UE, Protein Phosphatase EF hands-1, RAB21, TNF-Receptor-Associated-Factor 6-Binding Protein, Ortholog des Drosophila-Gens „Spaghetti“, Protein mit 4 Transmembrandomänen Member 3, Vacuolar Protein Sorting Protein, HSKM-B, Calnexin-t, Sorting Nexin 3, Glia Derived Nexin Precursor, Microtubuli-assoziiertes Protein 4, CDC10; 26S Proteasom UE p44.5, Transkriptions Ko-Aktivatoren CRSP150, JERKY, Protein mit der Zugriffsnummer XM\_209528, TF SOX-10, SOUL Protein, rRNA Intron-Encoded Homing Endonuclease, Epithelialer Zellwachstumshemmer, Glutathiontransferase A4 und/oder CGI-69, und/oder

– ein Peptid oder Protein, für das oder für einen Teil dessen ein Polynukleotid gemäß einer der **Fig.** 19a), 19c), 19e), 20a), 20c), 20e), 21a), 21c), 21e), 22a), 22c), 22e), 23a), 23c), 23e), 24a), 24c), 24e), 25, 26a), 26c), 26e), 27a), 28a), 28c), 29a), 29c), 29e), 30a), 31a), 32a), 32c), 32e), 33a), 34a), 34c), 34e), 35a), 35c), 35e), 36a), 36c), 37a), 37c), 37e), 38a), 39a), 39c), 40a), 40c), 40e), 41a), 41c), 42a), 43a), 44a), 45a), 46a), 46c), 46e), 47a), 47c), 47e), 48a), 48c), 48e), 49a), 49c), 50a), 50c), 51b), 51d), 52a), 53a), 53c), 54a), 54c), 54e), 55a), 55c), 56a), 57a), 58a), 58c), 58e), 59a), 62 oder 63a) oder ein dazu zu mindestens 90 %, vorzugsweise 95%, insbesondere 97%, ähnliches Polynukleotid kodiert, und/oder

– ein Peptid oder Protein mit einer Aminosäuresequenz gemäß einer der **Fig.** 19b), 19d), 19f), 20b), 20d), 20f), 21b), 21d), 21f), 22b), 22d), 22f), 23b), 23d), 23f), 24b), 24d), 24f), 26b), 26d), 26f), 27b), 28b), 28d), 29b), 29d), 29f), 30b), 31b), 32b), 32d), 32f), 33b), 34b), 34d), 34f), 35b), 35d), 35f), 36b), 36d), 37b), 37d), 37f), 38b), 39b), 39d), 40b), 40d), 40f), 41b), 41d), 42b), 43b), 44b), 45b), 46b), 46d), 46f), 47b), 47d), 47f), 48b), 48d), 48f), 49b), 49d), 50b), 50d), 51a), 51c), 51e), 52b), 53b), 53d), 54b), 54d), 54f), 55b), 55d), 56b), 57b), 58b), 58d), 58f), 59b), 61 oder 63b) oder ein dazu zu mindestens 90 %, vorzugsweise 95%, insbesondere 97%, ähnliches Peptid oder Protein, und/oder

– einem Protein, das durch eine Nukleinsäure kodiert wird, die unter Standardbedingungen an ein Polynukleotid gemäß einer der **Fig.** 19a), 19c), 19e), 20a), 20c), 20e), 21a), 21c), 21e), 22a), 22c), 22e), 23a), 23c), 23e),

24a), 24c), 24e), 25, 26a), 26c), 26e), 27a), 28a), 28c), 29a), 29c), 29e), 30a), 31a), 32a), 32c), 32e), 33a), 34a), 34c), 34e), 35a), 35c), 35e), 36a), 36c), 37a), 37c), 37e), 38a), 39a), 39c), 40a), 40c), 40e), 41a), 41c), 42a), 43a), 44a), 45a), 46a), 46c), 46e), 47a), 47c), 47e), 48a), 48c), 48e), 49a), 49c), 50a), 50c), 51b), 51d), 52a), 53a), 53c), 54a), 54c), 54e), 55a), 55c), 56a), 57a), 58a), 58c), 58e), 59a), 62 oder 63a) oder deren Antisense-Polynukleotid bindet, und/oder

– einem mindestens 10, vorzugsweise mindestens 15, insbesondere mindestens 20 Aminosäuren langen Teilprotein eines der vorgenannten Proteine und/oder Peptide.

12. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 – 10, dadurch gekennzeichnet, daß für das/die Peptid(e) oder Proteine) in den Schritten (a) und (b) ein Gen bestehend aus einem Polynukleotid, das ein Genfragment gemäß einer der in den **Fig.** 7-16 dargestellten Sequenzen umfaßt, kodiert, oder ein zu dem Gen zu mindestens 90%, insbesondere 95 %, vorzugsweise 97%, ähnliches Polynukleotid.

13. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 – 10, dadurch gekennzeichnet, daß für das/die Peptid(e) oder Proteine) in den Schritten (a) und (b) ein Gen bestehend aus einem Polynukleotid, das ein Genfragment gemäß einer der in den **Fig.** 1 – 4, 17 oder 18 dargestellten Sequenzen umfaßt, kodiert, oder ein zu dem Gen zu mindestens 90%, insbesondere 95%, vorzugsweise 97%, ähnliches Polynukleotid.

14. Polynukleotid, welches einer der in einer der **Fig.** 1-18 dargestellten Nukleotidsequenzen oder einem Polynukleotid aus der kodierenden Sequenz eines Genes, das ein Genfragment gemäß einer der **Fig.** 1 – 18 umfaßt, zu wenigstens 90%, vorzugsweise 95%, insbesondere zu wenigstens 97% entspricht.

15. Polynukleotid gemäß Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß es einer der in einer der **Fig.** 7 – 16, insbesondere 15 oder 16, dargestellten Nukleotidsequenzen oder Teilen davon oder einem Polynukleotid aus der kodierenden Sequenz eines Genes, das ein Genfragment gemäß einer der **Fig.** 7 – 16, insbesondere 15 oder 16, umfaßt, zu wenigstens 90%, vorzugsweise 95%, insbesondere zu wenigstens 97% entspricht.

16. Polynukleotid, das zu wenigstens 90%, vorzugsweise 95%, insbesondere zu wenigstens 97% einer definierten Nukleinsäuresequenz entspricht, dadurch erhältlich, daß ein Polynukleotid gemäß einer der **Fig.** 1 – 18 als Sonde markiert, eine cDNA-Bank mit der Sonde hybridisiert und unter Standardbedingungen gewaschen wird und der cDNA-Klon, an den die Sonde gebunden hat, isoliert und gegebenenfalls sequenziert wird.

17. Polynukleotid, das zu wenigstens 90%, vorzugsweise 95%, insbesondere zu wenigstens 97% einer definierten Nukleinsäuresequenz entspricht, dadurch erhältlich, daß Abschnitte eines Polynukleotids gemäß einer der **Fig.** 1 – 18 als Gen-spezifische Oligonukleotid-Primer ermittelt und synthetisiert werden, mit denen dann durch PCR ausgehend von einzel- oder doppelsträngiger DNA, von cDNA-Bibliotheken oder genomischer DNA als Template das verlängerte Polynukleotid generiert und gegebenenfalls sequenziert wird.

18. Polynukleotid gemäß einem der Ansprüche 16 oder 17, dadurch gekennzeichnet, daß ein Polynukleotid gemäß einer der **Fig.** 7 – 16, insbesondere 15 oder 16, verwendet wird.

19. Polynukleotid gemäß einem der Ansprüche 14 – 18, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um RNA oder ein- oder doppelsträngige DNA, insbesondere mRNA oder cDNA handelt.

20. Antisense-Polynukleotid oder PNA, das/die eine Sequenz aufweist, die in der Lage ist, spezifisch an ein Polynukleotid gemäß einem der Ansprüche 14 - 19 zu binden.

21. Antisense-Polynukleotid oder PNA gemäß Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, daß es/sie Teil eines Ribozyms oder DNA-Enzyms oder einer sonstigen katalytischen RNA oder DNA ist.

22. Vektor, enthaltend ein Polynukleotid gemäß einem der Ansprüche 14 – 19 und/oder ein Antisense-Polynukleotid nach einem der Ansprüche 20 oder 21.

23. Vektor gemäß Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß er ein Expressionsvektor ist.

24. Vektor gemäß einem der Ansprüche 22 oder 23, dadurch gekennzeichnet, daß der Vektor abgeleitet ist von einem Virus, beispielsweise dem Adenovirus, Adenoassoziiertem Virus oder Herpesvirus und/oder er mindestens eine LTR-, Poly A-, Promotor- und/oder ORI-Sequenz enthält.

25. Vektor gemäß einem der Ansprüche 22 – 24, dadurch gekennzeichnet, daß er ein Polynukleotid gemäß

einem der Ansprüche 15 oder 18 enthält.

26. Peptid, insbesondere Oligopeptid oder Polypeptid, oder Protein kodiert durch ein Polynukleotid gemäß einem der Ansprüche 14 -19.

27. Peptid, insbesondere Oligopeptid oder Polypeptid, oder Protein, für das ein Polynukleotid kodiert, daß unter Standardbedingungen mit einem der Polynukleotide gemäß einer der **Fig. 1 – 18** oder dessen Antisense-Polynukleotid hybridisiert.

28. Peptid oder Protein gemäß einem der Ansprüche 26 oder 27, dadurch gekennzeichnet, daß es post-translational modifiziert wurde, es insbesondere glykosyliert, phosphoryliert, amidiert, methyliert, acetyliert, ADP-ribosyliert, hydroxyliert, mit einem Membrananker versehen, gespalten oder verkürzt wurde.

29. Peptid oder Protein gemäß einem der Ansprüche 26 bis 28, dadurch gekennzeichnet, daß es durch ein Polynukleotid gemäß einem der Ansprüche 15 oder 18 kodiert wird.

30. Antikörper gegen ein Peptid oder Protein gemäß einem der Ansprüche 26 – 29.

31. Antikörper gemäß Anspruch 30, dadurch gekennzeichnet, daß es ein monoklonaler oder polyklonaler Antikörper ist.

32. Antikörper gemäß einem der Ansprüche 30 oder 31, dadurch gekennzeichnet, daß er gegen ein Peptid oder Protein gemäß Anspruch 29 gerichtet ist.

33. Zelle, enthaltend ein Polynukleotid gemäß einem der Ansprüche 14 – 21, ein Peptid oder Protein gemäß einem der Ansprüche 26 – 29 und/oder einen Vektor gemäß einem der Ansprüche 22 – 25.

34. Zelle gemäß Anspruch 33, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um eine Amphibienzelle, Bakterienzelle, Hefezelle, Insektenzelle oder eine immortalisierte oder native Säugetierzelle handelt.

35. Zelle gemäß einem der Ansprüche 33 oder 34, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine Nukleinsäuresequenz gemäß Anspruch 15 oder 18, ein Peptid oder Protein gemäß Anspruch 29 und/oder einen Vektor gemäß Anspruch 25 enthält.

36. Transgenes nichthumanes Säugetier, dessen Keim- und somatische Zellen eine Nukleotidsequenz gemäß einem der Ansprüche 14 – 21 als Resultat einer chromosomalen Einbringung in das Genom des Tieres oder das Genom eines der Vorfahren des genannten Tieres enthalten.

37. Transgenes nichthumanes Säugetier, dessen Keim- und somatische Zellen als Resultat einer chromosomalen Manipulation im Genom des Tieres oder im Genom eines der Vorfahren des genannten Tieres eine der Nukleotidsequenzen gemäß einem der Ansprüche 14 – 21 nicht mehr in exprimierbarer Form enthalten.

38. Transgenes nichthumanes Säugetier gemäß einem der Ansprüche 36 oder 37, dadurch gekennzeichnet, daß es ein Nagetier ist.

39. Transgenes nichthumanes Säugetier gemäß einem der Ansprüche 36 – 38, dadurch gekennzeichnet, daß die Nukleotidsequenz Anspruch 15 oder 18 entspricht.

40. Verbindung, identifizierbar als schmerzregulierende Substanz durch ein Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 – 13.

41. Verbindung gemäß Anspruch 40, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung durch ein Verfahren gemäß Anspruch 11 als schmerzregulierende Substanz identifizierbar ist.

42. Verbindung gemäß Anspruch 40, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung durch ein Verfahren gemäß Anspruch 12 als schmerzregulierende Substanz identifizierbar ist.

43. Verbindung gemäß Anspruch 40, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung durch ein Verfahren gemäß Anspruch 13 als schmerzregulierende Substanz identifizierbar ist.

44. Wirkstoff, dadurch gekennzeichnet, daß er an ein Peptid oder Protein gemäß einem der Ansprüche 26 – 29 bindet.
45. Wirkstoff gemäß Anspruch 44, dadurch gekennzeichnet, daß er ein niedermolekularer Wirkstoff ist.
46. Wirkstoff gemäß einem der Ansprüche 44 oder 45, dadurch gekennzeichnet, daß er an ein Peptid oder Protein gemäß Anspruch 29 bindet.
47. Arzneimittel, enthaltend mindestens ein Polynukleotid gemäß einem der Ansprüche 14 – 19, ein Antisense-Polynukleotid nach einem der Ansprüche 20 oder 21, ein Peptid oder Protein gemäß einem der Ansprüche 26 – 29, einen Vektor gemäß einem der Ansprüche 22 – 25, einen Antikörper gemäß einem der Ansprüche 30 – 32, eine Zelle gemäß einem der Ansprüche 33 – 35, eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 40 – 43 und/oder einen Wirkstoff gemäß einem der Ansprüche 44 – 46 sowie gegebenenfalls geeignete Hilfs- und/oder Zusatzstoffe.
48. Arzneimittel gemäß Anspruch 47, dadurch gekennzeichnet, daß es ein Polynukleotid gemäß einem der Ansprüche 15 oder 18, ein Peptid oder Protein gemäß Anspruch 29, einen Vektor gemäß Anspruch 25, einen Antikörper gemäß Anspruch 32, eine Zelle gemäß Anspruch 35, eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 41 oder 42 und/oder einen Wirkstoff gemäß Anspruch 46 enthält.
49. Arzneimittel gemäß einem der Ansprüche 47 oder 48, dadurch gekennzeichnet, daß es eine Verbindung gemäß Anspruch 41 enthält.
50. Arzneimittel gemäß einem der Ansprüche 47 oder 48, dadurch gekennzeichnet, daß es eine Verbindung gemäß Anspruch 42 und/oder einen Wirkstoff gemäß Anspruch 46 enthält.
51. Diagnostikum enthaltend mindestens ein Polynukleotid gemäß einem der Ansprüche 14 – 19 oder Teile davon, ein Antisense-Polynukleotid gemäß einem der Ansprüche 20 oder 21 oder Teile davon, ein Peptid oder Protein gemäß einem der Ansprüche 26 – 29 oder Teile davon, einen Vektor gemäß einem der Ansprüche 22 – 25, einen Antikörper gemäß einem der Ansprüche 30 – 32 oder Teile davon und/oder eine Zelle gemäß einem der Ansprüche 33 – 35 sowie gegebenenfalls geeignete Zusatzstoffe.
52. Diagnostikum gemäß Anspruch 51, dadurch gekennzeichnet, daß es ein Polynukleotid gemäß einem der Ansprüche 15 oder 18 oder Teile davon, ein Peptid oder Protein gemäß Anspruch 29 oder Teile davon, einen Vektor gemäß Anspruch 25, einen Antikörper gemäß Anspruch 32 und/oder eine Zelle gemäß Anspruch 35 enthält.
53. Diagnostikum gemäß einem der Ansprüche 51 oder 52, dadurch gekennzeichnet, daß es ein Polynukleotid gemäß Anspruch 20 enthält.
54. Verwendung eines Polynukleotids gemäß einem der Ansprüche 14 – 19, eines Antisense-Polynukleotid gemäß einem der Ansprüche 20 oder 21, eines Peptids oder Proteins gemäß einem der Ansprüche 26 – 29, eines Vektors gemäß einem der Ansprüche 22 – 25, eines Antikörpers gemäß einem der Ansprüche 30 – 32, einer Zelle gemäß einem der Ansprüche 33 – 35, einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 40 – 43, eines Wirkstoffes gemäß einem der Ansprüche 44 – 46 und/oder eines Wirkstoffes, der an mindestens ein Peptid oder Protein ausgewählt aus der folgenden Gruppe:  
 – LuzP, PEP-19, Phosphatidylinositol Synthase; Valosin Containing Protein, Interleukin-6 Rezeptoruntereinheit-beta, Aspartat-Aminotransferase, Neuronal Immediate Early Gene, Heat Shock Protein 27, HSC70, Calmodulin, Syntaxin Binding Protein 1, Spliceosomales Protein SAP155, Neurodop 1, Bamacan, Leukotrien A4 Hydrolase, Mss4/Phosphatidylinositol-4-phosphat 5 Kinase, Chondromodulin-1, 26S Proteasom UE p112, Proteasom UE Z, Ingensin, 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Co-A Synthase, Phosphoglyceratkinase, RNA Polymerase II TF SIII p18 UE, Protein Phosphatase EF hands-1, RAB21, TNF-Receptor-Associated-Factor 6-Binding Protein, Orthotog des Drosophila-Gens „Spaghetti“, Protein mit 4 Transmembrandomänen Member 3, Vacuolar Protein Sorting Protein, HSKM-B, Calnexin-t, Sorting Nexin 3, Glia Derived Nexin Precursor, Microtubuli-assoziiertes Protein 4, CDC10, 26S Proteasom UE p44.5, Transkriptions Ko-Aktivator CRSP150, JERKY, Protein mit der Zugriffsnummer XM\_209528, TF SOX-10, SOUL Protein, rRNA Intron-Encoded Homing Endonuclease, Epithelialer Zellwachstumshemmer, Glutathiontransferase A4 und/oder CGI-69, und/oder  
 – ein Peptid oder Protein, für das oder für einen Teil dessen ein Polynukleotid gemäß einer der **Fig.** 19a), 19c), 19e), 20a), 20c), 20e), 21a), 21c), 21e), 22a), 22c), 22e), 23a), 23c), 23e), 24a), 24c), 24e), 25, 26a), 26c), 26e), 27a), 28a), 28c), 29a), 29c), 29e), 30a), 31a), 32a), 32c), 32e), 33a), 34a), 34c), 34e), 35a), 35c), 35e),

36a), 36c), 37a), 37c), 37e), 38a), 39a), 39c), 40a), 40c), 40e), 41a), 41c), 42a), 43a), 44a), 45a), 46a), 46c), 46e), 47a), 47c), 47e), 48a), 48c), 48e), 49a), 49c), 50a), 50c), 51b), 51d), 52a), 53a), 53c), 54a), 54c), 54e), 55a), 55c), 56a), 57a), 58a), 58c), 58e), 59a), 62 oder 63a) oder ein dazu zu mindestens 90 %, vorzugsweise 95%, insbesondere 97%, ähnliches Polynukleotid kodiert, und/oder

– ein Peptid oder Protein mit einer Aminosäuresequenz gemäß einer der **Fig.** 19b), 19d), 19f), 20b), 20d), 20f), 21b), 21d), 21f), 22b), 22d), 22f), 23b), 23d), 23f), 24b), 24d), 24f), 26b), 26d), 26f), 27b), 28b), 28d), 29b), 29d), 29f), 30b), 31b), 32b), 32d), 32f), 33b), 34b), 34d), 34f), 35b), 35d), 35f), 36b), 36d), 37b), 37d), 37f), 38b), 39b), 39d), 40b), 40d), 40f), 41b), 41d), 42b), 43b), 44b), 45b), 46b), 46d), 46f), 47b), 47d), 47f), 48b), 48d), 48f), 49b), 49d), 50b), 50d), 51a), 51c), 51e), 52b), 53b), 53d), 54b), 54d), 54f), 55b), 55d), 56b), 57b), 58b), 58d), 58f), 59b), 61 oder 63b) oder ein dazu zu mindestens 90%, vorzugsweise 95%, insbesondere 97%, ähnliches Peptid oder Protein, und/oder

– einem Protein, das durch eine Nukleinsäure kodiert wird, die unter Standardbedingungen an ein Polynukleotid gemäß einer der **Fig.** 19a), 19c), 19e), 20a), 20c), 20e), 21a), 21c), 21e), 22a), 22c), 22e), 23a), 23c), 23e), 24a), 24c), 24e), 25, 26a), 26c), 26e), 27a), 28a), 28c), 29a), 29c), 29e), 30a), 31a), 32a), 32c), 32e), 33a), 34a), 34c), 34e), 35a), 35c), 35e), 36a), 36c), 37a), 37c), 37e), 38a), 39a), 39c), 40a), 40c), 40e), 41a), 41c), 42a), 43a), 44a), 45a), 46a), 46c), 46e), 47a), 47c), 47e), 48a), 48c), 48e), 49a), 49c), 50a), 50c), 51b), 51d), 52a), 53a), 53c), 54a), 54c), 54e), 55a), 55c), 56a), 57a), 58a), 58c), 58e), 59a), 62 oder 63a) oder deren Antisense-Polynukleotid bindet, und/oder

– einem mindestens 10, vorzugsweise 15, insbesondere 20, Aminosäuren langen Teilprotein eines der vorgenannten Proteine und/oder Peptide, bindet, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Schmerz.

55. Verwendung gemäß Anspruch 54, dadurch gekennzeichnet, daß die Behandlung chronischen Schmerz betrifft.

56. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 54 oder 55, dadurch gekennzeichnet, daß ein Polynukleotid gemäß einem der Ansprüche 15 oder 18, ein Peptid oder Protein gemäß Anspruch 29, ein Vektor gemäß Anspruch 25, ein Antikörper gemäß Anspruch 32, eine Zelle gemäß Anspruch 35, eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 41 oder 42, ein Wirkstoff gemäß Anspruch 46 und/oder ein Wirkstoff, der an mindestens ein Peptid oder Protein, ausgewählt aus der folgenden Gruppe:

– LuzP, PEP-19, Phosphatidylinositol Synthase; Valosin Containing Protein, Interleukin-6 Rezeptoruntereinheit-beta, Aspartat Aminotransferase, Neuronal Immediate Early Gene, Heat Shock Protein 27, HSC70, Calmodulin, Syntaxin Binding Protein 1, Spliceosomales Protein SAP155, Neurodap 1, Bamacan, Leukotrien A4 Hydrolase, Mss4/Phosphatidylinositol-4-phosphat 5 Kinase, Chondromodulin-1, 26S Proteasom UE p112, Proteasom UE Z, Ingensin, 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Co-A Synthase, Phosphoglyceratkinase, RNA Polymerase II TF SIII p18 UE, Protein Phosphatase EF hands-1, RAB21, TNF-Receptor-Associated-Factor 6-Binding Protein, Ortholog des Drosophila-Gens „Spaghetti“, Protein mit 4 Transmembrandomänen Member 3, Vacuolar Protein Sorting Protein, HSKM-B, Calnexin-t, Sorting Nexin 3, Glia Derived Nexin Precursor, Microtubuli-assoziiertes Protein 4, CDC10, 26S Proteasom UE p44.5, Transkriptions Ko-Aktivator CRSP150, JERKY, Protein mit der Zugriffsnummer XM\_209528, TF SOX-10, SOUL Protein, rRNA Intron-Encoded Homing Endonuclease, Epithelialer Zellwachstumshemmer, Glutathiontransferase A4 und/oder CGI-69, und/oder

– ein Peptid oder Protein, für das oder für einen Teil dessen ein Polynukleotid gemäß einer der **Fig.** 19a), 19c), 19e), 20a), 20c), 20e), 21a), 21c), 21e), 22a), 22c), 22e), 23a), 23c), 23e), 24a), 24c), 24e), 25, 26a), 26c), 26e), 27a), 28a), 28c), 29a), 29c), 29e), 30a), 31a), 32a), 32c), 32e), 33a), 34a), 34c), 34e), 35a), 35c), 35e), 36a), 36c), 37a), 37c), 37e), 38a), 39a), 39c), 40a), 40c), 40e), 41a), 41c), 42a), 43a), 44a), 45a), 46a), 46c), 46e), 47a), 47c), 47e), 48a), 48c), 48e), 49a), 49c), 50a), 50c), 51b), 51d), 52a), 53a), 53c), 54a), 54c), 54e), 55a), 55c), 56a), 57a), 58a), 58c), 58e), 59a), 62 oder 63a) oder ein dazu zu mindestens 90 %, vorzugsweise 95%, insbesondere 97%, ähnliches Polynukleotid kodiert, und/oder

– ein Peptid oder Protein mit einer Aminosäuresequenz gemäß einer der **Fig.** 19b), 19d), 19f), 20b), 20d), 20f), 21b), 21d), 21f), 22b), 22d), 22f), 23b), 23d), 23f), 24b), 24d), 24f), 26b), 26d), 26f), 27b), 28b), 28d), 29b), 29d), 29f), 30b), 31b), 32b), 32d), 32f), 33b), 34b), 34d), 34f), 35b), 35d), 35f), 36b), 36d), 37b), 37d), 37f), 38b), 39b), 39d), 40b), 40d), 40f), 41b), 41d), 42b), 43b), 44b), 45b), 46b), 46d), 46f), 47b), 47d), 47f), 48b), 48d), 48f), 49b), 49d), 50b), 50d), 51a), 51c), 51e), 52b), 53b), 53d), 54b), 54d), 54f), 55b), 55d), 56b), 57b), 58b), 58d), 58f), 59b), 61 oder 63b) oder ein dazu zu mindestens 90 %, vorzugsweise 95%, insbesondere 97%, ähnliches Peptid oder Protein bindet, verwendet werden.

57. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 54 – 56, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung gemäß Anspruch 41 und/oder ein Wirkstoff, der an mindestens ein Peptid oder Protein, ausgewählt aus der folgenden Gruppe:

– LuzP, PEP-19, Phosphatidylinositol Synthase; Valosin Containing Protein, Interleukin-6 Rezeptoruntereinheit-beta, Aspartat Aminotransferase, Neuronal Immediate Early Gene, Heat Shock Protein 27, HSC70, Cal-

modulin, Syntaxin Binding Protein 1, Spliceosomales Protein SAP155, Neurodap 1, Bamacan, Leukotrien A4 Hydrolase, Mss4/Phosphatidylinositol-4-phosphat 5 Kinase, Chondromodulin-1, 26S Proteasom UE p112, Proteasom UE Z, Ingensin, 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Co-A Synthase, Phosphoglyceratkinase, RNA Polymerase II TF SIII p18 UE, Protein Phosphatase EF hands-1, RAB21, TNF-Receptor-Associated-Factor 6-Binding Protein, Ortholog des Drosophila-Gens „Spaghetti“, Protein mit 4 Transmembrandomänen Member 3, Vacuolar Protein Sorting Protein, HSKM-B, Calnexin-t, Sorting Nexin 3, Glia Derived Nexin Precursor, Microtubuli-assoziiertes Protein 4, CDC10, 26S Proteasom UE p44.5, Transkriptions Ko-Aktivator CRSP150, JERKY, Protein mit der Zugriffsnummer XM\_209528, TF SOX-10, SOUL Protein, rRNA Intron-Encoded Homing Endonuclease, Epithelialer Zellwachstumshemmer, Glutathiontransferase A4 und/oder CGI-69, und/oder

– ein Peptid oder Protein, für das oder für einen Teil dessen ein Polynukleotid gemäß einer der **Fig.** 19a), 19c), 19e), 20a), 20c), 20e), 21a), 21c), 21e), 22a), 22c), 22e), 23a), 23c), 23e), 24a), 24c), 24e), 25, 26a), 26c), 26e), 27a), 28a), 28c), 29a), 29c), 29e), 30a), 31a), 32a), 32c), 32e), 33a), 34a), 34c), 34e), 35a), 35c), 35e), 36a), 36c), 37a), 37c), 37e), 38a), 39a), 39c), 40a), 40c), 40e), 41a), 41c), 42a), 43a), 44a), 45a), 46a), 46c), 46e), 47a), 47c), 47e), 48a), 48c), 48e), 49a), 49c), 50a), 50c), 51b), 51d), 52a), 53a), 53c), 54a), 54c), 54e), 55a), 55c), 56a), 57a), 58a), 58c), 58e), 59a), 62 oder 63a) oder ein dazu zu mindestens 90 %, vorzugsweise 95%, insbesondere 97%, ähnliches Polynukleotid kodiert, und/oder

– ein Peptid oder Protein mit einer Aminosäuresequenz gemäß einer der **Fig.** 19b), 19d), 19f), 20b), 20d), 20f), 21b), 21d), 21f), 22b), 22d), 22f), 23b), 23d), 23f), 24b), 24d), 24f), 26b), 26d), 26f), 27b), 28b), 28d), 29b), 29d), 29f), 30b), 31b), 32b), 32d), 32f), 33b), 34b), 34d), 34f), 35b), 35d), 35f), 36b), 36d), 37b), 37d), 37f), 38b), 39b), 39d), 40b), 40d), 40f), 41b), 41d), 42b), 43b), 44b), 45b), 46b), 46d), 46f), 47b), 47d), 47f), 48b), 48d), 48f), 49b), 49d), 50b), 50d), 51a), 51c), 51e), 52b), 53b), 53d), 54b), 54d), 54f), 55b), 55d), 56b), 57b), 58b), 58d), 58f), 59b), 61 oder 63b) der ein dazu zu mindestens 90 %, vorzugsweise 95%, insbesondere 97%, ähnliches Peptid oder Protein; bindet, verwendet werden.

58. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 54 – 56, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung gemäß Anspruch 42 und/oder ein Wirkstoff gemäß Anspruch 46 verwendet werden/wird.

59. Verwendung eines Polynukleotids gemäß einem der Ansprüche 14 – 19, eines Antisense-Polynukleotids nach einem der Ansprüche 20 oder 21, eines Peptids oder Proteins gemäß einem der Ansprüche 26 – 29, eines Vektors gemäß einem der Ansprüche 22 – 25, eines Antikörpers gemäß einem der Ansprüche 30 – 32 und/oder einer Zelle gemäß einem der Ansprüche 33 – 35 für die Gentherapie.

60. Verwendung gemäß Anspruch 59, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um In-vivo- oder In-vitro-Gentherapie handelt.

61. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 59 oder 60, dadurch gekennzeichnet, daß ein Polynukleotid gemäß einem der Ansprüche 16 – 18, vorzugsweise 18, verwendet wird.

62. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 59 oder 60, dadurch gekennzeichnet, daß ein Polynukleotid gemäß Anspruch 15 verwendet wird.

63. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 59 oder 60, dadurch gekennzeichnet, daß ein Antisense-Polynukleotid gemäß einem der Ansprüche 20 oder 21 verwendet wird.

64. Verwendung eines Polynukleotids gemäß einem der Ansprüche 14 – 19, eines Antisense-Polynukleotids nach einem der Ansprüche 20 oder 21, eines Peptids oder Proteins gemäß einem der Ansprüche 26 – 29, eines Vektors gemäß einem der Ansprüche 22 – 25, eines Antikörpers gemäß einem der Ansprüche 30 – 32, einer Zelle gemäß einem der Ansprüche 33 – 35, einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 40 – 43 und/oder eines Wirkstoffes gemäß einem der Ansprüche 44 – 46 für die Diagnostik und/oder für Wirksamkeitsuntersuchungen.

65. Verfahren zur Auffindung schmerzregulierender Substanzen mit folgenden Verfahrensschritten:

(a) Inkubation einer zu testenden Substanz unter geeigneten Bedingungen mit einer Zelle und/oder einer Präparation aus einer solchen Zelle, die ein Peptid oder Protein synthetisiert hat, für das ein Polynukleotid gemäß einem der Ansprüche 16 – 18, vorzugsweise 18, oder ein dazu zu mindestens 90%, vorzugsweise 95%, insbesondere 97%, ähnliches Polynukleotid kodiert,

(b) Messung der Bindung der Testsubstanz an dem von der Zelle synthetisierten Peptid oder Protein oder Messung mindestens eines der durch die Bindung der Testsubstanz an das Peptid oder Protein veränderten funktionellen Parameter.

66. Verfahren gemäß Anspruch 65, dadurch gekennzeichnet, daß die Zelle vor dem Schritt (a) gentechnisch manipuliert wird.
67. Verfahren gemäß Anspruch 66, dadurch gekennzeichnet, daß die gentechnische Manipulation die Messung mindestens eines der durch die Testsubstanz veränderten funktionellen Parameter erlaubt.
68. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 66 oder 67, dadurch gekennzeichnet, daß die Zelle gentechnisch so manipuliert wird, daß die Zelle mindestens ein Polynukleotid gemäß einem der Ansprüche 15 – 18, vorzugsweise 18, oder ein dazu zu mindestens 90%, vorzugsweise 95%, insbesondere 97% ähnliches Polynukleotid enthält.
69. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 66 bis 68, dadurch gekennzeichnet, daß die Zelle nach der gentechnischen Manipulation gemäß Anspruch 66 und vor dem Schritt (a) gemäß Anspruch 65 unter Bedingungen, die eine Expression erlauben, kultiviert wird, gegebenenfalls unter Selektionsdruck.
70. Verfahren zur Herstellung eines Peptids oder Proteins gemäß einem der Ansprüche 26 – 29, dadurch gekennzeichnet, daß eine Zelle gemäß einem der Ansprüche 33 – 35 kultiviert und gegebenenfalls das Peptid oder Protein isoliert wird.
71. Verwendung eines Peptids oder Proteins ausgewählt aus einer der folgenden Gruppen:
- LuzP, PEP-19, Phosphatidylinositol Synthase; Valosin Containing Protein, Interleukin-6 Rezeptoruntereinheit-beta, Aspartat-Aminotransferase, Neuronal Immediate Early Gene, Heat Shock Protein 27, HSC70, Calmodulin, Syntaxin Binding Protein 1, Spliceosomales Protein SAP155, Neurodap 1, Bamacan, Leukotrien A4 Hydrolase, Mss4/Phosphatidylinositol-4-phosphat 5 Kinase, Chondromodulin-1, 26S Proteasom UE p112, Proteasom UE Z, Ingensin, 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Co-A Synthase, Phosphoglyceratkinase, RNA Polymerase II TF SIII p18 UE, Protein Phosphatase EF hands-1, RAB21, TNF-Receptor-Associated-Factor 6-Binding Protein, Ortholog des Drosophila-Gens „Spaghetti“, Protein mit 4 Transmembrandomänen Member 3, Vacuolar Protein Sorting Protein, HSKM-B, Calnexin-t, Sorting Nexin 3, Glia Derived Nexin Precursor, Microtubuli-assoziiertes Protein 4, CDC10, 26S Proteasom UE p44.5, Transkriptions Ko-Aktivator CRSP150, JERKY, Protein mit der Zugriffsnummer XM\_209528, TF SOX-10, SOUL Protein, rRNA Intron-Encoded Homing Endonuclease, Epithelialer Zellwachstumshemmer, Glutathiontransferase A4 und/oder CGI-69,
  - einem Peptid oder Protein, für das oder für einen Teil dessen ein Polynukleotid gemäß einer der **Fig.** 19a), 19c), 19e), 20a), 20c), 20e), 21a), 21c), 21e), 22a), 22c), 22e), 23a), 23c), 23e), 24a), 24c), 24e), 25, 26a), 26c), 26e), 27a), 28a), 28c), 29a), 29c), 29e), 30a), 31a), 32a), 32c), 32e), 33a), 34a), 34c), 34e), 35a), 35c), 35e), 36a), 36c), 37a), 37c), 37e), 38a), 39a), 39c), 40a), 40c), 40e), 41a), 41c), 42a), 43a), 44a), 45a), 46a), 46c), 46e), 47a), 47c), 47e), 48a), 48c), 48e), 49a), 49c), 50a), 50c), 51b), 51d), 52a), 53a), 53c), 54a), 54c), 54e), 55a), 55c), 56a), 57a), 58a), 58c), 58e), 59a), 62 oder 63a) oder ein dazu zu mindestens 90 % ähnliches Polynukleotid kodiert,
  - einem Peptid oder Protein mit einer Aminosäuresequenz gemäß einer der **Fig.** 19b), 19d), 19f), 20b), 20d), 20f), 21b), 21d), 21f), 22b), 22d), 22f), 23b), 23d), 23f), 24b), 24d), 24f), 26b), 26d), 26f), 27b), 28b), 28d), 29b), 29d), 29f), 30b), 31b), 32b), 32d), 32f), 33b), 34b), 34d), 34f), 35b), 35d), 35f), 36b), 36d), 37b), 37d), 37f), 38b), 39b), 39d), 40b), 40d), 40f), 41b), 41d), 42b), 43b), 44b), 45b), 46b), 46d), 46f), 47b), 47d), 47f), 48b), 48d), 48f), 49b), 49d), 50b), 50d), 51a), 51c), 51e), 52b), 53b), 53d), 54b), 54d), 54f), 55b), 55d), 56b), 57b), 58b), 58d), 58f), 59b), 61 oder 63b) oder ein dazu zu mindestens 90 % ähnliches Peptid oder Protein
  - und/oder einem Protein, das durch eine Nukleinsäure kodiert wird, die unter Standardbedingungen an ein Polynukleotid gemäß einer der **Fig.** 19a), 19c), 19e), 20a), 20c), 20e), 21a), 21c), 21e), 22a), 22c), 22e), 23a), 23c), 23e), 24a), 24c), 24e), 25, 26a), 26c), 26e), 27a), 28a), 28c), 29a), 29c), 29e), 30a), 31a), 32a), 32c), 32e), 33a), 34a), 34c), 34e), 35a), 35c), 35e), 36a), 36c), 37a), 37c), 37e), 38a), 39a), 39c), 40a), 40c), 40e), 41a), 41c), 42a), 43a), 44a), 45a), 46a), 46c), 46e), 47a), 47c), 47e), 48a), 48c), 48e), 49a), 49c), 50a), 50c), 51b), 51d), 52a), 53a), 53c), 54a), 54c), 54e), 55a), 55c), 56a), 57a), 58a), 58c), 58e), 59a), 62 oder 63a) oder deren Antisense-Polynukleotid bindet,
  - einem mindestens 10 Aminosäuren langen Teilprotein eines der vorgenannten Proteine und/oder Peptide, und/oder
  - einem Peptid oder Protein, für das ein Gen bestehend aus einem Polynukleotid kodiert, dessen Nukleotidsequenz ein Genfragment gemäß einer der in den **Fig.** 1-18 dargestellten Sequenzenumfaßt, oder für das ein zu einem solchen Gen mindestens 90 % ähnliches Polynukleotid kodiert, in einem Verfahren zur Auffindung schmerzregulierender Substanzen.

Es folgen 114 Blatt Zeichnungen

## Anhängende Zeichnungen

**Fig. 1**

cgactgcatgtgcagctttgatgacatccacattgagaagccgatgaaagacatgaagtctgatctcattgaaact  
atgtacagataccgatctgacctgaaaatcatatttaatatcatcg

**Fig. 2**

tgtacccgaacctgaggcacaaaaatcttatcaaaccattgtcggaaaatggagagatccatccatgcacctttct  
ggctgaaatacgagacaggcaggttgaaggtgtccgttgacttgaaggaacgaggtttccttgcttttcccacaac  
acanagcttaagtttgtgcaagcctgttgcatgggtgcaacacataacngtgatcctttctttaccggagttgtgc  
ccagggacagtaacatttacctttaactactgcagtcctgg

**Fig. 3**

caccgagaaagagctatcaatctgtcaatcctgtccgtgtccgggcccgggtgaggtttcccgtgttgagtcaaat  
taagccgcaggtccactcctggtggtgcccttccgtcaattcctttaagtttcagctttgcaaccataactcccc  
cggaaaccaaagactttggtttcccggaagctgcccgccgggtcatgggaataacgcgcgcgcacatcgccagtcggc  
atcgtttatggtcggaaactacgacgggtatctgttccgtcaggact

**Fig. 4**

accgacgtggtataatccttctgcctcaggtctggcattacagatgagagtcaccatgtccagtccttaagaatct  
gtttactgatacaatcttaaagtaattttgaaattattgcctccttgtaagctgttttctcctctgatccttgtgc  
tcagtttgaggaggaccgcatttatcgggta

**Fig. 5**

gtcggctcttcctatcattgtgaagcgggaattcaccaagcgttggattgttcaccactaatagggaaagctgagct  
gggattagaccgtcgtgagacaggttagttttaccctaccgatgatgtgttgttgccgggtacggcagctctacgaga  
ccatgt

**Fig. 6**

ctaggtagggtaaggggtggcagccaccattcctgagatgccaccggccacgaagctgatgccaccgatgtctggt  
cttttggtctcagtcgctcagccggctctccaccaactcgtagttgaaccagtaacagagctgagaaggggac

**Fig. 7**

1	tttttttttt	tttttttgaa	cagcaataat	taattccatg	attgccacat	tctgtcacca
61	tgagatgtgt	tattaccata	aggctgaaat	aatcttagga	ggtggatctg	atgggtgggg
121	ggcagctaca	tgtttctttc	ccaaccatgc	ttgacagtta	aagtattttg	gtcttgacta
181	ataaaccttt	tgatactttt	agccggaaat	cagtctcata	aagctatttt	tgactatagt
241	<u>ttgtgtaaaa</u>	<u>taaaagtgtt</u>	<u>cggtttggc</u>	<u>aacagctttc</u>	<u>caagctgagc</u>	<u>tccctctcga</u>
301	<u>gcaagatatt</u>	<u>tttcagtgct</u>	<u>tttatttact</u>	<u>atgcacttag</u>	<u>actatgcact</u>	<u>ttttctgaaa</u>
361	<u>tatttttgta</u>	<u>acactttttt</u>	<u>gtatttttgc</u>	<u>catttgaaaa</u>	<u>ggctgtgggtg</u>	<u>tcattgggtct</u>
421	<u>gtcattaagt</u>	<u>tgcaggttcg</u>	<u>aaaccgctgt</u>	<u>tagctttgtg</u>	<u>aatcagaatc</u>	<u>tanagatgtg</u>
481	tccgtcctgt	gatgttgctg	tcccatcttc	acctggagct	ggaatccatt	gatcttctag
541	ctaccattca	ttttcttcac	agttcacaaa	gaagagtgtg	aaattcagtg	aatgcagtta
601	ctaacctgtc	tggaaatgaa	tctcatttca	ccaaatcaat	tgtttttcca	ctaaaatgat
661	ggtgatgtt	gaagacatca	ctgagatcgg	aagacctcac	cactaaaggc	tccacagtggt
721	ctggctcagc	tgaactttag	gtttccactt	cttcctttgt	tcaccattg	ggtgatgcag
781	ctttttaact	gttgggagat	gaccattcta	actactgttg	agtgtctctg	ttttgggaag
841	gtaaaataag	aaaataaaaa	ggaatatata	tgaagggaga	ggctgggtgt	cctccccgt
901	gtggttgtgc	atatactctt	aatgaccac	aagtggatct	agaaggctta	ctcttgcgt
961	gatttctct	ctgctttaag	tctatcatac	tgaaatatt	tcagagtgtg	ctgtaacgag
1021	atgaattggt	ataaatcatg	aaccacagag	atggtgtagt	ctaagccagt	aggctgtttt
1081	ccctggaaat	<u>tgctgggata</u>	<u>ataaagaata</u>	<u>gtttattgta</u>	actcaaaaaa	aaaaaaaaaa

**Fig. 8**

1 tgatagggaa atgaggtgga aggcccttga atcacttagt gtgtgtttta  
 51 atttgtatth ctagaaatta gaactgccag ttcacagtht aaccagagaa  
 101 caacttgcaa aatataata aaattattgg gthtttgatg attaattatt  
 151 cagataattg tttgttaatt gacccattt acctagccac tgtgcagggt  
 201 gctatgggat gtagtgtga acggcagact tgctcttaga gcttgcagtc  
 251 taatcctaata agaacaagca gtgattgaac caaagtaggt gttgatgggt  
 301 ctgtgcgtag cagtcggtat cagaggtaat tatgaaaaca agtctttaag  
 351 gagtattgat caaggcaatt gatttccact atacttgtht ataggatagc  
 401 caataactaat gthtttaggg tathttgtht ttgaatcagg gtctataaca  
 451 taggctaacc tcaaaacttct atgtctctga agatgactth gaactcgtga  
 501 tccagttaca ggtgagcacc gtaacgcctg ctthttthta cttgatgctg  
 551 tggattgaac ccagggcctt atgcacgata ggtctacact accaattgaa  
 601 ctacatcacc agcctcctt ttagatthta attgtcgtat taagggagca  
 651 atctccttaa tagtcattgt ttaactagth ttatattcat tgttcaaaag  
 701 taattathta ggtcatgttc gatagtgacc atataatgth cagcaatctg  
 751 aatgttcttht tcaactatht ttattgatta aatgaaaat gthtaagtht  
 801 cgaaaaataa tgctgttcac agtatatgat gcatgaataa tgttcccctt  
 851 actgagaaat ggatacttct ctttagaagt gtaacaaata tagattgagc  
 901 tgtattaggt tgtaataaat aataththta gtaaagaaaa aaaaaaaaaa

**Fig. 9**

1 gcatgtagtht cagagtcacc ctaagcacta tcccaaagtc tggagtcggc aacatntgthc  
 61 ttcagtgacc gcctactgcc gtagatagca tngnacnta atttcccacc tctgccatca  
 121 cccgtcagcc ataattctct tgaggagtht cttatcctcg ncgaaagaaa ccgcccacgc  
 181 attgattcgc actgaaatgt aaatggctga tggggaaata aatgtgthtgc ctcttncgg  
 241 aagacaagac tthaactgag acagagcaga gcctthtagc ccaagggaaa atggaatgga  
 301 actgaagggg taggagctgc ctggacagaa agacctattg cthtgcaagc tcagtctcct  
 361 cagccaactg cactgcttht tttgthttac tttgcccctc tcaaggggga cataggaaaa  
 421 gtaaaatca atgcacacgt ccgtthtact cattcagaat gcagttgctc tctctcctag  
 481 atgctaacca tgactagcgc aatgtgatct aaatttctctg aggggcgtht ttgthththta  
 541 atgaagtagg taatgtthaa caccctthta aatacagcta gaaaataaaa ccaththtata  
 601 aaagccacc tcgaatccc tgcgagcctc ccacagagca tctctccaaa tccaggtata  
 661 cccaccatc ttagtctga tctctcccgc ttccgacgta tgaaaaaaa aaaaaaacca  
 721 ggagaacgga gthtcccaat tactctthtg tcttcagaca tthtagtaata taaaatacct  
 781 atththtatgc tgaaatgtht atacagtht attaacagca agcgaacta actggcgcg  
 841 tgccgtgcaa cccaththgga tatattagcc agtaagaaga gtaagggcaa gccccagct  
 901 actcaccttht tgcagthtct ctctggaatc agtaagaaga aaagaagaca gaaaattcga  
 961 gggggggccg gtaccaatc gcctatgtga gcgtataaca tcatggccgc gthtacacgt  
 1021 cggatgggaa cccgggtacc actaatcgg agcatccctt gcaggggaaa ggaagggcag  
 1081 gagctcaa

**Fig. 10**

1 cagtagaaga cacagatact accttggatg aggtagagct gcactttgga gcacaggttc  
 61 gacgcatggg ggaggaggta acagatgaca agactctgcc caaactggaa agaaagcggc  
 121 aacaggtgga acaggcacc cagcagcc caggggcca actagtgaag ctggcagaca  
 181 agctacacaa tctaagggac ctgaatcgt gcaccctaa aggctggtca gaacatcgag  
 241 tccaggagta cttcgagtgg gcagcacagg tggtaaaagg gcttcaagga acgaaccagc  
 301 aactggaaga ggcactaaaa cagctgttcg aggaacgagg gctgactctc tgagagagcc  
 361 tccatgcagt cctgtggcat ggctccagta aggccagga aagataggat tcttactgca  
 421 tctccaagtg tctcatctc tcacattcct ttattcagcc cagacaccac gggctaaaaa  
 481 cttctgcctt tttcacaca gctgagcccc ggatatggaa accagaaatg cccatcatac  
 541 actaacagcc tttccttaag tcttggctct gtttgctggt ttgcatggtg ggacctctgg  
 601 ccccttaggg acctaagact ggataagcct tggtttataa gtcgtggaa ataaagcatt  
 661 tagggtaaaag gctt

**Fig. 11**

1 aaccctcact aaaggaata agcttgccg cgcggcgccg ccatctgctc ctacgtgcgc  
 61 atggtctttc tggcgctcta cgtgctggtt ctctcggcg aggagttcga cgtggtggtg  
 121 tgcgaccagg tgtctgctg catccctgtg ttcaaactgg ccagacggcg gaagagggtc  
 181 ctcttttact gtcacttccc agatctgctg cttactcaga gaaattcctc tctgaagaag  
 241 ttctacaggg ccccatcga ctggatcgag gagtacacca cgggcatggc agatcgcctc  
 301 ttggtaaca gccagtacac agcttccgtc ttaaggaaa cttcaagac cctgtctcac  
 361 agaaatcccg atgtgctcta cccatctctg aacatcggca gcttcgactt ggcggttctt  
 421 gaaaagatag atgacctagt ccccaagggg aacagttcc tgttcctctc catcaaccgg  
 481 tacgagagga agaaaaacct gcccttggcc ctgagctccc tggccagct tcgcgctcgg  
 541 ttgccgcctc aagagtggga gaaggttcat ctgttcatgg ctggcggcta tgacqacagg

**Fig. 12**

cagctggaggagaaaaccaaggagtgtgagaagaagcagcagttgctggagtccttatccagagagacagatatcc  
 tgaaaaagcagttgtctgccagcagaaaagacttccgaacttgaaagcaaagccagtacactccacctatcgca  
 gagcgtgctgcaaaactgcttcaactcatcaatgaatagtattcatgaaaaggaaatgcagctgaaagatgctctg  
 gagaaaaatcagcagtggttgtgtacgaccagcagcgagaagcctacg

**Fig. 13**

taccctttatttgatagctggattaaagtggtttttagtgttttgttctgttacctcttttcccccaaaattacaa  
 cttataccacttttctttgtcttgaccttttagactctcagatattaggaaaacaaaatcgactccaatatcaac  
 agaataatgaagttactaacagtttccatcancag

**Fig. 14**

acaccaagcttgagcaccaagtctggcacagggtcataggatcttctgggttgaaagggattagcagccctgtg  
 ggatgacatcacaggtgagcaggtagaagatagaaggagcctgtcattggacaagaaggaaggggtgagtggtt  
 ttcagtcttcttttgggtttggttttca

**Fig. 15**

atgagtctgaccgactgtggaaggggtgnttctatgtangaactttangattangcattgntnattctgagaga  
 ctctgatnagtggaaccctgccaacacacccaaatggaancgtgagagtgaataacgcagaaagcatattacg  
 aatcagtagaaatatctagtgatgccatacnataacacaatgaaatcaacatgttttcgggtacgcagctctacgan  
 accagt

**Fig. 16**

ttaactcactggacagaaggcactatatgggaatggtatccaaggctgctggatactgtagggtgtctgatagatt  
 taggaataacatgtgtcctgggcagaccaggattaagaaagcagaggttaaccagtgtaaccgcatactcaacaact  
 at

**Fig. 17**

ctggataccgcagctaggaataatggaatgggaccgcggttctatTTTTgttggttttcggaactgaggccatgatt  
aagagggacggccgggggcattcgtattgcgccgctagaggtgaaattcttgaccggcgcaagacggaccagagc  
gaaagcatttgccaagaatgttttcattaatcaagaacgaaagtcggaggttcg

**Fig. 18**

acctgttattgctcaatctcgggtggctggacgccacttgtccctctaagaagttgggggacgccgaccgctcggg  
ggtcgcataactagtttagcatgccagagtctcgttcggttatcggaattaaccagacaaatcgctccaccaactaag  
aacggccatgcaccaccaccacgga

**Fig. 19**  
a)

```

1  ggcacgaggg  tcgctggcag  ctgagcggcg  gaacccttcg  ctggcgggag  cgcggttcgg
61  ggccgcagag  gggacattga  ataaacctga  gtattgtgtg  cctgtatfff  gactgcgacc
121  tatcagatga  gatcaggtca  agagacaact  gcctttgaaa  gagagtgagt  gactgtttcc
181  aaaacagcaa  gcatagggag  agccgccgga  agtattgacg  gaaagcttga  attacctaca
241  tgattgatga  tggctccag  ctgtcaaaga  agattgtggt  tgccaagaga  aaggtaacca
301  tttctcatcc  cttgagtgg  aattggatgc  ctctaggagc  ccacattggc  tggcagtaga
361  catggccgaa  tttacaagct  acaaggagac  ggccctccagc  cgccacttgc  ggtttaagct
421  acagagtcta  agccgccgcc  ttgatgagtt  ggaggaagcc  acaaaaaacc  tccagaaagc
481  agaggatgaa  ctctggatc  tccaggacaa  ggtgattcag  gcagaaggta  gcaactccag
541  catgttggcg  gagattgaag  tgctgcgcca  gcgggtgctg  agaattgaag  gcaaagacga
601  ggaaattaag  agagcagagg  atctgtgtcg  tctgatgaag  gagaaacttg  aagaggaaga
661  aaacctcacc  cgggagctga  aatctgagat  tgagcggctt  cagaaacgaa  tggctgaatt
721  agagaagcta  gaagaggcct  tcagcaggag  taagaatgac  tgtaccagc  tgtgtctgag
781  cctgaatgag  gagagaaatc  tgaccaagaa  aatctcctct  gagctggaaa  tgctcagagt
841  caaagtgaaa  gaactagaat  cttctgagga  ccgcctggat  aaaactgagc  agagtttagc
901  gtcagagtta  gaaaagctga  aatcattaac  tctgagcttt  gtaagtgaga  gaaaatactt
961  gaatgaaaag  gagaaagaaa  atgagaaatt  gataaaagaa  ctcaactcaa  aactagagca
1021  gaacaaaaaa  atgaaccgag  attatacaag  gaatgcttct  aatctggaaa  gaaatgacct
1081  acggattgag  gatggcatct  cttccacact  gccgtccaaa  gaatcaagaa  ggaaggggtg
1141  tctggactac  ctaaagcagg  tagagaatga  aacaagaaac  aaatcagaaa  atgaaaagaa
1201  ccgcaatcag  gaagacaaca  aagtcaaaga  ccttaaccaa  gagattgaga  aacttaagac
1261  gcaaatcaaa  cactttgaat  cgttggaaaga  agagcttaag  aaaatgaagt  ccaaaaaata
1321  cgaccttcag  gataattacc  taagtgaaca  aaataaaaaac  aaattattag  ccagccaact
1381  ggaggagata  aagctacaaa  tcaagaaaca  gaaagagtta  gaaaatggag  aggtagaagg
1441  ggaagatgct  ttctgtcca  gcaaaggcag  acatgagagg  actaagttta  gaggccacgg
1501  aagtgaagct  tctgtgtcca  agcacacagc  gcgggaaactg  tctctcagc  ataagcggga
1561  acgactccgg  aacagggagt  ttgctctcaa  caatgaaaac  tattctctga  gcaacaggca
1621  ggtttcttct  cccagtttca  ccaacaggag  ggcagcaaaa  gcttctcaca  tgggggtgag
1681  tacagacagt  gggactcagg  agacaaagaa  aactgaagac  cggtttgtac  ccagctcctc
1741  caagagcгаа  gggagaaggt  ctagggagca  gccctcagtg  ctgagtcgct  accccccggc
1801  tgctcaggag  cacagtaaag  cgtggaagg  gacttccaag  ccaggcaccg  agagtggact
1861  gaagggaaa  gtggagaaga  caacacgaac  gtttagtgac  accaccatg  gatctgttcc
1921  cagtgaacca  ttgggtagag  ctgacaaggc  ttctgacacc  tctctgaga  ctgtctttgg
1981  caagagggga  cacgtgcttg  gcaacggag  tcaagtaact  caggctgcaa  actctggctg
2041  ttctaaggcc  attggagccc  tggcctcatc  tcgaagatcc  tctcagaag  ggctctctaa
2101  aggcaaaaag  gctgccaatg  gccttgaggc  tgataaacagt  tgcccgaatt  ccaaggctcc
2161  tgttctatcg  aagtatcctt  atagctgtag  aagccaagag  aacatccttc  agggattttc
2221  aacctcacat  aaagaagggg  ttaatcaacc  tgcagcagtt  gtgatggaag  acagcagtcc
2281  gcatgaagcc  ttgaggtgtc  gagtcatcaa  atccagtggc  agagagaagc  cagactcaga
2341  tgatgacttg  gacatagcat  ctctgtttac  tgccaagttg  gtaaatacaa  ccatcactcc
2401  agagccagag  cccaaaccac  agcctaacte  tagagaaaag  gctaaaacc  gaggggcacc
2461  tagaacctcc  ctatttgaga  atgataaaga  tgctggaatg  gagaatgaat  ctgtgaaatc
2521  tgtcagagcc  tccaccaata  ccatggagct  cccagatacc  aatggtgctg  gggtaaaaag
2581  ccaaaggccc  tttagcccca  gagaggcgtt  gcggtctaga  gccatcatca  aacctgttat
2641  tgttgataag  gatgtgaaaa  aaatcatggg  aggatctgga  acagagacta  cgttggagaa
2701  acagaaacc  gtctccaaac  cagggccaaa  caaagtgaca  agtagcatta  ctatatatcc
2761  atctgacagc  agcagcccca  gagctgtctc  gggtgaggcc  ctgagggaga  ggcacacatc
2821  cactagcaat  atccaggtgg  ggctggcaga  gctcacatca  gttagcaacc  atgtcagctc
2881  ccttttgag  ctctccattc  acaaacatga  catcaccctg  cagcttgag  aagcggagag
2941  aatggcagat  gggcccctga  agaacaggcc  agaaacagtg  gtctctcgga  gcagcattat
3001  aatcaagcca  tcggatcctg  tggagaggaa  tagccatgca  cctccagcgg  agacaatcag
3061  gtggaaaagc  catagtgcc  cttcagaagt  gggcttctca  gatgccagac  atgttactgt
3121  gcggaatgcc  tggaaagagta  ggcgagactt  gaaatcttta  gaagaccccc  caactcgaat
3181  aggtaaaaac  gtggaatcta  ccaatagcaa  tgcctacacc  cagaggtctt  ccacagactt
3241  ctcagaactc  gaacagccca  ggtcctgcct  ttttgagcag  ggcactcgaa  gggtaggacc
3301  aagttcaggg  gatgccctg  agccctcctc  cagaaggacc  caaagtagcc  tcaactgtgtc
3361  agaggtgctt  acccgtcgga  atcgggtagg  agacaccatc  actgtcgcag  cctggaacca

```

```

3421 ctgagcaagc atggtgagtt ccagcctctc tcccctctct cttttctccc tcccttttcc
3481 ttctttgctt tttccttttt cccctctgct ctggcctgtg tgaccaggga tcttgagaac
3541 tgagtagaac tgggttcctt agagaactgt tgaaaaatca ggggggttg acctttctcc
3601 taaagaaggt ttttggcagc atcactttcc aaaatccctt ttccaatttg ttgtcttcat
3661 tttgctctcg tatatgaagg tgacataaaa aggaaatctg tcttctcttc ccttggtttg
3721 ccagagcagc taaaggagct ccccgtaggc cctcagaaca gcatgaaaag cacaagaagc
3781 agctgcagct gatgggggagc tctgggcaac aggaggaggc ccggtgcctt ttctgtaggg
3841 cacagtgagg gggagccagg tcagcaagtt ctcgccgccc tcagttagca gatcttcaca
3901 ggctgctggc ctctcagggg tgaggagagc cggggcttac actgggcta ttttagataa
3961 gcgtataccc aattccaagt gacactttct tttgcccccc agacagctgt ctgtctcata
4021 ttatcagctt gagggcaggg ctggttcagt atagctcatt acagctttga taaatccaga
4081 accacctgcc ttatgtgagt gtgaggctca ggggttcaga acagcatctg gagaagcccc
4141 tgggagtgtc tttttgatga gaaacctgtg atgatgaaaa acttcttggg cctggacaca
4201 gtgctccctt ctttaaaaaa gcagatgact ctgttaactt gaaaagccct gtgactcttt
4261 acagggtact taacactgga caaaagtact tcaactacca ctatcttatt cagtcccttg
4321 aatatctgcc tgggggcaga tattatcccc atttttcaga tgtagaagct aagggtcaga
4381 aacacaaaat atcttaccta aggtcaccca gcagaattac tggaagagcg aagacttgaa
4441 tccaagattc ctgtctctaa atccaatgct ctttctactc tgctaacctt tcttactcat
4501 gcctatgtta ttctttgatc tgcatttgct tgggagaacc aaggagaata ttaaaaaggt
4561 agaattctgg ccaggcgtgg tggtcacac ctgtaatccc agcactttgg gaggccaagg
4621 caggcggatc acaaggtcag gatttcaaga ccagcctgga caatatagtg aaaccccgctc
4681 tctactaaaa atacaaaatt agctgggtgt ggtggcacat gcctgtaatc gcagctactc
4741 aggaggctga ggcaggagaa tcacttgaac ccaggaggcg gaggttgcaq tgagccaaga
4801 tcgaccattt gtactccagc ctgggcaaca agagtgaat gacgtctc

```

b)

```

1 maeftsyket assrhlrfkl qslsrrldel eatknlqka edellldlqk vigaegsnss
61 mlaeievlrq rvlriegkde eikraedlcr lmkekleeeee nltrelksei erlqkrmael
121 ekleeafsr s kndctqlcls lneernltkk isselemlrv kvkelessed rldkteqsla
181 seleklkslt lsfvserkyl nekekenekl ikeltqkleq nkkmnrdytr naslnlerndl
241 riedgisstl pskesrrkkg ldylkqvenc trnksenekn rnqednkvk d lnqeieklkt
301 qikhfeslee elkkmksknn dlqdnlyseq nknkllasql eeiklqikkq kelengeveq
361 edaflsskgr hertkfrghg seasvskhta relspqhkre rlnrefaln nenyslsnrq
421 vsspsftnrr aakashmgvs tdsqtqetkk tedrfvpsss ksegkksreq psvlsryppa
481 aqeshkawkg tskpgtesgl kgkvekttrt fsdtthgsvp sdplgradka sdtssetvfg
541 krghvlgngs qvtqaansgc skaigalass rrsesseglk gkkaanglea dnscpnskap
601 vlskypyscr sqenilqgfs tshkegvnqp aavvmedssp healrcrvik ssgrekpdsd
661 ddldiaslvt aklvnttitp epekpqpns rekaktrgap rtslfendkd agmenesvks
721 vrasntmel pdtngagvks qrpfspreal rsraiikpvi vdkdvkkin gsgtettlek
781 qkpvskpqpn kvtsstiy p sdsspraap gealrerhts tsniqvglae ltsvsnhvss
841 pfelsihkhd itlqlae aer madgplknrp etvvsrssii ikpsdpvern shappaetir
901 wkshsapsev gfsdarhvtv rnawksrrdl ksledpptri gknvestnsn aytqrsstdf
961 seleqprsc l feqgtrrvgp ssgdapepss rrtqssltvs evlrrnrvg dtitvaawnh
1021 sasmvsssls plslfslpfp slpfpfsp l wpv

```

c)

```

0001 ggaattccga caattaaat acaaaagatt taattacatt atcaatgtaa agaaaacttc
0061 cagggtgtac atggctaggc acttgatgtc tattgttcta cagaccttaa cagtagtttt
0121 gtgaagtta catacagatt ctatacagtt gaaaaactac atggggtaaa ttagtcatc
0181 aacattgtc tgtaactgaa ttaaagttgg gaccagctc ctctgacttt tgactgtgtg
0241 ctctttccac tgtagtatgt tgccctggca ggaaacaggg aagtgaaata gagacaaaag
0301 gctgttctct agaggctata aatgaaagg cagtggttgc tttcttcacg ttaaaatggg
0361 ataaagcaga aaacttttta aagttatgt cctgtagtgt ataactagc tcaactctaa
0421 tagtgccaag gttgtatata gaagctgttt ttttgggggg ttggggattt agctcagtg
0481 tagagcgcaa gcgcaaggcc ctgggttcgt tcccagctc tcccctggc tgaggctcct
0541 catggttctc tgccgattct gaggaaagat ggcgactaat ggtgctgtcc gaggaggctg
0601 gcgcagtgcc tgccgaggtg gatcagatcg ttgaatagct caagctgcag gctgctcttc
0661 tcaagaagaa cgcaatcttg caggcaactg ttccattgag ttcttactg gagacgaatt
0721 gtgctgtttt tgaaagtgtg atagtctcat cagtatcaca accaccact ctccctgcaca
0781 ccaaggatga gtgtgtggcc acatacaaa gagctccctt tgagggtgaag gagaagggag

```

0841 tttgcagggc ccaaacatg gccaatagcg gaattaagta agtgcctctgt aatggtcaag  
 0901 agcacgggtcc atccaggtgg caggcgtcct gagcagttga tccctgtcaca gtcaggaaca  
 0961 ggaaccgatg aatgcacact gacgctcacc ttcctttctc cattcatata ggacaggatc  
 1021 cttgtcaaga aaggagccac acacagcagg cagcagttaa cataatcaac tccccacc  
 1081 catgctcagt ggcccctctc ccaggtaact gtcacagctg tgttgttaaa gccttgaacg  
 1141 ggagcttgag aatgtgtcat ctgctgggtgc tggcatagac tgtgcacatg cctctgccca  
 1201 gtttacagtg gtgctcatga atttaaccca ttttgtttgg tagtttagcg ggtgtaaaac  
 1261 tctagtttga ccgtttacct aagtgttact gtgtcctttg tcttctactt gccactcagt  
 1321 taaggttcag atgctctttc tttgctatga aagattgttg ctatgacttg aatgtttgtg  
 1381 taaccacaa aactcctggt caaacttaat cccccacaat ataattaaga agtggggcct  
 1441 ttaagcttgt caccataca gaattagaat cttaaccttt tttgtcttta tactttcaag  
 1501 tccaagatt taaggtactc ttagcagata ccaggcctgt acctggcaga gaaaaaccta  
 1561 ccagttgcct gaatttgcct tttccagcct ccagaacctc tctggctcct atgaggacc  
 1621 attgtcatat cttttgtcag aacagctaga tggatggaga caacatttta aaaccgttac  
 1681 ttttataatt gtagttttct tttatataac ctgtgtctgt gagcagattt aactttattc  
 1741 tgctcgaggc aggatttttt tagtgtaagg gtcttccacc aacctgtttc agatattcct  
 1801 cctcctttg gtctgtgaac cctcccttcc tatccccctc ttacctcagg attatttagt  
 1861 gtgatctcac caagagctca ccacgttttc tcaagggcac tggggaaaga ggactatgct  
 1921 cattttatag ctaagggaga aaggctctat ttttcaatga atacagaaag ggtggagatt  
 1981 gtgtgcatgg tagatgtcct tgccttctgc cgtgaggatt gtggttccct gcacttttat  
 2041 gccagctgtg gcttaggtgc tacattcatt gtccctcgtat gtcacctcgt cacttttga  
 2101 ggttcacaca ggttgagcca ttaaaatcgt atgtagtac tgtgtcctc gcacaagggc  
 2161 tgcaggtctg agttgtttac agccgtgctt tctgcttctg ttctgtaggc tgatgatggt  
 2221 cttcagttgc caaagaaggc tgtgggtgcc acgggaaagg tagccagttt ctccattgca  
 2281 gttgggtgcc tctagcagcc catctcgacg ggtcgtagac atggcagaca ttgccacta  
 2341 caaggatgcc gcctccaacc gccacctgcg gtttaagtgg cagagcctga gccgccgct  
 2401 ggatgaatta gaggaagcca caaaaaacct ccagaaagcg gaggatgagc tccctggacct  
 2461 ccaggacaag gtaatccagg ccgagggcag caactccagc atggtggctg agatcgaggt  
 2521 gctacgccag cgggtactga agattgaagg taaggtgag gaaattaaga gagcagagga  
 2581 cctgtgtcat acgatgaagg agaaacttga agaggaagaa aaccttacc gagagctaaa  
 2641 atctgagatc gatcggcttc agaaacgaat ggctgactta gagaagctag aggaagcttt  
 2701 gagcaggagt aagaacgagt gttccagct ttgtttgagc ctcaatgaag agagaaatct  
 2761 gaccaagaaa atctcttctg agttggaaat gctcagggtc aaagtgaag agctggagtc  
 2821 ctcagaagac cgactggaag agactgagca gagcttagtg tcagaattag aaaagctaaa  
 2881 atcgtaacc ctgagctttg taaatgagag aaaatactg aatgaaaagg agaaagaaaa  
 2941 tgagaaatta ataaaagagc ttactcaaaa actggagcag aacaagaaaa taacagaga  
 3001 tcacatgaga aatgcttcca cttttctgga aaggaatgac ctacggatag aggatggcat  
 3061 ttctcttaca ctgccatcca aagagtcaag aaggaagggc agtctggatt acctaaagca  
 3121 ggtcgagaat gaaaccagag acaaatcaga aaacgaaaag aaccgaaatc agaggacaa  
 3181 caaagtgaag gaccttaacc aagagataga gaaacttaag acacaaatca aacattttga  
 3241 atcttttagag gaggagctta agaaaatgag ggccaagaac aatgaccttc aggataatta  
 3301 cctaactgag ctgaataaaa acagaagctt ggccagccag ctagaggagg taaagctgca  
 3361 agtcaagaaa caaaaggagt taggaaacgg ggacatagag ggtgaagatg ctttctttt  
 3421 gggcagaggc aggcattgaga ggactaagct caaaggccat ggggggtgag tgtctgtgtc  
 3481 caagcacaca tcccgggaac agtcccctca gcataagcgg gaaaggctcc ggaacagagg  
 3541 gtttgcctc atgatgaac actgttctct cagcaacaag caggtttctt ctctgcctt  
 3601 cacaacaaa agagcagcaa aagcttccaa catgggagtg ggtccggaca gcgggactca  
 3661 ggaaacaaag agaactgaag accgattggc acctgggtcc tctcagatg aagggaaaaa  
 3721 gggcagggag cagccctcag tgcttagccg ttaccgccct gctgccagc accacactaa  
 3781 agtttgaggg ggaatccca agccagggcac tgagagtgga ctttaagggaa aagtagagaa  
 3841 gacaactcga acatttagtg attccgctca tggatctgtg cccaatgatg tagtagggaa  
 3901 aggcgataaa acttctgact tctcctctga ggccactgt ggcaagagag gacaggtccc  
 3961 tggccatgca agtcaagtga cacaggttgc agagtctggc tgctctaagg ccatcgagc  
 4021 tctagcctca tctcaaaggg cctcctcaga agggctttct aagggcaaaa aggtgctaa  
 4081 tggcctagag actgatgcta attttccaca ttctaaagct cctattttat caaaatatcc  
 4141 ttatagttca agaagccaag aaaatatcct tcagggtttt tcagtgccaa ataaagaagg  
 4201 agttgatcac tctgtagcag ttgtgatgga agacagcagt cagcatgag ccttgaggtg  
 4261 ccgtgtcatt aatccagtg gcagagagaa gccagactca gacgatgacc tggacataga  
 4321 gtctcttggt actgccaagt tgggtaaacac aactattact ccagagccag agccaaaact  
 4381 ccagccaaac tcaagagaaa aggttaagtc cagaggggga acgagaacgc ccttatttga  
 4441 aatgataaaa aatgctgccg tagaaaatga ctctgcgaaa tcgatgagat cttcctccaa  
 4501 tgctgtagaa ttcccagatg ccaactgtgc tggggtgaaa aaccaagac ccttcagccc  
 4561 tagagaggcc ctgaggtcta gagcaattat aaaacctgtt atcattgata aggatgtgaa

4621 aaaaatcatg ggtggatctg gaactgaggt tgtattggag aagcagaat ccaccctaa  
4681 atctgtgaca agcaaagtga caagcagcat taccatctac ccctctgaca gcagtggtcc  
4741 tagagctgtc cccactgagg cccacagggg gaggcataca tctaccagca acatccaggt  
4801 ggggcccccc gagctcacat cagttagcaa ccacatcagc tcccctcttg agctctctat  
4861 tcataaacat gacatcacct tgcagctcac agaagctgaa agagtgggag atgggtctcc  
4921 aaagaataga gcagagacgg tggctctctg gagcagcatt ctaatcaagc catcagattc  
4981 tgtggagagg aacagtcagc ccttcccagc ggagacaatc aggtggaaaa gccatagcac  
5041 ctcttcagag gtggcctctt cagacaccag acacatcact gtgcggaatg cctggaagag  
5101 taagagagac ttgaaatggt cagaagaccc cccaactcga ataggtagaa atgtggaagc  
5161 tactaacgcc tatacacaga ggtcttccac agacttctta gaactggaac agcccaggtc  
5221 acaccgcct gaacaggga ctcgaaaggt aggaaattca ggggatgctc ctgagctctc  
5281 ctcaagaagg acccaaagta gcctcactgc atcagaggtg ctaccocgga ggaatcggat  
5341 aggagatgcc gtcaccgctg cctcctggaa ccactcatca aacgtggtga gtctcacttt  
5401 ccttccctca gccttgatct gtttaacaga ggacttaggg aacacagaag gctgggaaat  
5461 gctgaatctc aggtagggtt gggagaaagc agcgtgactt ccagaacctc tcatctagtt  
5521 tgtcttttcc ctttcgttct cacacagagg ggagccaaac agaaagtggc atttattccc  
5581 tggttgcctg agatttccag ggcagtggtat aggaagctct taggtgtctg taggatggca  
5641 gttcagtggt gctcattaaa ggacaggtga acacagaacc agagtgaact ctgcagaagg  
5701 aaggctcagg gagtgtctcg gacccatgac catgagaatg tcttgccctc agacacacta  
5761 cgagtacgtt tttaaathtt aagttccctt ttatttattt tgtgatgtg ggtattttgt  
5821 ctgcatgtct gtctgtgcac caagtgtgtg cctggtacc acaggttcca ggaactgtc  
5881 aggtcccctg ggactggagt caccgatggt tgtgagctgc cttgtgggtg ctgggaatgt  
5941 aaccagact ttctgaaagg gtaatcagag ttctttttt ttttttttt ttttccctt  
6001 ttttcccgg agctgaggac cgaaccaggg gccctgcgct tgctaggcaa gtgctctacc  
6061 actgagctaa atccccaac cgtaattaga gttcttaaac cactgagcca tctctccagc  
6121 ccacagtagt atttttttt tttaaaaggc aggtgactgg gttactgga caaaacttat  
6181 caatctttta ggtgcttaac gctaggggtt cacctagtgt cccttaaac agccctgtga  
6241 gcagtgccag cctcatttct ccacatgaga acagtaaaga tgaagagcag acagactgct  
6301 ctactcggtc atccagatgc atgaaataac agagagctca gactggaact aagactcctg  
6361 tagccccagt gcctctctac cctcccttcc tttccgctta tctcattat tctatgcaa  
6421 ggaatattgg caaggcacia ttcttagaag gcagagaaag atggatatct ggggtcctga  
6481 agatttggtc gagtttctag ggagacccaa gccaagggac agaattggtat aagggtggcg  
6541 aaggcctcga ttttctatag accacatgta aggagtaagg ggccctgcca tgcgtcaggg  
6601 aagcggctcc cacgtgtgcc acagggatcc tgctctcaga tgtctgctc aagctctgga  
6661 ctataaacag gcttctgttc agttaagagt ctcttggtct cctcacttgt tctttatttc  
6721 caaggggttt catactactc ctgctcccc tccccagaa tatctctgca gttcctgtgt  
6781 agtaccgagg actcccaggg tggaaaggtga gggaggtgtc tggttctccc tgtacggcct  
6841 gactcactt ctacttgtt gctcaccggc acagaggaa ggggaggaca gcacatttgt  
6901 tagcagcagg cgagtacaca acccgctgga acactctgaa ccgcctggga acagggact  
6961 gccagagtct gagcgagttt ggactgagga gcggtcacac ccagcaaggc cttatgctga  
7021 ggaagactga gccagctagg cgaagtctgc tgctgcttct tctcctcctg cttctcagct  
7081 cctcccaat cctggcctgt gcaggacca aggccagtta agcaggctgg acacaggcct  
7141 tggctgggag actatggaga gccaggctgt ggctcaggtat atttttgcca gttgtctgga  
7201 caggaccaga aactacaaac cagtcactca ggcccagctc tccctgatgc atgagtatgc  
7261 ctctctctc tctctgtccc caaggtagca tggaccattc tctgaccccc aatggggcg  
7321 ttatagaaac ccaactacat atagaggtag ccaaaagctc tcgcccctct ccatggtgag  
7381 cagtttgtat atcaaagccc agtccctttt gctctgtttg atgtcctgat ttgtctctc  
7441 accatatcca gttggttctt tgtttgcct aagagacccc acgcactgcc tttcagacat  
7501 taagaattat cagctatcgt ttccatccta agaggcttac attcctttgt cttttagttc  
7561 ttgagaattt ggaacagaa aaagggctctg ctgcccctaa gtaattatgg gaccatctc  
7621 gtgtagaagc ttccctaacc tgacttttgg ataaccagtt tcttgggggc agagcaggat  
7681 gccaaatgga agacatcatc ctctgacacc agctttcagc tcacctcca aaggcactgg  
7741 aatcagaccg atttgtacct ctcccttgct gggcaccgac attgctgctg gcatcacctt  
7801 tgetctctgg ggctgcaaac ttcagctgac ttcactattc tctcttggg aaaatccctg  
7861 ccctgagccg acggacccgg ccagccagca cactctgcct tttaggaagt gccagcaaa  
7921 tgggaaacaa gcaagaattc ctttagtac tccacaggca atagctccac gaaagacatg  
7981 gactgactgc tccctccctt tgctctcca tccctgtgg aggaggcctt gcactttacc  
8041 atgctgactg ctgaagcaaa agcaagccct ccggtctac gagtagacca tttcagagat  
8101 ttcattggag gaaagccaat gcctgcctgt tgaggtcctc agatttatgc agttcaaagt  
8161 gcattagcct tttaggaagg cagataaata aacttttatc tcttacact aaccacatgg  
8221 ggaagttaag agctgtttgc ttgtcactga attttctgaa tgaagcattg tttcaattcg  
8281 aagggatcct ccttggtctac ctttgtgaag tagatgtcat tgccttatca ctgactagg  
8341 tatttgaaa gccactttcc ccattcctcc tggtttgtc actccttgcct ctgtgacctt

8401 tggcaagtct tcttggagcc tccgttttcc ctatctttag aatgagttgg tttgtttggt  
 8461 ttgtgcatgt gtcccatgt gtctgtcacc tgcagatgca tgctggggat taaaaacagg  
 8521 acctgggtg ctaggtcaag tgttctacca ctgctgcttc ccagctcaga gtgagtctca  
 8581 tggagtggat gatctctcag gccttaactt cgggtttcta cccttgtctg acgcaccaac  
 8641 gtgagctgac tcttggtttt ggaaggtgat gtccacgtga gtctagggaa catctttctt  
 8701 tctgccttca gttgtcttct gggcttcttc ttttctcat gcctctgtca tggggatgag  
 8761 cctgtaaggc ctgttttcag tatgaggtaa agggattgga ttgtgtggtc tcaggtttat  
 8821 gtggcacttg ctcaagtcca catttcctgg ctttcaagct aggtactttt tataacgtaa  
 8881 gtctgtttga ttctgttcc cgtgcctttc ctgtgaattt cctggccaca ggaagacac  
 8941 aggacatctc aggaggactg agtagtctcc cttcaccctt tgtacttagc acacacacac  
 9001 actggcactt atctgccctt gtctgcatca gactcagcca tcttgcagg gtgtggggag  
 9061 atctaccacg tttgtttgt ttgtctccaa aggacaggaa tgactagta gcacttgggt  
 9121 tttaatggag ttttgctaac ctggggcatt gccatgtgct ttgcctccc ttccaactc  
 9181 gatgtacaac taagacagtg ttctgtctgc tgcttttggg ttactggcca gaaactcctt  
 9241 aattcaaggc tgcaacctct cacttgcaat gtctgtcac tctctgtac cagtggcag  
 9301 ccctgagagt aaaggaaaca gaccctgtg gtgtccacc gaagagtata ggaacgaag  
 9361 tctgtggctc ttctctgctg ataaaaacag agaggtacca agcctgcct caaaagatct  
 9421 caccaatatt tttgtcttt ggggtgtgaa ccctggattc tgggtgctga gctcctgggt  
 9481 ccaaagtctg tatctttcca cattttagca gcaccaacac ctgctgctat ttgaaatggt  
 9541 ctgtggaaaa aggacagctg tgggctgcca ttttgaaagt ctgagtgcaa tatattgcat  
 9601 ttgattgtaa caattatttc aggatatttt gtttctttaa tctgcacact ttgtagtctt  
 9661 gccataaagt agattttatt tttaaatgct ttcagcattg caaacgttta tactaagcaa  
 9721 atggagccta gaaggtttaa gtcccctggg ctccataggg atggctagac tggctctgat  
 9781 tccaaggttg gaaggcacat cacttctgaa gacaccaagg tgaaccttt tctaatacaag  
 9841 cagaagctgc aggaagcctc caaatagaag ggagacttgt caaacattg gcttctctag  
 9901 ccaaatatcc cctgaatccc caccgcaaga cccactttca tgacagtgtc gcttctctag  
 9961 tttggaaga tggctaaatt gaaccagcag gtcatgtgct tgagagttct gagtactggt  
 10021 cctggatata ctgggctaga ggatgaagag ctggcgaatg ccaatgactg gtatcttcca  
 10081 cctgctgctg ttaccaggta ctctggtatt aaaacaatca ggaaaagctg cagggtggca  
 10141 ggcaaggaag ctgtggcagc tctgtgtggc agtgaaacag ttgagatgag ttgaaaggggt  
 10201 atgtgtgggc caaggctgca ggcaagcttg cacatcagcc atccgtctcc tgcggcaggg  
 10261 gctgggtgct agagcaatag tggatttctt gtccctgggt gtgttagttg tttagtagtg  
 10321 gtcagttaaag gaacagggac tcagaggctg gccctgggt gcctttgtgg gcatgggttt  
 10381 ctattctgac aaagactgct ttgtaagagc tgcttttttag ggattgtctt ttaaacacc  
 10441 tgaatgggga acagggttct cctcaaccac ctcaaccaga gcataggaa agaggtccta  
 10501 ttttctgct gcttcacagc tcagaacatg tattgaatgg aatgtatttt taagagaata  
 10561 aagtctattt tttgtatttt aaagattgag agggctagaa agatagatag cccttaaata  
 10621 aacttaggca tggtaggtcc ttcgctgggt cctcagctgt ggctctggct tcaccgaggc  
 10681 cccttgagct tagatgcag cagcttctac acattcctgc tccaagcatg ggaccagaga  
 10741 ggctagaacc tgctctgaa acgcaggcca cagccacagg cagtggctca gggctccttg  
 10801 ggtgcatgtg tctagttgaa gctgctgtc tgcatgtatc ctttggctgt aattctctct  
 10861 gttggctctg cagcacaata ttgtaaccaa taaagctccc tcgtttctat attcaaaaaa  
 10921 aaaaaaaaa

d)

MADIANYKDAASNRLRFLKQLSRLLEEEATKNLQKADEL  
 LDLQDKVIAEGSNSSMLAEIEVLRQRVLKIEGKDEEIKRAEDLCHTMKEKLEEEENL  
 TRELKSEIDRLQKRMADEKLEELSRKNECSQLCLSLNEERNLTKKISSELEMLRV  
 KVKELESSEDRLEKTEQSLVSELEKLKSLTSLFVNERKYLNEKEKENEKLIKELTQKL  
 EQNKKINRDHMRNASTFLERNDLRIEDGISSTLPSKESRRKGS LDYLKQVENETRDKS  
 ENEKNRNQEDNKVKDLNQEIEKLTQIKHFESLEELKMKRAKNNDLQDNYLTELKKN  
 RSLASQLEEVKLVKQKQKELGNLDIEGEDAFLLGRGRHERTKLKGHGGEVSVSKHTSR  
 EQSPQHKRERLRNRGFALNDEHCSLSNKQVSSPAFTNKRAAKASNMGVGPDSGTQETK  
 RTEDRLAPGSSQSEGGKGREQPSVLSRYPPAAQDHTKVWRGNPKPGTESGLKGVKVEK  
 TRTFSDSAHGSVPNDVVVGKGDKTSDFSSEAHCGKRQVPGHASQVTQVAESGCSKAIG  
 ALASSQRASSEGLSKGKKAANGLETDANFPHSKAPILSKYPYSSRSQENILQGFVSN  
 KEGVDHSAVVMEDSSQHEALRCRVIKSSGREKPDSDDDLDIESLVTAKLVNTTITPE  
 PEPKLPNSREKVKSRGGTRTPLFENDKNAAVENDSAKSMRSSNAVEFPDANCAGVK  
 NQRFPSREALRSRAIKPVIIDKDVKKIMGGSGTEVVLEKQKSTPKSVTSKVTSSIT  
 IYPSDSSGPRAVPTEAPRERHTSTSNIQVGPPELTSVSNHISPLELSIHKHDI TLQL  
 TEAERVGDGSPKNRAETVVSRSSILIKPSDSVERNSHAFPAETIRWKSHSTSSEVASS

DTRHITVRNAWKSQRDLKCEDPPTRIGRNVNVEATNAYTQSRSTDFLELEQPRSHPPPEQ  
 GTRKVGNSGDAPELSSRRTQSSLTASEVLTRRNRIQDAVTAASWNHSSNVVSLTFLPS  
 ALICLTEDLGNTEGWEMLNLR

e)

0001 cgcagtgggg agggcaacca taagtccca cagaaagctc ccattaccta aatggacag  
 0061 atccttgctc agaaaggggc cacgcacagc aggcagcaat gaacatagtc aacttcccca  
 0121 ctccatgctc agggcccatc tcccagactg ataatggtct tcagttgcc aagaaggttg  
 0181 tggatgccaa gagaaaggta accagtttct ccagtgcagt tggatgtctc tagcagccca  
 0241 tcgtgactgg ctgtagacat ggcagaactc actaactaca aggatgctgc ctccaaccgc  
 0301 cacctgcgat ttaagttaca gagcctgagc cgccgcctcg atgagttaga ggaagctaca  
 0361 aaaaacctcc agagagcgga ggatgagctc ctggacctcc aggacaaggt gatccaggca  
 0421 gagggcagcg actccagcac gctggctgag atcgaggtgc tgcgccagcg ggtactgaag  
 0481 attgaaggta aagatgagga aattaagaga gcagaggatc tatgtcatalc gatgaaggag  
 0541 aaacttgaag aggaagaaaa ccttacgcga gagctaaaat ctgaaattga gcggttcag  
 0601 aaacgaatgg ttgatttaga gaagctagag gaggctttga gcaggagtaa gaatgaatgt  
 0661 tcccaacttt gttttagcct caatgaagag agaaatctga ccaagaaaaat ctcttctgag  
 0721 ttggaaatgc tcagagtcaa agtgaaagag ctagaatctt cagaggaccg cttagataaa  
 0781 actgagcaga gtttagtgct agaattagaa aagctaaaat cattaaccct gagctttgta  
 0841 aatgagagaa aataacttgaa tgaaaaggag aaagaaaatg agaaaataat aaaagagctt  
 0901 actcaaaaaac tggagcagaa caagaaaatg aaccgagacc acatgagaaa cgcttccact  
 0961 tttctggaaa ggaatgacct acggatagag gacggcattt cctctacact gtcacccaaa  
 1021 gagtcaaaaa ggaagggcag tctagactac ctaaagcagg tcgagaatga aaccagagac  
 1081 aaatcagaaa atgaaaagaa ccggaatcag gaagacaaca aagtgaaga ccttaacca  
 1141 gagattgaga aacttaagac acaaatcaaa cattttgaat ctttggaa gaagcttaag  
 1201 aaaatgaggg ctaaaaacaa tgaccttcag gataattacc taactgagct gaatagaaac  
 1261 agaagcttag ccagccagct agaggagata aagctgcagg tcaggaaaca aaaagagtta  
 1321 ggaaacggag acatagaagg tgaagatgct ttccttttg gcagaggcag gcacgagagg  
 1381 actaagctca aaggccatgg gagtgaggcc tctgtgtcca agcatacatc acgggaactg  
 1441 tctccccagc ataagcggga aaggctccgg aacagggagt ttgctctcag taatgaacac  
 1501 tattctctaa gcagcaaaaca ggcttcttct ccagtttca caaacaaaag ggcagcaaaa  
 1561 gcctccaaca tgggaatggg tacagacagt gggactcagg agacaaagag aactgaagac  
 1621 cgatttgcac ctgggtctc tcacagtga gggaaaagg gttagggagca gccatcagtg  
 1681 cttagccgtt acccccctgc tgcccaggag cacactaaag tttggaaagg agctccaag  
 1741 ccaggcactg agaatggact taagggaaa gttagagaaga caacacga atttgatgat  
 1801 tccactcatg tatctgtgcc caatgatata gttggaaaag gtgataagac ttctgacctc  
 1861 tcctctgagg cacactgtgg gaagagagga cagggtgcctg gccatgcaag tcagggaaca  
 1921 caggctgtag agtctagctg ctctaaggcc atcggagctc tctcctcatc tcaaaaagcc  
 1981 tcctcagaag gactttctaa gggtaaaaag actgccaatg gcctagcggc tgatgccgat  
 2041 ttttcaaat ctaaagctcc aattttatca aaatcctt atagttcaag aagccaagaa  
 2101 aatatacttc agggcttttc attgccaaat aaagaaggag ttgatcagcc tgtagcagtt  
 2161 gtgatggaag acagcagtc gcatgaagcc ctgaggtgcc gtgtcatcaa atccagtgcc  
 2221 agagagaagc cagactcaga tgatgacctg gacatagagt cttttgttac tgccaagttg  
 2281 gtgaacacaa ctatcactcc agagccagag cccaaaccac agccaaactc aagagaaaag  
 2341 gttaagtcca gagggggaac tagaactgcc ctatttga atgataaaaa tgcgtcaata  
 2401 gaaaatgact ctgtgaaacc taccaggcct tcctccaatg ctatagaatt cccagatgcc  
 2461 aactgtgctg gggtgaaaa tcaaaggccc ttcagcccta gagaggccct gcggtctaga  
 2521 gcaattataa aaccggttat cattgataag gatgtgaaaa aaatcatggg tggatctgga  
 2581 actgaggttg tattggagaa gcagaaatcc acctctaat ctgtgacaag caaagtgaca  
 2641 agcagcatta ccatctacc ctctgacagc agtggccta gagccgtccc aagcgaggcc  
 2701 ccaagggaga ggcatacatc caccagcaac atccagggtg ggccccaga gctcacagca  
 2761 attagcaacc atgtcagctc cctcttgag ctctctattc ataaacatga catcaccttg  
 2821 cagctcacag aagctgaaag agtggagat gggctccaa agaataagagc agagatggtg  
 2881 gtctctagga gtgacttct aatcaagcca tcagagtctg tggagaaga tagtcatgtg  
 2941 cccccagccg agaccatcag gtgaaaagc catagtgcct cttcagagggt ggcctctca  
 3001 gacagcagac acatcacagt gcggaatgcc tggaaagagta agagagacc cccaactcga  
 3061 ataggtagaa acatggaagc tactaacgcc tatacgcaga ggtccccac agacttctta  
 3121 gaacttgaac agcccaggtc acacccatct gaacagggcg cccgaaaagt aggaagttca  
 3181 ggggatgctc ctgagcgtc ctcgaggagg acccaaagta gcctcaccgc atcagaggtg  
 3241 ctccccgga gggatcggat gggaggtgct atcactgctg cctcctgaa ccaactcatca  
 3301 agcatggagg aaggggagga cagcacattt gtaaccagca ggcaataca caaccgctg

3361 gagcattctg aactgcctgg aaagcagga ctgccagagc ctgagccagt ttggactgag  
3421 gagcggctgc acccagcaaa gccttatgct gaggaagact gagccagcta ggtgaagtct  
3481 gctgcttctt ctctcctcct gcttctcagc tcctcccaaa tcctggcctg tgaaggacct  
3541 aaggccagtt aaccaggcta gacacaaagg ccttggctgg gagactgtag agagccaggc  
3601 tatggctcag gtaatttttg tcagttgtcc agataggatc agagactaca aaccagtcac  
3661 tcaggcccag ctttccctga tgcatgagta gtcctctctc ctatctctgt ccccaaggta  
3721 gcatggacca ttctttgact cccaaatggg aagctacaga aaccactac catatagagg  
3781 tagccaaagc cctctcctct gctccatggt aagcagtttg tatatcaaag cccagtcctt  
3841 tttgctgtgt ttgataccct gatttgcctc ctactatat ccagttggct ctttgtttgc  
3901 tgtaagagac acctctacc cccaagaa cacactaaga attatcagcc taattttcta  
3961 tcctaagagg ttacattcc tttgtcttg agttcttgag aatttgaaa ccgaaaaagg  
4021 gtctgctgcc cctaagtaat tatggggacc atccttatgt tgaagctcc ctgacctgac  
4081 ttttgataa ccagtttcat ggagacagag ccagctacca aatggaatga catcatctc  
4141 caacgccagc tttcagctca cttccaaag gcatcagaaa cagacagatg tggtagatct  
4201 ctttctctgg gcaccaacac tgcttctggc atcaccttc ctctctggg gctggaaact  
4261 tcagctgact tcatcattct cctcttagga aatccctaca ctgagtagac agaccggca  
4321 cagcctgcct tttaggaagt gccagcaaa tgggaaagca acaaaaaatt cctctagtca  
4381 ctccacaagc aatagctcca tgaaggcat ggacagactg cttccctccc tttgctcctc  
4441 catccctgt ggaggaaacc ttgcactta ccatgctgat gcaaaggcaa gccctcagta  
4501 tctacagata gaccatttca gagatttcat tggaggaaag ccaatacctg cctgttgagg  
4561 gcctcagatt tatgcagttc aaagtgcatt aagcctttta ggaaggcaga taataaactt  
4621 ttatctcctt aactgacac tgaccacagc gggagttaag aactgtttc ttgttctga  
4681 atcttctgaa gcattgtttc aactcaaagg gatcctcttt ggctaccttt gtgaagtaga  
4741 tgtcattgcc ttactatcac tagactagga atttgaaag ccacttttcc ccaccctcc  
4801 tggctttgtc attccttgct ctgtgatctt tggcaagtct tcttgaagcc tcagttttc  
4861 ctatctttaa aatgagttct ttgttggtg cgtgcatgtg taccatgtg tcacctgcag  
4921 atgcatgctg gggattgagc ataggacctg gtgtgcaagg caggtgttct gccactgctg  
4981 cttccagct cagaatgagt tctatagatt ggatgacctc ttaaggcctt aactttgtgt  
5041 tctacagct tttcaccat cagtgtgagc tgactcttgg ttttgaagg ctatgtccac  
5101 atgactctgg ggaacatctt ctgccttca gttgttctg ggtcttttt ctctttcct  
5161 catgtgtctg tcatgggat gagtctgtaa ggcctgttt caatgaggta aagggattgg  
5221 attgggtggt ctcaggttta tgtggctctt gccagtgcc acatttctg gctttcaagc  
5281 taggtgcttt ttataacgta agtctgtttg attcctgttc ccgtgcctt cctgtgaatt  
5341 tcctggccac agggaagaca caggacatcc tcaggaggac tgagtagtct ccctcacc  
5401 ttcttagcac acacacactg gcacttatct gccctgtct gcatcagact cagccatcct  
5461 gccagggtgt gaggagatct accatgtttt gtttgtttgc tccccagc ccccaaggga  
5521 caggaataat tagcacttct gttttaaag agttttgcta acctgagggc attgccatgt  
5581 gtcttgctc cacatcccaa cttgatagac aactaagata gtgtttcaa gatctgttcc  
5641 tgctgctgct ttaggttac tggccagaaa ctcttaatt caaggctga acctctcact  
5701 tgcagtgcc cctgccactc tcctgtacca attggcagcc ctgagagtta aaaggaaaca  
5761 gaccctgtg gtggtccact gaagagtata gaaattaag tctgtggctc ttctctgctg  
5821 ataaaaacag agggcacca agcctgcct caaataatct cgtcaataat tttgtcttt  
5881 ggggtgtgag ccctggatc ttctgggtct gtagctcctg gtgcaaagt ctggatcttt  
5941 ccacatttta gcagcaccaa cacctgctgc tatttgaat gttctgtgga aaagggacag  
6001 ctgtgggatg ccattttgaa aatctgagt caatagcatt tgattgtaac aattatttca  
6061 ggatattttg tttctttagt ctgcacactt tgtagtctg ccataaagta gattttattt  
6121 ttaaatacct tcagcattgc aaacgtttat accaagcaaa tggaggctag agggttcaag  
6181 tccccttggg cctcatatgg atggctaggc tgactctgat ttcaaggctg aaagacatat  
6241 cacttctgaa aacaccaaga tghtaaccttt gggcccaagc cagaagctgc aggaagcctc  
6301 cacatagaag ggagactggt attcaaacca ttgtctaata aagccaaata tccccacta  
6361 aaagaccac tttcctgaca gtgcttctct aaagtttggg taggtggcta aattgagcca  
6421 gcaggctcag agtctatgag agttctgagt acaggaacct ggtcctggat atgcttgggt  
6481 ggaggatgaa gagctggcta catgccagga actgctatct tccacttgct gctgtacca  
6541 gctactctgg tattgaaaca atcagaaaag gctgcagggt ggcaggccag gaagctaaga  
6601 caactctgag gcagtgagac agttcaaag agttgaagag atctgtgtgg gaccaaggct  
6661 acaggcaagc ttgcacacca gccatccctc tcaagtggca ggggcccggg cctagagcaa  
6721 tagtggattt ctgtcctgg gctgtgttag ctgtgcttag tttgttagat ttaatgggta  
6781 cagggactca gaggctggcc catggccacc tttgttggca tgggtttcta tctgacaaa  
6841 gaatgctttg taagagctgc tttttagga ttatctttta aacaccctga atgggaaaca  
6901 gggttctcct ctaccacctc aaccagagtc ataggaaaga ggtcctattt tctgtctgct  
6961 tcacagctca gaacatgat tgaatggaat gtatttttaa gagaataaag tctattttt  
7021 tgtattttta agattgagag ggctagaaag atagatagcc cttaataaaa cttacgatg  
7081 ataggtcctt tgctggggcc tcagctgttg gtctacacct gccaggcag gtggctctgg

7141 cttcacctct gcccttgga gtctaggc agcagcttct acattcctgc tccaagcag  
7201 ggaccagaga ggccagaacc tgcctctgga aagcagggca cagccacagg cagtggctca  
7261 gggctccttg ggtgcatgtg tatagttgaa gctgcctgtc tgcattgata ctttggctgt  
7321 aatgctctct gttggctctg cagcacaata ttgtaaccaa taaagctccc ttgtttctat

f)

MAELTNYKDAASNRHLRFKLQSLSRRLDELEEATKNLQRAEDEL  
LDLQDKVIAEGSDSSTLAEIEVLRQRVLKIEGKDEEIKRAEDLCHTMKEKLEEEENL  
TRELKSEIERLQKRMVDLEKLEEALSRSKNECSQLCLSLNEERNLTKKISSELEMLRV  
KVKELESSEDRDLKTEQSLVSELEKLSLTLFVNERKYLNEKEKENEKI IKELTQKL  
EQNKKMNRDHMRNASTFLERNDLRIEDGISSTLSSKESKRKGLDYLKQVENETRDKS  
ENEKNRNQEDNKVKDLNQEIEKLTQIKHFESLEEELKKMRAKNNDLQDNYLTELNRN  
RSLASQLEEIKLQVRKQKELGNGDIEGEDAFLGRGRHERTKLKGHGSEASVSKHTR  
ELSPQHKRERLRNREFALSNEHYSLSKQASSPVFTNKRAAKASNMGMGTDSGTQETK  
RTEDRFAPGSSHSEKRGREQPSVLSRYPPAAQEHKVVWKGAPKPGTENGLKGVKVEKT  
TRTFSDSTHVSVPNDIVGKGDKTSLSSEAHCGKRGQVPGHASQGTQAVESSCSKAIG  
ALSSSQKASSEGLSKGKKTANGLAADADFSNSKAPILSKYPYSSRSQENILQGFSLPN  
KEGVDQPVAVVMEDSSQHEALRCRVIKSSGREKPSDDDLDIESFVTAKLVNTTITPE  
PEPKPQNSREKVKSRGGTRTALFENDKNAIENDSVKPTRPSSNAIEFPDANCAGVK  
NQRPFSPREALRSRAI IKPVIIDKDVKKIMGGSGTEVVLEKQKSTSKSVTSKVTSSIT  
IYPSDSSGPRAVPSEAPRERHTSTSNIQVGPPELTAISNHVSSPLELSIHKHDITLQL  
TEAERVGDGSPKNRAEMVSRSSILIKPSEVESHVPPAETIRWKSHSASSEVASS  
DSRHITVRNAWKSRRPPTRIGRMEATNAYTQRSPTDFLELEQPRSHPSEQGARKVG  
SSGDAPERSRRTQSSTLASEVLTRRRDRMGGAITAASWNHSSSMEEGEDSTFVTSRRI  
HNPLEHSELPGKQGLPEPEPVWTEERLHPAKPYAEED

Fig. 20

a)

```

1 gccagaaccg gtggagcagc gaccctgag cagtgttctc tgtgctgagc ggcgggactg
61 agctgttgag ttagagccaa catgagtgag cgacaagggtg ctggggcaac caatggaaaa
121 gacaagacat ctggtgaaaa tgatggacag aagaaagttc aagaagaatt tgacattgac
181 atggatgcac cagagacaga acgtgcagcg gtggccattc agtctcagtt cagaaaattc
241 cagaagaaga aggtctgggtc tcagtccctag tgggagaacc ccctcctagt ccacctgaaa
301 acaccaaatt caaccatcat ctgtcaagaa attaaaagaa caacacccta gagagaagtc
361 atccacacac aatccacaca cgcatagcaa acctccaatg catgtacaga aacctgtgat
421 atttataccc ttgtaggaag gtatagacaa tgggaattgtg agtagcttaa tctctatggt
481 tctctccatt ttcattcctc ctgcaactat tttccttgat gttgtaataa aatgaagtta
541 cgatgagtga aaaa

```

b)

```

1 mserqgagat ngkdktsngen dgqkkvqeef didmdapete raavaiqsqf rkfqkkkags
61 qs

```

c)

```

1 ttcggaactg ttctgtggga ccaagctgcg gagtcaggcc aacatgagtg agagacaaag
61 tgctggagca accaatggaa aagacaagac atcaggagat aatgatgggc agaagaaggt
121 ccaagaagaa tttgatatcg acatggatgc accagagaca gagcgtgcag ctgtggccat
181 tcagtctcag ttcagaaaaat tccagaagaa aaaggcagga tcacagtcct agtggggaag
241 ctgccttctt tgttcacccg aagacaccaa gttcaaccac cgtccatcca gaaatgagaa
301 gaacaatacc ctagagcaaaa gtcattccaca cccagtacac actccgctgc taacctgaaa
361 tgcatgaaca gaaaccata gtatttatgc ccctctaggc aggtgtccac aataaaattg
421 tgagcagctt aatctgtctg tctccattac aattcctctg caacgatttt cctcgatggt
481 gtaataaaaa ggaggtaaga gccga

```

d)

```

1 mserqsagat ngkdktsghn dgqkkvqeef didmdapete raavaiqsqf rkfqkkkags
61 qs

```

e)

```

1 cggagtcagg ccaacatgag tgagagacaa agtgccggag cgaccaacgg aaaagacaag
61 acgtcaggag ataatgatgg gcagaagaaa gtccaagaag aatttgatat cgacatggat
121 gcaccagaga cagagcgtgc agctgtggcc attcagtctc agttcagaaa attccagaag
181 aaaaaggcag gatcacagtc ctagtgggtga agctgcttcc tgggtccacct gaagacacca
241 agttcaacca ccatccatca agaaatgaaa agaacaatac cctagagaga agtcatcctc
301 actcaataca caccctgcta caaacctgaa atgcatgaag agaaacccat agtatttatg
361 cccctatag gcaggatcc acagtaaaat tgtgagttagc ttaatctggt tatctccatt
421 acaattcctc tgcaactatt ttccttgatg ttgtaataaaa aaggaggtaa gatg

```

f)

```

1 mserqsagat ngkdktsghn dgqkkvqeef didmdapete raavaiqsqf rkfqkkkags
61 qs

```

**Fig. 21****a)**

```

0001 gaattcggca cgaggcgcgg aggaggaggt tcccggaagc cacgcgcact gggagcagcg
0061 gcgaccgcag ctggaggccc ggagcgcctg cggggctggc agaggcgagg gaggttgcgg
0121 gtaggaaggc cgggactgcg cgcgccccct gcgtcccgcg cacctcgggg ccggtccatg
0181 ctcccgacgg ctgcgggcct cagcatctgg ggccagggtg gggcggcggg gtccagggcg
0241 cagtggcgcg gccgatgcgc cggggccgga gctgaaggcc gcgctgcggg gctgggacag
0301 cactggcatc tccagagcag gcccggggca gcaaggagcg cgcgcgatg ccagacgaaa
0361 atatcttctt gttcgtgccc aacctcatcg gttatgcccg gattgtcttc gccatcattt
0421 ctttctactt catgccctgc tgcacctca cggcctcctc cttctacctg ctcagcggcc
0481 tgctggacgc tttcgatgga cacgctgctc gcgctcttaa tcaaggaacc cggtttgggg
0541 ccatgctgga catgctgacg gaccgctgct ccaccatgtg cctgttggtc aacctggccc
0601 tgctgtaccc tggagccacg ctgttcttcc aatcagcat gagtttggat gtggccagtc
0661 actggctgca cctccacagt tctgtggctc gaggcagtga gagtcacaag atgatcgact
0721 tgtccgggaa tccggtgctt cggatctact acacctcgag gcctgctctg ttcacctgtt
0781 gtgctgggaa tgagctcttc tactgcctcc tctacctgtt ccatttctct gagggacctt
0841 tagttggctc tgtgggactg ttccggatgg gcctctgggt cactgcccc atcgccttgc
0901 tgaagtcgct catcagcgtc atccacctga tcacggccgc ccgcaacatg gctgccctgg
0961 acgcagcaga ccgcgccaaag aagaagtgac gctggagccc cgggtcctgg ctgcccacct
1021 gccctgggag tcttgtgtg ccacacagct ccccaccccc tgctaggagg tcccagtctc
1081 acgccttctt catgtgttgt tctacctgct gggatggggg tcagcctctc tttggtgacg
1141 tcacgttctc tgggatcctg aggaccggg cctcaaatca gggaggatac gcgggaggcc
1201 ccctccatcc aggcgggtgct cctgggggtg cgggaccggg cagtgtcaca ccctgcctgc
1261 tcagtcctgg ggtccgagat gctagggacg cttgagttag ggaggtgggt tgagggccag
1321 gtttcctgaa aggcgggagt cagacctccg cccccagcca gagcaagctt ggggacccat
1381 gccçaggag gaagaagcca tccacagctt tccctgtcac cggctcctct gtctgcctg
1441 accctggtec tggcgggact tcaactattg acttggttc cttcagata tctttggctc
1501 agggcctggg ttgagggagc tttagggaagg acgtccgtct ggggtctttt cctccagttt
1561 gctggctggc ttctccgtct acccacagtg acctcacaga gaggcctctc tgccacccat
1621 gctcatgtgg tgtccccacc gcccacttgt ttgatgtcac tgactgtcta catgtattta
1681 tattcttgat attttctacc ctactagaa tgtaaactcc atgaaggcac agacttttct
1741 tgttctcttc tctatcccta gagtaagacc aacttgaacc tggcatatag tagctgctta
1801 ataaatactc gtctgtcaaa aaaaaaaaaa aaa

```

**b)**

```

MPDENIFLFPNLIGYARIVFAIISFYFMPCCPLTASSFYLLSG
LLDAFDGHAARALNQGTRFGAMLDM LTRCSTMCLLVNLALYPGATLFFQISM SLDV
ASHWLHLHSSVVRGSESHK MIDLSGNPVLRIYYTSR PALFTLCAGNELFYCLLYLFHF
SEGPLVGSVGLFRMGLWVTAPIAL LKSLISVIHLITAARNMAALDAADR AKKK

```

**c)**

```

0001 gtggatcgcc cgggagaact gggcccaggg ctcaggtgga gctgccgatg ccccgggctg
0061 aaaggtgaga ccacgctggt gaggtgga caagacctg cacctccaga cctgggcca
0121 gaccacaagg ggagccgcca agatgccaga ggaaaatata ttctgttcg tgçtaatct
0181 tattggttat gcccgattg ttttcgcat catttcctc tactttatgc cctgctgcc
0241 ctacacggcc tctcctct atctactcag cggacttcta gacgcttctg atggacacgc
0301 agctcgagcc cttaatcaag gaaccgatt tggggccatg ctcgacatgc tgacggaccg
0361 ttgcgccacc atgtgtctt tggtaacct ggccctgctc taccctcggg ccactcttct
0421 gttccagctc agcatgagcc tggacgtggc cagtcactgg ctgcatctgc acagttctgt
0481 ggtcgagagg agtgagagcc acaagatgat tgacctgtct ggaaccctg tgcttçgaat
0541 ctactactact tccaggcctg ctctgttcac cctgtgtgct ggaaatgaac tcttctactg
0601 cctcctgtac ctgttcaatt tctccagggg accactagtc ggctctgtgg ggctttccg
0661 aatgggctc tggatcacag ctcccattgc cctgetcaag tccatcatta gtgtcatcca
0721 cctcgtcacg gctgcaagga acatggctgc cctcgatgca gcagaccgcg ccaagaagaa
0781 atgatoctct cccatcccca gctgccacc tgccctgggt atctactgtg ccacatggct
0841 cctctcctcc taagaggtcc cagtgtcatg tcttctcat gtgttctcta acctgctggg
0901 attgggggtc accctctgtt tgggtgtgtc actgtctttt tactcctgat aactagacc

```

0961 aaccctgtgac cccaaggacc tggcactgca aagcaggaag ggtgctcagg aggcccactc  
 1021 atccagccgg tgctccagga ggctgtctg aagactgggt gttgccacat atcctgctgg  
 1081 atcagcctgg ggtctggcct gagactttgg gaacttatac gggcaaagga gtcaggctga  
 1141 tgggccaaga aggctggggg accaggccag ggaggggaag ggccaagggc caactagatc  
 1201 tttcccttag gcaagctcct ctatcctgtc ctgctctgga aacctccata ataaagggg  
 1261 gcaccttcac tctttttgga tttgtttact ttgggacact cttagatgat ggcctagggt  
 1321 tcaaaggagc tgggtaaaaa aaaaagaaat ccacctggat gcttttccca caaaggtggt  
 1381 tggctcctcc ctgtcattcc agtgacctca gagaggcctc gaggttcaca agcgttgtcc  
 1441 tgcccactg ctctatgtcc tggctggcca ctttactgt aaccttgatg tttttgacct  
 1501 tcatgagaat gtaagcttca caagagcaga tttagatctt tctcgtctct gcctggagt  
 1561 aaaagtagcc tggcatgtgg taactgctta ataaatattc atggaaagat gaaaaaata  
 1621 c

d)

MPEENIFLFPNLIQYARIVFAIISFYFMPCCPFTASSFYLLSG  
 LLDAFDGHAARALNQGTRFGAMLDMMLTDRCATMCLLVNLALLYPRATLLFQLSMLDV  
 ASHWLHLHSSVVRGSESHKMIDLSGNPVLRIYYTSRPAFLFTLCAGNELFYCLLYLNF  
 SEGPLVGSVGLFRMGLWITAPIALLKSIISVIHLVTAARNMAALDAADRAKKK

e)

CTTTCTCTCATTCTCGAGAACACAGTCGCTCTGNGCCTTTCCGATGGGCTTTGGGTACAG  
 CTCCCATCGGCTGCTAAGTCCGTCATTAGTTCATCCACATCATCACGGCTGCAAGAAACA  
 TGGCTGCCCTGGATGCAGCAGACCGCGCCAAGAAGAAATGATCCTCTCCCATCCCCAGCT  
 GTCCACCTGCCCTGTGTATCTACTGTACCACGTGACTCCTCTCCTCCTAAGAGGTCCCAG  
 TGTCATGTCTTTCTCATGTGTTCTCTAGCCTGCTGGGATTAGGGTTCACCTTCTGTTTGG  
 TGTTGTCATATCTCTTTAATCCTGATGATTAGACCCAACCTGTGACCCCAAGGACCTGG  
 CACTGCCAAGCAGGAAGGGTGTCTAGGAGGCCCTGCCATCCAGCTGGTGTCCGGGAGG  
 CCTGACTGAAGACTGGGTGTTGCCACACATCCTGCTGCCTCAGTCCAGGGGTCTGGAGTG  
 AGACTTTGGGGACATGTGAGGGCAAAGGAGTCAGACTGATGTCATTGGACCTGGGGTACC  
 AGGCTGGGGAGGGGAAGGGGCCAGCTAGATCCTTCCCTGAGGCCAGCTCCTCTCTCCAGTC  
 CTGCTCTGGAAACCTCCACAATAAAGGGGGGCCCTTCAGTCTTTTTGGATGTGTTTACT  
 CTGAGACACTCTTAGATGATGGCCCAGGGTCCATGGGAGCTGGATTAGAATCCACCTGGA  
 TGCTTTCCCAAAGGTGGCTGGCTCCTCCCTGTCGTTCCAGTGATCTCGAGAGGCTTTGTG  
 GCTCCTCAGGTTACAGGCATTGTCTCTGCCACCTGCTTTATGTCCCTAGCTGGCCACT  
 TTTGATTGTAACCTTGATATTTCTACCTCATGAGAATGTGAGCTTCATGAGAGCAGAC  
 TTATGTCTTTCTTGCTCTGCCTAGAGTGAAAAGTCCCTGGCATGTGGTAGCTGCTTAA  
 TAAATATTCATGGGAAGATGT

f)

1 mpeeniflv pnligyariv faiisfyfmp ccpftassfy llsglldafd ghaaralnqg  
 61 trfgamldml tdrccatmcll vnlallypra tllfqlsml dvashwhlh ssvvrgsesh  
 121 kmidlsnvpv lriyytsrpa lftlcagnel fycllylnf segplvgsvg lfrmglwvta  
 181 piallkvis vihlitaarn maaldaadra kkk

Fig. 22

a)

```

0001 ctgccactgc cacctcgcgg atcaggagcc agcgttggtc gcccgacgcc tcgctgccgg
0061 tgggaggaag cgagagggaa gccgcttggg ctcttgctgc cgctgctcgc ccaccgcctg
0121 gaagagccga gccccggcca gtgggtcget tgccaccgct cgtagccggt acccgcgggc
0181 cgccacagcc gccggcggga gaggcgcgcg ccatggcttc tggagccgat tcaaaagggtg
0241 atgacctatc aacagccatt ctcaaacaga agaaccgtcc caatcggtta attggtgatg
0301 aagccatcaa tgaggacaac agtgtggtgt ccttgtccca gcccaagatg gatgaattgc
0361 agttggtccg aggtgacaca gtgttgctga aaggaaagaa gagacgagaa gctggttgca
0421 tcgtcctttc tgatgatact tgttctgatg agaagattcg gatgaataga gttggtcggga
0481 ataaccttcg tgtacgccta ggggatgtca tcagcatcca gccatgccct gatgtgaagt
0541 acggcaaacg tatccatgtg ctgcccattg atgacacagt ggaaggcatt actggtaatc
0601 tcttcgaggt ataccttaag ccgtacttcc tggaaagcgt tgcaccatc cggaaaggag
0661 acatTTTTct tgcctgtggt gggatgcgtg ctgtggagtt caaagtgggtg gaaacagatc
0721 ctagccctta ttgcattggt gctccagaca cagtgatcca ctgcgaaggg gagcctatca
0781 aacgagagga tgaggaagag tccttgaatg aagtagggtg tgatgacatt ggtggctgca
0841 ggaagcagct agctcagatc aaagagatgg tggaaactgcc cctgagacat cctgccctct
0901 ttaaggcaat tgggtgtgaag cctcctagag gaatcctgct ttacggacct cctggaacag
0961 gaaagaccct gattgctcga gctgtagcaa atgagactgg agccttcttc ttcttgatca
1021 atggctctga gatcatgagc aaattggctg gtgagtctga gagcaacctt cgtaaagcct
1081 ttgaggagge tgagaagaat gctcctgcca tcacttcat tgatgagcta gatgccatcg
1141 ctcccaaaag agagaaaact catggcgagg tggagcggcg cattgtatca cagttggtga
1201 ccctcatgga tggcctaaag cagagggcac atgtgattgt tatggcagca accaacagac
1261 ccaacagcat tgaccagct ctacggcgat ttggtcgtct tgacagggag gtagatattg
1321 gaattcctga tgctacagga cgcttagaga ttcttcagat ccataccaag aacatgaagc
1381 tggcagatga tggggacctg gaacaggtag ccaatgagac tcacgggcat gtgggtgctg
1441 acttagcagc cctgtgctca gaggctgctc tgcaagccat ccgcaagaag atggtatctca
1501 ttgacctaga ggatgagacc attgatgccg aggtcatgaa ctctctagca gttactatgg
1561 atgacttccg gtgggccttg agccagagta acccatcagc actgcgggaa accgtggtag
1621 aggtgccaca ggtaacctgg gaagacatcg ggggcctaga ggatgtcaaa cgtgagctac
1681 aggagctggt ccagtatcct gtggagcacc cagacaaatt cctgaagttt ggcagacac
1741 cttccaaggg agttctgttc tatggacctc ctggctgtgg gaaaactttg ttggccaaag
1801 ccattgctaa tgaatgccag gccaaactca tctccatcaa gggctctgag ctgctacca
1861 tgtggtttgg ggagtctgag gccaatgtca gagaaatctt tgacaaggcc cgccaagctg
1921 cccctgtgt gctattcttt gatgagctgg attcagattgc caaggctcgt ggaggtaca
1981 ttggagatgg tgggtgggct gctgaccgag tcatcaacca gatcctgaca gaaatggatg
2041 gcatgtccac aaaaaaaaaat gtgttcatca ttggcgctac caaccggcct gacatcattg
2101 atcctgccat cctcagacct ggccgtcttg atcagctcat ctacatccca ctctctgatg
2161 agaagtcccg tgttgccatc ctcaaggcta acctgcgcaa gtccccagtt gcccaaggatg
2221 tggacttggg gttcctggct aaaatgacta atggcttctc tggagctgac ctgacagaga
2281 tttgccagcg tgcttgcaag ctggccatcc gtgaatccat cgagagtgag attagggcag
2341 aacgagagag gcagacaaac ccatagcaca tggaggtaga agaggatgat ccagtgcctg
2401 agatccgtcg agatcacttt gaagaagcca tgcgctttgc gcgccgttct gtcagtgaca
2461 atgacattcg gaagtatgag atgtttgccc agacccttca gcagagtcgg gctttggca
2521 gcttcagatt cccttcaggg aaccagggtg gagctggccc cagtcaaggc agtggaggcg
2581 gcacaggtgg cagtgtatac acagaagaca atgatgatga cctgtatggc taagtgggtg
2641 tggccagcgt gcagtgagct ggctgcctg gacctgttct cctgggggtg gggcgcttgc
2701 ccaggagagg gaccaggggt gcgcccacag cctgctccat tctccagtct gaacagttca
2761 gctacagtct gactctggac agggggtttc tgttgcaaaa atacaaaaca aaagcgataa
2821 aataaaagcg attttcattt ggtaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa
2881 aaaaaaa

```

## b)

001 masgadskgd dlstailkqk nrpnrli vde ainednsvvs lsqpkmdelq lfrgdtvllk  
 061 gkkreavci vlsddtcsde kirmnrvrn nlrvrlgdvi siqpcpdvky gkrihvlpid  
 121 dtvegigtgnl fevylykpyfl eayrpirkqd iflvrggmra vefkvvetdp spycivapdt  
 181 vihcegepik redeeeslne vgyddiggcr kqlaqikemv elplrhpalf kaigvkpprg  
 241 illygppgtg ktliaravan etgaffflin gpeimsklag esesnlrkaf eeaeknapai  
 301 ifideldaia pkrekthgev errivsqllt lmdglkqrah vivmaatnrs nsidpalrrf  
 361 grfdrevdig ipdatgrlei lqihtknmkl addvdleqva nethghvgad laalcseaal  
 421 qairkkmqli dledetidae vmnslavtmd dfrwalsqsn psalretvve vpvqtwedig  
 481 gledvkrelq elvqypvehp dkflkfgmtp skgvlfygp gcklllaka ianecqanfi  
 541 sikgpelltm wfgeseanvr eifdkarqaa pcvlffdel siakarggni gdgggaadr  
 601 inqiltemdg mstkknvfii gatnrpdiid pailrpgrld qliyi plpde ksrvailkan  
 661 lrkspvakdv dleflakmtn gfsgadlsei cqracklair esieseirre rerqtnpsam  
 721 eveedpvpe irrhdfeeam rfarrsvsdn dirkyemfaq tlqqsrqfqs frfpsgnqgg  
 781 agpsqsgggg tggsvytedn dddlyg

## c)

0001 gaattccggc gtttgcagcc gtcgtttgat tagtcgcctc tcgaggatta ggagctagcg  
 0061 tctcccggcc gcctgccgcc ccggtgccgc tgggaggaag cgagagggag gctgcctgtg  
 0121 ggtttgcac tgctgttgct cctccacctg agtgagtcaa gcccgggcct agtcggctcg  
 0181 ctaccattct cgtagccggt accctcaggc cgccacagcc gccgaccggg agaggcgcgc  
 0241 gccatggcct ctggagccga ttaaaaagg gatgatttat caacagccat tctcaaacag  
 0301 aagaaccgct ccaatcgggt aattgttgat gaagccatca atgaagataa cagtgtgggtg  
 0361 tccttgtccc agcccaagat ggatgaacta cagttgttca gaggtgacac ggtgttgcta  
 0421 aaaggaaaga agagaagga agctgtatgc attgttcttt ctgatgacac gttgtctgat  
 0481 gagaagattc gaatgaatag agttgttcgg aataacctcc gagttgcctc aggagatgtc  
 0541 atcagcatcc agccatgccc tgatgtaaag tatggcaaac gtatccatgt gctaccatt  
 0601 gatgacacag tggagggcat cactggcaat ctttttgagg tataccttaa gccgtacttc  
 0661 ctggaagcat atcggcccat ccgtaaagga gatattttcc ttgtccgggg tgggatgcgt  
 0721 gctgtggagt tcaaagtagt agagacagat cccagccctt actgtattgt tgctccagac  
 0781 acagtgatcc actgtgaggg ggagccaatc aagcgagagg atgaggagga gtccttgaat  
 0841 gaagtaggct atgatgacat cgggtggttg aggaagcagc tagctcagat aaaggagatg  
 0901 gtggagctgc cactgagaca tcctgcactc ttaaggcaa ttggtgtgaa gcctcctcgg  
 0961 ggaatcttgc tatatggacc tcctgggaca gggaaaacct tgattgccc agctgtggca  
 1021 aatgaaactg gagccttctt cttctgatc aatggtcctg aaatcatgag caaatgtgct  
 1081 ggtgagtctg agagcaacct tcgtaaagcc tttgaggaaag ctgaaaagaa tgctcctgcc  
 1141 atcatcttca tcgacgagct tgatgccatt gcacccaaaa gagagaaaaac tcacggggaa  
 1201 gtggagcgtc gcatcgtgct tcagttgttg acccttatgg atggcctaaa gcagagagca  
 1261 catgtgatag ttatggcagc aaccaataga cccaacagca ttgaccagc cctacggcga  
 1321 tttggctgct ttgacagaga ggtagatatt ggaatccctg atgctacagg acgtttgaa  
 1381 attcttcaga tccataccaa gaacatgaaa ctggcagatg atgtggactt ggaacaggta  
 1441 gccaatgaga ctcatggtca tgtgggtgct gacttggcag ccctgtgttc agaggctgct  
 1501 ctacaggcca tccggaaaaa aatggacctc attgacctag aagatgagac cattgacgct  
 1561 gaggtcattg attcctggtc agttactatg gatgacttcc ggtgggcctt aagtcaaac  
 1621 aacccatcag cacttcggga aactgtggta gaagtccac aagtaacctg ggaagacatt  
 1681 ggaggcctgg aggatgtcaa acgggagctt caggagtgg ttcagtatcc tgtggagcat  
 1741 ccagacaaat tcctcaaatt tggcatgact ccttccaaag gtgttctttt ctatggaccg  
 1801 cctggctgtg ggaaaacctt actggccaaa gccattgcta atgaatgcca ggctaacttc  
 1861 atctccatca agggctcctg gctgcttacc atgtggttg gggaatctga ggccaatgtc  
 1921 agggaaatat ttgacaaggc acgacaagct gccccctgtg tactcttctt tgatgagtta  
 1981 gattcaattg ccaaggctcg tgggtgtaat attggagatg gtggtggagc tgacagccga  
 2041 gtcacaaatc agatcctgac agaaatggat ggcattgtca caaaaaagaa tgtgtttatc  
 2101 attggagcta ccaaccggcc tgacatcatt gatcctgcta tcctaagacc tggccttctt  
 2161 gatcagctca tttatatccc acttcctgat gagaagtccc gtgttgccat cctaaaagcc  
 2221 aatctgcgaa aatccccagt tgccaaggat gtggatttgg agttcttggc taagatgact  
 2281 aatggctttt ctggagctga cctgacagaa atttgccaac gtgcttgtaa actagccatt  
 2341 cgtgaatcta tcgagagtga gattagcgga gaacgagaga ggcagacaaa tccatcagct  
 2401 atggaagtag aagaggatga tccagtgcc gagatccgca gagatcactt tgaggaagcc  
 2461 atgogttttg cccgacgttc tgctcagtgat aatgacattc ggaagtatga aatgtttgcc  
 2521 cagacactgc agcaaatcgc aggttttggc agcttcagat tcccttcagg gaaccagggt

2581 ggagctggcc caagtcaggg cagtggaggt ggcacaggtg gcaatgtgta cacagaagac  
 2641 aatgacgatg acctctatgg ctaagtgatg tgccagcatg cagcgagctg gcctggctgg  
 2701 accttgttcc ctgggggtgg gggcgctcgc ccaatgggaa ccaggggtgt gcccatggcc  
 2761 tgttccattc ctcaagtcga acagttcagc cccagtcaga ctctggacgg gggttttctg  
 2821 ttgcaaaaaa attacaaaag cgataaaata aaagtgattt tcatttggga

**d)**

001 masgadskgd dlstailkqk nrpnrlivde ainednsvvs lsqpkmdelq lfrgdtvllk  
 061 gkkreavci vlsddtcsde kirmnrvvrn nlrvrlgdvi siqpcpdvky gkrihvlpid  
 121 dtvegigtgnl fevylkpyfl eayrpirkgd iflvrggmra vefkvvetdp spycivapdt  
 181 vihcegepik redeeeslne vgyddiggcr kqlaqikemv elplrhpalf kaigvkpprg  
 241 illygppgtg ktliaravan etgaffflin gpeimsklag esesnrlkaf eeaeknapai  
 301 ifideldaia pkrekthgev errivsqllt lmdglkqrah vivmaatnnp nsidpalrrf  
 361 grfdrevdig ipdatgrlei lqihtknmkl addvdleqva nethghvgad laalcseaal  
 421 qairkkmdli dledetidae vmnslavtmd dfrwalsqsn psalretvve vpqvtwedig  
 481 gledvkrelq elvqypvehp dkflkfgmtp skgvlfyppp gcgklllaka ianecqanfi  
 541 sikgpelltm wfgeseanvr eifdkarqaa pcvlffdelc siakarggni gdgggaadr  
 601 inqiltemdg mstkknvfii gatnrpdiid pailrpgrld qliyioplpe ksrvailkan  
 661 lrkspvakdv dleflakmtn gfsqadltei cqracklair esieseirre rerqtnpsam  
 721 eveedpvppe irrhdfeeam rfarrsvsdn dirkyemfaq tlqqsrqfgs frfpgnqgg  
 781 agpsqsgsgg tggnytedn dddlyg

**e)**

0001 gaattcatgt cttacggtca agggggaggg tgccagaggg tttgtcactg ctgttgcctc  
 0061 tccgcctcag cgagtccagc ccgggcctag tccgtcgcct gcctttctca tggccgttac  
 0121 cctcaggccg ccacagccgc cgaccgggag aggcgcgcgc catggcctct ggagccgatt  
 0181 caaaagggtga tgatttatca acagccattc tcaaacagaa gaaccgacc ccaatcggttaa  
 0241 ttgttgatga agccatcaat gaagataaca gcgtggtgtc cttgtcccag cccaagatgg  
 0301 atgaactgca gttgttccga ggtgacacgg tgttgctaaa aggaaagaaa agacgggaag  
 0361 ctgtatgcat tgttcttctc gatgacacgt gttctgatga gaagattcga atgaatagag  
 0421 ttgttcggaa taacctccga gtccgcctag gagatgtcat cagcatccag ccatgccctg  
 0481 atgtaaagta tggcaaacgt atccacgttc taccatcga tgacacagtg gaaggcatca  
 0541 ctggcaatct ctttgaggtg taccttaagc cgtacttctt ggaagcttat cggcccatcc  
 0601 gtaaaggaga tatttttctt gtccgggggtg ggtatgctgc tgtggagttc aaagtgttag  
 0661 agacagattc aatacctgat cagcccttac tgtattggtg ctccagacac agtgateccag tgtgagggg  
 0721 agccaatcaa acgagaggat gaggaggaat ccttgaatga agtaggctat gatgagctcg  
 0781 gtggttgagc gaagcagcta gctcagataa aggagatggt ggagctgcca ctgagatc  
 0841 ctgcgctctt caaggcgatt ggtgtaaagc ctctcggggg aatcttggtg tatgggctc  
 0901 ctgggacagg gaagaccctg attgctcgag ctgtggcaaa tgaactgga gccttcttct  
 0961 ttctgatcaa tggctcctgaa atcatgagca aattggctgg tgagtctgag agcaacctc  
 1021 gtaaagcctt tgaggaagct gaaaagaatg ctctgctat catcttcac gatgagcttg  
 1081 atgccattgc acccaaaaaga gagaaaactc atggggaagt ggagcgtcgc atcgtgtctc  
 1141 agttgttgac cctcatggat ggcctaaagc agagagcaca tgtgatagtt atggcagcaa  
 1201 ccaatagacc caacagcatt gaccagccc tacggcgatt tggctcgttt gagagaggg  
 1261 tagatattgg aatacctgat gctacaggac gtttgagat tcttcagatc cataccaaga  
 1321 acatgaaact ggcagatgat gtggacttgg aacaggtagc caatgagact catggtcatg  
 1381 ttggtgctga tttggcagcc ctatgttcag aggtgctct gcaggccatc cggaaaaaaa  
 1441 tggacctcat tgacctagaa gatgagacca ttgatgctga ggtcatgaat tccctggcag  
 1501 ttactatgga tgacttccgg tgggctttga gtcaaagcaa cccatcagca ctccgggaaa  
 1561 ctgtggtaga ggtgccacaa gtaacctggg aagatattgg aggcctggag gatgtcaaac  
 1621 gtgagcttca ggagttggtt cagtaacctg tggaaatcc agacaaattc ctcaaatttg  
 1681 gcatgactcc ctccaaaggt gttcttttct atggacctcc tggctgtggg aaaaccttac  
 1741 tggctaaagc cattgctaag gaatgccagg ccaacttcat ctccatcaag ggtcctgagc  
 1801 tggctaccat gtggttggg gaatctgagg ccaatgtccg ggaattttt gacaagcac  
 1861 ggcaagctgc cccctgtgta ctcttcttgg atgagttaga ttcaattgcc aaggctcgtg  
 1921 gtggtaatat tggagatggt ggtggagctg ctgaccgagt catcaatcag atcttgacag  
 1981 aatggatgg catgtctaca aaaaagaatg tgtttatcat tggagctacc aacaggcctg  
 2041 acatcattga tccctgctatc ctaagacctg gccgtctaga tcagctcatt tatacccac  
 2101 ttcctgatga gaagtcccgt gttgccatcc taaaagccaa tctgcgaaag tcccagttg  
 2161 ccaaggatgt ggatttggag ttcctggcta agatgactaa tggcttttct ggagctgatt

2221 tgacagaaat ttgccaacgg gcttgtaaac tggccattcg tgaatctatt gagagtgaga  
 2281 ttaggcgaga acgagagagg cagacaaatc catcggctat ggaggtagaa gaggatgatc  
 2341 cagtgcctga gatccgcaga gatcactttg aggaagccat gcgttttgcc cgacgttctg  
 2401 tgagcgataa tgacattcgg aagtatgaaa tgttcgcca gacactgcag cagagtcgag  
 2461 gttttggcag cttcagattc cttcagggga accaggggtgg agctggctcc agccagggca  
 2521 gtggaggtgg cacaggtggc agtgtgtaca cagaagacia tgacgatgac ctgtatggct  
 2581 aagtgatgtg ccagcatgca gcgagctggc ctggctggac cttgttcctt ggggaggggg  
 2641 cgcttcgcaa gagggcccag ggggtgccc atggcctgct ccattcctca gtctgaacag  
 2701 ttcagcccag tcagactctg gacaggggtt tcctggtgca aaaaaaaaaa ttacaaaagc  
 2761 gataaaataa aagtgatatt catttgggag gtgaagagtg aattaccagc aaggaattgg  
 2821 gtcttgggcc cacacggttt ctgtcgtagt ttgggggtgt gcaggtaacc tgtgtggtgt  
 2881 gaaccaagca ttgccaccac catcaccaca gtaaagcatc tatactcaat gctgtccaag  
 2941 tcctctctta ccctagccaa cctgggtagg tggatgaggg gcctcagttt gctgggtgtt  
 3001 tatatagaaa gtaggttgat ttttatttta catgcttttg agttacgttg gaagactaat  
 3061 cataagcagt ttctaaacca aaaaaagaa aaaaaaaaaa aaagacatgt tgtaaaagga  
 3121 caataaatgt tgggtcaaaa tgg

f)

001 masgadskgd dlstailkqk nrpnrlivde ainednsvvs lsqpkmdelq lfrgdtvllk  
 061 gkkrrreavci vlsddtcsde kirmnrvvrn nlrvrlgdvi siqpcpdvky gkrihvlpid  
 121 dtvegitgnl fevylkpyfl eayrpirkgd iflvrggmra vefkvvetdp spycivapdt  
 181 vihcegepik redeeeslne vgyddvggcr kqlaqikemv elplrhpalf kaigvkpprg  
 241 illypppgtg ktliaravan etgaffflin gpeimsklag esesnlrkaf eeaeknapai  
 301 ifideldaia pkrekthgev errivsqllt lmdglkqrah vivmaatnrv nsidpalrrf  
 361 grfdrevdig ipdatgrlei lqihtknmkl addvdleqva nethghvgad laalcseaal  
 421 qairkkmdli dledetidae vmnslavtmd dfrwalsqsn psalretvve vpqvtwedig  
 481 gledvkrelq elvqypvehp dkflkfgmtp skgvlfyggp gcgkllaka ianecqanfi  
 541 sikgpelltm wfgeseanvr eifdkarqaa pcvlffdeld siakarggni gdgggaadr  
 601 inqiltemdg mstkknvfii gatnrdiid pailrpgrld qliyiplpde ksrvailkan  
 661 lrkspvakdv dleflakmtn gfsgadltei cqracklair esieseirre rerqtntpsam  
 721 eveeddpvpe irrdhfeeam rfarrsvsdn dirkyemfaq tlqqsrgfgs frfpsgnqgg  
 781 agpsqsggg tggsvytedn dddlyg

Fig. 23

a)

```

0001 gagcagccaa aaggcccgcg gagtcgcgct gggccgcccc ggcgcagctg aaccgggggc
0061 cgcgccctgcc aggccgacgg gtctggccca gcctggcgcc aaggggttcg tgcgctgtgg
0121 agacgcggag ggtcgaggcg gcgcggcctg agtgaaacc aatggaaaaa gcatgacatt
0181 tagaagtaga agacttagct tcaaatccct actccttcac ttactaattt tgtgatttgg
0241 aaatatccgc gcaagatggt gacgttgcag acttgggtag tgcaagcctt gtttattttc
0301 ctcaccactg aatctacagg tgaacttcta gatccatgtg gttatatcag tcctgaatct
0361 ccagttgtac aacttcattc taatttcaact gcagtttgtg tgctaaagga aaaatgtatg
0421 gattattttc atgtaaatgc taattacatt gtctggaaaa caaaccattt tactattcct
0481 aaggagcaat atactatcat aaacagaaca gcatccagtg tcaccttac agatatagct
0541 tcattaaata ttcagctcac ttgcaacatt cttacattcg gacagcttga acagaatggt
0601 tatggaatca caataatttc aggcttgccct ccagaaaaac ctaaaaattt gagttgcatt
0661 gtgaacgagg ggaagaaaat gaggtgtgag tgggatgggt gaagggaaac aacttgggag
0721 acaaacttca ctttaaaatc tgaatgggca acacacaagt ttgctgattg caaagcaaaa
0781 cgtgacaccc ccacctcatg cactgttgat tattctactg tgtattttgt caacattgaa
0841 gtctgggtag aagcagagaa tgcccttggg aaggttacat cagatcatat caattttgat
0901 cctgtatata aagtgaagcc caatccgccca cataatttat cagtgatcaa ctcagaggaa
0961 ctgtctagta tcttaaaatt gacatggacc aaccaagta ttaagagtgt tataatacta
1021 aaatataaca ttcaatatag gaccaaaagt gcctcaactt ggagccagat tcctcctgaa
1081 gacacagcat ccacccgatc ttcattcaact gtccaagacc ttaaaccctt tacagaatat
1141 gtgttttagga ttcgctgtat gaaggaagat ggttaaggat actggagtga ctgagtgaa
1201 gaagcaagtg ggatcaccta tgaagataga ccatctaaag caccaagttt ctggtataaa
1261 atagatccat cccatactca aggctacaga actgtacaac tcgtgtggaa gacattgcct
1321 ctttttgaag ccaatggaaa aatcttggat tatgaagtga ctctcacaag atggaaatca
1381 catttaciaaa attacacagt taatgccaca aaactgacag taaatctcac aaatgatcgc
1441 tatctagcaa ccctaacagt aagaaatctt gttggcaaat cagatgcagc tgttttaact
1501 atccctgcct gtgactttca agctactcac cctgtaatgg atcttaaagc attcccaaaa
1561 gataacatgc tttgggtgga atggactact ccaaggggat ctgtaaagaa atataactt
1621 gagtgggtgtg tgttatcaga taaagcacc tgtatcacag actggcaaca agaagatggt
1681 accgtgcatc gcacctattt aagagggaaac ttagcagaga gcaaatgcta tttgataaca
1741 gttactccag tatatgctga tggaccagga agccctgaat ccataaaggc ataccttaa
1801 caagctccac cttccaaagg acctactggt cggacaaaaa aagtagggaa aaacgaagct
1861 gtcttagagt gggaccaact tcctgttgat gttcagaatg gatttatcag aaattatact
1921 atattttata gaaccatcat tggaaatgaa actgctgtga atgtggattc ttcccacaca
1981 gaatatacat tgtcctcttt gactagtgc acattgtaca tggtagaat ggcagcatac
2041 acagatgaag gtgggaagga tggtcagaa ttcactttta ctacccaaa gtttgcctca
2101 ggagaaattg aagccatagt cgtgcctggt tgcttagcat tcctattgac aactcttctg
2161 ggagtgtgt tctgctttaa taagcgagac ctaattaaaa aacacatctg gcctaagtgt
2221 ccagatcctt caaagagtca tattgccag tggcacctc acactcctcc aaggcacaat
2281 tttaattcaa aagatcaaat gtattcagat ggcaatttca ctgatgtaag tgttgtggaa
2341 atagaagcaa atgacaaaaa gccttttcca gaagatctga aatcattgga cctgttcaaa
2401 aaggaaaaaa ttaatactga aggacacagc agtgggtattg gggggtcttc atgcatgtca
2461 tcttctaggc caagcatttc tagcagtgat gaaaatgaat cttcaaaaaa cacttcgagc
2521 actgtccagt attctaccgt ggtacacagt ggctacagac accaagttcc gtcagtccaa
2581 gtcttctcaa gatccgagtc taccagccc ttggttagatt cagaggagcg gccagaagat
2641 ctacaattag tagatcatgt agatggcggg gatgggtattt tgcccaggca acagtacttc
2701 aaacagaact gcagtcagca tgaatccagt ccagatattt cacattttga aaggtcaaag
2761 caagtttcat cagtcaatga ggaagatttt gttagactta aacagcagat ttcagatcat
2821 atttcacaat cctgtggatc tgggcaaatg aaaatgtttc aggaagtttc tgcagcagat
2881 gcttttggtc caggactga gggacaagta gaaagatttg aaacagttgg catggaggct
2941 gcgactgatg aaggcatgcc taaaagttac ttaccacaga ctgtacggca agggcgctac
3001 atgcctcagt gaaggactag tagttcctgc tacaacttca gcagtaccta taaagtaag
3061 ctaaaatgat tttatctgtg aattc

```

b)

0001	mltlqtwwvq	alfiflttes	tgelldpcgy	ispespvvql	hsnftavcvl	kekcmdyfhv
0061	nanyivwktn	hftipkeqyt	iinrtassvt	ftdiaslniq	ltniltfgg	leqnvvygiti
0121	isglppekpk	nlscivnegk	kmrcewdggr	ethletnftl	ksewathkfa	dckakrdtpt
0181	sctvdystvy	fvnievwvea	enalgkvtsd	hinfdpvykv	kpnpphnlsv	inseelssil
0241	kltwtnpsik	sviilkyniq	yrtkdastws	qippedtast	rssftvqdlk	pfteyvfrir
0301	cmkedgkgyw	sdwseeasgi	tyedrpskap	sfwykidpsh	tqgyrtvqlv	wktlppfean
0361	gkildyevtl	trwkshlqny	tvnatkltvn	lndrylatl	tvrnlvgksd	aavltipacd
0421	fqathpvmld	kafpkdnmlw	vewttpresv	kkyilewcvl	sdkapcitdw	qqedgtvhr
0481	ylrgnlaesk	cylitvtpvy	adgpgspesi	kaylkqapps	kgptvrtkkv	gkneavlewd
0541	qlpvdvqngf	irnytifirt	iignetavnv	dsshteytls	sltsdtlymv	rmaaytdegg
0601	kdgpeftftt	pkfaqgeiea	ivvpvclaf1	lttllgvlfc	fnkrdlikkh	iwpnvdpdpsk
0661	shiaqwsph	pprhfnfskd	qmysdgnftd	vsvveieand	kkpfpedlks	ldlfkkekin
0721	teghssgigg	sscmsssrps	issdeness	qntsstvqys	tvvhsgyrhq	vpsvqvfsrs
0781	estqplldse	erpedlqlvd	hvdggdgilp	rqqyfkqncs	qhesspdish	ferskqvssv
0841	needfvrlkq	qisdhisqsc	gsgqmkmfqe	vsaadafgpg	teggverfet	vgmeaatdeg
0901	mpksylpqtv	rqqgympq				

c)

0001	ccgtcctggt	ggggtacagc	ccatcttgaa	taaggagcat	cccttgcaag	atgtccgcac
0061	taaggatctg	gctaatagcaa	gctttgctta	tttctctcac	tactgagtct	ataggtcaac
0121	ttgtggaacc	atgtggttat	atctaccctg	agtttccagt	tgtccagcgt	ggctctaact
0181	tactgccac	ttgtgtgcta	aaggagaagt	gtctgcaggt	gtactccgtg	aatgccactt
0241	acatcggtg	gaagacaaac	catggtgccg	ttcctaagga	gcaggtcaca	gtcatcaaca
0301	gaacggcatc	cagtgtcaca	ttcacagacg	tggtctttca	gaacgtccag	ctcacctgca
0361	atatacctgtc	atttgacag	atcgagcaga	atgtgtatgg	aatcaccata	ctttcaggct
0421	atcctccaga	tataacctaca	aatttgagtt	gcattgtgaa	tgaggggaag	aacatgctgt
0481	gtcagttgga	ccaggaagg	gagacatacc	ttgaaacaaa	ctacactttg	aagtccagagt
0541	ggcaacagga	gaagtttctc	gattgtcgaa	caaagcatgg	cacgagctcc	tgcatgaggt
0601	gctatacccc	catctatttt	gtcaacatcg	aggtctgggt	ggaggccgag	aatgcccttg
0661	ggaatgtctc	ctcagagcct	atcaattttg	accccggtga	taaagtgaaa	cccagcccac
0721	ctcataat	gtcagtgacc	aactcagaag	aattatccag	tataataaaa	ctagcatggg
0781	tcaattcagg	ttggacagt	attttaaggc	tgaagtcgga	catccaatat	aggaccaaag
0841	atgcctcaac	ttggattcag	gtccctcttg	aagatacagt	gtctccccgg	acttcggtca
0901	ctggtcagga	tctcaagcct	tttacagaat	atgtgtttag	gattcgggtc	attaaggaga
0961	atgggaaggg	ctactggagt	gactggagt	aggaggcgag	cgggaccaca	tatgaagaca
1021	gaccatccaa	agcgccaagt	ttctggtata	aggtaaagtc	aaaccatcca	caggagtata
1081	ggtctgcacg	gctcatatgg	aagacattgc	ccctttctga	agccaatggg	aagatcttgg
1141	attatggaag	ggttcttaca	cagtcceaag	cagtttcgca	aacttacaca	gtaacggca
1201	cagagttgat	agtaaacctc	accaataacc	gctatgtagc	gtctctagca	gcaagaaatg
1261	tggtcggcaa	gtcccctgca	accgtcctca	ccatccccgg	ctcccacttc	aaagcttctc
1321	accccgtagt	ggatcttaaa	gcatttccaa	aagataacct	gctctgggta	gaatggacac
1381	cgccatctaa	acctgtgaac	aaatacatac	tagagtggtg	tgtgtgtgca	gagaactcac
1441	cctgcatccc	agactggcag	caagaagatg	gcactgtgaa	tcggaccac	taaagaggaa
1501	gcctactgga	gagcaagtgc	tatctgatca	cagtaacccc	agtgtttccc	ggtgggcctg
1561	gaagccctga	gtccatgaag	gcgtacctca	aacaagcagc	tcttctaaa	ggaccgactg
1621	ttcggacaaa	gaaagtgggg	aaaaatgaag	ctgtcttaga	gtgggaccat	cttctggtg
1681	atgtccagaa	cggattcatt	agaaactact	ccatatctta	tagaaccagt	ggtggaaaag
1741	aaatggtgtg	gcgtgtggat	tcttctcaca	cagaatacac	actgtcctct	ttgagtagcg
1801	atacactgta	catggtccac	atggcagcat	acacagaaga	aggtgggaag	gatgggcccg
1861	aattcacttt	tacaacacta	aagtttgctc	aaggagaaat	cgaagccata	gtcgtgcttg
1921	tgtgcttagc	tttctctctg	acaacgctgc	tgggagtctt	gttctgcttt	ataaaccagag
1981	acctaattaa	aaaacacatc	tggccgaatg	tcccagatcc	ttcaaagagt	catattgccc
2041	agtggtcacc	tcacaccccc	ccaaggcaca	attttaactc	caaagatcag	atgtactcag
2101	atgccaat	cactgacgta	agcgttgtgg	aatagaagc	aaacaacaaa	aagccttgctc
2161	cagatgacct	gaaatccttg	gacctgttca	agaaggagaa	aataagtaca	gaagggcaca
2221	gcagtggcat	tgggggggtcc	tcgtgcatgt	cctcttctag	gcccagcacc	tccagcagtg
2281	aggagaatga	gtctgctcag	agcaccgcaa	gcaccgtgca	gtactccacc	gtggtgcaca
2341	gcggctacag	gcaccaggtg	ccgtcagtg	aagtgttctc	aaggtctgag	tccaccagc

2401 ccctgctaga ctccgaggag cggccagagg acctgcagct ggtggatagt gtggacagcg  
 2461 gtgacgagat cttaccagc caacagtatt tcaaacaag ctgcagtcag cctggagcca  
 2521 gtccagatgt ttcacacttc ggaaggtcaa gccaggttcc gtcaggcagt gaggaggatt  
 2581 ttgtcagact gaaacagcag caggtttcag atcacatttc agagccctat ggctccgagc  
 2641 aacggaggct gtttcaggaa ggttctgtgg cagatgctct tggcacaggg actgatggac  
 2701 agatagagag attcgaatct gttggaatgg agacagcgat ggatgaagac atttccaaaa  
 2761 gttacttgcc acagactgta agacaaggtg gctacatgcc acagtgaggg aaccggctcc  
 2821 tgcgggacct cagcgggact gcgaagtaaa gctaaaatgc tcgtgacttc agatcggaaa  
 2881 taagcttcag tcctgataa ccattgcctt taagaacaaa agtcacaact gggccatctc  
 2941 cattccagag tatctggaat tctccttcca agcactacca tgaacctgac tttatcctct  
 3001 gaatagctgg aggacgctgc gctgtttcag aatgtttgca ctgctgaaaa cta

## d)

001 msalriwlmq alliflttes igqlvepcgy iypefpvvr gsnftatcvl kekclqvysv  
 061 natyivwktk hvavpkeqvt vintassvt ftdvfvqnvq ltcnilsfqg ieqnvygiti  
 121 lsgyppdipt nlsnivnegk nmlcqldpgr etyletntyl ksewatekfp dcrtkhgtss  
 181 cmungytpiyf vnievwveae nalgnvssep infdpvdkvk pspphnsvt nseelssilk  
 241 lawvnsglds ilrlksdiqy rtkdastwiq vpledtspr tsftvqdlkp fteyvfrirs  
 301 ikengkgyws dwseeasgtt yedrpskaps fwykvnahp qeyrsarliw ktlplseang  
 361 kildyevvlt qskvsqtyt vngtelivnl tnnryvasla arnvvgkspa tvltipgshf  
 421 kashpvvdlk afpkdnllw ewtppskev kyilewcvls enspcipdwq qedgtvnrth  
 481 lrgslleskc ylitvtpvfp gpgspesmk aylkqaapsk gptvrtkkvg kneavlewdh  
 541 lpvdivqngfi rnysisyrts vgkemvrvd sstheytlss lssdtlymvh maayteeggk  
 601 dgpeftfttl kfaqgeieai vvpvclafll ttllglvfcf nkrdlikkhi wpnvdpdpsks  
 661 hiaqwsphpt prhnfnskdq mysdanftdv svveieann kpcpddlksl dlfkkekist  
 721 eghssgiggs scmsssrpsi ssseenesaq stastvqyst vvhsgyrhqv psvqvfrse  
 781 stqplldsee rpedlqlvds vdsgeilpr qqyfkqscsq pgaspdvshf grssqvpsgs  
 841 eedfvrlkqq qvsdhisepy gseqrrlfqe gsvadalgtg tdgqierfes vgmateded  
 901 isksylpqtv rgggympq

## e)

0001 gaattccgga catctagagg cagogaactt gtttccgatt catgctttat catttcttaa  
 0061 tttcgtatgt tgggaacatc cctgcaagat gtcagcacca aggatttggc tagcgcaagc  
 0121 tttgcttttt ttctcacca ctgaatctat aggtcaactt ttggaaccgt gtggttacat  
 0181 ctaccctgaa tttccagttg tccagcggc ctcgaacttc actgccattt gtgtgctgaa  
 0241 ggaggcgtgt ctgcagcatt actacgtgaa tgccagctac atcgtgtgga agaccaacca  
 0301 tgctgctgtt cccagggagc aggtcactgt catcaacaga accacgtcca gtgtcacgtt  
 0361 cacagacgtg gtcctcccga gcgtgcagct cacctgcaac atcctgtcct ttgggcagat  
 0421 cgagcagaat gtgtatggag tcaccatgct ttcaggctt cctccagata aacctacaaa  
 0481 tttgacttgc attgtgaatg aggggaagaa tatgctgtgc cagtgggacc ccggaagga  
 0541 gacttacctt gaacaaact acactttgaa atcagagtgg gcaacagaga agtttctga  
 0601 ttgccagtca aagcatggca cttcatgtat ggtcagctac atgcccacct attatgtcaa  
 0661 cattgaagtc tgggtggaag cagagaatgc ccttgggaag gtctcctcag agtctatcaa  
 0721 ttttgacccc gtggataaag tgaaaccac cccaccatat aatttatcag tgaccaactc  
 0781 agaagaatta tccagtatat taaagctatc atgggtcagt tcagggtctg gcggtctttt  
 0841 agatctaaag tctgacatcc aatataggac caaagatgcc tcaacttggg tccaggtccc  
 0901 tcttgaagat acaatgtctc ctogaacttc cttcactgtg caggacctca agccttttac  
 0961 agaatatgtg tttagatcc ggtccattaa ggacagtggg aagggtact ggagtgactg  
 1021 gagtgaggag gctagtggga ccacatacga agacagacca tccagaccac caagtttctg  
 1081 gtataagaca aatccatccc atgggcagga atatagatct gtacggetca tatggaaggc  
 1141 actgcctctt tctgaagcca atgggaaaat cttggattat gaagtgattc ttacgcagtc  
 1201 aaagtccgctc tcacaaacgt acacagtcac agcacagag tggcacagag atctcaccaa  
 1261 tgaccgctat gtcgctctc tagcagcaag aaacaaggtg ggcaaatcag ctgcagctgt  
 1321 cctcaccatc cccagcccc acgtcacagc tgcttattct gtagtgaatc ttaaagcatt  
 1381 tccaaaagat aacctgctct ggggtggaatg gacacctcca cctaaaccgg tgagcaagta  
 1441 catcttagag tgggtgtgtg tgtcagagaa cgcacctgt gttgaagact ggcagcagga  
 1501 agacgctacc gtgaatcgga cccacttgag aggacgcctc ctggagagca agtgctatca  
 1561 aatcacagta actcccgtat tcgccacggg gcccgaggc tctgagtcct tgaaggcgta  
 1621 cctcaaaaa gccgctcctg ccagaggacc gactgttcgg acaaaagaaag tggggaaaaa

1681 tgaagctgtc ttagcgtggg accagattcc tgtggacgac cagaatggct tcattagaaa  
 1741 ctactccata tcttacagaa ccagcgtggg aaaggagatg gttgtgcatg tggattcttc  
 1801 tcacacggag tacacgctgt cctctctgag tagtgatacg ttgtacatgg tccgaatggc  
 1861 cgcgtaacaca gatgaagggtg ggaaagatgg gccggaattc acttttacia caccaaagtt  
 1921 cgctcaagga gaaatagaag ccatagtcgt gcctgtgtgc ttagccttcc tcttgacaac  
 1981 cctgctgggc gtcttgttct gctttaacaa acgagacctt attaaaaaac acatctggcc  
 2041 taatgttctt gatccttcca agagtcatat tgcccagtggt tcacctcaca ccccccaag  
 2101 gcacaatddd aactccaaaag atcaaatgta ctcggaacggc aatcttactg atgtaagcgt  
 2161 tgtggaataa gaagcaaaaca acaagaagcc ttgtccagat gacctgaagt ccgtggacct  
 2221 gttcaagaag gagaaagtga gtacagaagg gcacagcagt ggcacggggg gctcttcatg  
 2281 catgtcctcc tccaggccca gcatctccag caacgaggag aatgagtctg ctacagacac  
 2341 cgccagcacg gtcgagtact ccaactgtgtt gcacagcggc tacaggcacc aggtcccgtc  
 2401 cgtgcaagtg ttctcaaggt ccgagtcacac ccagcccctg ctagactcgg aggagcggcc  
 2461 agaagacctg cagctggttg atagtgtaga cgggtggggat gagatcttgc ccaggcaacc  
 2521 gtatttcaag cagaactgca gtcagcctga agcctgtcca gagatttcac attttgaaag  
 2581 gtcaaaccag gttttgtccg gcaatgagga ggattttgtc agactgaagc agcagcaggt  
 2641 ttcagatcac atttctcagc cctatggatc cgagcaacgg aggctgtttc aggaaggctc  
 2701 tacagcggat gctcttggca cgggggctga tggacagatg gagagatttg aatctgttgg  
 2761 aatggagacc acaattgatg aagaaattcc caaaagttac ttgccacaga ctgtaagaca  
 2821 aggtggctac atgccgcagt gaaggactgg ctctgaactc tcagcaggaa ctgcaaaata  
 2881 aagctaaaga cgagtggctt cagatgagaa acagtcctca ctccctgaag ataggcattg  
 2941 cctctaagga caaagtcaca cctggggcctt ctccattcca gagtagctgg aattc

f)

001 msapriwlaq allfflttes igqlllepcgy iypefpvvqr gsnftaicvl keaclqhyyv  
 061 nasyivwktn haavpreqvt vinrttssvt ftdvvlpsvq ltcnilsfqg ieqnvygvtn  
 121 lsgfppdkpt nltcivnegk nmlcqwdpgr etyletnyt1 ksewatekfp dcqskhgtsc  
 181 mvsymptyyv nievwveaen algkvssesi nfdpvdkvkp tppynlsvtn seelssilk1  
 241 swvssglggl ldlksdiqyr tkdastwiqv pledtmsprt sftvqdlkpf teyvfrirsi  
 301 kdsgkgywsd wseeasgtty edrpsrpps fwyktnpshgq eyrsvrliwk alp1seangk  
 361 ildyeviltq sksvsqtytv tgteltvnl1 ndryvaslaa rnkvgsaaa vltipsphvt  
 421 aaysvvn1ka fpkdnllwve wtpppkpvsk yilewcvlse napcvedwqq edatvnrth1  
 481 rgrlleskcy qitvtpvfat gpgggeslka ylkqaaparg ptvrtkkvgk neavlawdqi  
 541 pvddqngfir nysisyrtsv gkemvvhvds shteytlssl ssdtlymvr1m aaytdeggkd  
 601 gpeftfttpk faqgeieaiv vpvclafllt tllgvlfcfn krdlikkhiw pnvdpdsksh  
 661 iaqwsph1pp rhnfnskdqm ysdgnftdvs vveieannkk pcpddlksvd lfkkekvste  
 721 ghssgiggss cmsssrpsis sneenesaqs tastveystv vhsqyrhqv1p svqvfsrses  
 781 tqplldseer pedlqlvdsv dggdeilprq pyfkqncsqp eacpeishfe rsnqvlsgne  
 841 edfvrlkqqq vsdhisqpyg seqrrlfqeg stadalgtga dgqmerfesv gmettideei  
 901 pksylpqtvr qggypmq

**Fig. 24****a)**

```

0001 tctcttgatt cctagtctct cgatatggca cctccgctcag tctttgccga ggttccgcag
0061 gcccagcctg tctctggtctt caagctcact gccgacttca gggaggatcc ggacccccgc
0121 aaggtcaacc tgggagtggg agcatatcgc acggatgact gccatccctg ggttttgcca
0181 gtagtgaaga aagtggagca gaagattgct aatgacaata gcctaaatca cgagtatctg
0241 ccaatcctgg gcctggctga gttccggagc tgtgcttctc gtcttgccct tggggatgac
0301 agcccagcac tcaaggagaa gcgggtagga ggtgtgcaat ctttgggggg aacagggtgca
0361 cttcgaattg gagctgattt cttagcgcgt tgggtacaatg gaacaaacaa caagaacaca
0421 cctgtctatg tgtcctcacc aacctgggag aatcacaatg ctgtgttttc cgctgctggt
0481 tttaaagaca ttcggtccta tcgctactgg gatgcagaga agagaggatt ggacctccag
0541 ggcttcctga atgatctgga gaatgctcct gagttctcca ttgtgtcct ccacgcctgt
0601 gcacacaacc caactgggat tgaccaact ccggagcagt ggaagcagat tgcttctgtc
0661 atgaagcacc ggtttctggt ccccttcttt gactcagcct atcagggtt cgcatctgga
0721 aacctggaga gagatgcctg ggccattcgc tattttgtgt ctgaaggctt cgagttcttc
0781 tgtgcccagt cttctccaa gaacttcggg ctctacaatg agagagtccg gaatctgact
0841 gtggttgga aagaacctga gagcatcctg caagtccttt ccagatgca gaagatctgtg
0901 cggattactt ggtccaatcc ccccgcccag ggagcacgaa ttgtggccag caccctctct
0961 aacctgagc tctttgagga atggacaggt aatgtgaaga caatggctga ccgattctg
1021 accatgagat ctgaactcag ggcacgacta gaagccctca aaaccctgg gacctggaac
1081 cacatcactg atcaaattgg catgttcagc ttcactgggt tgaaccccaa gcagggtgag
1141 tatctgggtca atgaaaagca catctacctg ctgccaaagt gtcgaatcaa cgtgagtggc
1201 ttaaccacca aaaatctaga ttacgtggcc acctccatcc atgaagcagt caccaaaatc
1261 cagtgaagaa acaccaccg tccagtacca ccaaagtagt tctctgtcat gtgtgttccc
1321 tgcctgcaca aacctacatg tacataacct ggattagaga cacttgacag actgaaagct
1381 gctctgggtga ggcagcctct gtttaaaccg gcccacatg aagagaacat cccttgagac
1441 gaatttgag actgggatta gagcctttgg aggtcaaagc aaattaagat ttttatttaa
1501 gaataaaaga gtactttgat catgagacat aggtatcttg tccctctcac taaaaaggag
1561 tgttggtgtg ggcggccacg tgcttctatg tgggtgttga ctctgtacaa attctagtcc
1621 caaagatcaa gttgtctgaa ggagccaaag tgtgaatgtg ggtgtcggct gcggcattaa
1681 attcatcatc tcaaccaga gtgtctggtc tccctgctct ttctgcatgg ttgtgtccct
1741 agtcctaagc tttggttctt tagggtgact gtggtaaagaa ggatatttaa tcatgacatg
1801 cacggacacg tacatattta actgaaacaa gttttaccaa acagtattta ctctgtatgt
1861 gcgtagtgca ttctgatatt tttgagccat tctatttgtgt tctacttcac ctaaaaaaat
1921 aaaataaaaa tgmtgatcaa g

```

**b)**

```

001 mappsdfaev pqaqplvfk ltadfredpd prkvnlgvga yrtddchpwv lpvkkveqk
061 iandnslne ylpilglaf rscasrlalg ddspalkekr vggvqslggt galrigadfl
121 arwyngtnk ntpvyvsspt wenhnavfsa agfkdirsyf ywdaekrgld lqgflndlen
181 apefsivlh acahnptgid ptpeqwkqia svmkhrflfp ffdsayqgfa sgnlerdawa
241 iryfvsegfe ffcaqsfskn fglynervgn ltvvgkepes ilqvlsmek ivritwsnpp
301 aggarivast lsnpelfeew tgnvktmadr iltmrseira rlealktpgt wnhitdqigm
361 fsftglpkq veylvnekhi yllpsgrinv sglttknldy vatsiheavt kiq

```

**c)**

```

0001 ccgacgtccc ctcagattcc atcgcgatgg cccctccatc attctttgcc caggttccac
0061 aggccccgcc ggttctggtc tttaaagtca ttgcggactt ccgggatgat cccgatcccc
0121 gcaagggttaa cctcggcgtg ggagcgtacc gcacagatga ctctcagccc tgggttttgc
0181 cagtagtgac gaaggtcgaa cagaagattg ctaacgacca cagtctcaac cagagtagt
0241 tgcccatcct ggcctggcg gagttccgga gctgtgcttc tcagtagta cttgggaca
0301 acagcccagc tctcagggag aatgggggtg ggggtgtgca gtctttggga gcgaccggtg
0361 cacttcgaat tggagctgac ttcttagcgc gatggtacaa tggcacagac aacaagaaca
0421 cgcccgtcta cgtatcatcg ccgacctggg agaaccataa tggcgtgttt tctgccgctg
0481 gttttaaaga cattcgggtc tctcgtact gggatgcaga gaagagagga cttgatctcc
0541 agggtttctt gaatgatctg gagaatgctc ctgagttctc catctttgtc ctccacgcct
0601 gtgcacacaa cccaacgggg accgacccaa ctgaagagga gtggaagcag atcgccgccg

```

0661 tcatgaagcg ccgttttctg ttccccttct ttgactcagc ctatcagggc tttgcatctg  
 0721 gagacctaga gaaagatgcc tgggctattc gctattttgt gtctgaagcg ttcgagctct  
 0781 tctgtcccca gtccttctcc aagaacttcg ggctctacaa tgagagagtg ggaatctga  
 0841 ccgtggcgcg aaaagagcat gacagcgccc tgcgggtcct tcccagatg gagaagattg  
 0901 tacgaatcac ctggtccaat ccccctgccc agggagctcg gatcgtggcc accaccctct  
 0961 ccaaccctga gctctttaag gagtggaaag gaaacgtgaa gacaatggct gaccggattc  
 1021 tgaccatgag atccgaactc agggcgcgac tagaagctct caagactccc gggacttggg  
 1081 ctcacatcac tgagcagatt ggaatgttca gctttactgg gttgaacccc aagcaggtcg  
 1141 agtattttgg caacgagaag cacatctatc tgatgccgag cggtcggatc aacatgtgcg  
 1201 gcttgaccac caagaaccta gattatgtgg ctacctccat caatgaagct gtcaccaa  
 1261 tccagtgaag aaacaccgag tagttcatac ccaaagcag ttctgtcac agctttcctg  
 1321 cctgcgcaaa cctagccgta catgttgttt attagagatg accaccatgg ggaggcagcc  
 1381 gctgttttagc tggcccaca agagaagaca tttcttgaaa tgaacctggg tcgggtgggg  
 1441 ggatgactgg ggtagggcc ttttggaac cagagcagat taaagtatt taagaataaa  
 1501 aaaacccttt gatatgagat gtaatcatct tgccttctc ttagatttc tgcaggatg  
 1561 ttgcccacga agccgtgggc ttctgcacgt tgcttgagtc tgtacagagt cctgtccca  
 1621 aatcaagtt gtctgaggag ccggtgtgga ctgtggatgt tggcattaaa actcaccatt  
 1681 tccatcgtct ctgtctctcg gccccctgat ctttccgat ggttgtgacc ctggtcttgg  
 1741 aacattagtt ttttaaggcc actgtggcca gtatttatat catgacacac aagtggattt  
 1801 acatatttaa ctgagatgaa agttccgcta aacggatttt gctctgtgga tacgtggcac  
 1861 attgtgacat tttcttagtc tcttctgtcg tgttctgttt catttaaaaa aataaaaatg  
 1921 ctgatcaaga caacgg

## d)

001 mappsffaqv pqappvlvfk liadfrddpd prkvnlgvga yrtdsqpwv lpvvtkveqk  
 061 iandhslne ylpilglaf rscasqlvlg dnspalreng vggvqslgat galrigadfl  
 121 arwngtdnk ntpvyvsspt wenhngvfisa agfkdirsyf ywdaekrgld lggflndlen  
 181 apefsifvlh acahnptgtd pteewkqia avmkrrflfp ffdsayqgfa sgdlekdawa  
 241 iryfvsegfe lfcqpsfskn fglynervgn ltvvgkehds vlrvlsmek ivritwsnpp  
 301 aqgarivatt lsnpelfkew kgnvktmadr iltmrslra rlealktpgt wshiteqigm  
 361 fsftglpkq veylvnekhi ylmpsgrim cglttknldy vatsineavt kfq

## e)

0001 cccggctcgt tctcgaggtc tcggcacatt ctgtcgcgat ggcgctcca tcagtctttg  
 0061 cccaggttcc gcaagctcct ccggttctgg tctttaagct cactgcccac ttcgggatg  
 0121 atccagatcc ccgcaagggt aacctcggcg tgggagcgt cgcacagat gaatctcagc  
 0181 cctgggtttt gccagtagtg aggaaggctg aacagaagat tgctaagac aacagcctca  
 0241 accacgagta cctgcccata ctgggcctgg cagagttccg gagctgtgct tctcgcctag  
 0301 ttcttgggga caacagcccg gctatcaggg agaatcgggt tggaggggtg cagtctttgg  
 0361 gagggacagg cgctcttcgg attggagctg acttcttagg gcgatggtag aatggtagag  
 0421 ataacaagaa cacaccaatc tacgtatcat cgccaacctg ggagaacct aatgctgtgt  
 0481 tttctgccgc cggttttaag gacattcggc cctattgcta ctgggagcgc gagaagagag  
 0541 gactggacct ccagggtttc ctgaatgatc tggagaatgc ccccaggttc tccatctttg  
 0601 tcttccatgc ctgtgcgcac aaccaacag ggaccgacc gactccagag cagtggagc  
 0661 agatcgctgc tgcctatgag cgcctgtttc tgttcccctt ctttgaactca gcctatcagg  
 0721 gctttgcatc tggagacctg gagaaagatg cgtgggctat tcgctatatt gtgtctgaag  
 0781 gcttcgagct cttctgtgcc cagtccttct ccaagaactt cgggctctac aatgagagag  
 0841 tggggaatct gaccgtggtc ggaaaagagt ctgacagcgt cctgcccggc ctttcccaga  
 0901 tggagaagat tgtacgaatc acctggtcca atccccagc ccaaggagct cggattgtgg  
 0961 ccgccacctc ctctgacctg gatctcttta aggagtgga aggtaacctg aagacaatgg  
 1021 ctgaccgat tctgacctg actgacctg actgacctg tggggaag actagaact ctcaagacc  
 1081 ccgggacttg gtctcacatc actgacctg actgacctg tggggaag actagaact ctcaagacc  
 1141 ccaagcaggt cgagtatttg gtcaacgaga agcatatcta tctcctgccc agtggctgga  
 1201 tcaacatgtg cggcttgacc accaagaacc tagattacgt cgctacctcc atccatgaag  
 1261 ccgtcaccaa aatccagtga agaaacacct cgtagttcac gccaccaaag cagttcttgt  
 1321 cacaccttc ctgcctgccc aaacctagct gtacctagct gtacacgtcc tttattagag  
 1381 atgaccgagg ggaagcagct gctgttttagc tgacccccca catgagaaga cgtttcttga  
 1441 aatgagcccc gggggctctg ggggttagag ctgttggaag ccagagtaga ttaaagttat  
 1501 ttaagaataa aaagaacttt ggctatgaga tgaatcacc ttgccttctc ctctagcatt

1561 ctgcaggagt gatgcccacg gagccttggg cttctgctg ttgcctgact ctgtacaaaa  
1621 gtctagtctc aaagatcaag ttggtctgag gagccggatg tgactgtggg tgttggctgg  
1681 ggcattaaaa ctcatcatcg ccacccatct ctgtctctcg tcaccctgat ctccccgcac  
1741 ggttgtgtcc ctggtctgga acattagttt ttttaaggca actgtggcca atatttatat  
1801 catgacatac aaatggattt acgtatttga ctgaaatgaa agttccacta aacggtattt  
1861 gctcttgtga tatgtggcac attgtgatat tttcttagtc tgttctgttt catttaaaaa  
1921 ataaaactgc tgatcaagac aagtgaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa  
1981 aaaaa

f)

001 mapps vfaqv pqappvlvfk ltadfrddpd prkvnlgvga yrtdesqpww lpvvrkveqk  
061 iandnslne ylpilglaef rscasrlvlg dnspairenr vggvqslggt galrigadfl  
121 grwyngtdnk ntpiyvsspt wenhnavfsa agfkdirpyc ywdaekrgld lggflndlen  
181 apefsifvlh acahnptgtd ptpeqwkqia avmqrrflfp ffdsayqgfa sgdlek dawa  
241 iryfvsegfe lfcaqsfskn fglynervgn ltvvgkesds vlrvlsmek ivritwsnpp  
301 aqgarivaat lsdpelfkew kgnvktmadr iltmrrelra rlealktpgt wshiteqigm  
361 fsftglnpkq veylvnekhi yllpsgrinm cglttknldy vatsiheavt kiq

Fig. 25

tctgcgccg	cagcatccg	aacaacagga	acctocagaa	gtttagtctt	tttgagata	60
taagtgtcgt	tcagcagcaa	ggaagtctgt	ccagcacata	cctcagcaga	gtagaccctg	120
acggcaagaa	gattaagcaa	attcagcagc	tgtttgaaga	gatactgagc	aatagtaggc	180
aactaaaatg	gctgtcctgt	gggtttatgc	tggaatagt	aaccccatca	tactgtcgt	240
ctctgtctaa	ctccattgcc	aacaccatgg	aacacctgag	tttactggac	aacaacattc	300
ctggtaacag	cacgctcatc	accgcagtcg	aactagagcg	ctttgtaa	ctgcgctcac	360
ttgccctgga	tttctgtgac	tttacagctg	agatggcgag	agtctgacc	gacagcaacc	420
atgtgccttt	gcagcgactg	tctcttctgg	tccacaatgc	ttcagtgatg	ctcaagtc	480
tagacaacat	gcaaacgat	gagcactgga	aggccctg	acgaaagagc	tccagcctcc	540
gggtctatct	aatggctttt	gatgttaaaa	gtgaagacat	gctaaagatt	ctgaaaccca	600
gtataccact	tgagaagggt	tcactttgga	cagctacg	acttgtgtct	caaggggcta	660
ttggttgatc	ttatattcca	ggcagttatg	accaaggttt	cctyaacccm	wtttwtattg	720
atgaatgata	tgattgatac	gtctggtttt	ccggatctta	gtgacaaccg	aaatgaagat	780
ccattggttt	tattggcatg	gcggtgcaca	aagctcactc	ttttggcaat	tcatggttac	840
accgtgtggg	cacacaacct	cattgccatt	gctcgtcttc	gtggctyttg	acctaaaagt	900
gctttggaag	tcaccsraag	aaagcattga	ttttgaccaa	ggtgaactag	cccgaccagg	960
aatgtggrwy	cccgtacata	acctttcttg	gagcaggtat	tccctggggc	cttggteaag	1020
tcttggcacg						1030

Fig. 26

a)

```

0001 gaattcattt gcttttcctt aacgagagaa ggttccagat gagggctgaa ccctcttcgc
0061 cccgcccacg gcccctgaac gctgggggag gagtgcatgg ggagggggcg ccctcaaacg
0121 ggtcattgcc attaatagag acctcaaaca ccgcctgcta aaaatacccg actggaggag
0181 cataaaagcg cagccgagcc cagcgcctcg cacttttctg agcagacgtc cagagcagag
0241 tcagccagca tgaccgagcg ccgcgtcccc ttctcgctcc tgcggggccc cagctgggac
0301 cccttccgcg actggtaccc gcatagccgc ctcttcgacc aggccttcgg gctgccccgg
0361 ctgcccggag agtggtcgca gtggttaggc ggcagcagct ggccaggcta cgtgcccccc
0421 ctgccccccg ccgcatcgga gagccccgca gtggccgcgc ccgcctacag ccgcgcgctc
0481 agccggcaac tcagcagcgg ggtctcggag atccggcaca ctgcccagcc ctggcgcgctg
0541 tccctggatg tcaaccactt cgccccggac gagctgacgg tcaagaccaa ggatggcgtg
0601 gtggagatca ccggtgagcc cccctgctcc tgcaggggag aggaggaggc tagcagggcg
0661 ggaggggccg ggggctgctg gttgaaacgg ggggtcccgg ggccctgggga gttaaacgtt
0721 ggcccagcac cgggaaaaaac aggactcctg attcccttgc tcaggaattg ggagtggggg
0781 tcgcttctaa gggcgcttcc tgctctgtaa tcccagcgtt ttgggaggcc gagagcggag
0841 gatcgcttga ggccaggagt tcaagactag cctgggcaac atagcggagc gcgccccccc
0901 gccccgaccc cgcgccatta caaaaaaaaa gcaaacaaaa atttttttaa agatcatcga
0961 tgaagagaga aaatgcgctt ttctacagag tccccttccc acccacagcc ccatccccag
1021 ataagcgggg agttccctgg cgcggtgcca gtttctagcc gctgagtggg cgtgtgccccg
1081 gctccaagtg cgcctgctga ctgctcactc cccagctccg cgccctgctc cgttctctcc
1141 aaaactctga atcgaagaac tttccggaag tttctgagag ccagaccggg cgggcacgcc
1201 cccatcccca acccctctg ttaatcccta ccagcctgca gtcctggctg cttccaagca
1261 ggagggtggg cctctggcta gcggggccga aaaagtcccc tccccgcgat gtctgatttc
1321 cctcttcccc ccaaaggcaa gcacgaggag cggcaggacg agcatggcta catctcccgg
1381 tgcttcacgc ggaatacac gtgagtcctg gcgcccaggtc ggggtgggtg ggtggcgtgg
1441 ggggtggggtc aggggaagag gcacagggac ccaccgggtg tgtaatgtaa cgctgcctt
1501 tcctctctgc acgtccaggc tgccccccgg tgtggacccc acccaagttt cctcctcct
1561 gtcccctgag ggcacactga ccgtggaggc ccccatgccc aagctagcca cgcagtcca
1621 cgagatcacc atcccagtca ccttcagatc gcgggcccag cttgggggca gaagctgcaa
1681 aatccgatga gactgcccgc aagtaaagcc ttagcccgga tgcccacccc tgctgcccgc
1741 actggctgtg cctccccgcg cacctgtgtg ttcttttgat acatttatct tctgttttc
1801 tcaaataaag ttcaaagcaa ccacctgtca ctggcccagg ccctgggtgt tgtggaagga
1861 agcctcaggg acctgccatt tgctggcttt caggagtcat ctttgcctcag gcccgctgtg
1921 ggccatgtgg gtacactggt gtaggttgct ggacacagge tgactcacat ccataaagac
1981 agaggtctta gggccgggcy cagtggctca tacctacaat cccagcactt tggggggtg
2041 aagcaggagg agtgctttaa gccaaagatt ctgaccagc ctggacaaca tagtaagact
2101 gtctctaaaa aataaaaatt aggcagggtg gtactgcacg cctgtagtcc cagctactca
2161 ggaggctgag gcaggaggat cgcttgagcc cagagttgtg aaggtacagt gagctaacad
2221 cgtgccattg cactccagcc tgggcaacag aacaagatcc tgtctcaaaa caaccaaag
2281 cccagagaga aagagtgaga ccccatcttt aaaagaaaaa aaaaaaaggt catgattgca
2341 aggtcacgat tgcaattaaa actgtaaggt ggggaaggag gaggaaataa gagaagcacc
2401 tgaggcttga gttctcagga gcacctaggt tgggtcccag gtgaaggggc acagaggtaa
2461 ttgcacctca gagctgatgg gaggattact atgtca

```

b)

```

001 mtterrpfsl lrgpswdpfr dwyphsrlfd qafglprlpe ewsqwlpgss wpgyvrplpp
061 aaiespavaa paysralsrq lssgvseirh tadrwrvsld vnhfapdelt vktkdgvvei
121 tdkheerqde hgyisrcftr kytlppgvdp tqvssslspe gtlteapmp klatqsneit
181 ipvtfesraq lggrsckir

```

c)

```

001 cagtgttctt agatcctgag ccctgaccag ctgagccaag accatgaccg agcgcggcgt
061 gcccttctcg ctactgcgga gcccagctg ggagccgttc cgggactggt accctgccc
121 cagccgctc ttcgatcaag ctttcggggg gcctcggttt cccgatgagt ggtctcagtg
181 gttcagctcc gctggttggc ccggctatgt gcgccctctg cccgcccgga ccgcccaggg
241 ccccgcagca gtgaccctgg ccaggccccg cttcagcccg gcgctcaacc ggcaactcag

```

301 cagcgggtgc tcagagatcc gacagacggc cgatcgctgg cgcgtgtccc tggacgtcaa  
 361 ccaacttcgct cctgaggagc tcacagttaa gaccaaggaa ggcgtgggtg agatcactgg  
 421 caagcacgaa gaaaggcagg atgaacatgg ctacatctct cggtgcttca cccgaaata  
 481 cacgctccct ccaggtgtgg accccacctt ggtgtcctct tccctgtccc ctgagggcac  
 541 actcaccgtg gaggtcctgc tgcccaaagc agtcacacaa tcagcggaga tcaccattcc  
 601 ggctactttc gagggccgtg cccaaattgg aggccagag tcggaacagt ctggagccaa  
 661 gtagaagcct tcagcttgct acccatecccc agtagccgtc accagcctc cctctctgtc  
 721 aatcgatatg ctcttttgat acatgtactt tctgaaaaac tcaataaaaa gttgaaact  
 781 actgctc

**d)**

001 mterrvpfsl lrspswepfr dwypahsrlf dqafgvprfp dewsqwfssa gwpgyvrplp  
 061 aataegpaav tlarpafsra lnrqlssgvs eirqtadrwr vsldvnhfap eeltvktkeg  
 121 vveitgkhee rqdehgyisr cftrkytlpp gvdptlvsss lspegtltve aplpkavtqs  
 181 aeditpvtfe araqiggpes eqsgak

**e)**

001 tttttttttt agactcaaac aggcttttat tattcacgta ctcggtagaa aacggggggt  
 061 taggatcctc agccttgacc agccaagaac atgaccgagc gccgctgccc cttctcgtg  
 121 ctgaggagcc cgagctggga accattccgg gactggtacc ctgcacacag ccgcctcttc  
 181 gatcaagctt tcgggggtgcc ccggttgccc gatgagtggt cgcagtggtt cagcgcctct  
 241 ggggtggccc gatacgtgcg cccgctgccc gccgagaccg ccgagggccc cgcggcgggtg  
 301 accctggccc caccagcctt cagccgagcg ctcaaccgac agctcagcag cggggtctcg  
 361 gagatccgac agacggctga ccggcgcgtg tccctggacg tcaaccacgt gatcccggag  
 421 gagctcacag tgaagaccaa ggaaggcgtg gtggagatca ctggcaagca cgaagaaagg  
 481 caggacgaac atggctacat ctctcgggtc ttcacccgga aatacacgct ccctccaggt  
 541 gtggacccca ccctagtgtc ctcttcccta tcccctgagg gcacacttac cgtggagggt  
 601 ccggtgccc aagcagtcac gcagtcaacg gagatcacca ttccggttac tttcagggcc  
 661 cgcgccc aaa ttggggggccc agaagctggg aagtctgaac agtctggagc caagtagaag  
 721 cc

**f)**

001 mterrvpfsl lrspswepfr dwypahsrlf dqafgvprlp dewsqwfssa gwpgyvrplp  
 061 aataegpaav tlaapafsra lnrqlssgvs eirqtadrwr vsldvnhfap eeltvktkeg  
 121 vveitgkhee rqdehgyisr cftrkytlpp gvdptlvsss lspegtltve aplpkavtqs  
 181 aeditpvtfe araqiggpea gkseqsgak

Fig. 27

a)

cagcacagct	gggcttacac	acaagcaacc	atgtctaagg	gacctgcagt	tggcattgat	60
ctcggcacca	cctactcctg	tgtgggtgtc	ttccagcatg	gaaaggtgga	aattattgcc	120
aatgaccagg	gtaaccgcac	cacaccaagc	tatgttgctt	tcacggacac	agagagatta	180
attggggatg	cgccaagaa	tcaggttgca	atgaacccca	ccaacacagt	ttttgatgcc	240
aaacgtctga	tcgggcgtag	gtttgatgat	gctgttgttc	agtctgatat	gaagcactgg	300
cccttcatgg	tggatgaatga	tgcaggcagg	cccaaggtcc	aagtggaata	caaagggag	360
acaaaaagtt	tctaccacaga	ggaagtgtcc	tccatggttc	tgacaaagat	gaaggaaatt	420
gcagaagcgt	acctcggaaa	gactgttacc	aacgctgtgg	tcacagtgcc	cgcttacttc	480
aatgactctc	agcgacaggc	aacaaaagat	gctggaacta	ttgctggcct	caatgtactt	540
cgaatcatca	atgaaccaac	tgctgctgct	attgcttatg	gcttagataa	gaaggtcgga	600
gctgaaagaa	atgtgctcat	ttttgacttg	ggaggtggca	cttttgatgt	gtcaatcctc	660
actattgagg	atggaatttt	tgaggtcaaa	tcaacagctg	gagacacca	cttaggtgga	720
gaagattttg	acaaccgaat	ggtcaatcat	ttcattgctg	agttcaagcg	aaagcacaag	780
aaagacatca	gtgagaacaa	gagagctgtc	cgccgtctcc	gcacggcctg	cgagcgggcc	840
aagcgcaccc	tctcctccag	caccaggcc	agtattgaga	ttgattctct	ctatgagggg	900
attgacttct	atacctccat	taccggggct	cgatttgagg	agttgaaatg	tgacctgttc	960
cgtggcacac	tggaccctgt	agagaaggcc	cttcgagatg	ccaagctgga	caagtcacag	1020
atccatgata	ttgtcttggg	gggtggttct	accagaatcc	ccaagattca	gaaacttctg	1080
caagacttct	tcaatggaaa	agagctgaac	aagagcatta	accccgatga	agctgttgcc	1140
tatggtgcag	ctgtccaggc	agccattcta	tctggagaca	agtctgagaa	cgttcaggat	1200
ttgctgctct	tggatgtcac	tctcctttcc	cttggtattg	aaactgctgg	cggagtcag	1260
actgtcctca	tcaagcgcaa	taccaccatc	cccaccaagc	agacacagac	ttcaccacc	1320
tactctgaca	accagcctgg	tgtactcatt	caggtgatag	aagtgaaaag	ggccatgacc	1380
aaggacaaca	acctgcttgg	aaagtctgag	ctcacaggca	tccctccagc	accccgctgg	1440
gtccctcaga	ttgaggttac	ttttgacatc	gatgccaatg	gcatcctcaa	tgtttctgct	1500
gtagataaga	gcacaggaaa	ggagaacaag	atcaccatca	ccaatgacaa	gggccgcttg	1560
agtaaggaag	atattgagcg	catggtccaa	gaagctgaga	agtacaaggc	tgaggatgag	1620
aagcagagag	ataaggtttc	ctccaagaac	tactggagtg	cctatgcctt	caacatgaaa	1680
gcaactgtgg	aagatgagaa	acttcaaggc	aagatcaatg	atgaggacaa	acagaagatt	1740
cttgacaagt	gcaatgaaat	catcagctgg	ctggataaga	accagactgc	agagaaggaa	1800
gaatttgagc	atcagcagaa	agaactggag	aaagtctgca	accctatcat	taccaagctg	1860
taccagagtg	caggtggcat	gcctggggga	atgcctggtg	gcttcccagg	tggaggagct	1920
ccccatctg	gtggtgcttc	ttcaggcccc	accattgaag	aggtggatta	agtcagtcca	1980
agaagaaggt	gtagctttgt	tccacagggg	cccaaaaaca	gtaacatgga	ataataaaac	2040
tattcaaatt	gg					2052

b)

mskpgavgid lgttyscvgv fqhgkveia ndqgnrttps yvaftdterl igdaaknqva  
mnptntvfda krligrfdd avvqsdmkhw pfmvndagr pkvqvveykge tksfypeevs  
smvltkmkei aeaylgktvt navvtvpayf ndsqrqatkd agtiaglnvl riineptaaa  
iayglldkkvg aernvlifdl gggtdfvsil tiedgifevk stagdthlgg edfdnrmvnh  
fiaefkrkhk kdisenkrav rrlrtacera krtlsstqa sieidslyeg idfytsitra  
rfeelnadlf rgtldpveka lrdakldksq ihdivlvvgs tripkiqkll qdffngkeln  
ksinpdeava ygaavqaail sgdkseenvqd lllldvtpls lgietaggvm tvlikrntti  
ptkqtqftt ysdnqpgvli qvyegeramt kdnnllgkfe ltgippaprg vpqievtfdi  
dangilnsva vdkstgkenk ititndkgrl skediermvq eaekykaede kqrdrkvsksn  
slesyafnmk atvedeklqg kindedkqki ldkcneiinw ldknqtake efehqqkele  
kvcnpiitkl yqsaggmpgg mpggfpggga ppsggassgp tieevd

Fig. 28

a)

```

1 gcgagtcgag tggttgtctg ttctggcttc ggaaacggta gcccttgag catggctgac
61 caactgactg aagagcagat cgcagaattc aaagaagctt tctccctatt tgacaaggac
121 ggggatggga caataacaac caaggagctg gggacggtga tgcggtctct ggggcagaac
181 cccacagaag cagagctgca ggacatgatc aatgaagtag atgccgacgg taatggcaca
241 atcgacttcc ctgaattcct gacaatgatg gcaagaaaaa tgaaagacac agacagtgaa
301 gaagaaatta gagaagcgtt ccgtgtgttt gataaggatg gcaatggcta catcagtgca
361 gcagagcttc gccacgtgat gacaaacctt ggagagaagt taacagatga agaggttgat
421 gaaatgatca ggaagcaga catcgatggg gatggtcagg taaactacga agagtttgta
481 caaatgatga cagcgaagtg aagaccctgt acagaagggtg ttaaatttct tgtacagaac
541 tgtaatttg ctttttctct gtttgtaact tatctgtaa aggttcccca ctgtcaacaa
601 catgatgta tagtaattag gactccattc ctccatgttt ctccctatc ttctgtcatt
661 gtccttcaac cttattttag aaaactgatc aagtacatgt tgcagtggc tcctctggc
721 tatactaaag cccttcgca catctacact tagatggagt tggtaaagg gaacatctgg
781 gttatgcctt ttttacagta gctttaggaa cgtcggcatg ttgctgttga agtgtggagt
841 tgtgagcgtg gactgtggac agtcgacacg gttactaaga gtgactact gcaacgggtg
901 ctggcgggta ctactcgta cacattttt gtactgctgt attgtaccag aaacattttc
961 ttttattggt acttgctttt taaactttgt ttagccactt aaggaagatc tgcttatggc
1021 acaatttgcc tcaaatccat tccaagtgt atatttgtt tccaataaaa aaaaatgaca
1081 attt

```

b)

```

1 madqlteeqi aefkeafslf dkdgdgtitt kelgtvmrsl gqnpteaelq dminevdadg
61 ngtidpfl tmmarkmkt dseeireaf rvfdkdngny isaaelrhvm tnlgekltd
121 evdemiread idgdgqvnye efvqmmtak

```

c)

```

1 tccgttcttc cttcttcgct cgcaccatgg ctgatcagct gactgaagag cagattgctg
61 aattcaagga agctttctcc ctattcgata aggatgggta cggcaccatc acaaccaagg
121 aactggggac cgtcatgcgg tcaactgggtc agaaccacac agaagccgag ctgcaggata
181 tgatcaacga agtggatgct gatggcaatg gcaccattga ctcccagag ttcttgacta
241 tgatgctag aaaaatgaaa gacacagata gcgaagaaga gatccgagag gcctccgag
301 tgtttgacaa ggatgggaat ggttacatca gtgcggcaga actgcgccac gtcatgacaa
361 acttaggaga aaagtaaca gatgaagaag tagatgaaat gatcagagaa gcagatattg
421 atggcgcgag acaagtcaac tatgaagaat tcgtacagat gatgactgca aatgaagac
481 ctactttcaa ctacttttcc cccttagaaa gaatcaaatt gaaatctttt acttacctct
541 tagaaaaaaaa agaaaaaaaa agaaaagttc atttcttcat tctgtttgta tctagcgaag
601 ctgatgtcag aagcccctct gtccacacac aaagtctgca tgtattggtc ggtggtcctg
661 cccctaaagt caagccccta catcagtttt acagtataaa tactcgtact acctataag
721 gaagcactta gtggactcct taaagttcca tttgctaatt attaatacac tgtttgggct
781 ggccagtttc tcatgcatgc agcttgatga ttgagcacag tcaggcattg tattaaaact
841 gaaaaatgga aaaaacaaat tcaaaatctc agatggcttc tagttcaatc tgttcagata
901 aattgtcagc agccagttta ctgcaagcaa acatttaaaa ttggtttacc tcaggatgat
961 tgatgtcag agatgggaag gcaaactctg agacacagcc ccagaagtag gacagtcctc
1021 atcaagtgcc ccagtcctat ggtgacagtg actccctggt ggcgagcccg agtgtgatgg
1081 ttcatgtctg tgcgcattgc attggagtga ctgaacaaca aggctgtcac caatcccac
1141 acattttatt aagaaatggt tcctaagggg gcatttttgg actgtgtttt aaaacctagt
1201 gaacatgac tcggagccag agagtggct gtgctgtgg acttgagcac accatcaaca
1261 ttgctgttca ggaatgata tttactgcca ttccaagtg taaatgctag tcttttattt
1321 ttttttttc caataaaaag accattaact taaaaaaaa a

```

d)

```

1 madqlteeqi aefkeafslf dkdgdgtitt kelgtvmrsl gqnpteaelq dminevdadg
61 ngtidpfl tmmarkmkt dseeireaf rvfdkdngny isaaelrhvm tnlgekltd
121 evdemiread idgdgqvnye efvqmmtak

```

Fig. 29

a)

```

1 ctgacgcgcg gctgcggggc ggagagctgc ggctggccca gcgcgccac ctgaggaggc
61 ggcggggtcc gcaggcgtcg cgggacgagg agatcggagc cgggagactc gcgcagcgcc
121 atggcccca ttggcctcaa agctgttgtc ggagagaaga ttatgcatga tgtgataaag
181 aaggtcaaga agaaggggga atggaagggtg ctgggtgggtg atcagttaag catgaggatg
241 ctgtcctcct gctgcaagat gacagacatc atgaccgagg gcataacgat tgtggaagat
301 atcaataagc gcagagagcc gctccccagc ctggaggctg tgtatctcat cactccatcc
361 gagaagtccg tccactctct catcagtgac ttttaaggacc cgccgactgc taaataccgg
421 gctgcacacg tcttcttcac tgactcttgt ccagatgccc tgtttaatga actggtaaaa
481 tcccagacag ccaaagtcac caaaactctg acggaaatca atattgcatt tctcccgtat
541 gaatcccagg tctattcctt ggactctgct gactctttcc aaagcttcta cagtccccac
601 aaggctcaga tgaagaatcc tatactggag cgctggcag agcagatcgc gaccctttgt
661 gccaccctga aggagtaccc ggctgtgcgg tatcgggggg aatacaagga caatgccttg
721 ctggctcagc taatccagga caagctcgat gcctataaag ctgatgatcc aacaatgggg
781 gagggcccag acaaggcacg ctcccagctc ctgatcctgg atcaggctt tgaccccagc
841 tcccctgtgc tccatgaatt gacttttcag gctatgagtt atgatctgct gcctatcgaa
901 aatgatgtat acaagtatga gaccagcggc atcggggagg cacgggtgaa ggagggtgctc
961 ctggacgagg acgacgacct gtggatagca ctgcccaca agcacatcgc agaggtgtcc
1021 caggaagtca cccggtctct gaaagat tcttctagca agagaatgaa tactggagag
1081 aagaccacca tgcgggacct gtcccagatg ctgaagaaga tgcctcagta ccagaaagag
1141 ctcagcaagt actccacca cctgcacctt gctgaggact gtatgaagca ttaccaaggc
1201 accgtagaca aactctgccg agtggagcag gacctggcca tgggcacaga tgcctgaggga
1261 gagaagatca aggaccctat gcgagccatc gtccccattc tgctggatgc caatgtcagc
1321 acttatgaca aaatccgcat catccttctc tacatctttt tgaagaatgg catcacggag
1381 gaaaacctga acaaactgat ccagcacgcc cagatacccc cggaggatag tgagatcatc
1441 accaakatgg ctcacctcgg cgtgcccac gtcaccgatt ccacgctcgc tcgcccggagc
1501 aagccggagc ggaaggaacg catcagcagc cagacctacc agctctcacg gtggactccg
1561 attatcaagg acatcatgga ggacactatt gaggacaaac ttgacaccaa acactaccct
1621 tatatctcta cccgttcctc tgcctccttc agcaccaccg ccgtcagcgc ccgctatggg
1681 cactggcata agaacaaggc cccaggcgag taccgcagtg gccccgcct catcattttc
1741 atccttgggg gtgtgagcct gaatgagatg cgctgcgcct acgaggtgac ccaggccaac
1801 gaaagtggg aggtgctgat aggttctact cacattctta ctcccaccaa atttctcatg
1861 gacctgagac accccgactt caggagctcc tctagggtat cttttgagga tcaggctcca
1921 acaatggagt gagagccaaa gaaacaaaga tccacacaca tctcaccccc acagaaactg
1981 ctggacacac tgaagaaact gaataaaaca gatgaagaaa taagcagtta aaaaaataag
2041 tgcgccctcc aaaacacgcc cccatcccac agcgcctcgc agcttcccac caccgcccgc
2101 ctcagttcct ttgctgtgtg tgcctcccca gccctgcacg ccctggctgg cactgttgcc
2161 gctgcattct cgtgttcagt gatgcctct tcttgtttga aacaaaagaa aataatgcat
2221 tgtgtttttt aaaaagagta tcttatacat gtatcctaaa aagagaagct catgtgcaat
2281 tgggtcacag caggagaaat tcttgactg ttaggatgaa tggacgcctt ctccccgta
2341 ttaagattt gtgacctgtg acataaccct ggggtgacgtg cacattgctt gggatgga
2401 cggtagaat ttgggtgttt ttaaacctt gtttggggtt gttcctgtcc ttgttgagaa
2461 tcatagagat gtctgtgttc ttggagtatt tcacactgag gactaatctg ctatcttcat
2521 tccagtcctt acccctcagt gcctgctctc atccaaataa cctgggagggt gacaatcagg
2581 atatctcagg aggtccaagg tggacagac ctctttgcct tcccagcgt ctcatacccc
2641 cggtagtgca gctgtgggtg gaggctgggg tgtctgcacg aagtcaggcc agcgtcctcc
2701 tccacagcct gtcactgcc cctcccagc ctgtgtccac agtgctgtga tcccaggga
2761 agtcctccag tctaagtcac agtgccctga caggtgagaa gcaaactccc gctggaagcc
2821 tccatctctt tggaaaaaca gttagtctgg agcctgtggc ccaggccctt ctgtccccag
2881 gcatcatccc aacagctcat tttccctagt ccgccttctg tcaagggtca ggaatggacc
2941 agaacagatg ggttctggag gccctgaac agagggtat ggctgtggag aaggttcttg
3001 gcccgttgga ctcacacaga cctgtacc cctcggaag catcttcagt cagattatcc
3061 tcagtttcag ataactcata atacctgtg ttgtgtgggg tctaaagcag aaactaaagc
3121 aagagaagat ggtcatttta ttctctgtat aaaacttagc tctaaagcag aaactaaagc
3181 agcaaatgca ggaaggctgt ctgcacatcc tcaagactca gcagctctca ttctccagt
3241 gtgagcacac catttgtgct gctgctgttg tcgtgaaata taataacagt ggaagtcaca
3301 aaaatgtccc ctgcccagcc cctcgcgc ccttgacctc ctgcaggcca tgtgtgtatt
3361 acttgtctag tgatgtcctc tcaaagtgt gtacgcgagc tcggcgccac ctccgctcc
3421 ctttcagagc ctgctccccg ccctctctgc tcgctgcatt gtggtgttct cttctcaagg

```

3481 ctttgaatc tccccttgca ctgagattag tgcgtagatc tctccccgctc tccctcccaa  
 3541 cttatacgac ctgatttcct taggacggaa ccgcaggcac ctgcccggg cgtcttactc  
 3601 ccgctgcttg ttctgtcccc tccctcggac caaacagtgc tcatgcttca ggaccttggt  
 3661 tgtcgaagat gttggtttcc ctttctctgt tatttatata aaaaataattt atcaaaagga  
 3721 tattttaaa aagctagtct gtcttgaaac ttgtttacct taaaattatc agaattctcag  
 3781 tgtttgaag tactgaagca caaacatata tcatctctgt accattctgt actaaagcac  
 3841 ttgagtctaa taataaaga aatcagcacc ccttccccgt gtccagggg aaaaaaaaa

b)

1 mapiglkavv gekimhdvik kvkkkgewkv lvvdqlsmrm lsscckmtdi mtegitived  
 61 inkrrreplps leavylitps eksvshlisd fkdptakyr aahvfftdsc pdalfnelvk  
 121 sraakviktl teiniaflpy esqvyslds dsfqsfsysph kaqmknpile rlaeqiatlc  
 181 atlkeypavr yrgeykdnal laqliqdkld aykaddptmg egpdkarsql lildrgfdps  
 241 spvlheltfq amsydllpie ndvykyetsg igearvkevl ldedddlwia lrhkhiaevs  
 301 qevtrslkdf ssskrmtge kttmrqlsqm lkkmpqyqke lskysthlhl aedcmkhyqq  
 361 tvdklcrveq dlamgtdaeg ekikdpmrai vpilldanvs tydkiriill yiflknkite  
 421 enlnkliqha qippedseii tnmahlgvpi vtdstlrrrs kperkerise qtyqlsrwtp  
 481 iikdimedti edkltdtkhyp yistrssasf sttavsaryg hwhknkapge yrsgprliif  
 541 ilggvslnem rcayevtqan gkwevligst hiltptkflm dlrhpdfres srvsfedqap  
 601 tme

c)

1 gaattcccgt ccggcgggctc cccgctcgtc gcccccccg ggtgcccggc gggcccccc  
 61 gcggcgcttg ggaccggggt ccggtgcgga gagccattcg tcccgggaaa cgggggctgg  
 121 ccgaaaggg ggccgccctc tcgccgtgc acgcttaacg cacgttcgtg tggacctgg  
 181 cgctaaacca ttcgtagacg acctgcttct gggtcggggt ttcgtacgta gcagagcagc  
 241 tccctcgtg cgatcggaat tccgggcccg gagactcgaa gaacgccatg gccccattg  
 301 gcctcaaggc ggtggtcgga gagaagatca tgcattgatg tatcaagaag gtgaagaaga  
 361 agggcgagt gaaggtgctg gtggtggacc agttaagcat gaggatgctg tcttctgct  
 421 gcaagatgac agacatcatg accgaagggga tcacaattgt ggaggatc aacaagcgc  
 481 gagagccgct cccagccta gaggccgtgt acctcatcac ccgctctgag aagtctgtcc  
 541 actctctcat cagtgatctt aaggaccgc cgactgctaa atatcgggcc gcacatgtgt  
 601 tcttcacaga ctcatgtcca gatgccctg ttaacgagct ggtaaaatct cgagcagcca  
 661 aagtcacaa gacgtgacg gaaatcaaca ttgcgtttct cccctatgag tcccaggtgt  
 721 attccctgga ctccgctgac tctttccaaa gtttctacag cctcacaag gcacagatga  
 781 agaatcccat actggaacgc ctggcagagc aaatcgccac cctgtgtgcc accctgaagg  
 841 agtaccggc tgtgcggtat cggggggagt acaaggacaa tgccttgctg gctcagctga  
 901 tccaggacaa gctggacgct tataaagctg atgaccgac aatgggggag ggtcccgaca  
 961 aggcacggtc ccagctcctg atcctggatc gtggctttga cccagctcc cctgtgcttc  
 1021 atgaactgac gtttcaggct atgagttacg acctgctgcc tattgaaaat gatgtttaca  
 1081 agtatgagac cagcggcatt ggagaggcga ggggtgaagga ggtgctcctg gatgaggacg  
 1141 atgacctgtg gattgcactg cgacacaagc acatcgaga ggtgtcccag gaagtgacc  
 1201 ggtctctgaa ggacttttcc tctagcaaga ggtgaatac tggagagaag accaccatgc  
 1261 gggacctgtc ccagatgctg aagaaaatgc cccagtacca gaaggactc agcaagtatt  
 1321 cgactcacct gcacctgtct gaagactgta tgaagcatta ccaaggcacc gtagacaaac  
 1381 tctgccgct ggagcaggac ctggcgatgg gcacagatgc tgagggggaa aaaatcaagg  
 1441 acccatgag agccattgtc cccatcctgc tggatgcaaa tgcagcact tatgacaaaa  
 1501 ttcgcatcat ctttctctac atcttctga agaacggtat cactgaagaa aacctaaaca  
 1561 aactcatcca gcacgccag atccccag aagacagtga gatcatcacc aacatggctc  
 1621 acctcggggt gcccatcgtc acgattcca cactacgcc cagaagcaag ccggagcggg  
 1681 aggagcgcag cagtgagcag acctaccagc tctcacgatg gaccccgatc attaaagaca  
 1741 ttatggagga caccattgaa gacaaactgg atacaaagca ctaccatac atctctacc  
 1801 gctctccgc atccttcagc acctgctg tgagtcccc ctatggacat tggcacaaga  
 1861 ataagggccc cggggagtag cgcagcgcc cccgctcat tattttctac tattggggcg  
 1921 tgagcctgaa tgagatgcgc tgtgctacg aagtgcgca ggccaacggc aagtgggaag  
 1981 tgctcatagg atccacgcac attctcacc cacagaaact gctggacacg ctgaagaagc  
 2041 tgaataaac agacgaagaa ataagcagtt aaaatcagct gccctccaaa accctggctc  
 2101 cctccaca atgctctgca gctcccagt gcgacacctc ggtactctg ctgcctcccc  
 2161 agccctgcac gccctggcca cctgttgcc gcgctgagtt ctctcctgt gcgatgacac  
 2221 cccatctgt cctctgaaaa gcaagagagt aatgtgtgt ttttataaaa tgagtatctt

2281 ctgtatgtat cccacagtaa gttcacatgc aagctccaca ctgcagaagc atcagaactc  
 2341 tggaccgagt ggactctccc ttatttatga ccccgtagacc tgtatatagc cctgtaccac  
 2401 gcgtgcacat tgcttgata tggaaaggtg gatgtgtaag tgtttctcag agcttgtttg  
 2461 ggctcatttc tgtttctgtt ggaatcataa ggtctctgtc cccaagatat gacatgctga  
 2521 ggaagtgatg tttttctctc tagcccctgc tcaccccggt ctcatgcaca gacactgaga  
 2581 tgagggtgagc agacacctct ggaggctggc gtggaatgag cctcctcttt gcagctgtgg  
 2641 gtggaggctt ggcataatcca caggaagcca gtctgagtgc tagccagtgt tgtctccaga  
 2701 gcatgacact gcattccctg acctgtgtcc acagtgtgtg aacaagttaa gtccctccaga  
 2761 ctaaattgagc atgcctagca gacttgggtc ctccagagtt aggtatgacc agcccagtc  
 2821 ttcccagacc ttctcgtgag catagccggg atagagggtca aaggtcagga gtgaactgga  
 2881 agatgtgagt ttggcactct ggtcaaagct aggcctgagg agggggcct gctgctcagt  
 2941 cagagtgtcc tcagttaaag atacttcac tttgtattaa agtcatcact gtataaaaca  
 3001 ttgtggttgt atgaaaacaa tcattttttc tttgtattaa agtcatcact gtataaaaca  
 3061 tagctagcta taaagcagaa attccagaag cagatgctgg aaggatggtc tccatcctca  
 3121 ggacgcagca gctccctgag catgcgactc acctgctgc tgtagtcatg aaacatacag  
 3181 tggaagtcc aaaaatgtcc ccagcccagc ccctgcccct cctccg

d)

1 mapiglkavv gekimhdvik kvkkkgewkv lvvdqlsmrm lsscckmtdi mtegitived  
 61 inkrrreplps leavylitps eksvhslisd fkdptakyr aahvftdsc pdalfnelvk  
 121 sraakviktl teiniaflpy esqvyslds dsfqsfsysph kaqmknpile rlaeqiatlc  
 181 atlkeypavr yrgeykdnal laqliqdkld aykaddptmg egpdkarsql lildrgfdps  
 241 spvlhelitfq amsydllpie ndvykyetsg igearvkevl ldeddlwia lrhkhiaevs  
 301 qevtrslkdf ssskrmntge kttmrdisqm lkkmpqyqke lskysthlhl aedcmkhyqg  
 361 tvdklcrveq dlamgtdaeg ekikdpmrai vpilldanvs tydkiriill yiflknkite  
 421 enlnkliqha qippedseii tnmahlgvpi vtdstlrrrs kperkerise qtyqlsrwtp  
 481 iikdimedti edkltdtkhyp yistrssasf sttavsaryg hwhknkapge yrsgrliif  
 541 ilggvslnem rcayevtqan gkwevligst hiltpqklll tlkklntde eiss

e)

1 atggccccca ttggcctcaa ggcggtggtc ggagagaaga tcatgcatga tgtgatcaag  
 61 aagtggaaga agaagggcga gtggaaggtg ctgggtgggtg accagttaag catgaggatg  
 121 ctgtcctcct gctgcaagat gacagacatc atgaccgagg gcatcacaat tgtgaggatg  
 181 atcaacaagc gccgagagcc actcccagc ctggaggccg tgaacctcat caccctctct  
 241 gagaagtctg tccactctct gatcagtgat ttttaaggacc cgccgactgc taaatatcgg  
 301 gctgcgcatg tgttcttcac agactcgtgt ccagatgccc tatttaacga gctggtaaaa  
 361 tcccagcagc ccaaatgcat caagacgctg acggaaatca acattgctgt tctcccctat  
 421 gagtcccagg tgtattccct ggactccgct gactctttcc aaagcttcta cagccctcac  
 481 aaggcgcaga tgaagaatcc gatactggaa cgctggcag agcagatcgc aaccctgtgt  
 541 gccaccctga aggagtatcc agctgtgctg tatcgggggg agtaacaagga caatgccttg  
 601 ctggctcagc tgatccagga caagctggat gcctataaag ccgacaatcc aacaatgggg  
 661 gagggtcccg acaaggcacg gtcccagctc ctgatectgg atcgtggctt tgaccccagc  
 721 tcccctgtgc tccatgaact gacattccag gctatgagtt atgacctgct gcctatcgaa  
 781 aatgatgttt acaagtatga gaccagcggc attggagagg cgcgggtgaa ggaggtgcta  
 841 ctggatgagg acgatgacct gtggattgct ctgacacaca agcacatcgc agaggtgtcc  
 901 caggaagtca cccggtctct gaaggacttt tcctctagca agaggatgaa cactggcgag  
 961 aagaccacca tgcgggacct gtcccagatg ctgaagaaaa tgcccagta ccagaaggag  
 1021 ctacgcaagt attcgactca cctgcacctt gctgaagact gcatgaagca ttaccaaggc  
 1081 actgtagaca aactctgccg cgtggagcag gacctggcaa tgggcacaga tgctgagggg  
 1141 gaaaaaatca aggacccat gagagccatt gtcccctacc tgctggatgc gaacgtcagc  
 1201 acttacgaca aaatccgtat catccttctc tacatcttcc tgaagaacgg tatcactgag  
 1261 gagaacctaa acaaatcat ccagcacgct cagatacccc cagaggacag cagatcatc  
 1321 accaacatgg ctcacctcgg cgtcccctc gtacaggtat gtcacagatt ccacactacg  
 1381 aaaccggagc ggaaggagcg tatcagtgag cagacctacc agctctcagc atggaccccg  
 1441 atcattaaag acattatgga ggacactatc gaagacaagc tggatacaaa gcactacca  
 1501 tacatctcta cccgctcgtc cgcgtccttc agcaccactg ctgtgagtgc ccgctatgga  
 1561 cattggcaca agaataaggc ccccggggag taccgcagcg gtcccgcct cattatcttc  
 1621 atccttgggg gtgtgagcct gaatgagatg cgctgtgctt acgaagtgac ccaggccaac  
 1681 ggcaagtggg aagtgtgat aggatccacg cacattctca cccacagaa actgctggac  
 1741 acgctgaaga agctgaataa aacagatgaa gaaataagca gttaaaaaat aagctgcccc

1801 ccaaaaacccc ggct

f)

```
1 mapiglkavv gekimhdvik kvkkkgewkv lvvdqlsmrm lsscckmtedi mtegitived
61 inkrreplps leavylitps eksvhslisd fkdpptakyr aahvfftdsc pdalfnelvk
121 sraakviktl teiniaflpy esqvyslds dsfqsfysph kaqmknpile rlaeqiatlc
181 atlkeypavr yrgeykdnal laqliqdkld aykadnptmg egpdkarsql lildrgfdps
241 spvlhelftq amsydllpie ndvykyetsg igearvkevl ldedddlwia lrhkhiaevs
301 qevtrslkdf ssskrmntge kttmrdlsqm lkkmpqyqke lskysthlhl aedcmkhygg
361 tvdklcrveq dlamgtdaeg ekikdpmrai vpilldanvs tydkiriill yiflknkite
421 enlnkliqha qippedseii tnmahlgvpi vdstlrrrs kperkerise qtyqlsrwtp
481 iikdimedti edkldtkhyp yistrssasf sttavsaryg hwhknkappe yrsgprliif
541 ilggvslnem rcayevtqan gkwevligst hiltpqkld tlkklnktde eiss
```

Fig. 30

a)

```

1 cgagtggaca aatggcgaa gatcgccaag actcacgaag atatcgaagc acagattcga
61 gaaattcaag gcaagaaggc agctcttgat gaagcccaag gaggggcct tgattccaca
121 ggttattatg accaagaaat ttatggtgga agtgatagca ggtttgctgg atatgtgaca
181 tcaattgctg cgactgaact tgaagatgat gacgatgact actcatcatc cactagcttg
241 cttggtcaga agaagcctgg atatcatgcc cctgtggcat tgcttaatga tataccacag
301 tcaacagaac agtatgatcc attcgcctgag catcgtcctc caaagattgc agaccgggaa
361 gatgaatata aaaagcatag gcggaccatg ataatttccc cagagcgtct tgatcctttt
421 gcagatggag ggaagacccc tgatccaaaa atgaatgcta gaacctacat ggatgttatg
481 cgagaacaac atttgactaa ggaagagaga gaaattaggc aacaactagc agaaaaagct
541 aaagctggag aactaaaagt tgtcaacgga gcagcagcat cccagcctcc ctcaaaacga
601 aaacggcgct gggatcaaac tgctgaccag actcctggtg ccaactccaa aaagctgtca
661 agttgggatc aggcagagac ccctgggcat accccttctt taagatggga tgagacaccg
721 ggtcgtgcaa aaggaagtga aacacctgga gcaaccccag gctcaaaaat atgggatcct
781 acacctagtc atacacctgc gggagctgct actcctggac gaggagatac accaggccat
841 gcaaccccgg gccatggcgg tgcaacttcc agtgcccgta aaaacagatg ggatgagacc
901 cccaaaacag aaagagatac tcctgggcat ggaagtgggt gggctgagac tcctcgaaca
961 gaccgaggtg gagactctat tggtgagaca ccaactcctg gagcaagtaa aagaaatfff
1021 cgttgggacg aaacaccagc tagtcaaatg ggtggaagca ctctgttct gactccagga
1081 aaaacaccaa ttggcacacc agccatgaac atggccacc ccaactccagg tcacataatg
1141 agcatgactc ctgagcagct tcaggcttgg cggtagggaga gagagattga tgagcgcaac
1201 cgccccacttt ttgatgagga attagatgct atgttcccag aaggatacaa ggtccttccc
1261 cctccagctg gctatgttcc tattcgaact ccagctcga aactcccaca
1321 cctttgggcg gtatgactgg ttttcacatg caaactgaag acagaactat gaaaagtgtc
1381 aacgaccagc catctgggaa tcttccattt ctaaaacctg atgacattca gtactttgac
1441 aaactattgg ttgatgtaga tgagtcaaca cttagtccag aagacccaaa aaaaaaaaaa
1501 a

```

b)

```

1 makiakthed ieaqireiqg kkaaldeaqg vgldestgyyd qeiyggsdsr fagyvtsiaa
61 teleddddy ssstslgqk kpgyhapval lndipqsteg ydpfaehrpp kiadredeyk
121 khrrtmiisp erldpfadgg ktpdpkmnar tymdvmregh ltkeereirq qlaekakage
181 lkvvngaaas qppskrkrrw dqtadqtpga tpklsswdq aetpghpsl rwdetpgrak
241 gsetpgatpg skiwdptpsh tpagaatpgr gdtpphatpg hggatssark nrwdetpkte
301 rdtphgsgw aetprtdrgg dsigetptpg askrnfrwde tpaqmggst pvltpgktpi
361 gtpammatp tpghimsmtp eqlqawrwer eidernrplf deeldamfpe gykvlpppag
421 yvpirtpark ltatptplgg mtgfhmqted rtmksvndqp sgnlpflkpd diqyfdkllv
481 dvdestlspe dqkkkk

```

Fig. 31

c)

```

1  tggcgggtgg  aggatcgagc  gctgttctcg  ctctggagcc  gctgcacatc  tcggaatcat
61  ttgcagctta  ttcactgtgt  aaggaaaaac  caaattacat  ccataattct  attgaactgg
121  aagcatagac  gctgccatat  atgtcacagt  atacagaaaa  agaaccatca  gtaatggatc
181  aagactccag  caaggctgcg  tggcctagag  cagcaggagg  ataccagacg  attacaggca
241  ggaggtacgg  aaggagacat  gcgtatgtca  gttttaagcc  atgtatgacc  aggcataaac
301  ggagcttggg  tggggctggc  gatgactatg  aagttctgga  actggatgac  gttgccaagg
361  aaaacaccgc  aggttccagt  tcattggatc  aagtccatcc  ttctttacc  agtgaaacta
421  cagttgaaaa  aagtgaaaca  gaaattccta  cttgtggtcc  agcactgaat  caaagcacgg
481  agagcaacc  atccgttgcc  acagtgtgtc  atagtgagga  agtcaggagg  acctagaca
541  gcagtacgaa  tcttcagaat  cacgctgaga  gagagtgtac  gccagcagtt  tgtaatgcct
601  caagtgtcca  gaatggaatt  gtgttggttc  atactgactc  ttatgatcca  gacagcaagc
661  atgatgagaa  tgactctctt  caactttgtg  cccaagctgt  ggaaggtgg  agacgtcaga
721  aggtattagg  caatgcagtc  tttgagctgg  aaaatggaga  ggtagagaga  tatgctgatc
781  tgtgtccctc  agttccctct  ctgagtggtg  aaataagggg  ggagtctgaa  gagctaggtt
841  cagcactctt  agagaaaaat  tctgctggcg  atgctggagg  tgtccatcag  gatggcagg
901  aatttcagag  gtcttctgaa  gacggcattg  ttagaaagag  gcgacaagat  gataccgatc
961  agggaagaca  gacagaaaa  tcaactgaag  atgcagactg  tgttccaggc  catgttgaac
1021  aaaatactag  tgagagagcc  aatcaccatg  gaagttctcc  tgaacaggta  gtgaggccca
1081  aagttagaaa  agtgatcagt  tcaagccagg  tggaccaaga  gagcggttt  aataggcacg
1141  aggctaagca  aagaagtgtt  cagagtgga  gagaggctct  ggaagttgag  gaatgcagtt
1201  cagatgacc  tataatcaag  tgtgacgatt  atgatggaga  ccatgactgc  atgttcctaa
1261  cccatccta  ctcaagagtt  acgccaagg  aagcagaacg  tcaccgtgcg  acagcagaaa
1321  atggagccac  agcttcagga  aggcaagagg  ctcggaaaaa  tgccttttgg  aatgctgtg
1381  gagagtatta  ccagctcttt  gacaaagacg  aagacagttc  agagtgcagt  gatgggaat
1441  ggtctgcttc  tctgcctcac  cgattttctg  gcacagaaaa  agaccagtcc  tcaagcgatg
1501  aaagctggga  aactctgcca  ggaaaagatg  agaataaacc  tgagctacag  agtgatagta
1561  gtggccctga  ggaagaaaa  caagaattgt  ctcttcagga  gggagaacag  acgtccttgg
1621  aggaggggga  gattccctgg  ttacagtaca  atgaggtcaa  tgagagcagc  agcgatgaag
1681  ggaacgagcc  tgccaatgag  tttgcacaac  cagaagcttt  catgttggat  gggacaaca
1741  acctggagga  cgactcgagc  gtgagtgaag  acctggatgt  ggactggagc  ctatttgatg
1801  gttttgcgga  tggacttgg  gttgctgaag  ctatttcta  cgtggatcct  cagttcctca
1861  cctacatggc  actagaagaa  cgcttagccc  aggctatgga  gactgcactg  gcacacttag
1921  agtctcttgc  tgtagacgtt  gagtggtcta  acccactg  cagtaaggaa  agcatcgagc
1981  gacttcagaa  aacccttgtc  ctagaagatc  acaccgctat  tggtcaggag  cagtgtgtc
2041  ccatctgctg  cagtgagtac  attaaggatg  acatcgcaac  agagctgccc  tgccatcact
2101  tctttcataa  gccttgtgtc  tccatttggc  tacagaagtc  cggaacgtgc  cctgtgtgcc
2161  gccgcaactt  cccactgca  gtgattgacg  catctgcagc  tgcttctct  gaaccagacc
2221  ttgatgcctc  gcctgcaaac  gacaatgctg  aggaagcccc  gtaagccgtc  acggggaat
2281  gagatcgaaa  ttctatcaca  gtaaatctgc  aaattccttc  taaatctgat  gtgcaataa
2341  ttatatataa  atatatttaa  aatgctctat  atagtatatg  ccgtagttta  gaaagagaat
2401  attaaccttt  ctaaactgaa  tttaggtttg  cagaagatac  taaacatttt  caagctgaat
2461  gttgaagcag  tgcattcatt  ttctttagtt  gaacatgggt  tccattgtaa  cgtcagtagt
2521  catctctgtg  gcatacgttt  ctgtttgtc  tgaagtgtctg  ccactaagag  atcagaatta
2581  agctctcctt  tccacatcag  atgtgaaagg  agagcttaat  tctgatctct  gtggcatacg
2641  tttctgtttt  gtctgaagtg  ctgccaactaa  gagatcagaa  ttaagctctc  cttccacat
2701  cagatgtgaa  aactgtgatc  acaacagtag  tacagtttgg  tttcattgaa  aataaactga
2761  attctaaagc  atgctttttc  actggtccct  ttgcttttgc  tacttcgaga  cctcttgggt
2821  tatataacac  tgaggttaag  attaaagctt  ttcagaatgc  caggcaaaaga  ctagagtttt
2881  gaccggaaca  cacacacaaa  ataaaaaaat  aaaaaataaa  ttacatctta  gatgtaaact
2941  tcctgaaact  gtcattgtaat  aaactattca  gtgaacgttg  gatgtttaaa  ggctagtaaa
3001  gcatgtgaat  tatctgatgt  gcttcatgct  cggcacagtc  tcatgagctt  ggcctatgaa
3061  aactgtgcta  agcctcatg  cagtctgctt  ctacttgta  aacactgaag  gtcacagca
3121  gtcttggcat  ctgattaaga  aattggatgt  agttagctaa  ggtagttgg  gttctacttt
3181  aggagatctg  aagatttgc  catggccatg  tctgttacag  catcaccoca  gattagaaag
3241  gcacagcttt  taggtgtgca  cacgagtagg  caagtctgtg  cagacgctgg  tgtgataggt
3301  agcttacagg  tgagccctga  catcagcaca  gggacaacgg  ctcagcaggc  ccagcactgg
3361  agcccatccg  cgtgcacatc  tacctgccct  gctcatccag  ttcgggaata  tttctatagc
3421  ttcccaaatc  agcttcatct  gatttgtgta  atatatctga  gtatttatag  tctttctttt

```

```

3481 ttctccagtc ttaaaaataa atgaatthtc actgttggca catttgaggc ttaaataaa
3541 gaaacctaac acttgcattc tgatthttgc atatattgta aatgtggctg gtatthacag
3601 cgaatcctgt gtgtccttht atgggtaaaa caaaagttaa cattgcatgc aagtaatgtg
3661 gtgaatthgt aatthtagggg thttctgggg ctthctgtgac tgtggatgct taaatthcagg
3721 ccttaatgth gctctagcta gcatgthtcc thctaathgta catagtcagc ctgtatccac
3781 taatctctgc thgtctthtc ctccgtggtc thcacaccgt atccactgat ggtcagthtag
3841 tgtcagaggt caccaggtt agcatcagth cccatgtgtg ccgtgccgat tgtgagccgt
3901 gtggttgctt ggttggttht cththtatgta cthtgattag ctgtggcact tactgagtaa
3961 acttacgthg ctgcagactg ctgtgtaaca agccacgtth tgtgtthtagt cagthattaca
4021 cacgggacct thgtthtattc thctagatag cagctgtccc aaagaaaata thtctthttht
4081 gcctatthaa atthtagctat thctgtccag thgtthaaagg gthtgattcc aaactcaacc
4141 agagthtgaa gtaagaaagc thgtgtactc thgtgtcca thctgttacgt cctccgtthgt
4201 tggctcctga ctacgtacct acggctgctg aaggagacth gththtaatth gththtaaaaa
4261 ggaaaatgaa gththtaggac thtgatggth gggaaagctga caagthcaga cccagthctg
4321 tcattthgctc thtagctthga thctththgaa aagthtaagaa thathgaagg taaatthgaa
4381 aaagthaaaa thathgataaa atgtcathth thctthatgct atththatgth gthaththggc
4441 ctatthaatth thaatthththg aacaththct thaththctgt aathatgaath ccgaththth
4501 aagththgact cactthgggt thctththgt thctthagth thathctthaa gccthaactha
4561 cthththaaat thaththgath atggathth ataaagctgt aathathath gagctgthth
4621 aatggaathc aaggtththc aaagaccag thcthaactgta atgaththgt thaththctha
4681 caatcccagc ccggcathth ccgtgthaaat cataaaacaat aaacaggha thactcagthg
4741 tcattthctha aaaaaaaa

```

d)

```

1 msqytekeps vmdqdskaa wpraaggyqt itgrrygrh ayvsfkpcmt rherslgrag
61 ddyevleidd vakentagss sldqvhspl settvekset eiptcgpaln qstesnpva
121 tvchseevre tldsstnlqn haerectpav cnassvqngi vlvhtdsydp dskhdendsl
181 qlcaqavegg rrqkvlgnav felengever yadlcpsvps lsgeireese elgsallekn
241 sagdaeavhq dqgefqsse dgivrkrqd dtdqgrqten stedadcvgp hveqntsera
301 nhhgsspeqv vrpkvrvkvis ssqvdesgf nrheakqrsv qrwrealeve ecssddpiik
361 cddygdhdc mfltpsysrv tpreaerhra taengatasg rgearenafw nacgeyyqlf
421 dkdedsssec dgewsaslp rfsgtekdqs ssdeswetlp gkdenepelq sdssgpeen
481 qelslqegeq tsleegeipw lqynevness sdegnepane faqpeafmld gnnleddss
541 vsedldvdws lfdgfadglg vaeaisyvdq qfltymalee rlaqametal ahleslavdv
601 evanppaske sidglpetlv ledhtaigqe qccpiccsey ikddiatelp chhfhkpcv
661 siwlqksgtc pvcrhfppa vidasaaaass epdlspan dneeeap

```

Fig. 32

a)

```

1 gggagggggtc gcgtagggcg ctcacctgac cctgcggtg tgcggttgc gctccggggc
61 aggtctcctt ccaggccaggg gcccgggaat catgtacata aagcaggtga ttatccaggg
121 ttttcgaagt tacagagatc aaacaattgt agatcccttc agttcaaac ataatgtgat
181 tgtgggcaga aatggatctg gaaaaagtaa cttttttat gcaattcagt ttgttctcag
241 tgatgagttt agtcatcttc gtccagaaca gcggttggct ttattgcatg aaggtactgg
301 tcctcgtggt atttctgctt ttgtggagat tatttttgat aattcagaca accggttacc
361 aatcgataaa gaggaagttt cacttcgaag agttattggt gccaaaaagg atcagtatTT
421 cttagacaag aagatgggtca cgaaaaatga tgtgatgaac ctccctgaaa gcgctggttt
481 ttctcgaagc aatccttatt atattgttaa acaaggaaag atcaaccaga tggcaacagc
541 accagattct cagagattaa agctattaag agaagtagct ggtactagag tgtatgacga
601 acgaaaggaa gaaagcatct ccttaatgaa agaaacagag ggcaaacggg aaaaaatcaa
661 tgagttgtta aaatacattg aagagagatt acatactcta gaggaagaaa aggaagaact
721 aagacagatt cagaagtggg ataaaaatgag acgagccctg gaatatacca ttacaatca
781 ggaacttaac gagactcgtg ccaaacttga tgagctttct gctaagcgag agactagtgg
841 agaaaaatcc agacaattaa gagatgctca gcaggatgca agagataaaa tggaggatat
901 cgaacgccaa gttagagaat tgaaaacaaa aatttcagct atgaaagaag aaaaagaaca
961 gcttagtgct gaaagacaag agcagattaa gcagaggact aagttggagc ttaaagccaa
1021 ggatttacia gatgaactag caggcaatag tgaacaaagg aaacgtttat taaaagagag
1081 gcagaagctg cttgaaaaaa tagaagaaaa gcagaaagaa ctggcagaaa cagaacccaa
1141 attcaacagt gtgaaagaga aagaagaacg aggaattgct agattggctc aagctacca
1201 ggaagaagc gatcctttat caaagcaggg tcgaggaagc cagtttacat caaagaaga
1261 aagggataag tggattaaaa aggaactcaa gtctttagat caggctatta atgacaagaa
1321 aagacagatt gctgctatac ataaggattt ggaagacact gaagcaata aagagaaaa
1381 tctggagcag tataataaac tggaccagga tcttaatgaa gtcaaagctc gagtagaaga
1441 actggacaga aaatattacg aagtaaaaaa taagaaagat gaactacaaa gtgaaagaa
1501 ctacttgtgg agagaagaga atgcagaaca gcaagcactt gctgctaaaa gagaagatct
1561 tgaaaagaag caacaacttc ttagagcagc aacaggaaag gccattttaa atggaataga
1621 cagcataaac aaagtgctag accacttccg tcgaaaagga ataaaccagc atgttcaaaa
1681 tggctatcat ggtattgtaa tgaataactt tgaatgtgaa ccagctttct acacatgcgt
1741 ggaagtcaact gctggaaca ggttatttta tcacattggt gattcagatg aagtcagcac
1801 gaagatttta atggagtta ataaaaatgaa tcttctgga gaggttactt tctgcctct
1861 taacaagtta gatgtcaggg atacagccta tctgaaacc aatgatgcta ttcctatgat
1921 cagcaaactg aggtacaatc ccagatttga caaagctttc aaacatgtgt ttgaaagac
1981 tcttatttgt cgtagcatgg aagtttcaac ccagctggcc cgtgctttca ctatggactg
2041 tattactttg gaaggtgacc aagtcagcca tcgggggtgct ctaactgggg gttattatga
2101 cacaaggaag tctcgacttg aattgcaaaa agatgttaga aaagcagaag aagaactagg
2161 tgaacttgaa gcaaagctca atgaaaacct gcgcagaaat attgaaagga ttaataatga
2221 aattgatcag ttgatgaacc aaatgcaaca gatcgagacc cagcaaagga aatttaaagc
2281 atctagagat agcatattat cagaaatgaa gatgctaaaa gagaagaggc agcagtcaga
2341 gaaaaccttc atgcctaagc aacgtagctt acagagtttg gaggcaagct tgcactgat
2401 ggagtctacc agagagtcag tgaaagcaga actgggaact gatttgcttt ctcaactgag
2461 tttggaagat cagaagagag tagatgcact gaatgatgag attcgtcaac ttcagcagga
2521 aaacagacag ttgctaaatg aaagaattaa attagaaggt attattactc gagtagagac
2581 ttatctcaat gagaatctga gaaaacgctt ggaccaagta gaacaggaac ttaatgagct
2641 gagagagaca gaagggggta ctgttctcac agccacaaca tcagaacttg aagccatcaa
2701 taaaagagta aaagacacta tggcacgac agaaagattg gacaattcca ttgataaac
2761 agaagctgga attaaggagc ttcagaagag tatggagcgc tggaaaaata tggaaaaaga
2821 acatatggat gctataaatc atgatactaa agaactggaa aagatgacaa atcggcaagg
2881 catgctattg aagaagaaag aagagtgtat gaagaaaatt cgagaacttg gatcacttcc
2941 ccaggaagca tttgaaaagt accagacact gacgtcaaa cagtgtttc gaaaacttga
3001 gcagtgaac acagaattaa agaagtacag ccatgttaac aaaaaggctt tggatcagtt
3061 tgtaaatttc tccgagcaga aagaaaagtt aataaagcgt caagaagagt tagatagggg
3121 ttacaaatcg atcattgaa tgatgaatgt acttgaactt cggaaatatg aagctattca
3181 gttaactttc aaacaggtat ctaagaactt cagtgaagta ttccagaagt tagtacctgg
3241 tggcaaagct actttgggtg tgaagaaagg agatgtggag ggcagtcagt ctcaagatga
3301 aggagaaggg agtgggtgaga gtgagagggg ttctggctca caaagcagtg toccatcagt
3361 tgaccagttt actggagttg gaattagggg gtcatttaca ggaaaaaag gtgaaatgag
3421 agaaatgcaa cagctttcag gtggacagaa atccttggtg gcccttgctc tgatttttgc

```

3481 cattcagaaa tgtgaccggt ctccatttta cttgtttgat gaaattgacc aggctctgga  
 3541 tgctcagcac agaaaggctg tgctcagatat gattatggaa cttgctgtac atgctcagtt  
 3601 tattacaact acttttaggc ctgaactgct tgagtcagct gacaaattct atgggtgtaa  
 3661 gttcagaaat aaggtttagt atattgatgt gatcacagca gagatggcca aagactttgt  
 3721 agaagatgat accacacatg gtttaattgga aaatactacc tactgggttg ggagatgtat  
 3781 atagtaatat gattctcata cccaggaact gtaaatttaa acctaaatat ttggccaata  
 3841 gttttcagac ttaaagcatc atagtccttt tatatttgct tttgtatfff ataagatact  
 3901 ctgtaatgtc atgtttgtac tgatagttta agaatttaat ttctgtaca actttttgta  
 3961 aaatgttctg ctctattttt aaatgttttg aaacatgcta aatattcttt cctaattatt  
 4021 ttatcactta tactaccttt tttatagctt caattaaata atcggtttta tgactaaaaa  
 4081 aaaaaaaaaa aaaaaa

b)

1 myikqviiqg frsyrdqtiv dpfsskhvni vgrngsgksn ffyaiqfvls defshlrpeq  
 61 rlallhegtg prvisafvei ifdnsdnrlp idkeevslrr vigakkdqyf ldkkmvtknd  
 121 vnnllesagf srsnpyyivk qgkingmata pdsqrklrr evagtrvyde rkeesislmk  
 181 etegkrekin ellkyieerl htleekeel aqyqkwdkmr raleytiynq elnetrakld  
 241 elsakretsg eksrqlrdaq qdardkmedi erqvrelktk isamkeeqq lsaerqeqik  
 301 qrtklelkak dlqdelagns eqrkrllker qkllkieek qkelaetepk fnsvkekeer  
 361 giarlaqatq ertdlyakqg rgsqftskee rdkwikkell sldqaindkk rquiaihkdl  
 421 edteankekn leqynkldqd lnevkarvee ldrkyevkn kkdelsqern ylwreenaeq  
 481 qalaakredl ekkqllraa tgkailngid sinkvldhfr rkginqhvqn gyhgivmnnf  
 541 ecepafytcv evtagnrlfy hivdsdevst kilmefnkmn lpgvtfllpl nkldvrdtay  
 601 petndaipmi sklrynprfd kafkhvfgkt licrsmevst qlaraftmdc itlegdqvsh  
 661 rgaltggyyd trksrlelqk dvrkaeeelg eleaklnenl rrnierenne idqlmnmqmq  
 721 ietqqrkfkfka srsdsilsemk mlkekrqqse ktfmpkqrs lqsleas lham estreslkae  
 781 lgtdlls qls ledqkrvdal ndeirqlqge nrqllnerik legiitrvet ylnenlrkrl  
 841 dqveqelnel reteggtvlt attseleain krvkdtmars edldnsidkt eagikelqks  
 901 merwknmeke hmdainhdtk elekmtnrqg mllkkkeecm kkirelgs lrp qeafekyqtl  
 961 slkqlfrkle qcntelkkys hvnkkaldqf vnfseqkekl ikrqeeldrg yksimelmnv  
 1021 lelrkyeaiq ltfkqvsknf sevfgklvpr gkatlvmkkg dvegsqsqde gegsgeserg  
 1081 sgsqssvpsv dqftgvgirv sftgkqgemr emqqlsggk slvalalifa iqkcdpapfy  
 1141 lfdeidqald aqhrkavsdm imelavhaqf itttfrpell esadkfygvk frnkvhshidv  
 1201 itaemakdfv eddtthg

c)

1 gaggggcccgt tctgctctc tcctgacct gccgcccgc tgttgcggt ctgaggtgaa  
 61 gctttcctcc tgcggagggg cgcggagcca tgtacatcaa gcaggtgatt atccagggct  
 121 tccgaagtta ccgagatcaa acaattgtag atcccttcag tcaaaacat aatgattattg  
 181 tggcagaaa tggatctgga aaaagcaact tttttatgc aatccagttt gttctcagtg  
 241 atgaatttag tcatcttctg ccagagcagc gattggcttt gttgacagag ggtacaggtc  
 301 ctctgtttat ttctgctttt gtggaaatca tttttgacaa ttcagacaac cggttacca  
 361 ttgataaaga ggaagtttcg cttcgaagag ttattggtgc caaaaaagat cagtatttcc  
 421 tagataaaga gatggtcacg aaaaatgatg tgatgaatct cctgaaagt gctgggtttt  
 481 cgagaagtaa tccttattac attgttaaac aaggaaagat caaccaaatg gcaacagcac  
 541 cggattctca gagattaaag ctggtgagag aagtagctgg cactcgagtg tatgacgagc  
 601 gcaaagagga aagcatctcc ctgatgaaag aaacagaggg caaacgggaa aagatcaatg  
 661 agttgttaa atacattgaa gagcgattac atactctaga ggaggagaag gaggaactgg  
 721 ccagatca gaagtgggat aaaatgaggc gtgccctgga gtacaccatc tacaaccagg  
 781 agctcaacga gactcgcgcc aagcttgatg agctttctgc taagcgagaa acaagcggag  
 841 agaaatccag acaattaaga gatgcccagc aggatgcaag agataaaatg gaggatattg  
 901 agcgccaagt tagagaactg aaaacaaaaa tttcagccat gaaagaaga aaagaacagc  
 961 tcaagtgcgga gagacaagag cagattaagc aaaggaccaa gctggagctt aaagccaagg  
 1021 acttacagga tgagctggca gggaacagtg agcagcgaa acgtttatta aaagaaagac  
 1081 agaagctgct tgaaaaaata gaagaaaagc agaaagaact ggcagaaaca gaaccgaaat  
 1141 tcaacagcgt aaaggaaaaa gaagagcgag gaattgctag attggctcaa gctacacagg  
 1201 aaagaactga tctttatgca aagcaggtc gaggaagcca gtttacatca aaagaagaaa  
 1261 gagataagt gattaagaag gaactgaagt ctttagatca ggctattaat gataagaaaa  
 1321 gacagattgc tgctatacac aaggatttgg aggataccga ggccaataaa gagaaaaatc  
 1381 tggagcaata taataaactg gatcaggatc tcaatgaagt caaagctcga gttgaagaac

1441 tggacagaaa atattatgaa gtgaaaaata agaaagatga actacaaagt gaagaqaatt  
 1501 acttgtggag agaggagaat gcagaacagc aagcacttgc cgctaagaga gaagaccttg  
 1561 agaagaagca gcagcttctt agagcggcaa caggaaaggc cattttaaat ggaatcgaca  
 1621 gcattaacaa agtgtagac catttccggc ggaagggat aaaccagcat gtgcaaatg  
 1681 gctaccatgg catcgtgat aataactttg agtgcgaacc agctttctat acttgtgtgg  
 1741 aagtcactgc cggtaacagg ttattctatc acattgtcga ttcagatgaa gtcagcacga  
 1801 agatattaat ggagttcaat aaaatgaatc ttcctggaga ggtgactttc ctgcctctta  
 1861 acaagttaga tgtgaggac actgcctatc ctgaaactaa cgatgctatt cctatgatca  
 1921 gtaagctgag gtacaatccc agattcgaca aagctttcaa acatgtggtt ggaaagacac  
 1981 tcactctgctg gagcatggag gtttccactc agctagctcg tgccttctact atggactgca  
 2041 ttactctgga agtgatcaa gtcagccatc gagtgctct gactggaggc tattacgaca  
 2101 caagaaagtc tcgccttgag ttacagaagg atgttaggaa agcagaggag gagctgggtg  
 2161 agctcgaagc taagctcaat gaaaacctgc gcagaaacat tgaaaggatt aataatgaaa  
 2221 ttgatcaatt gatgaaccaa atgcagcaga tagagacca acagagaaaa tttaaagcat  
 2281 ccagagatag caccttatca gagatgaaga tgctaaaaga gaagagacag cagtcagaaa  
 2341 agaccttcat gccaaagcaa cgcagtttgc agagtctgga ggccagtctg cagcctatgg  
 2401 agtcgaccag agagtcgctg aaggcagagc tagggacaga tttgccctct cagctcagcc  
 2461 tggaaagacca gaaaagagtc gacgcactga atgacgagat cggcgagctt cagcagaaaa  
 2521 acagacagct gctgatgaa agaattaaac tagaaggcat tattactcga gtagagactt  
 2581 acctcaatga gaatctgagg aaacgtctgg accaagtaga gcaggaactt aatgaactga  
 2641 gagagacaga aggtggcact gttcttactg ccaccagctc acaacttgaa gctattaata  
 2701 aaagagtgaa agatactatg gcaagatcag aagatttggg taattccatt gacaaaacag  
 2761 aagctggaat taaagagctc cagaaaagca tggagcgtg gaagaacatg gagaaggagc  
 2821 acatggatgc cataaatcac gacactaaag agctggagaa gatgaccaac cgacagggca  
 2881 tgctgttgaa gaagaaagag gtagtcatga agaagatccg agagctgggg tcccttcccc  
 2941 aggaagcatt tgaaaagtac cagacactga gcctgaagca gttgtttcgg aaacttgagc  
 3001 agtgcaacac agagttgaag aagtacagcc atgtcaacaa gaaggctctg gaccagttt  
 3061 tgaattttctc tgagcagaag gagaaactga taaagcgaca ggaagaattg gacaggggct  
 3121 acaagtcaat catggagttag atgaatgtac tcgaacttag aaaatatgaa gctatccagt  
 3181 taaccttcaa acaggtatct aagaacttta gtgaagttt ccagaagttg gtacctgggg  
 3241 caaagcgac cttggtgatg aagaaaggag acgtggaggg cagccagctc caggacgaag  
 3301 gagaggggag cggcgagagc gagaggggct ctgggtcaca aagcagcgtt ccatcagttg  
 3361 accagttcac aggagtcggg atcagggat catttacagg aaagcaaggc gagatgagag  
 3421 aatgcagca gctttcagga gggcagaagt ctctggtagc ccttgctctc atttttgcca  
 3481 ttcagaagtg tgaccctgct cttttctacc tgtttgatga gatcgacca gctttggatg  
 3541 ctgagcacag aaaagctgtg tcagatatga ttatggaact agctgtacac gccagttta  
 3601 tcaactaccac ttttaggctt gaactgcttg agtctgctga taaatcctcc gggaagtcag  
 3661 aataaggtag tcacatcgac gtgatcacag caagagatgg ccaaagactt tgtagaagac  
 3721 gataccacgc atggttaact gaaagataac gcctgcccgc ttggaagatg tgtatagtaa  
 3781 tgtggtccgt acctgggaac gtaaatttta aaaataataa ttggtatta ctgagttttt  
 3841 ggattttagaa tacacagtc tttatactt gtctttgtat ttataagct cccctgtaat  
 3901 gttacatttc tacgtatagt cgaggaattt tatttcctac acgacaaaaa gtaagtgtcc  
 3961 tcctattttta aatcttttga gattctaaat attcccaatt attttatagc ttctatataa  
 4021 taattggttt gtgcataact tagtgtaaat gtggcctttt gtctttgtaa ttgtagaaa  
 4081 cattcggtgg gtattttgca taag

d)

1 myikqviiqg frsyrdqtiv dpfsskhvni vgrngsgksn ffyaiqfvls defshlrpeq  
 61 rlallhegtg prvisafvei ifdnsdnrlp idkeevslrr vigakkdqyf ldckmvtknd  
 121 vnmlllesagf srsnpyyivk qgkinqmata pdsqrklrr evagtrvyde rkeesismk  
 181 etegkrekin ellkyieerl htleekeel aqyqkwdkmr raleytiynq elnetrakld  
 241 elsakretsg eksrqlrdaq qdardkmedi erqvrelktk isamkeekeq lsaerqeik  
 301 qrtklelkak dlqdelagns eqrkrllker qklliekiek qkelaetepk fnsvkekeer  
 361 giarlaqatq ertdlyakqg rgsqftskee rdkwikkellk sldqaindkk rqiiaihkdl  
 421 edteankekn leqynkldqd lnevkarvee ldrkyevkn kkdelsqern ylwreenaeq  
 481 qalaakredl ekkqllraa tgkailngid sinkvldhfr rkginghvqn gyhgivmnnf  
 541 ecepafytcv evtagnrlfy hivdsdevst kilmevfnkmn lpgevtflpl nkldvrdtay  
 601 petndaipmi sklrynprfd kafkhvfgkt licrsmevst qlaraftmdc itlegdqvsh  
 661 rgaltggyyd trksrlelqk dvrkaeelg eleaklnenl rrrnierinne idqlmnmqq  
 721 ietqqrkfkfka srdstlseml mlkekrqqse ktfmpkqrsf qsleaslham estreslkae  
 781 lgtldpsqls ledqkrvdal ndeirqlqqk nrqllnerik legiitrvet ylnenlrkrl

841 dqveqelnel reteggtvlt attsqleain krvkdtmars edldnsidkt eagikelqks  
 901 merwknmeke hmdainhdtk elekmtnrqg mllkkkeecm kkiirelgslp geafekyqtl  
 961 slkqlfrkle qcntelkkys hvnkkaldqf vnfseqkekl ikrqeeldrg yksimelmnv  
 1021 lelrkyeaiq ltfkqvsknf sevfkqlvpg akatlvmkkg dvegsqsqde gegsgeserg  
 1081 sgsqssvpsv dqftgvgirv sftgkqgemr emqqlsggqk slvalalifa iqkcdpapfy  
 1141 lfdeidqald aqhrkavsdm imelavhaqf itttfrpell esadkssgks e

e)

1 atgcagaaca acaagcactt gctgctaaaa gagaagacct tgagaagaag cagcaacttc  
 61 ttagagcggc aacaggaaag gccattttaa atggaataga tagcattaac aaagtgctag  
 121 aacattttcg gcgaaaaggg tataaaccag catgttcaaa atggctacca tggcatcgta  
 181 atgaataact ttgagtgtga accagctttc tatacttgtg tggagtcac tgctggtaac  
 241 aggttatttt atcacattgt tgattcagat gaagtcagca cgaaaatfff aatggagttc  
 301 aataaaatga atcttcctgg agaggtgact ttctgcctc ttaacaagtt agatgtgaga  
 361 gatactgcct atcctgaaac taacgatgct attcctatga tcagtaagct gaggtacaat  
 421 cccagatttg acaaagcttt caaacatgta tttggaaaga cactcatctg tcggagcatg  
 481 gaagtttcaa ctcagctggc ccgggccttc actatggact gtattacttt ggaaggtgat  
 541 caagtcagcc atcgaggtgc tctgactgga gggtattacg acacaagaaa gtctcgactt  
 601 gagttacaga aagacgttag gaaggcagag gaggagctgg gtgagctgga ggctaagctc  
 661 aatgaaaacc tacgcaggaa cattgaaagg attaataatg aaattgacca gttgatgaac  
 721 caaatgcagc agatagagac ccaacaaaga aaatttaaag catccagaga tagcatatta  
 781 tcagagatga agatgctaaa agagaagaga cagcaatcag aaaagacctt catgccaaag  
 841 caacgtagct taaaaagctt ggaggcaagt ctgcatgcta tggagtccac cagagagtca  
 901 ctgaaagcgg agctagggac ggatttgctt tctcaactca gtctggaaga tcagaaaaga  
 961 gtcgacgctc tgaatgatga aatccgtcag ctgagcagag aaaacagaca gctgctaaat  
 1021 gaaagaatta aactagaagg cattattact cgagtagaga cttacctgaa tgagaatctg  
 1081 aggaaacgct tggaccaagt agaacaggaa cttaatgaac tgagagagac agaaggtggg  
 1141 actgtttctta ctgccacaac atcagaactt gaagctatta ataaaagagt aaaagatact  
 1201 atggcaagat cagaagattt ggacaattcc attgacaaaa cagaagctgg aattaaagag  
 1261 ctccagaaaa gtatggagcg ctggaaaaat atggagaaaag aacacatgga tgccataaat  
 1321 catgatacta aagagctgga gaagatgacc aaccggcaag gcatgctggt gaagaagaag  
 1381 gaggagtgtg tgaagaagat ccgggagctg gggtcctcc cccaggaagc gtttgagaag  
 1441 taccagacac tgagcctgaa gcagttgttt cgaaaactgg agcaatgcaa cacagagtta  
 1501 aagaagtaca gccacgtgaa caaaaaggct ctagatcagt ttgtgaattt ctctgagcag  
 1561 aaggaaaggc tgataaagcg gcaagaggaa ttggatagag gctacaaatc aatcatggaa  
 1621 ttgatgaaat gtacttgaac ttagaaaata tgaagctatt cagttaactt tcaaacaggt  
 1681 atctaagaac ttcagtgaag ttttccagaa gttggtacct ggtggcaaaag cgactttggg  
 1741 gatgaagaaa ggagatgtgg agggcagcca gtctcaggac gaaggagaag ggagtggcga  
 1801 gagtgagcgg ggctctgggt cacagagcag tgttccatca gttgaccagt tcacaggagt  
 1861 tgggatcagg gtgtcattta caggaagca aggggagatg agagaaatgc agcagctctc  
 1921 aggaggacag aaatctctgg tagcccttgc tctcatcttt gccattcaga aatgcgaccc  
 1981 tgctcctttt tacctgtttg atgagaatcg accaagcttt ggatgctcag cacagaaaag  
 2041 ccgtgtcaga tatgattatg gagctagccg tgcatgcccc gtttattacc actactctca  
 2101 ggctgaact gcttgagtca gctgacaaat tctatggtgt aaagttcaga aataagggtta  
 2161 gtcacattga tgtgatcaca gcagagatgg ccaaagattt tgtagaagac gataccacgc  
 2221 atggttaact gaaggataat gcttgctgtc ttggaagatg tgtataataa tgtggtccat  
 2281 acccagaact gtaaatttta aaactaaata tttggttatt attgagtttt tagatttaga  
 2341 gtacacagtc cccttatact tgtctttgta ttttataaag tcccctgtaa tgttacattt  
 2401 ctacatatag ctgaggaatt ttatttctta tgcggctttt tgtaaagtgt cctcctattt  
 2461 taaatctttg agatattcta aatattcttc ccaattattt tatagcttct attaataat  
 2521 tggtttgtga ctaacttagt gtaaagtgg cctttggtct ttgcaatggt tagaaacatt  
 2581 aaatacatat tttgcaaaaa aaaaaaaaaa aa

f)

1 mnnfecepaf ytcvevtagn rlfyhivdsd evstkilmef nkmlpgevt flplnkldvr  
61 dtaypetnda ipmisklryn prfdkafkhv fgktlicrsm evstqlaraf tmdcitlegd  
121 qvshrgaltg gyydtrksrl elqkdvrkae eelgeleakl nenlrrnier inneidqlmn  
181 qmqqietqqr kfkasrdsil semkmlkekr qqsektfmpk qrslqsleas lhamestres  
241 lkaelgtdll sqslsedqkr vdalndeirq lqgenrqln eriklegiit rvetylnenl  
301 rkrlldqveqe lnelretegg tvltattsel eainkrvkdtd marsedldns idkteagike  
361 lqksmerwkn mekehmdain hdtkelekmt nrqgmllkkk eecmkkirel gslpgeafek  
421 yqtlslkqlf rkleqcntel kkyshvnkka ldqfvnfseq kerlikrquee ldrgyksime  
481 lmkct

Fig. 33

a)

```

1  catgcccagag gtcgaggata cttgttcctt ggctttctcca gcctcggtct gccgaaccca
61  gcacctccat cttcgctgca gcgtcgactt cgctcgccgg gcaactgaccg ggaccgcccg
121 gctcacggtc cagtcacagg aggataatct gcgcacgctg actttggata caaaagacct
181 tacgatagaa aaagtgggta tcaacggaca agaagtcaaa tacactcttg gagaaagcca
241 gggttacaaa ggatcgccga tggaaatctc ccttcccatc gctctgagca aaaatcaaga
301 ggtcgttata gagatttctt tcgagacgtc tcccaagtcc tcggcccttc agtggctcac
361 tcccagagcag acttcaggaa agcagcatcc atacctcttc agtcagtggg aggccatcca
421 ctgcagggca atcctccctt gccaaagacac ttctgtgaag ttaacctaca ccgagaggt
481 atctgtcccc aaagaactgg tggctctcat gagtgccatc cgtgatggag aagcccctga
541 cccagaagac cccagcagga agatatacag atttaaccag agggttccca taccgtgcta
601 cctgattgct ttagtcggtg gcgctttaga aagcaggcaa attggcccaa gaactctggt
661 gtggctctgag aaagagcagg tggagaagt c tgcttatgaa ttctctgaga ctgaatccat
721 gcttaaaatt gcagaagatc tggggggacc ctatgtttg ggacagtacg acctgttggg
781 cctgccccca tccttcccgt acggaggcat ggagaatcct tgtctcacat tcgtaacgcc
841 tactctattg gcaggtgaca agtcaactctc taatgttatt gcacacgaaa tatcgcatag
901 ctggacaggg aacctagtga ctaacaagac ttgggatcac ttctgggtaa acgaaggaca
961 taccgtctat ttagagcgcc acatttgtgg gcggttgttt ggggaaaaat tcagacattt
1021 ccacgcttta ggaggatggg gagagctaca gaacacgata aagacttctg gggagtccca
1081 tcccttcacc aagctcgtgg tcgatctgaa ggacgtagac cccgatgtgg cctactcctc
1141 cattccctac gagaagggct tcgcttctgct cttctacctg gaacaacttc ttgggggacc
1201 ggagggtgtt ctaggattct taaaggctta tgtggagaag ttttctacc agagcgtaac
1261 cactgatgac tggaaagagt tcctgtatgc tcactttaa gataaggtgg atcttctcaa
1321 tcaagttgat tggaaatgcct ggctctatgc tcctggcctg cctcctgtca aaccaatta
1381 cgatgtgact ctcacgaatg cctgcatcgc cttaagtcaa agatgggtca ctgccaaga
1441 ggaagattta aattcattca gcacgaaga cctgaaggac ctctcgtccc atcagctgaa
1501 tgagttcctg gcacaggtgc ttcagagggc acctcttccc ttggggcaca taaagcgaat
1561 gcaagaggtg tacaacttca atgccattaa caattctgaa atacgattca gatggttacg
1621 gctctgcatt caatcgaagt gggaaagaagc aattccttg gccctaaaga tggcaactga
1681 acaaggaagg atgaaattta cacgacctct attcaaggac ctcgctgcct tcgacaaatc
1741 ccacgatcaa gctgtccgca cctaccagga acataaagcc tgtatgcatc ccgtgaccgc
1801 catgctgggtg gggaaagatc tgaaagtgga ttaaggaact gagtggtgct gatttcagaa
1861 aattcctttt ttaagaaaa aaaatcgaac ctattaagaa atacaaaatt ttagctctcg
1921 ttgta

```

b)

```

1  mpevedtcsi aspavcrtq hlhlrcsvdf arraltgtaa ltvqsqednl rltldtkdl
61  tiekvvingq evkylgesq gykgspmeis lpialsknqe vvieisfets pkssalqwt
121 peqtsqkqhp ylfsqweaih craillpcqdt svklytaev svpkelvalm sairdgeapd
181 pedpsrkiyr fnqrvipicy lialvvgale srqigprtlv wsekeqveks ayefsetesm
241 lkiaedlggp yvwgqydlv lppsfp ygmm enpcltftvp tllagdksls nviaheishs
301 wtgnlvtnkt wdhwfwnegh tvylerhicg rlfgekfrhf halggwgelq ntiktfgesh
361 pftklvvdnk dvdpdvayss ipyekgfall fyleqllggp evflgflkay vekfsyqsvt
421 tddwksflya hfkdkvdlln qvdwnawlya pglppvknpy dvtltnacia lsqrwvtake
481 edlnsfsied lkdlsshqln eflaqvlqra plplghikrm qevynfnain nseirfrwlr
541 lciqskweea iplalkmate qgrmkftrpl fkdlaafdkd hdqavrtqye hkacmhpvta
601 mlvgkdlkvd

```

Fig. 34

a)

```

1 gcgatggaac cagcggagca gccgagcgag ttagtgtcag ccgagggccg aaaccggaag
61 gcggtgctgt gccagcgttg cggctcccgg gtgctgcagc cagggaccgc tctcttctct
121 cgccgacagc ttttccttcc ctccatgaga aagaagccag ctctgtctga cggcagcaat
181 cctgacggcg atctcctcca ggaacactgg ctgggtgagg acatgttcat ttttgagaat
241 gtgggcttca ccaaggacgt gggcaacatc aagtttctgg tctgcbcaga ctgtgaaatt
301 ggaccaattg gctggcattg cctagatgac aagaacagtt tctatgtggc cttggaacga
361 gtttcccatg agtaactgag gggaggggta ctcagctcca tctccaaga taaacctact
421 cccacaaga actggccttt aatgtgggat aactgttccg ctgccttctt gtctgtgcca
481 atataaatac tgagtaccag catgtccatt tgaacatgca gagggttaat cctgcttccct
541 aaagcctcaa gtacatgcct cctgcttagt tcactttgta tcacatttcc taagctccct
601 tttccccagc ttttgggaca ctgtgcttac ctccaaaaat ctcatctctt ccctggcatt
661 ctccctaggc tctgttttgc ccaggggctc ccgctttttc ttgctctaga agagcagtat
721 tcaacctttt agctatgat acacataaca aaagatgctt atgtactaat agttgaaatc
781 tgcctttttc tcattcaaga aggcatacaa atatctgaga gtgactttgt tgtatggcta
841 cccttgatgat ctacagtaat ttattctttc taaaagtaaa gcattttcaa aactcagtat
901 ttaaaccact aaccagaaac attactttgg atgcatctct aataccatgt ttgagcacct
961 ctgctctagg ttgagaatga cattttattg tgaagatggg tgtggctcct cttcccttga
1021 aatctttagt tttcttttta tattagctcc tcaactgctac agcctagaag gtgagaagca
1081 gattttaacc ccatctggca gccattcaag gaaaaccag ccctggctgt ttactcaggc
1141 tctcttagaa tgagagtgga ggggtgtagga tatgaggggt aggcctttgc cacattatac
1201 aaaagtttat aatttgccac atctggacaa gtaactttct tcttttgttc ataggcaaga
1261 cttctttaat ggatagtatc atttactgaa cctactgggc atggctcctca tggagttttg
1321 gttcaactgg aatctctgtg ccaaccagag atacaaactt ccatccagat gcatggatac
1381 aaatttccat agctccgggg ctgctctaac agtttgatat cagcagacgt gtttaagcct
1441 tcaacttgat ttccaattat tccatcattt ctattctgaa atgactcact gtcgtagaag
1501 gaagtttatt atataacca ggtttcaggt atcctcctgt caccacctct actattcagg
1561 aggcctaaaa ttgaaataag tactaaacag aaaccttacc atctgaagtc ccttccattg
1621 ttttctagtt gcttctcat tcttttacc ccaaactttc taagggtccc ccgactgcag
1681 tgcaaggtgg ccttgggcac agttttgcaa ccaacctact ccctggaaa gatggcttcc
1741 ttctccaatt agcctgaatg agctttagta agcaattgag agaactgtgt ttttccgaca
1801 aacggtcaca tgtccatcgt tatggcatgt gcagaaaaac agagttatcc acacaagtca
1861 ggagcaaaac ccaagtagat gcctctaggg gcacatggcc cctcacatca caagcagaa
1921 cctaagctaa gcatttttta aattgagttt gagactagcc tgggcaacat agtgagacc
1981 catctctatt taaaaaatga acaaaattac ctgggcatag tgggtatatac ctgtagctcc
2041 tgctacttgg gaggtcagg tgggaggatc acttgagccc caaagatggt ggctgcagta
2101 agccaagatc acaccactgg cactccagcc tgggcaacag agtgagacc tgtctcaaac
2161 aaacaacaac agtaacaaca aaaaaatata tagcgacttg aataggaaac catagtattt
2221 cattgtttta atttgcattt attttatttc tagtgaaact tttatatacg tatcggtcat
2281 ttctatttcc tttttgaga actgccaat gttgccctag tagccaaaaa tatcaggttg
2341 ctattctgcc ttttcagttt gatctgaaag aaataaaggc atttaagcaa tg

```

b)

```

1 mepaeqpsel vsaegrnrka vlcqrcgsrv lqpgtalfr rqlflpsmrk kpalsdgsnp
61 dgdlqlqehwl vedmfifenv gftkdvgnik flvcadceig pigwhclddk nsfyvalerv
121 she

```

c)

```

1 ggtagccact ttggacttat cttcaagaat gtgacatttg tggtaatatt ctttgcttcc
61 ccatggcctc accgtgccac aacagtgtta cgtgtttgac actcactgct tgtgcacca
121 tcaacttctga tgtatggcag ttttgggtca ataagatatt agtattactt tgactttgac
181 ttgtgagtct aggttaaaat cattcggagg attttttatt ctccgaggtc accccaaccg
241 aaatttttta gttcatatth attttgtttt agccatttag gttgttttta tataattgaa
301 ctagtaaat aaagctccat agggcttctc cgtcttattg ggagattcca gcctcttcc
361 tggaaaggtca atttcactga ttgaaagtaa gagacagttg aaccctcgtt tagccattca
421 ttctagtccc taattaagga acaagtgatt atgctacctt tgcacgggtca ggataccgcg

```

```

481 gccgtttaac tttagtcact gggcaggcaa tgctctaata cttgttatgc tagaggtatg
541 tttttggtaa acaggcggg ttcattggtt cccagttcct tttacttttt aatctttcct
601 taaagcacgc ctgtgttggg ctaacgagtt agggataggt aattctattg ttgggttagt
661 acctatgatt cgataattga caatggttat cggggtgtc atacacttgt gctaggagag
721 gcaatggaac cctgcgagct gcagaacgag ctagtgtcag ccgaaggccg gaaccggaag
781 gcggtgctgt gccagcgttg tggctctcgg gtgctgcagc caggactgct tcttttctct
841 cgccggcagc ttttctccc ctccatgagg aagaagccgg atctggtgga cggcagcaat
901 cctgatggtg atgtcctcga ggaacactgg ctgggtaatg acatgttcat ctttgagaac
961 gtgggcttta ccaaggacgt gggcaacgct aagtttctag tctgtgcaga ctgtgagatt
1021 ggaccattg gctggcattg cctagatgac aagaacagct tctatgtggc cttggagcga
1081 gtttcccacg agtaactgag gggtttggga cttggctcca ccctagctat aaagctctgc
1141 ccacaagaac cgacactgat gtgtcagcag tgctggcaga cttcttggta ctaataaag
1201 caccggtggt tgcccttgaa cttgcagagg gccggtcctg tttcctcagg cctcagagca
1261 tgtctcctac ttagtcctct ctgtcacatg tgtcctagag ccctttcccc tgacttggaa
1321 catggaagaa cacgcgagtg ctctaccagt gtagtctggt tccggcactc tgcctccgca
1381 cctcgatgcc aagctctctt cttctcagca agaacaacat tcatcttag ccatcacgac
1441 gggaaactaag atgctaatat ttgaaactcc acctttctc attctagaag ccaagtgtga
1501 taggggtcac atctgtaatc ctaggcttg agtgggtaga ggcaggaaga tcaggagttc
1561 aagggcagcc ttagctacat agactgggccc aagtgagatg ttgtctcaaa aaacataaag
1621 catacaagta tttgagagta atctcattgt atgtgacctt cttatctaca gtaatttatt
1681 ctttttaaaa gtaaaacatt tacagatgtc agtattttaa cctcacttta gatacatttt
1741 tagtactgtg tttgagagcc ttttttccgg gtcaatagtg gcattttata atgaggacga
1801 acacactccc tcttccctca gatcttgatc aggtttctct ttttagtcat tccttgcccc
1861 tgatgtcaac cctaaggaaa actcagccct agctgtgtgc cagactctct tgtaaactg
1921 ttccacggac atttctattg ttatggacaa ggtgttacct tttcttatta ttagccaact
1981 taaatcttca atatgatttc cagttactct gtcatttctc ttctggagtg actcagtagc
2041 ttaaaaggac tctgtgtaaa caggttcaaa tactgtgtca tcatccctc ctctgagggc
2101 ctaaattgag ataagtagag acttcattat tcctcatgcc agagcttagg aagtgggggc
2161 agatcaagag ttcaaggcca gcctcagtta ctataaatc aaattcaagg ccagcctgta
2221 ctatggagat cttgtttcaa atgaacaaaa cacaaaataa acaagtagga cctgcaaaaag
2281 tgacacgtag ttaaaaatgt ttgctgctct ttcaggcgac ctgagttcag gaccttgcac
2341 cctcatggga ggtttattcc agttcaagga gatctgcgcc ttctggtccc tgcagatgcc
2401 ttcattgtgt tggcaccat acaacaagt gaggcacctc gcgtacacac acacacacgc
2461 acgcacgcac gtgaataaaa attttacaaa aaaaaaaaaa

```

d)

```

1 mepcelqnel vsaegrnrka vlcqrcgsrv lqpgtalfsr rqlflpsmrk kpdlvdgsnp
61 dgdvleehwl vndmfifenv gftkdvgnvk flvcadceig pigwhclddk nsfyvalerv
121 she

```

e)

```

1 ggctgatggt gtggcggcac ggcgatggaa ccctgcgagc tgcagaacga gctcgtgtca
61 gccgagggcc ggaaccggaa gccggtgctg tgccagcgtt gtggctctcg ggtgctgcag
121 ccagggactg ctcttttctc tcgcccggcag ctcttctctc cctccatgag aaagaagcca
181 gatctggccg acggcagcaa tcctgatggt gatctcctcc aggaacactg gctggttaat
241 gacatgttca cctttgagaa tgtgggcttc accaaggacg tgggcaacat caagtttctg
301 gtctgtgcag actgtgagat tggaccatt ggctggcatt gcctagatga caagaacagc
361 ttctatgtgg ccttggaacg agtttcccat gagtaactgt ggggctaggg acgtggctcc
421 accctagcta taaaactctc ccacacaagaa ccgacactgg acctggtgtg tcagctgtgc
481 tggcagactt gttggtacta atataaatga cgagcactgg tgtttgcctt tgaacctgca
541 gagggccagt cctgcttccg tcaggcctca gagcatgcct cccacttagt cgtctctgtc
601 gcaacctgtc ctaaagccct ttcccctggt ttggaacatg gaagaacatg caagtctctc
661 accaggtgag cctggctcct ggcaactcgc ctccatgcct tgaccaggg ctgccttctt
721 cctctcaaca agagcagcat tcatcttttt agccatgatg aaaggaaata agatgtttac
781 tcgctaactg ttgaaactcc accttttctc attctagaag ccaaagttaa taagggtcac
841 atctgtaatc ctagtttttg ggaggtagag gcaggaggat caggagttca aggccaacct
901 cagctacata gcctgggcca ggtgagacac tgtctcataa aacataaagc atacaagtat
961 ttgagagttc attcattgta tgtgacctac ttgtccacag taattttatt tttttaaaag
1021 taaaacattt acaaatgtca gtattttaaac ctattcagaa acacattact ttagacacat

```

```

1081 tttcaattct cttcttgaga gcccttcttc tgggttgata gtggcatttt atagtgaaga
1141 tgaactcgac ctttcttcct cagatcttgg tcagctttct ctttttatta gtccttagct
1201 acttcagtct ctgcaccagg ctctcttggga atcagagtag agagtatacg gtatacaaga
1261 ggtcggcctc agccagataa cacatgggtt actaggaaag acttttttag tggcactgcc
1321 accattcatt aaatataggt tgcaagggcc ttgggattgt ggttcacttg gaccttgtct
1381 ataccgacca agaatgcaaa ccttgtccat ggagatttct attgttacgg gcttgggtgc
1441 accttttctt attagccaac ttaagtcttc aacgtgattt ccagttgctc tgcatttct
1501 catctggagt gacctggtag cttaaaagga ctctgtataa ccaggttcaa atacattgcc
1561 atcatccctt cttctggggg gcctacactg agataagtag acctcattat tcctcataat
1621 gtcagtgctt agcaagtggg agcagatcaa gagtgcaggg ttggcctcgg ttacatatcg
1681 aattcaaagc cagcctgtac cacatgagat cctgtttcaa atgaacaaac acatgaaaaa
1741 atcaagtagg aactggagaa acgtctcaca gttaagaatg tttgctgctc tctcagagga
1801 cccgaattca gtaccagct cccagcagga ggctcccagc tgctgtaac tccagttcat
1861 gcccttctg gtccctgcag ttgctgccc atgaatggcg cacatacaga caagcaggtg
1921 cacacataca aataagtaaa taaaaatttt acggattaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa
1981 aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaa

```

f)

```

1 mepcelqnel vsaegrnrka vlcqrcgsrv lqpgtalfsr rqlflpsmrk kpdladgsnp
61 dgdllqehwl vndmftfenv gftkdvgnik flvcadceig pigwhclddk nsfyvalerv
121 she

```

Fig. 35

a)

```

1 atgacagaga actccgacaa agttcccatt gccctgggtgg gacctgatga cgtggaattc
61 tgcagccccc cggcgtacgc tacgctgacg gtgaagccct ccagccccgc gcggctgctc
121 aaggtgggag ccgtggtcct catttcggga gctgtgctgc tgctctttgg ggccatcggg
181 gccttctact tctggaagg gagcgacagt cacatttaca atgtccatta caccatgagt
241 atcaatggga aactacaaga tgggtcaatg gaaatagacg ctgggaacaa cttggagacc
301 tttaaaatgg gaagtggagc tgaagaagca attgcagtta atgatttcca gaatggcatc
361 acaggaattc gttttgctgg aggagagaag tgctacatta aagcgcaagt gaaggctcgt
421 attcctgagg tgggcgccgt gaccaaacag agcatctcct ccaaactgga aggcaagatc
481 atgccagtca aatatgaaga aaattctctt atctgggtgg ctgtagatca gcctgtgaag
541 gacaacagct tcttgagttc taaggtgtta gaactctgcg gtgaccttcc tattttctgg
601 cttaaaccac cctatccaaa agaaatccag agggaaagaa gagaagtggg aagaaaaatt
661 gttccaacta ccacaaaaag accacacagt ggaccacgga gcaaccagg cgctggaaga
721 ctgaataatg aaaccagacc cagtgttcaa gaggactcac aagccttcaa tcttgataat
781 ccttatcatc agcaggaagg gaaagcatg acattcgacc ctgactgga tcacgaagga
841 atctgttgta tagaatgtag gcggagctac acccactgcc agaagatctg tgaaccctg
901 gggggctatt acccatggcc ttataattat caaggctgcc gttcggcctg cagagtcac
961 atgcatgta gctgggtggg gcccgtatc ttgggcatgg tgtgaaatca cttcatatat
1021 cacgtgctgt aaaataagaa ctagctgaag agacaaccaa agaagcatta aggcaggttg
1081 atgctgatgg gaccataaaa tatttttaca cgcagcctga gcggttattc ttgacactct
1141 taacagaatt tttttaatcg tttccagaa ctttagtata tgcaaatgca ctgaaagggg
1201 agttcaagtc taaaatgcc taaccccgtt atttgttatt ttttatttgc attgatttgc
1261 cataagtctt cccttgcttg catcttccaa agctatttgc aaataaacac gaaaatttac
1321 agtttgcc

```

b)

```

1 mtensdkvpi alvgpddvef csppayatlt vkpssparll kvgavvlis avlllfgaig
61 afyfwkgsds hiynvhytms ingklqdqsm eidagnnlet fkmgsageea iavndfqngi
121 tgirfaggek cyikaqvkar ipavgavtkq sissklegki mpvkyeensl iwvavdqpvk
181 dnsflsskvl elcgdlpifw lkptypkeiq rerrevvrki vptttkrphs gprsnpgagr
241 llnetrpsvq edsqafnpdn pyhqegesm tfdprldheg icciecrsry thcqkicepl
301 ggyypwpyny qgcrsacrvl mpcswvwari lgmv

```

c)

```

1 ctactgctgc tgctgctact gctgccgctg tgtgcagggg gcattcactg tagggacaac
61 gggacagttg ggacagttag gacagcaaga cgggacctt gagtatctt ttctccgtct
121 tcagtcatga cagagaactc ggacaaaagt cctatcacca tggtaggacc tgaagacgtt
181 gagttttgca gtccccggc atatgccact gtgaccgtga agccctcgg gagcctaca
241 cggctgctca aggtgggagc tgtggttctc atttctggcg cgggtgctgt gctcttcggg
301 gccattgggg ctttctact ctggaaggga aatgacaatc acatttacia cgtccattac
361 accatgagta tcaatgggag actacaagac gcgtccatgg agatagatgc tgccaacaac
421 ttggagacct ttaaaatggg aagcggagcg gaggaagcga ttgaagttaa tgatttcaa
481 aatggcatca ctgggatccg ttttctgga ggagagaagt gctacatcaa agcacaggtg
541 aaggctcgca tccctgaggt cagcactggg accaagcaga gcattctctga actggaaggc
601 aagatcatgc cagtcaaata tgaagagaat tctctgattt ggggtggcctg ggaccagcct
661 gtaaaggaca acagcttctt gatttctaaa atcctcgaat tctgtggcga cctgcctatt
721 ttctggctta agccatgta tccgaaagaa atcccaagag agagaagaga agtagtgaga
781 agcagtgtc cctctaccac aaggagacca cacagcgaac ctcgaggcaa cgcaggccct
841 ggaagactga gtaacagaac cagaccagc gttcaggatg acgaagaacc tttcaaccct
901 gacaatocct accaccagca ggaaggagag agcatgacct ttgaccctag actggatcac
961 gaaggaatot gctgtataga gtgcagacgg agctacacc actgccagaa gatctgcgaa
1021 ccgctgggag gttactacc gtggccttat aattaccaag ggtgtcgtc agcctgcaga
1081 gtggtcatgc cgtgcagctg gtgggttggc cgcattcttg gcattggtgta aatccatttc
1141 atctatcagc actgccaagc aagaattagc acgagagttg agaaccaaag aacctgcca
1201 agggaccgca aagtatttta tactcaacct gaataacgtt atcctaaacg ctgcagcaga
1261 accttggttg tgcaccgctg tgtgcaaagt tactgaaagg gtagttttaa gtctacagtt

```

1321 actatccott tactatthtgc tttaccaata aagtctactg caagtcttta aaagctactt  
 1381 ttgaaataaa catgaagtta tttacaaaaa aaaaaaaaaa a

d)

1 mtensdkvpi tmvgpedvef csppayatvt vkpsgsptrl lkgavvlis gavlllfgai  
 61 gafyfwkgnd nhiynvhytm singlarqdas meidaannle tfkmgsgaee aievndfqng  
 121 itgirfagge kcyikaqvka ripevstgk qsiselegki mpvkiyeensl iwvavdqpvk  
 181 dnsflsskil efcgdlpifw lkpmypkeip rerrevvrss apsttrrphs eprgnagppr  
 241 lsnrtrpsvq ddeepfnpdn pyhqegesm tfdprldheg icciecrsy thcqkicepl  
 301 ggyypwpyny qgcrsacrsv mpcswvvari lgmv

e)

1 cagaagggtc ggccagagca ggacgctgct gttgctgctg ctgctgctcc tgctgctgct  
 61 gttgtacagg ggggcattcg ttgtagggac aagaggacag ttggaacagt taggacagtg  
 121 ggatagggtc ttcgcgatc ttacttctcc atcttcagcc atgacagaga actcagacaa  
 181 agttcctatc accatggtag ggcctgagga cgttgagttt tgcaagcccc cggcgtacac  
 241 caccgtcacc gtgaagccct ccgggagccc aacacggctg ctcaaggtag gagctgtggt  
 301 cctcatttct ggcgcggtac tgctgctctt cggggccatc ggggccttct acttctggaa  
 361 ggggaatgac aatcacattt acaatggtca ttacagtatg agtatcaatg ggaaactaca  
 421 agatgggtca atggaaatag atgctgtgaa caacttggag acctttaaaa tgggaagcgg  
 481 agcaaaagaa gcaattgaag tcaacgattt taaaaatggc atcactggga tccgttttgc  
 541 tggaggagag aagtgtctaca tcaaagcaca ggtgaaggct cgcacccctg aggtgggac  
 601 agtgaccaag cagagcatct ctgaactgga aggcaagatc atgccagtta actacgaaga  
 661 gaactcgctg atttgggtgg ccgtggacca gcctgtgaag gacagcagct tcttgagctc  
 721 taaaatcctt gaactctgtg gcgacctgcc gattttctgg ctaagccca tgatccaaa  
 781 agaaatccag agagagagaa gagaagtcgt gagaaacagt gtcctctca ccacaagaag  
 841 accacacagc gaacctcgag gtaacgcagg ccctggaaga ctgagtaacg gaaccagacc  
 901 caatgttcag gacgacgcag aacctttcaa ccctgacaat ccttaccacc agcaggaagg  
 961 agaaagcatg acatttgacc ctgactgga ccatgaaggg atctgctgta tagaatgcag  
 1021 gcggagctac acccactgcc agaagatctg tgaaccactg ggaggctact atccatggcc  
 1081 ttacaattac caaggatgcc gctcggcctg cagagtcgtc atgccatgca gctggtgggt  
 1141 ggcccgcac tttggcatgg tgtaaatacca gttcatctat caggactgcc aagcaagaat  
 1201 cgatatgaga gttgagaacc aaagaagcat agagcatgct catgccaaga gaccacaaag  
 1261 tattttatat tcaacctgaa taatgttatc ctaaagcctg ttgtgacca ctgtgtgcaa  
 1321 atgtgctgaa aggtagttt aactctacaa ttattatcat tttacgactt gctttaccaa  
 1381 taaagcctac tgcaagtctt taaagctac ttttgaata aatatgaaa cttaaaaaa  
 1441 aaaaaaaaa

f)

1 mtensdkvpi tmvgpedvef csppayttvt vkpsgsptrl lkgavvlis gavlllfgai  
 61 gafyfwkgnd nhiynvhysm singklqds meidavnnle tfkmgsgake aievndfkng  
 121 itgirfagge kcyikaqvka ripevgvtvk qsiselegki mpvnyeensl iwvavdqpvk  
 181 dssflsskil elcgdlpifw lkpmypkeiq rerrevvrns apsttrrphs eprgnagppr  
 241 lsngtrpnvq ddaepfnpdn pyhqegesm tfdprldheg icciecrsy thcqkicepl  
 301 ggyypwpyny qgcrsacrsv mpcswvvari lgmv

Fig. 36

a)

```

1 tgaactgagc ggccccctgag ctgacagata cactgcgagc tggaaacggcg agcgagccga
61 cggggcgagtg agggggcgcac atgatcacct cggccgctgg aattatattct cttctggatg
121 aagatgaacc acagcttaag gaattttgcac tacacaaatt gaatgcagtt gttaatgact
181 tctgggcaga aatttccgag tccgtagaca aaatagaggt tttatacgaa gatgaaggtt
241 tccggagtcg gcagtttgca gccttagtgg catctaaagt attttatcac ctgggggctt
301 ttgaggagtc tctgaattat gctcttggag caagggacct cttcaatgtc aatgataact
361 ctgaatatgt ggaaactatt atagcaaaaat gcattgatca ctacacaaa caatgtgtgg
421 aaaatgcaga tttgcctgaa ggagaaaaaa aaccaattga ccagagattg gaaggcatcg
481 taaataaaat gttccagcga tgtctagatg atcacaagta taacaggctc attggcattg
541 ctctggagac acgaagactg gacgtctttg aaaagacct actggagtcg aatgatgtcc
601 caggaatggt agcttatagc cttaagctct gcatgtcttt aatgcagaat aaacagtttc
661 ggaataaagt actaagagtt ctagttaaaa tctacatgaa cttggagaaa cctgatttca
721 tcaatgtttg tcagtgttta attttcttag atgacctca ggctgtgagt gatattctag
781 agaaactggt aaaggaagac aacctcctga tggcatatca gatttgtttt gatttgatg
841 aaagtgctag ccagcagttt ttgtcatctg taatccagaa tcttcgaact gttggcacc
901 ctattgcttc tgtgcctgga tccactaata cgggtactgt tccgggatca gagaaagaca
961 gtgactcgat ggaaacagaa gaaaagacaa gcagtgcatt tgtaggaaag acaccagaag
1021 ccagtccaga gcctaaggac cagactttga aaatgattaa aattttaagt ggtgaaatgg
1081 ctattgagtt acatctgcag ttcttaatac gaaacaataa tacagacctc atgattctaa
1141 aaaacacaaa ggatgcagta cggaaattctg tatgtcatac tgcaaccgtt atagcaaact
1201 cttttatgca ctgtgggaca accagtgacc agtttcttag agataatttg gaatggttag
1261 ccagagccac taactgggca aaatttactg ctacagccag tttgggtgta attcataagg
1321 gtcataaaaa agaagcatta cagttaatgg caacatacct tccaaggatc acttctccag
1381 gatcagccta tcaggaaggt ggaggtctct atgcactagg tcttattcat gccaatcatg
1441 gtggtgatat aattgactat ctgcttaatc agcttaagaa cgccagcaat gatatcgtaa
1501 gacacgggtg cagtctgggc cttggtttgg cagccatggg aactgacagt caagatggtt
1561 atgatttgct aaaaacaaac cttatcagg atgatgcagt aacaggggaa gcagctggcc
1621 tggccctagg tttggttatg ttgggctcta aaaaatgctc ggctattgag gacatggtt
1681 gttatgcaca agaaactcaa catgagaaga ttctgctg tcttgagtt ggcatagctt
1741 tagtaatgta tgggaggatg gaagaggctg atgctctcat tgaatctctc tgtcgtgaca
1801 aggacccaat tcttcgaagg tctggaatgt atactgtagc catggcttat tgtggctctg
1861 gtaacaacaa agcaattcga cgctgctac atgtggctgt aagtgatgtg aatgatgatg
1921 tcaggagtcg agcagtagaa tcacttgggt tcattctatt cagaaccctc gaacagtgcc
1981 caagtgttgt ctctttgttg tcagagagtt acaaccctca tgtgctgctc ggagctgcaa
2041 tggccttggg gatatgctgt gctggtacag gaaacaagga agccattaat ttgctagaac
2101 caatgacaaa cgaccccggt aactacgtga ggcaaggggc actcatagct tcagctctca
2161 tcatgatcca gcagactgaa atcacttgtc caaagggtgaa tcagttcaga cagctgtatt
2221 ccaaagtcat caatgataag catgatgatg tcatggccaa gtttggcgct attctggccc
2281 agggcatact ggatgcaggt ggtcataatg tcacaatctc cttgcagtc aggactgggc
2341 atactcatat gccttctgtg gttggcgtcc ttgtatttac ccagttttgg ttctggtttc
2401 ctctttcaca cttcctgtca ttggcttata ccctacctg tgtcattggc ctttaacaagg
2461 acttaagat gccgaaagt cagataaat gaaactgtaa accatccaca tttgcatac
2521 ctgcccctct ggaagtacca aaagaaaaag aaaagaaaaa ggttctactc ggtgattat
2581 ctataactgc caaggtctaaa aagaagaaa aagaaaagga aaaaaaggag gaggagaaaa
2641 tggaaagtga tgaggcagag aaaaaggagg aaaaagagaa gaaaaagaa cctgagccaa
2701 acttccagtt attggataac ccagcccgag ttatgctgc ccagcttaag gtcctaacca
2761 tgccggagac ctgtagatac cagcctttca aacctctc tattggaggc atcatcattc
2821 tgaaggatac cagtgaagac attgaggagc tgggtggaacc tgtggcagca catggcccaa
2881 aaatcgagga ggaggaacaa gagccagaac cccagaacc atttgagtat attgatgatt
2941 aaggaccaga ggatctcact tgcttatctg aagaagattg tccaggctca tattgggaat
3001 gcttatgagg aaattcatgc cgagacctgc tattcaatgc atgtatcgtt gcctctgcac
3061 tgacctgaag aaccctgtct ccaagtcttt ggttgaagag aagatatatg actggtgagt
3121 gtgctctttc acagaacttg gttttcaaat aaatataaga tctccagatg gacaag

```

b)

```

1 mitsaagiis lldedepqlk efalhklnav vndfwaeise svdkievlye degfrsrqfa
61 alvaskvyfh lgafeeslny algardlfnv ndnseyveti iakcidhytk qcvenadlpe
121 gekkpidqrl egivnkmfqr clddhkykqa igialetrrl dvfektiles ndvpgmlays
181 klclmslmqn kqfrnkvlrv lvkiymnlek pdfinvcqcl iflddpqavs dileklvked
241 nllmayqicf dlyesasqqf lssviqnlrt vgtpiasvpg stntgtvpgs ekdsdsmete
301 ektssafvgk tpeaspepkd qtlkmikils gemaielhlq flirnnntdl milkntkdav
361 rnsvchtatv iansfmhcgf tsdqflrdnl ewlaratnwa kftataslgv ihkghekeal
421 qlmatylpkd tspgsayqeg gglyalglih anhggdiddy llnglknasn divrhggslg
481 lglaamgtar qdvydlktn lyqddavtge aaglalgvm lgsknaqae dmvgyaquetq
541 hekirlglav gialvmygrm eeadaliesl crdkdpilrr sgmytvamay cgsgnknair
601 rllhvavsdv nddvrsaave slgfilfrtp eqcpsvvsll sesynphvry gaamalgicc
661 agtgnkeain llepmtndpv nyvrqgalia salimiqqte itcpkvnqfr qlyskvindk
721 hddvmakfga ilagqildag ghnvtislqs rtghthmpsv vglvftqfw fwfplshfls
781 laytptcvig lnkdikmpkv qyksenckpst faypaplevp kekekekvtst avlsitakak
841 kkekekekke eekmevdeae kkekekkeke pepnfqlln parvmpaqlk vltmpetcry
901 qpfkplsigg iiilkdtsed ieelvepvaa hgpkieeeeq epeppepfeyy idd

```

c)

```

1 gatacactgc gcagtggaac ggcgagtgca gggcgagacc atgatcactt cagccgctgg
61 aattatttct cttctggatg aagaagagcc acagctcaag gaatttgac tacacaaatt
121 gaatgcagtt gtgaatgact tctgggcaga aatttctgag tctgtagaca aaatagaagt
181 tttatatgaa gatgaaggtt tccgcagtcg gcagtttgca gccttggtgg catcgaaagt
241 attttatcac ctgggggctt tcgaggagtc tctgaattat gctcttgagg caggtgacct
301 cttcaatgtc aatgataact ctgaatatgt ggagactatt atagcaaaat gcattgatca
361 ttataccaaa cagtgtgtgg aaaatgcaga tttgcctgaa ggagaaaaga agccaattga
421 ccagagattg gaaggcatcg tgaataagat gttccagcga tgtctcgatg atcacaagta
481 taagcaagcg attggcattg ctctggagac caggagacta gatgtgtttg agaagactat
541 actggaatct aatgatgtcc caggaatgct agcttacagc ctcaagctct gcattgcttt
601 aatgcagaat aagcagtttc ggaataaagt attgcagtc ctggttaaaa tctacatgaa
661 cttgaaaaaa cctgatttca tcaatgtttg tcagtgtta atcttcttag atgacacca
721 ggccgtgagt gatattctag aaaagctggg aaaggaagac aacctgctga tggcctatca
781 gatttgcttt gatttgtagc aaagtgccag ccagcagttt ttgtcatctg tgatccagaa
841 tcttcgaact gttgggacct ctattgcttc tgtgcctgga tctaccaata cgggtactgt
901 gccaggacca gaaaaagaca gtgactctat ggagaccgag gagaagacag ccggtgcagt
961 ggcagggaaa acaccagacg ctagtccaga gcccaaggac cagacattga aaatgattaa
1021 aattttaagt ggtgaaatgg ctatcgagtt acacctgcag ttcttaatac gcaataataa
1081 cacagacctc atgattctga aaaacacaaa ggatgcagta cgaaattctg tatgtcatac
1141 agcaactgta atagcaact cattcatgca ctgtgggact accagtacc agttccttag
1201 agtaacttg gaatggctgg ccagagccac taactgggcc aaatttactg caactgccag
1261 cttgggtgta atccataagg gccatgagaa ggaagcacta cagttaatgg caacatacct
1321 ccctaaggac acttctccag gatcagccta tcaggaaggt ggaggtctct atgcattggg
1381 tctcattcat gccaatcatg gtgggtgacat aattgactat ctcttaatc agctcaagaa
1441 tgccagcaat gatatcgta gacatggagg cagcttgggc cttggtttg ctgcaatggg
1501 aactgcacgt caggatgtat atgatttgct gaaaacaaac ctgtatcagg atgatgctgt
1561 gacaggggag gcagctggcc tggccttagg tttggttatg ttaggctcta aaaacacca
1621 ggcgattgag gatatggtg gctatgcaca agaaactcaa cagagaaga ttctgctggg
1681 tctagcagtt ggcattgctg tagtgatgta tgggaggatg gaggaggccg atgctctcat
1741 tgaatctctc tgtcgtgata aggacccaat tcttagaaga tctggaatgt atactgtagc
1801 catggcttat tgtggctctg gtaacaataa agctattcga cgctctgctc atgttctgt
1861 aagtgatgtc aacgatgatg tcagaagagc agcagtagag tctctggct tcatttgtt
1921 caggagcct gaacagtgct caagtgtgg ctctttgtt tccagaggt ataaccctca
1981 tgtgcgctac ggcgctgcaa tggccctggg agtctgctgt gctggtacag gaaacaagga
2041 agcaattaat ttactggagc caatgaccaa tgacctgtg aactacgtgc ggcaaggggc
2101 tctgatagcc tcagctctca tcatgatcca acagaccgaa atcacgtgct caaaggtaaa
2161 ccagttccgg cagctgtatt ccaaagtcat caatgacaag catgatgatg tcatggccaa
2221 atttggcgct attctggccc aaggcatact ggatgcaggt ggtcataatg tcacaatctc
2281 cttacagtcc aggactgggc acactcatat gccttctgtg gttggcgctc ttgtctttac
2341 ccagttctgg ttctggtttc ccctttcaca ctctctatca ttggcttata ctctacctg

```

```

2401 tatcatcggc cttaacaagg atttaaagat gccgaaagtt caatataaat caaattgtaa
2461 accatccaca ttcgcatacc ctgcccctct ggaagttcca aaagaaaaag aaaaggaaaa
2521 ggtttccacc gctgtgttgt ctattactgc caaagctaaa aaaaaagaaa aagaaaaaga
2581 aaaaaaggag gaggagaaga tggaagtgga cgaagcagaa aagaaggaag agaaagagaa
2641 aaaaaaagaa ccggaaccaa acttccagct gttggataat ccagcacggg tcatgcctgc
2701 ccagctgaag gtcttaagta tgacagagac ctgcagatac caacccttca agccactctc
2761 catcgggggc atcataattc tgaaagacac cagcgaagac attgaggaac ttgtggaacc
2821 cgtggcagca catggcccaa agattgaaga ggaggagcag gagccagagc ccccagagcc
2881 atttgagtac atcgatgact agggccaggg atcccacctg ctcagctgta gatgactatc
2941 ctggcacaca ctgaaatgtc gtgagggaac ccacgctgag acccgctcga tccacacatc
3001 attgcctacg ctgacataag gaaccctgtt cctgagtctt tgattgagaa gattctgact
3061 gttcagtgtt ctctttcaca aaaaaaaaa

```

d)

```

1 mitsaagiis lldeeeplk efalhklnav vndfwaeise svdkievlye degfrsrqfa
61 alvaskvfyh lgafeeslly algagdlfnv ndnseyveti iakcidhytk qcvenadlpe
121 gekkpidqrl egivnkmfqr clddhkykqa igialetrrl dvfektiles ndvpgmlays
181 lklcmlmqn kqfrnkvlrv lvkiymnlek pdfinvcqcl iflddtqavs dileklvked
241 nllmayqicf dlyesasqqf lssviqnlrt vgtpiasvpg stntgtvpgp ekdsdsmete
301 ektagavagk tpdasppekd qtlmikils gemaielhlq flirnnntdl milkntkdav
361 rnsvchtatv iansfmhcgf tsdqflrdnl ewlaratnwa kftataslgv ihkghekeal
421 qlmatylpkd tspgsayqeg gglyalglh anhggiidy llnglknasn divrhgsglg
481 lglaamgtar qdvydllktn lyqddavtge aaglalgvm lgsntqaie dmvgyaqtq
541 hekilrglav gialvmygrm eeadaliesl crdkdpilrr sgmytvamay cgsgnknair
601 rllhvavsdv nddvrraave slgfilfrtp eqcpsvvsll sesynphvry gaamalgvcc
661 agtgnkeain llepmtndpv nyvrqgalia salimiqte itcpkvnqfr glyskvindk
721 hddvmakfga ilaqqildag ghnvtislqs rtghthmpsv vgvlvftqfw fwfplshfls
781 laytptciig lnkdlkmpkv qyksenckpst faypapevp kekekekvst avlsitakak
841 kkekekekke eekmevdeae kkekekkeke pepnfllldn parvmpaqlk vlsmtetcry
901 qpfkplsigg iilkdtsed ieelvepvaa hgpkieeeeq epeppepfey idd

```

Fig. 37

a)

```

1 gctttcttgg gaagatggcg gctgtgtcgg tgtatgctcc accagttgga ggcttctctt
61 ttgataactg ccgcaggaat gccgtcttgg aagccgattt tgcaaagagg ggatacaagc
121 ttccaaaggt ccggaaaact ggcacgacca tcgctggggg ggtctataag gatggcatag
181 ttcttggagc agatacaaga gcaactgaag ggatggttgt tgctgacaag aactgttcaa
241 aaatacactt cataatctcct aatatttatt gttgtgggtc tgggacagct gcagacacag
301 acatgacaac ccagctcatt tcttccaacc tggagctcca ctccctctcc actggccgctc
361 ttcccagagt tgtgacagcc aatcggatgc tgaagcagat gcttttcagg tatcaagggtt
421 acattgggtg agccctagtt ttaggggggag tagatgttac tggacctcac ctctacagca
481 tctatcctca tggatcaact gataagttgc cttatgtcac catgggttct ggctccttgg
541 cagcaatggc tgtatttgaa gataagttta ggccagacat ggaggaggag gaagccaaga
601 atctgggtgag cgaagccatc gcagctggca tcttcaacga cctgggctcc ggaagcaaca
661 ttgacctctg cgtcatcagc aagaacaagc tggattttct ccgccatac acagtgccca
721 acaagaaggg gaccaggctt ggccggtaca ggtgtgagaa agggactact gcagtcctca
781 ctaagaaaaa cactcctctg gagatggagg tgctggaaga aacagtccaa acaatggaca
841 cttcctgaat ggcacagtg ggtggctggc cgcggttctg gaaggtgggtg agcattgagg
901 cccagtaaga cactcatgtg gctagtgttt gccgaatgaa actcaactca ataaaaaaaa
961 aaaaccaaat tgggcagctg

```

b)

```

1 maavsvyapp vggfsfdncr rnavleadfa krgyklpkvr ktgttiagvv ykdgivlgad
61 trategmvva dkncskihfi spniyccgag taadtdmttg lissnlelhs lstgrlprvv
121 tanrmlkqml fryqgyigaa lvlggvdvtg phlysiyphg stdklpyvtm gsgslaamav
181 fedkfrpdme eeeaknlvse aiaagifndl gsgsnidlcv isknkldflr pytvpnkkg
241 rlgryrcekg ttavltekit pleievleet vqtmtdts

```

c)

```

1 tgggaagatg gcggtgtgt cggtgtttca ggcaccggtc ggaggctttt cttttgataa
61 ttgccgcagg aatgcggtct tggaaactga ttttgcaaaa aaggggttca aacttccgaa
121 agctcggaaa actggcacta ccatcgcggg ggtgtctat aaggatggaa tagttcttgg
181 agcagacacg agagcaactg aagggatggt tgttgctgac aaaaactggt caaaaattca
241 cttcataatc ctaataatct attgctgtgg tgctgggaca gctgcagaca cagacatgac
301 aacccagctt atttcttcta acttggagct ccaactctctc accaccggcc gccttcccag
361 agttgtcaca gcgaatcgga tgctgaagca gatgcttttc aggtatcaag gttacattgg
421 tgcagcccta gttttggggg gagtcgatgt tactggacct catctctaca gcactatcc
481 gcatggatca actgataaac tgccttatgt caccatgggt tctggctcct tggcagcaat
541 ggctgtgttt gaagataagt ttaggccaga tatggaggag gaagaagcca agaagctagt
601 gagtgaagct attgcagctg gcatctttaa tgacttgggg tctggaagca acattgatct
661 gtgtgttatc agcaagagca agctggactt tctccgtcca tactcagtgc ccaacaagaa
721 agggaccagg tttggccggt acaggtgtga gaaaggcact accgctgtcc tcacggagaa
781 agtcacccct ctggagctcg aggtgctaga agagattggt cagacaatgg acacttctg
841 aatggtgctg cgggcagttg gatagctctc tgggtgactc ggtgtacatg ccaccctgc
901 cccacccac tctaccccaa tcagaaaaaca tgcatttggc tattgctcaa ttaaaacaaa
961 ccagaaaact taaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaa

```

d)

```

1 maavsvfqap vggfsfdncr rnavleadfa kkgfklpkar ktgttiagvv ykdgivlgad
61 trategmvva dkncskihfi spniyccgag taadtdmttg lissnlelhs lttgrlprvv
121 tanrmlkqml fryqgyigaa lvlggvdvtg phlysiyphg stdklpyvtm gsgslaamav
181 fedkfrpdme eeeakklvse aiaagifndl gsgsnidlcv iskskldflr pysvpnkkg
241 rfgryrcekg ttavltekvt plelevleei vqtmtdts

```

e)

```

1 agaagatggc ggctgtgtcg gtgtttcagc caccggtcgg aggcttttct tttgataatt
61 gtcgcaggaa tgctgtcttg gaagcggatt tcgcaaaaaa ggggttcaag ctcccgaaag
121 ctcggaaaac tggcactacc atcgcggggg ttgtgtataa ggatggcata gttcttggag
181 cagacacgag agcaactgaa gggatggttg ttgctgacaa aaactgttca aaaattcact
241 tcatatctcc taatatttat tgctgtggtg ctgggacagc tgcagacaca gacatgacaa
301 cccagcttat ttcttccaac ttggagtcc actctctgac cactggccgc ctcccgagag
361 ttgttacagc taatcggatg ctgaagcaga tgctcttcag gtatcaaggt tacattggtg
421 cagccctagt tttgggggga gtagatgtta ctggacctca tctctacagc atctatcctc
481 atggatcaac tgataaattg ccttatgtca ccatgggttc tggtccttg gcagcaatgg
541 ctgtgtttga agataagttt aggccagata tggaggagga agaagccaag aagctagtga
601 gtgaggctat tgcagctggc atctttaatg acttggggtc tggagcaac attgatctgt
661 gtgttatcag caagagcaag ctggactttc ttcgtccatt ctcatgccc aacaagaaag
721 ggaccaggct tggccgtac agatgtgaga aaggcactac cgctgtcctc accgagaaag
781 ttaccctct ggagattgag gtgctagaag agactgttca gacaatggat acttctgtaa
841 tggtgctgtg ggtggttga taactctaga tgactcgggg tgcataccac ccctacccca
901 acccattct accccaacca gaaaacatgc tttggcaatt gctcaattaa aataaataaa
961 taaaaaggc

```

f)

```

1 maavsvfqqp vggfsfdncr rnavleadfa kkgfklpkar ktgttiagvv ykdgivlgad
61 trategmvva dkncskihfi spniyccgag taadtdmttq lissnlelhs lttgrlprvv
121 tanrmlkqml fryqgyigaa lvlggvdvtg phlysiyphg stdklpyvtm gsgslaamav
181 fedkfrpdme eeeakklvse aiaagifndl gsgsnidlcw isksklflr pfsvpnkkgf
241 rlgryrcek ttavltekvt pleievleet vqtmtds

```

**Fig. 38****a)**

```

1  tggcctggaa  gcgttctgtg  gcctgccggg  tcagcaccat  gagctccatt  ggcaactgggt
61  atgacctgtc  agcctctaca  ttctctcctg  atggaagagt  tttccaagtt  gaatatgcta
121  tgaaggctgt  ggaaaacagt  agtacagcta  ttgggatcag  atgtaaagat  ggtgttgtgt
181  ttggggtaga  aaaactagtc  ctttctaaac  tttatgaaga  aggctccaat  aaacgtcttt
241  tcaatgttga  tcgacatggt  ggaatggcag  tggcaggttt  gttggcagat  gctcgttcct
301  tggcagacat  agcaagagaa  gaagcgtcca  actttaggtc  taactttggc  tataacattc
361  ctctaaaaca  tcttgagac  agagtggcca  tgtatgtaca  cgcgtataca  ctctacagtg
421  ctgtagacc  ttttggtgc  agtttcatgt  tggggtctta  cagtgtgaat  gatggtgcac
481  agctctatat  gatcgatcca  tcaggtggtt  catatggtta  ctggggtgt  gccattggca
541  aagccaggca  agctgcaaag  acagaaatag  aaaagcttca  gatgaaggaa  atgacctgcc
601  gtgatgtagt  taaagaagtt  gcaaaaataa  ttacatagt  acatgatgaa  gttaaggata
661  aagcttttga  actagagctc  agctgggttg  gtgaattaac  taaaggaaga  catgaaattg
721  ttcccaaaga  cgtaagagag  gaagcagaga  aatatgcaa  ggaatctttg  aaggaagaag
781  atgaatcaga  tgacgacaat  atgtaacatt  tcaccatcct  ctggtgtcca  gttctgtgac
841  agttgcatat  ggctagcacc  atggattata  tataccac

```

**b)**

```

1  mssigtgydl  sastfspdgr  vfgveyamka  vensstaigi  rckdgvvfgv  eklvlsklye
61  egsnkrlfnv  drhvgmavag  lladarslad  iareeasnr  snfgyniplk  hladrvmamyv
121  haytlysavr  pfgcsfmlgs  ysvndgaqly  midpsgvsyg  ywgcaigkar  qaakteiekl
181  qmkemtcrdv  vkevakiyi  vhdevkdkaf  elelswvgel  tkgrheivpk  dvreeaekya
241  keslkeedes  dddnm

```

Fig. 39

a)

```

1 actgtccttt cgtggctcac tccctttcct ctcgtgccgc tcggtcacgc ttgtgccca
61 aggaggaaac agtgacagac ctggagactg cagttctcta tccttcacac agctctttca
121 ccatgcctgg atcacttccct ttgaatgcag aagcttgctg gccaaaagat gtgggaattg
181 ttgcccttga gatctatfff ccttctcaat atgttgatca agcagagttg gaaaaatag
241 atgggtgtaga tgctggaaag tataaccattg gcttgggcca ggccaagatg ggcttctgca
301 cagatagaga agatattaac tctctttgca tgactgtggt tcagaatctt atggagagaa
361 ataacctttc ctatgattgc attggggcggc tggaaagtgg aacagagaca atcatcgaca
421 aatcaaagtc tgtgaagact aatttgatgc agctgtttga agagtctggg aatacagata
481 tagaaggaat cgacacaact aatgcatgct atggaggcac agctgctgtc ttcaatgctg
541 ttaactggat tgagtccagc tcttgggatg gacggtatgc cctggtagtt gcaggagata
601 ttgctgtata tgccacagga aatgctagac ctacaggagg agttggagca gtagctctgc
661 taattggggc aaatgctcct ttaatttttg aacgagggct tcgtgggaca catatgcaac
721 atgcctatga tttttacaag cctgatatgc tatctgaata tcctatagta gatggaaaac
781 tctccataca gtgctacctc agtgcattag accgctgcta ttctgtctac tgcaaaaaga
841 tccatgcccc gtggcagaaa gaggcaaatg ataacgattt taccttgaat gattttggct
901 tcatgatctt tcaactacca tattgtaaac tggttcagaa atctctagct cggatgttgc
961 tgaatgactt ccttaatgac cagaatagag ataaaaatag tatctatagt ggcctgaagg
1021 cctttgggga tgtaagtta gaagacacct actttgatag agatgtggag aaggcattta
1081 tgaaggctag ctctgaactc ttcagtcaga aaacaaaggc atctttactt gtatcaaatc
1141 aaaatggaaa tatgtacaca tcttcagtat atggttccct tgcatctggt ctagcacagt
1201 actcacctca gcatttagca gggaagagaa ttggagtgtt ttcttatggt tctggtttgg
1261 ctgccactct gtactctctt aaagtcacac aagatgctac accggggctc gctcttgata
1321 aaataacagc aagtttatgt gatcttaaat caaggcttga ttcaagaatg ggtgtggcac
1381 aagatgtctt cgctgaaaac atgaagctca gagaggacac ccatcatttg gtcaactata
1441 ttccccaggg ttcaatagat tcaactcttg aaggaacgtg gtacttagtt aggggtggatg
1501 aaaagcacag aagaacttac gctcggcgct ccaactccaaa tgatgacact ttggatgaag
1561 gagtaggact tgtgcattca aacatagcaa ctgagcatat tccaagcctt gccagaagag
1621 taccaagact ccctgctaca gcagcagaac ctgaagcagc agttattagt aatgggggat
1681 ggtaa

```

b)

```

1 mpgslplnae acwpkdviv aleiyfpsqy vdqaelekyd gvdagkytig lqqakmgfct
61 dredinslcm tvvqnlmern nlsydcigr l evgtetiidk sksvktnlmq lfeesgntdi
121 egidttnacy ggtaavfnay nwiesswdg ryalvvardi avyatgnarp tggvgavall
181 igpnaplifc rglrgthmqh aydfykpdm l seypivdgkl siqcylsald rcysvyckki
241 haqwqkeand ndftlndfgf mifhspyckl vqkslarmll ndflndqnr d knsiysglka
301 fgdvkleddy fdrdvekafm kasselfsqk tksllvsng ngnmytssvy gslasvlaqy
361 spqhlagkri gvfsygscla atlyslkvtq datpgsaldk itaslcdlks rldsrtgvaq
421 dvfaenmklr edthhlvnyi pqgsidslfe gtwylvrude khrrtyarrp tpnddtldeg
481 vglvhsniat ehispakkv prlpataaep eaavisngvw

```

c)

```

1 cccagggctc gatcgcgctt ggtgcctgaa ggaggaaccg gtgacagacc tggagactac
61 agttctctgt ccttcacaca gctctttcac catgcctggg tcaactcctt tgaatgcaga
121 ggcttgctgg ccaaaagatg tgggaatcgt tgcccttgaa atctactttc cttctcagta
181 tgttgatcaa gctgagttgg aaaaatacga tgggttagat gctggaaagt ataccattgg
241 cctggggccag gccaggatgg gcttctgcac ggatcgcgaa gacatcaact ctctctgcct
301 gactgtggtt cagaaactga tggagagaaa tagcctttcc tatgactgca ttggggcggct
361 ggaagtcggg acagagacaa tcatcgacaa atcaaaatcc gtgaagtcta atttgatgca
421 gctgtttgag gagtctggga atacagatat agaaggaata gatacaacta atgcatgcta
481 tgggggcaca gccgcagtct tcaatgctgt gaactggatc gaatccagct cttgggatgg
541 acgatacgct ttggtagttg caggagacat cgctatata gctcaggaa acgccaggcc
601 tacaggtgga gttggagctg tggctctgct aattgggcca aatgctcctg taatttttga
661 ccgagggctt cgtgggacac acatgcagca tgcctacgac ttttacaagc ctgacatgct
721 ctctgaatac cctgtggtag atggaaaact ctccatacag tgctacctca gcgcattgga

```

781 ccgctgctat tctgtctacc gcaaaaagat cggggcccag tggcagaaag agggaaagga  
 841 taaagatfff accctgaatg attttggctt catgatcttt cactcgcctat actgtaaact  
 901 ggtgcagaaa tctctagcta ggatgttccct gaatgacttt cttaacgatc aaaacagaga  
 961 caaaaacagt atttacagtg ggctggaagc ctttggggat gtgaaattag aagatactta  
 1021 cttcgacaga gatgtgaaa aggcattht atgagctagt gctgagctat tcaaccagaa  
 1081 aacaaaggca tctttgcttg tatcgaatca aaatggaac atgtacacat cctctgtata  
 1141 cggttccctt gcttctgttc tggcacagta ctcacctcaa cagttggccg ggaagaggat  
 1201 tggagtgttc tcttacggtt ctggcttggc tgccacactc tactccctta aagtacacaca  
 1261 agatgccaca ccaggatctg ctcttgacaa aataacagca agtttatgtg accttaagtc  
 1321 aaggcttgac tcaagaacgt gtgtggcacc agacgtcttt gctgaaaaca tgaagctcag  
 1381 agaggacaca catcacttag ccaactatat tccccagtgt tcaatagatt cactcttcca  
 1441 aggaacatgg tatctagtca gagtggatga aaagcacaga agaacttacg cccggcgtcc  
 1501 ctccacaaat gaccacagtt tggatgaagg agtgggactt gtgcattcaa acacagctac  
 1561 agagcatatt ccaagcccgg ctaagaaagt gccaaagactt cctgagacct cgggcgaacc  
 1621 tgagtcggct gtcacagta acggggagca ctgagagccg tggccttcac agaggctcgg  
 1681 ggctggatgg ggtatgggaa acgtagagg aatggatgtc ttgggacaat tttacagatt  
 1741 acgtgttgct taaaaatgta atgtaactga cacagagccc agaaaactgt tgtgtttttg  
 1801 gagaagtctc gctgagctcc taacacactt cctgctgtgg gctggccaat ggtgaatgta  
 1861 ctgcatggtt gtttaagggct ctgcagaacg tcatacctcg ctgcatgttt acacgcatgc  
 1921 gggtaggct tcaaactcgg tctgaaactga gtgcttctga ctgcaaaggc agaggtagctg  
 1981 ctgtccagtt taaaaaattg tttttttttt ttttaattgt taagaatttt tatacttaaa  
 2041 taaaaaaaag tacctgtagc ttttggggga aaaaaaaaaa cctttttcta ggttggggat  
 2101 tgtggaatth aaatgttaca cataaactct gcttaattggc aaggcaaaca tttatctttt  
 2161 tcgaagatth ataatcctg aagagaaaaa aagaggggat gtttctagga tctggatgaa  
 2221 ccatctgtcac agcaaccagg gctctgtggg cacagctgag ggaactttct ggccaggtgc  
 2281 cctctgtcac agcaaccagg gctctgtggg cacagctgag ggaactttct ggccaggtgc  
 2341 ccgtgactgc tgctcagctg cactgagatg cagtggagct gctgcacgga agcttgctgt  
 2401 ggtgctgaac gccttacctg cggataaagt gtaaagtagg agggatgggc agggcactat  
 2461 taggttacag tgttacagac ccagggtata gacttgacag ctcaaactca ccagacacct  
 2521 ttttcccttt gtggtttgtg tattttttgt gttttgtttg ttttttttta tattgttcaa  
 2581 tttaaaaaat ttagaaaatt ttaaccttac gttttcacat agtgtgatta gccaaaagga  
 2641 atttcacttc aagatctaga aatagaattc ataactttt ttcttaact ttgactttta  
 2701 aaacaacgaa aattaccaca tgagatgaac aagaaaattc attagaaagt tctctgggtg  
 2761 atttttgggtg ctgaaactgac atgagcctca tagactgtaa aacagaggtg gtgaaacta  
 2821 atgtacagaa ctacattttt taattttatt tgcatttaat tctgtgaagt ttcagttatc  
 2881 taaaataaac acataaacgt gtaatgtttc agattgcaag gtgagatgta atgtagcatt  
 2941 tgtaagatat tcttgtcaat attaactggg aggattttga tttgtacagt ttaattggg  
 3001 taaaatgatc tcattttaac atccactgct atagatgaat gatgtaagct cagatttaat  
 3061 gaatggtggg gaaatggtgc atgtaatttt ttcgcaagta tcgagagttc tgtatgtttt  
 3121 gaaaagaata atttaacggt tgggttgcca ggaagggggc tttcccagag tccattgcca  
 3181 ggcgttgggc aagcctcgca atgttggcac ggagcgttaa ccacacctta ctaatagcaa  
 3241 ggggaataac tttgaaataa agtttttagac aaata

d)

1 mpslplnae acwpkdvziv aleiyfpsqy vdqaelekyd gvdagkytig lggarmgfct  
 61 dredinslcl tvvqklmern slsydcigrf evgtetiidk sksvksnlmq lfeesgntdi  
 121 egidttnacy ggtaavfnav nwiessswdg ryalvvagdi aiyasgnarp tggvgavall  
 181 igpnapvifd rglrgthmqh aydfykpdmf seypvvdgkl siqcylsald rcysvyrkki  
 241 raqwqkegkd kdftlndfgf mifhspyckl vqkslarmfl ndflndqnrnd knsiysglea  
 301 fgdvkledty fdrdvekafm kasaelfnqk tkasllvsng ngnmytssvy gldsrvtlaqy  
 361 spqqlagkri gvfsygsqla atlyslkvtq datpgsaldk itaslcdlks rldsrvtcvap  
 421 dvfaenmklr edthhlanyi pqcsidslfe gtwylvrnde khrrtyarrp stndhsldeg  
 481 vglvhsntat ehispakkv prlpatsgep esavisngeh

Fig. 40

a)

```

1 aagcctccgg agcgcacgtc ggcagtcggc tcctcgttg accgaatcac cgacctctct
61 ccccagctgt atttcaaaa tgcgctttc taacaagctg acgctggaca agctggacgt
121 taaagggaaag cgggtcgta tgagagtcga cttcaatgtt cctatgaaga acaaccagat
181 aacaacaac cagaggatta aggctgctgt cccaagcatc aaattctgct tggacaatgg
241 agccaagtcg gtagtcctta tgagccaact aggccggcct gatggtgtgc ccatgcctga
301 caagtactcc ttagagccag ttgctgtaga actcaaactc ctgctgggca aggatgttct
361 gttcttgaag gactgtgtag gcccagaagt ggagaaagcc tgtgccaacc cagctgctgg
421 gtctgtcatc ctgctggaga acctccgctt tcatgtggag gaagaagggg agggaaaaga
481 tgcttctggg aacaaggtta aagccgagcc agccaaaata gaagctttcc gagcttact
541 ttccaagcta ggggatgtct atgtcaatga tgcttttggc actgctcaca gagcccacag
601 ctccatggta ggagtcaatc tgccacagaa ggctgggtgg tttttgatga agaaggagct
661 gaactacttt gcaaaggcct tgagagagcc agagcgacc ttctggcca tcctgggcgg
721 agctaaagtt gcagacaaga tccagctcat caataatag ctggacaaga tcaatgagat
781 gattattggt ggtggaatgg cttttacctt ctttaaggtg ctcaacaaca tggagattgg
841 cacttctctg tttgatgaag agggagccaa gattgtcaaa gacctaatgt ccaaagctga
901 gaagaatggt gtgaagatta ccttgctgtg tgactttgtc actgctgaca agtttgatga
961 gaatgccaag actggccaag ccaactgtgg ttctggcata cctgctggct ggatgggctt
1021 ggactgtggt cctgaaagca gcaagaagta tgctgaggct gtcactcggg ctaagcagat
1081 tgtgtggaat ggtcctgtgg ggtatattga atgggaagct tttgcccggg gaaccaaaagc
1141 tctcatggat gaggtggtga aagccacttc taggggctgc atccatca taggtggtgg
1201 agacactgcc acttgctgtg ccaaatggaa cacggaggat aaagtcagcc atgtgagcac
1261 tgggggtggt gccagtttgg agctcctgga aggtaaagtc cttcctgggg tggatgctct
1321 cagcaatatt tagtactttc ctgcctttta gttcctgtgc acagccccta agtcaactta
1381 gcattttctg catctccact tggcattagc taaaaccttc catgtcaaga ttcagctagt
1441 ggccaagaga tgcaagtcca ggaacctta aacagttgca cagcatctca gctcatcttc
1501 actgcaccct ggatttgcac acattcttca agatccatt tgaattttt agtgactaaa
1561 ccattgtgca ttctagagtg catatattta tttttgcct gttaaaaaga aagtgagcag
1621 tgtagctta gttctctttt gatgtaggtt attatgatta gctttgtcac tgtttcacta
1681 ctcagcatgg aaacaagatg aattccatt tgtaggtagt gagacaaaat tgatgatcca
1741 ttaagtaaac aataaaagtg tccattg

```

b)

```

1 mslsnkltld kldvkgkrvv mrvdfnvpnk nnqitnnqri kaavpsikfc ldngaksvvl
61 mshlgrpdgv pmpdkyslep vavelksllg kdvlflkdcv gpevekacan paagsville
121 nlrhveeeg kgkdasgnkv kaepakieaf raslsklgdv yvndafgtah rahssmvgvn
181 lpqkagfflm kkelnyfaka leserpfla ilggakvadk iqlinnmlk vnemiigggm
241 aftflkvlmn meigtslfde egakivkdlm skaekngvki tlpvdfvtad kfdenaktgg
301 atvasgipag wmgldcgpes skkyaeavtr akqivwngpv gvfeweafar gtkalmdevv
361 katsrgciti igggdtatcc akwntedkvs hvstgggasl ellegkvlpq vdalsni

```

c)

```

1 ggcctctctc ogggcctctc gacctcacgg tgttgccaaa atgtcgcttt ctaacaagct
61 gactttggac aagctggacg tgaaggggaa gcgggctcgtg atgagggtgg acttcaatgt
121 tcctatgaag aacaaccaga taacgaataa ccaaaggatc aaggctgctg tccaagcat
181 caaattctgc ttggacaatg gagccaactc ggttgtgctt atgagccacc tgggccgtcc
241 tgatggtgtg cccatgcccg acaagtactc cttagagcca gttgctgcag aactcaaactc
301 tetgctgggc aaggatgttc tgttcttgaa ggattgtgtg ggctcagaag tagagatgc
361 ctgtgccaac ccagcggctg ggactgtcat cctcctggag aacctccgct tcatgtaga
421 ggaagaaggg aagggaaaag atgcttctgg gaacaagggt aaagctgagc cagctaaaat
481 tgatgctttc cgagcctccc tgtccaaact tggagatgtc tatgtcaatg atgcttttgg
541 gactgcacac agagcccaca gttccatggt ggggtgtaat ctgccacaga aggctggtgg
601 atttttgatg aagaaggagc tgaactactt tgccaaggct ttggagagtc cagagcgacc
661 cttcctggct atcttgggag gagctaaagt tgcaagaaag atccagctga tcaataatat
721 gctagacaaa gtcaatgaga tgatcatcgg tgggggaaat gcttttacct tccttaaggt
781 gctcaacaac atggagattg gcacatctct gtatgatgaa gagggagcca agattgtcaa

```

841 agatctcatg accaaagctg agaaaaatgg tgtgaagatt accttgccctg ttgactttgt  
 901 cactgctgac aaatttgatg agaatgcaaa gactggccaa gctactgtgg cctctgggat  
 961 acctgctggc tggatgggct tggactgtgg tactgagagc agtaagaaat atgctgaggc  
 1021 tgtggctcga gctaagcaga ttgtttggaa cggccctggt ggggtatttg aatgggaagc  
 1081 atttgccagg ggaaccaagt ccctcatgga tgagggtggg aaagccacgt ctaggggctg  
 1141 catcactatc ataggtgggt gagacaccgc cacttgctgt gccaaatgga acacagagga  
 1201 taaagtcagc catgtgagca ctgggggctg cgccagtttg gagctcctgg aaggtaaagt  
 1261 ccttcctggg gtggatgctc tcagcaatgt ttagtatttt cctgcctttt ggttcctgtg  
 1321 cacagcccct aagtcgactt agtgttttcc gcatctccat ttgggttagg tgcagctagt  
 1381 ggccaagacg agcaccagga acctaagcag cagctgcaca gcatctcagc tcgtctttac  
 1441 tgcattggat tcattatagt taagtccatt taatttctta gtgactaaac cttgcattaa  
 1501 ggcatatatt tatactctgc ctgtgaaagg aagtgagctg taaaagctta gctctcttcg  
 1561 ctgtatgtag cctctgggta gcctgtcact gttcatgaca gcatggaaat aacgatgagg  
 1621 attccagctg taggtttggg aggttgatga tattgaacca ataaaagatc ccaact

d)

1 mslsnkltld kldvkgkrvv mrvdfnvpkm nnqitnnqri kaavpsikfc ldngansvvl  
 61 mshlgrpdgv pmpdkyslep vaaelksllg kdvlflkdcv gsevenacan paagtville  
 121 nlrhveeeg kgkdasgnkv kaepakidaf raslsklgdv yvndaftah rahssmvgvn  
 181 lpqkagvflm kkelnyfaka lesperpfla ilggakvadk iqlinmldk vnemiigggm  
 241 aftflkvlmn meigtslyde egakivkdml tkaekngvki tlpvdfvtad kfdenaktgg  
 301 atvasgipag wmgldcgtes skkyaeavar akqivwngpv gvfeweafar gtkslmdevv  
 361 katsrgciti igggdtatcc akwntedkvs hvstgggasl ellegkvlpg vdalsnv

e)

1 tcgacctcac ggtcttgcca aaatgtcgct ttccaacaag ctgactttgg acaagctgga  
 61 cgtgaagggg aagcgggtcg tgatgagggg ggacttcaac gttcctatga agaacaacca  
 121 gataacaaac aaccaaagga tcaaggctgc tgttccaagc atcaaattct gcttgacaa  
 181 tggagccaac tccgttgctc ttatgagcca cctgggcccg cctgatgggt tccccatgcc  
 241 tgacaagtac tccttagagc cagttgctgc tgaactcaa tctctgctgg gcaaggatgt  
 301 tctgttcttg aaggattgtg tgggcccaga agtcgagaat gcctgtgcca acccagcggc  
 361 tgggactgtc atcctgctgg aaaacctccg ctttcatgta gaggaagaag ggaagggaaa  
 421 agatgcttct gggaaacaagg ttaaagctga gccggccaaa attgatgctt tccgagcctc  
 481 actgtccaaa ctaggagatg tctatgtcaa tgatgctttt gggactgcac accgagccca  
 541 tagctccatg gtgggtgtga atctgccaca gaaggctggt ggatttttga tgaagaagga  
 601 gctgaactac tttgccaagg ctttgagagag tcctgagcga cccttcctgg ctatcttggg  
 661 aggcgctaaa gttgcagaca agatccagct gatcaataat atgctagaca aagtcaatga  
 721 gatgatcatt ggtggtggaa tggcctttac cttccttaag gtccctcaaca acatggagat  
 781 tggcacatct ctgtatgatg aagaaggagc caagattgtc aaagatctca tgcctcaagc  
 841 tgagaaaaat ggtgtgaaga ttacctgccc tegtacttt gtactgctg acaatttga  
 901 tgagaatgcc aagactggcc aagctactgt ggctctggt atacctgctg gctggatggg  
 961 cttggactgt ggtactgaga gcagcaagaa atatgccgag gctgtgggtc gagctaagca  
 1021 gattgtttgg aatggctcctg ttggggattt tgaatgggaa gcctttgcca ggggaaccaa  
 1081 gtcactcatg gatgaggtgg tgaaagccac ttctaggggt tgcactacta tcataggtgg  
 1141 tggagacact gccacttgct gtgccaatg gaacacagag gataaagtca gccatgtgag  
 1201 cactgggggc ggtgccagtc tagagctcct ggaaggtaaa gtccctcctg ggtggatgc  
 1261 tctcagcaat gtttagtatt ttcttctcct cctttgggtc ctgtgctcct aagctaacct  
 1321 gctgttttcc acatctccat ttgggttagg cgcaagattc agctagtggc tgagatgtgg  
 1381 cacagacctt aacagtgcaa gcatctcagc tcgtcttact gcatcagatg ctggttcttc  
 1441 aagatcccat ttaaattcct tagtgactaa aaccattgtg cattgtagag ggcgtctatt  
 1501 tatattctgc ctgagaaagg aagtgagctg taaaggctga gctctctctc tgacgtatgt  
 1561 agcctctggg tagcttcgct actcactgtt cttgactcag catggcaatc tgatgaaatt  
 1621 cccagctgta agtctgcaga aatttccgaa ttc

f)

1 mslsnkltld kldvkgkrvv mrvdfnvpkm nnqitnnqri kaavpsikfc ldngansvvl  
61 mshlgrpdgv pmpdkyslep vaaelksllg kdvlflkdcv gpevenacan paagtville  
121 nlrfhveeeg kgkdasgnkv kaepakidaf raslsklgdv yvndafgtah rahssmvgvn  
181 lpqkaggflm kkelnyfaka lespcrpfla ilggakvadk iqlinnmlk vnemiigggm  
241 aftflkvlnn meigtslyde egakivkdlm skaekngvki tlpvdfvtad kfdenaktgq  
301 atvasgipag wmgldcgtes skkyaeavgr akqivwngpv gvfeweafar gkslmdevv  
361 katsrgciti igggdtatcc akwntedkvs hvstgggasl ellegkvlpg vdalsnv

**Fig. 41****a)**

```

1 atggacgtgt ttctcatgat ccggcgccac aagaccacca tctttacgga cgccaaggag
61 tcgagcacgg tgttcgaact gaagcgcata gtcgagggca tcctcaagcg gccgccagag
121 gacgacggc tgtacaagga cgaccagctc cttgatgatg gaaaaactct gggcgaatgt
181 ggcttcacca gtcagacagc aaggccacag gccccagcca cagtgggcct ggctttcga
241 gcagatgaca ctttgaagc gctgctatt gaacccttct ccagccctcc ggagctcca
301 gatgtgatga agccacagga ttctggaggc agtgccaatg aacaagctgt gcagtga

```

**b)**

```

1 mdvflmirrh kttiftdake sstvfelkri vegilkrppe eqrlykddql lddgktlgec
61 gftsqtarpq apatvglaftr addtfealri epfssppelp dvmkpdsgg saneqavq

```

**c)**

```

1 ggtcgagcca gaagcagccg ccgggatgga cgtgtttctc atgatccggc gccacaagac
61 caccatcttt acggacgcca aggagtcgag caccgtgttc gaactgaagc gcatcgtcga
121 gggcatcctc aagcggccgc cagaggagca gcggctttac aaggatgacc agctccttga
181 tgatggcaaa actctgggcg agtgtggctt cactagccag acagcacggc cacaggcccc
241 agccacagtg ggcctggcct tccgagcaga tgacaccttc gaagctctcc gcatcgagcc
301 cttttccagc cctccagagc ttccagatgt gatgaagcca caggattctg gaggcagtgc
361 caatgaacaa gctgtgcagt gagggcctag gcctaccccc tagagacca tttccccaat
421 aaaaaaaatt tggctgtcta cctgattgac ttttctgttc cctcttgttc acagaactct
481 taacccaag taaagactac agaccaatt

```

**d)**

```

1 mdvflmirrh kttiftdake sstvfelkri vegilkrppe eqrlykddql lddgktlgec
61 gftsqtarpq apatvglaftr addtfealri epfssppelp dvmkpdsgg saneqavq

```

Fig. 42

a)

```

1 cagcttaaag ggaggcactt ttcacactct gtcttaaaat cagaagaaga attcatgaac
61 acatatgatt tagatagaag tcatgggatg cagcagttct tcaacgaaaa ccaggagatc
121 tgacacatca ctgagagctg cgttgatcat ccagaactgg taccgagggt acaagctcg
181 actgaaggcc agacaacact atgccctcac catcttccag tccatcgaat atgctgatga
241 acaaggccaa atgcagttaa ccaccttctt ttccttcatg ttggaaaact acacacatat
301 acataaggaa gagctagaat taagaaatca gtctcttgaa agcgaacagg acatgaggga
361 tagatgggat tatgtggact cgatagatgt cccagactcc tataatggtc ctcggctaca
421 atttctctc acttgtacgg atattgattt acttcttgag gccttcaagg aacaacagat
481 acttcatgcc cattatgtct tagagggtgt atttgaaacc aagaaagtcc tgaagcaaat
541 gccgaatttc actcacatac aaacttctcc ctccaaagag gtaacaatct gtggtgattt
601 gcatgggaaa ctggatgatc ttttttgat cttctacaag aatgggtctcc cctcagagag
661 gaaccctgat gttttaaag gtgactttgt agatcgagga aagaattcca tagagatcct
721 aatgatcctg tgtgtgagt ttcttgtcta ccccaatgac ctgcacttga acagagggaa
781 ccacgaagat tttatgatga atctgaggta tggcttcacg aaagaaattt tgcataaata
841 taagctacat ggaaaaagaa tcttacaat cttggaagaa ttctatgcct ggctcccaat
901 cggtaacaatc gttgacaatg aaatcctggt catccatggt gggatatcag agaccacaga
961 cttgaattta ctccaccgtg tagagaggaa caagatgaaa tctgtgctga taccaccaac
1021 ggaacaaaac agagaccatg acactgactc gaagcacaat aaagtagggt taccctttaa
1081 tgcacatgga agaatacaaaa caaatggatc tctactgaa cacttaacag agcatgaatg
1141 ggaacagatt attgatattc tgtggagtga tcccagaggc aaaaatggct gttttccaaa
1201 tacgtgccga ggagggggct gctattttgg accagatggt acttccaaga ttcttaataa
1261 ataccagttg aagatgctca tcaggtctca tgaatgtaag cccgaagggt atgaaatctg
1321 tcatgatggg aaggtgggtga ctatattttc tgcttctaata tattatgaag aaggcagcaa
1381 tccaggagct tacatcaaac tatgttctgg tacaactcct cgatttttcc agtaccaagt
1441 aactaaagca acgtgctttc agcctcttcg ccaaagagtg gatactatgg aaaacagcgc
1501 catcaagata ttaagagaga gagtgatttc acgaaaaagt gaccttactc gtgctttcca
1561 acttcaagac cacagaaaat caggaaaact ttctgtgagc cagtgggctt tttgcatgga
1621 gaacattttg gggctgaact taccatggag atccctcagt tccgaatctgg taaacataga
1681 ccaaaatgga aacgttgaat acatgtccag cttccagaat atccgcattg aaaaacctgt
1741 acaagaggct cattctactc tagttgaaac tctgtacaga tacagatctg acctggaat
1801 catatttaat gccattgaca ctgatcactc aggcctgatc tccgtggaag aatttcgtgc
1861 catgtggaata ctttttagtt ctcaactaaa tgttcacatt gatgattccc aagtcaataa
1921 gcttgccaac ataatggact tgaacaaaaga tgggaagcatt gactttaatg agtttttaa
1981 ggctttctat gtagtgcata gatatgaaga cttgatgaaa cctgatgtca ccaaccttgg
2041 ctaaacacaa atgagagctt ccctcaggct ccctgaaaca gctaggccca aatcacaagt
2101 acagtctttt ccaacacccc tgaattcat agtcagtagc agagaaaagc agatcccaat
2161 tcatcccaca aacagatgca tagtatgggt tttggaagtc cctagcaagc tgttattggg
2221 aagattaggt taaatgtcag taataggatt tggtttcagc attagtagct acatattgcc
2281 agtgagaaac tgggttggac ctagtgggtg tgtcgtgagt gccacctaac caggaggcca
2341 gagcggtttg aaaacatcct gaaaggaact catacagcac aagagaaaac tactaagctt
2401 gacatctgtg agtgactgag ggagacagga ggaataccag gttattcatg gaataaagtc
2461 tttccatctt taaaaaaaaa aaaaaa

```

b)

```

1 mgcsssstkt rrsdtslraa liiqnwyrqy karlkarqhy altifqsiey adeqqmqqls
61 tffsfmleny thihkeelel rnsleseqd mrdwrwyvds idvpdsyngp rlqfpltctd
121 idllleafke qqilhahyvl evlfetkkvl kqmpnfthiq tpspskevtic gdlhgklddl
181 flifyknglp sernpyvfng dfvdrknsi eilmilcvsf lvypndlhln rgnhedfmmn
241 lrygftkeil hkyklhgkri lqileefyaw lpigtivdne ilvihggise ttdlnllhrv
301 ernkmsvli pptetnrhdh tdskhnkvgv tfnahgrikt ngsptehlte heweqiidil
361 wsdprgkngc fpntcrgggc yfgpdvtski lnkyqlkmlr rscheckpegy eichdgvvt
421 ifsasnyyee gsnrgayikl csgttrpffq yqvtkatcfq plrqrvdtme nsaikilrer
481 visrksdltr afqlqdhks gklsvsqwaf cmenilglnl pwrslssnlv nidqngnvey
541 mssfqnirie kpveahstl vetlyryrsd leiifnaidt dhsqglisvee framwklfss
601 hynvhiddsq vnklanimdl nkdgsidfne flkafyvvrh yedlmkpdvt nlg

```

Fig. 43

a)

```

1  ttccgccatt agaggggagc agagagggat cgttcttcgc ttttcctccg gtgcctgacg
61  tgggtgggctg gggcccttca ttctcggact ttccctcage ccttccaggc ctgcccagag
121 gagggcgtgg ggacagcgcc cgggtcggcg gggccggggc ggtgggggct gagccggccg
181 tggctgtgaa ggcgctgccg cggctgtcgg gagggcggcg cgacactcgg gctcgggcccg
241 ccgggaagcg acgggatggc tgcggccggc ggcggcggcg gcggggcggc gccggggggc
301 cgagcctact cgttcaaggt ggtgctgctg ggggaaggct gcgtggggaa gacgtcgctg
361 gtgctgcgct actgcgagaa caagttaaac gacaagcaca tcaccactct gcaggcatca
421 ttcttaacaa agaagttaaa tattgggtggg aaaagagtaa accttgccat atgggatacg
481 gcagggtcaag agagattcca tgcattgggt ccaatttact acagagattc aaatggagcg
541 attttagttt atgacataac agatgaagat tcttttcaga aggtaaaaaa ctgggtcaaa
601 gaattacgga aaatgttggg aaatgaaatc tgtttatgta tagttggtaa taaaatagac
661 ttggaaaagg agagacatgt ttccattcaa gaagcagagt cgtatgcaga atctgtggga
721 gcaaaacatt atcatacttc agccaaacag acaaaaggaa ttgaggaact ctttcttgac
781 ctttgtaaaa ggatgataga aacagcacia gtggatgaga gagcaaaagg caatggctct
841 agtcagccgg gaactgcaag gcgaggtgta cagattattg atgatgaacc tcaagcccag
901 accagtgggtg gaggggtgctg ttcttctgga taactgttca cgcctaagaa attaaaagac
961 agaacaaaac tgtggatcat tgccctcaac atgaagactg ccatattcca agtcacatta
1021 ttttaccat ggaattatag aattaacagt attttaaat acgtttataa cactgcagag
1081 accttaagtg ctaaacttag tggagtttgt gaccagagaa ttggcatttt ctacaaatgt
1141 tttttttgt ttttttttg ttttttttg ttttttttg agacggagtc tcgctctgtc
1201 acccaggctg gagtgcactg gcttgatctc ggctcactgc aagctccacc tcccaggttc
1261 acccattct cctgcctcag cctcccgagt agctgggact ataggcggcc acccagcgc
1321 ccggctaatt ttttgattt ttagtagaga cggggtttca ccaggtagc caggatggtc
1381 tcgatctcct gacctgtgta tccgccgcc tccgctccc aaagtgtggt gattacaggc
1441 gtgagccacc gtgcccgcc tacaatggtt acaaaagcaa ttaccaatgg ctttttaca
1501 tatttttct ttaatgagga ataatatgca tgtagaaaag acctacttaa agtcttcatt
1561 tatattcttt caaatcaaat ctttatttaa taacttatat atgttggtg aatgggtaca
1621 ttttgcagc cctttgtatt ttgtggtagt tgaaattgta tcacttctaa acagcaaact
1681 gttttgttt ttaattagca gatatctgaa gtactatttt tgcagggttt gcacaggccc
1741 gtaactgtct actactttga tataatctgt atacatcctg tatgctgagc tggtaaaata
1801 cattgtaaat tacatattaa atattttatc tgcttttaca agcgcagggt gcaaaaatat
1861 atacaatagt ctcaattgat actgtaaagt gaattaacat ttggtgatta tgcctagctt
1921 ttttgactaa tataaagatc atagctcccc ttcaactctg tcttaacttg aacatggcgt
1981 gtttaaat tcatacatac tttacttgaa ttattgctgt tgtcacatat tttgcctct
2041 gtgagttcat ctgatgattg agcagtagca tttgcctttt gggtttttg tttgttatta
2101 tagaagagat gacttctgct gattttgctt tagaatggtt accttagaag aatttgggtg
2161 gctcatggtg aatttcactt ctgcaatagc tttcattttc tcataggctt tataagagat
2221 gggttcagtg gtatgagcag aggaagagat ccagatagt agccagtaa ccaagactca
2281 ttcatatagc acgtagtta tgttcctgag cgagcacttt tagatccttt gtgagcaagt
2341 tctatttggt cattgcttgc cagagatgaa cacagaatgt tctgtttcat ttacaagaa
2401 ctatcctgag tttctgtgga tggaaacatt acatgtaatg cagatatagt gaacactgga
2461 aagatttatt aaagaattat atttgtgtat actttataaa ttagtccttc attagatttt
2521 tttttcttaa gcataagact gaacttaaat gtgttaattt tagtagaatc aggcactgct
2581 cgcagaagga acacagattg tagagattaa cataaattgt tcttgttcta

```

b)

```

1  maaagggggg aaaagraysf kvllgegcv gktslvlryc enkfndkhit tlqasfltkk
61  lniggkrvnl aiwdtagqer fhalgpiyyr dsngailvyd itdedsfqkv knwvkelrkm
121 lgneiclciv gnkidleker hvsiqeaeay aesvgakhyh tsakqnkgie elfldlckrm
181 ietaqvdera kngngssqpgt arrgvqiidd epqatstggg ccsg

```

Fig. 44

a)

```

1 atgacatcct ttcaagaagt cccattgcag acttccaact ttgccatgt catctttcaa
61 aatgtggcca agagttacct tcctaatac cacctggaat gtcattacac cttactcca
121 tatattcatt cacatccaaa agattgggtt ggtatattca aggttgatg gagtactgct
181 cgtgattatt acacgttttt atgggtcccct atgcctgaac attatgtgga aggatcaaca
241 gtcaattgtg tactagcatt ccaaggatat taccttccaa atgatgatgg agaattttat
301 cagttctgtt acgttaccca taagggtgaa attcgtggag caagtacacc tttccagttt
361 cgagcttctt ctccagttga agagctgctt actatggaag atgaaggaaa ttctgacatg
421 ttagtgggga ccacaaaagc aggccttctt gagttgaaaa ttgagaaaac catgaaagaa
481 aaagaagaac tgtaaagtt aattgccgtt ctggaaaaag aaacagcaca acttcgagaa
541 caagttggga gaatggaaag agaacttaac catgagaaag aaagatgtga ccaactgcaa
601 gcagaacaaa aggttcttac tgaagtaaca caaagcttaa aaatggaaaa tgaagagttt
661 aagaagaggt tcagtgatgc tacatccaaa gcccatcagc ttgaggaaga tattgtgtca
721 gtaacacata aagcaattga aaaagaaacc gaattagaca gtttaaagga caaactcaag
781 aaggcacaac atgaaagaga acaacttgaa tgtcagttga agacagagaa ggatgaaag
841 gaactttata aggtacattt gaagaataca gaaatagaaa ataccaagct tatgtcagag
901 gtccagactt taaaaaattt agatgggaac aaagaaagcg tgattactca tttcaaagaa
961 gagattggca ggctgcagtt atgtttggct gaaaaggaaa atctgcaaag aactttctg
1021 cttacaacct caagtaaaga agatacttgt tttttaaagg agcaacttcg taaagcagag
1081 gaacaggttc aggcaactcg gcaagaagtt gtctttctgg ctaaagaact cagtgatgct
1141 gtcaacgtac gagacagAAC gatggcagac ctgcatactg cacgcttgga aaacgagaaa
1201 gtgaaaaagc agttagctga tgcagtggca gaacttaaac taaatgctat gaaaaaagat
1261 caggacaaga ctgatacact ggaacacgaa ctaagaagag aagttgaaga tctgaaactc
1321 cgtcttcaga tggctgcaga ccattataaa gaaaaattta aggaatgcca aaggctccaa
1381 aaacaaataa acaaactttc agatcaatca gctaataata ataatgtctt cacaaagaaa
1441 acgggggaatc agcagaaagt gaatgatgct tcagtaaaca cagaccagc cacttctgcc
1501 tctactgtag atgtaaagcc atcaccttct gcagcagagg cagattttga catagtaaca
1561 aaggggcaag tctgtgaaat gaccaaagaa attgctgaca aaacagaaaa gtataataaa
1621 tgtaaacaac tcttgcagga tgagaaagca aaatgcaata aatagctga tgaacttga
1681 aaaatggagc tgaaatggaa agaacaagtg aaaattgctg aaaatgtaa acttgaacta
1741 gctgaagtac aggataatta taaagaactt aaaaggagtc tagaaaatcc agcagaagg
1801 aaaatggaag atggagcaga ttggtctttt taccagatg aaatacaaag gccacctgtc
1861 agagtcccct cttggggact ggaagacaat gttgtctgca gccagcctgc tcgaaacttt
1921 agtcggcctg atggcttaga ggactctgag gatagcaaag aagatgagaa tgtgcctact
1981 gtcctgatc ctccaagtca acatttacgt gggcatggga caggcttttg ctttgattcc
2041 agctttgatg ttcacaagaa gtgtcccctc tgtgagttaa tgtttcctcc taactatgat
2101 cagagcaaat ttgaagaaca tgttgaaagt cactggaagg tgtgcccgat gtgcagcgag
2161 cagttccctc ctgactatga ccagcaggtg tttgaaaggc atgtgcagac ccattttgat
2221 cagaatgttc taaattttga ctg

```

b)

```

1 mtsfqevplq tsnfahvifq nvaksylpna hlechytltp yihphkdwv gifkvgwsta
61 rdytflwsp mpehyvegst vncvlfqgy ylpnddgyf qfcyvthkge irgastpfqf
121 rasspveell tmedegnsdm lvvttkagll elkiektmke keellkliav leketaqlre
181 qvgrmereln hekercdqlq aeqkgltevt qslkmeneef kkrfsdatsk ahqleedivs
241 vthkaieket eldslkdclk kagheregle cqlktekdek elykvhlknt eientklmse
301 vqtlknldgn kesvithfke eigrlqlcla ekenlqtrfl lttsskedtc flkeqlrkae
361 eqvqatrqev vflakelsda vnvrdrtmad lhtarlenek vkkqladava elklnamkkd
421 qdktdtlehe lrrevedlkl rlqmaadyk ekfkecqrlq kqinklsdqs annnnvftkk
481 tgnqqkvnda svntdpatsa stvdvkpsps aeadfdi vt kgqvcemtke iadktekynk
541 ckllqdeka kcnkyadela kmelkwkeqv kiaenvklel aevqdnysel krslenpaer
601 kmedgadgaf ypdeiqrppv rvpswgledn vvcsqparnf srpdgledse dskedenvpt
661 apdppsghlr ghgtgfcfds sfdvhkkcpl celmfppnyd qskfeehves hwkvcpmcse
721 qfppdydqqv ferhvqthfd qnvlndf

```

Fig. 45

a)

```

1 ggcgcagacc tccggcgggtg gtgtaggacg ccgtgcgtct ccctggagcc ggtgaggttg
61 gtggccgccc tggcggactt ggcaggacac gatgacttcg gcgagtaagg cagttgagtt
121 gcagctccag gtgaaacaca acgcagagga gctgcaggac ttcagtaggg acttgagca
181 ctgggagaag gacatgaagg agaaggacct ggagctgaga agacaggggtg gcgttgccga
241 ggagaattta cctcctattc gaaatgggaa ttttagaaaag aagaagaaga aaggcaaacg
301 taaagagtct tccagaaaaa ccaaagaaga aaacacgaaa aacagaataa aatcttacga
361 ctatgatgcc tgggcaaac ttgatgtgga caggattctc gacgagcttg acaaagaaga
421 cagcaccac gattctctgt cccaggagtc agagtccgat gaagatggca ttcgtgtgga
481 ttcccagaaa gctcttgttc taaaagaaaa gggcaataag tacttcaagc aaggaaagta
541 cgatgaagcc attgaatgct acacgaaagg catggatgct gaccctaca atcccgtgct
601 gccacaac agagcgtcgg cttacttcag actgaaaaag tttgctggtg ctgagtctga
661 ctgtaacttg gccatcgcct tgagcaggac ttacaccaag gcgtacgcca ggcgaggtgc
721 agctcggttt gctctgcaga agttagagga cgccagaaaa gattatgaga aagtgttaga
781 actggagcca gataactttg aagcaacaaa tgaactcagg aaaattaatc aggctttgac
841 gtccaaggaa aactcgggtc ctggagcagc tgctgctgcg gagagtaagc cagctgcagg
901 ggagagcaaa ccaaccgggtg gtcagcaggg caggcagaag gccatagcgg agaaagacct
961 gggcaacgga tttttcaaaag aggggaaata cgagcaagca attgagtgtc acaccgcgg
1021 gatagcagcg gaccgcacca acgccctgct gccagctaac agagcgtatg cctatctcaa
1081 gattcagaga tatgaagaag ctgaaagaga ctgcacaca gctatcgtac tagatggctc
1141 atactcaaaa gcgtttgcca gaagaggaac agcaaggaca tttttgggaa agatcaatga
1201 ggccaagcaa gactttgaga ctgttttact tctggaacct ggaaataagc aagcggcgac
1261 cgagctttcc agaatacaaaa aggaactaat agagaaaggc cactgggatg atgtcttctc
1321 tgactccaca cagagacacc atgtggtgaa agctgtggat aatcctcctc ggggtcccc
1381 taaagcactc aagaaggttt ttattgaaga aactggcaat ttgatagaga ctgttgatgc
1441 accagatagt tctgccactg tccctgagag tgatcgagca acggcagctg tgggactgg
1501 aaccaagaag aatccaagcg agggcgtctc tctgcctgca ggggataggc caagagctaa
1561 agtgttgaaa atagaagcag tcagtgcacac ttcagcccca caagcacagg tgggggtgaa
1621 gcaggatgcg cgtcagcctg ggagtgagaa ggctccgtg agggcagagc agatgccggg
1681 tcagctggcc gctgctggtc tgctccagt tctgccaac tcttccagc tcgagtctga
1741 tttcagacag ttgagaagtt cccagagat gctgtatcag tatgtaaaga atatcgaacc
1801 atctttgtat ccgaagttgt ttcagaaaaa cctagatcca gatgtattca atcaaatcat
1861 taagattcta cacgactttt acattgagag ggaaaagcca gctctcatct ttgaagtctt
1921 agaacgactt tctcagctga gaaggtttga catggcgggtg atgtttatgt caggacctga
1981 gagaaagctt acaaatgtat tattcaatca cttagaaaaa tcagacctga aggaagattc
2041 tgttgaagaa ctcaagaaaa gatacggcgg ctgacctcca tgatcggacg ttgccgctc
2101 tgtgtacatt attttctta ctgaaatcaa gtgtttgact ttttcaaaa gtgaaacctt
2161 acccgagagg agtttctat ctctggatgg cagttgattc actgtaagtg ttctgtggcc
2221 taactagtga gagatgcttc aaataaacta agtttttatg agttacatct aaaaaaaaa
2281 aaaaaaaaa

```

b)

```

1 mtsaskavel qlqvkhnaee lqdfmrdleh wekdmkekdl elrrqggvae enlppirngn
61 frkkkkkka kessrktkee ntknriksyd ydawalddvd rildeldked sthdslsqes
121 esdedgirvd sqkalvlkek gnkyfkqgky deaiecytkg mdadpynpvl ptnrasayfr
181 lkkfavaesd cnlaialsrt ytkayarrga arfalqkled arkdyekvle lepdnfeatn
241 elrkinqalt skensgpgaa aaaeskpaa eskptggqqq rqkaiaekdl gngffkegky
301 eqaiecytrg iaadrtnall panramaylk iqryeaaerd ctqaiivldgs yskafarrgt
361 artflgkine akqdfetvll lepgnkqaat elsrikkeli ekghwddvfl dstqrhhvkv
421 avdnpprgsp kalkkvfief tgnlietvda pdssatvpes drataavgtg tkknpsegvs
481 lpagdrprak vlkieavsdt sapqaqvgvk qdarqpgsek asvraeqmpg qlaaaglpv
541 pansfqlesd frqlrsspem lyqyvkniep slypklfqkn ldpdvfnqii kilhdfyier
601 ekpalifevl erlsqlrrfd mavmfmsgpe rkltvnlfnh leksdlkeds veelkkrygg

```

Fig. 46

a)

```

1 ctctagagtc gagatccatt gtgctctaaa gtggatacag aaatctctgc aggcaagttg
61 ctccagagca tattgcagga caagcctgta acgaatagtt aaattcacgg catctggatt
121 cctaatecctt ttccgaaatg gcaggtgtga gtgcctgtat aaaatattct atgtttacct
181 tcaacttctt gttctggcta tgtggtatct tgatcctagc attagcaata tgggtacgag
241 taagcaatga ctctcaagca atttttggtt ctgaagatgt aggctctagc tcctacgttg
301 ctgtggacat attgattgct gtaggtgcca tcatcatgat tctgggcttc ctgggatgct
361 gcggtgctat aaaagaaagt cgctgcatgc ttctgttgtt tttcataggc ttgcttctga
421 tcctgctcct gcaggtggcg acaggtatcc taggagctgt tttcaaatct aagtctgatc
481 gcattgtgaa tgaaactctc tatgaaaaca caaagctttt gagcgccaca ggggaaagtg
541 aaaaacaatt ccaggaagcc ataatttgtt ttcaagaaga gtttaaatgc tgcggtttgg
601 tcaatggagc tgctgattgg gaaaataatt ttcaacacta tcctgaatta tgtgcctgtc
661 tagataagca gagaccatgc caaagctata atggaaaaca agtttataaaa gagacctgta
721 tttctttcat aaaagacttc ttggcaaaaa atttgattat agttattgga atatcatttg
781 gactggcagt tattgagata ctgggtttgg tgttttctat ggtcctgtat tgccagatcg
841 ggaacaaatg aatctgtgga tgcatacaacc tatcgtcagt caaacccctt taaatgttg
901 ctttggcttt gtaaatttaa atatgtaagt gctatataag tcaggagcag ctgtcttttt
961 aaaatgtctc ggctagctag accacagata tcttctagac atattgaaca catttaagat
1021 ttgaggggata taagggaaaa tgatatgaat gtgtattttt actcaaaaata aaagtaactg
1081 tttaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaa

```

b)

```

1 magvsaciky smftfnflfw lcgililala iwrvsnds q aifgsedvgs ssyvavdili
61 avgaiimilg flgccgaike srcmlllffi glllilllqv atgilgavfk sksdrivnet
121 lyentkllsa tgesekqfge aiivfqeefk ccglvngaad wgnnfqhype lcacldkqrp
181 cqsyngkqvy ketcisfikd flaknliivi gisfglavie ilglv fsmvl ycqignk

```

c)

```

1 acttgctga agataacgctt tgggatattt aaaggtgtgg gttaattttt tatccatttt
61 agtaactggg tttttttttt ttctttccga ctacttcctt gctttctatt gctaccogaa
121 gctgcaggca cacgatctc tgcaaggcaaa atccctcaga gccttcgcag gacagcctgg
181 taacgactgg ttctcctac tgtaactggg tggctgcccc ttctccgaaa tggcaggtgt
241 cagtggctgt ttaaagtatt cgatgttttt cttcaacttc ttgttctggg tatgtggtac
301 actgatcctg ggtctagcca tatggttgag agtaagcaaa gacggcaaa agattatcac
361 atccggtgac aatggcacga accccttcat tgctgtgaat atcttgattg cagtgggtc
421 catcatcatg gttctgggtt tctgggatg ctgaggagct gtgaaagaaa gtcgctgcat
481 gcttctcttg ttttttatcg gcttgctcct gattctgctt ctgcaagtag ccgaggtat
541 cctaggagct actttcaaat ctgaatctag ccgcattctg aatgaaacgc tctatgaaaa
601 tgccaagctt ttgtcagaaa caagcaatga ggcaaaaagaa gtacagaagg ccatgattgc
661 atttcagtca gagtttaagt gctgtggctt gagatttggg gctgctgact ggggaaaaaa
721 tttccagat gcgaaagagt catgccaatg tacaggatct gattgtgaaa gttataatgg
781 agagaatgtc tatcgaacga cctgtctttc tctgataaaa gagctgggtg aaaaaaacat
841 tattattgtc attggaattg cctttggact ggcagttatc gagattcttg gtttgggtgtt
901 ttctatggtg ctctactgcc aaattggaag caaatgaatc tgcggacttc ctgagtcgtt
961 atagacacca tttaagtttt tgctttggct tcgtaacttt aaatactcga gtactgtaca
1021 taccaggagc agatgtcttc ttgatgagct ctcacttagg cagactacag gtatcttcac
1081 atgtactcag ctcatttaac tgtgaaggac ataataaaag tggctcgtga tttttttttc
1141 tcacaataaaa aagtgttcgt gctgaaaaaa aaaaaaaaaa aa

```

d)

```

1 magvsgclky smffffnflfw vcgtlilgla iwlrsvkdgk eiitsgdngt npfiavnili
61 avgsiimvlg flgccgavke srcmlllffi glllilllqv aagilgatfk sessrilnet
121 lyenakllse tsneakevqk amiafqsefk ccglrfgaad wgknfpdake scqctgsdce
181 syngenvyrt tclslikelv ekniiivigi afglavieil glv fsmvlyc qigsk

```

e)

```

1 ccacgcgtcc gccttagcag ccataagaag gaaaagaatg tactcgctg aagataacgt
61 ttgagatatt taaagctgca ggcacacgga tctctgcagg caaatccgt cagagcctac
121 gcaggacagc cttctacgga cttcttcatt ccaactgtaac ttggtggctg ccccttctcc
181 gaaatggcag gtgtgagcag ctgtttaaag tattctatgt tttcttcaa cttctgttc
241 tgggtatgtg gtacactgat cttgggactg gccatatggg tgagagtaag caaagatgga
301 aaagagatca tcacgtcagg agactctagc acgaaccctt cattgctgt gaatatcttg
361 attgcagttg ggtctatcat catggttcta ggttcctgg gatgctgtgg agctgtgaaa
421 gaaagccggt gcatgcttct cttgtttttt atcggcttgc tgctgattct gattctgcaa
481 gtggcagcag gcatcctagg agccgctttc aaacctgagt ataaccgaat tctgaatgaa
541 acgctatatg aaaatgctaa gcttctgtcg gacaacactg atgaggcaaa agacttccag
601 aaggccatga ttgtgtttca gtcggagttc aagtgtgtg gcttggagaa tggagctgcc
661 gactggggaa ataattttgt ggaggcaaaa gagtcatgtc aatgtacagg aactgactgt
721 gcaacttatc aggggagttc cgtttacca aagacctgtc tttctttgat caaagatctg
781 tttgaaaaga acattattat tgtcattgga attgcttttg gactggccgt tattgagatt
841 ctcggtttgg tgttttctat ggtgctatac tgccagattg gaagcaagt aacctgagga
901 tttacctagt catcataaac accatttgag ttttgcttt ggcttcatga ctttaaatac
961 tcgaatactg taaataaatg ttattgaagt atctcactga ggcagtctac agatatcttc
1021 acaggtattc actgtattta actgtgaagg acataataca aatggttgtg tatttttttt
1081 tttctctcac aataaaaagt gttggtgttg aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa
1141 aaaa

```

f)

```

1 magvssclky smfffnflfw vcgtlilgla iwvrsvkdgk eiitsgdsst npfiavnili
61 avgsiimvlg flgccgavke srcmlllffi glllililqv aagilgaafk peynrilnet
121 lyenakllsd ntdeakdfqk amivfqsefk ccglengaad wgnnfveake scqctgtdca
181 tyqgssvypk tclslkldf ekniivigi afglavieil glvfsmvlyc qigsk

```

Fig. 47

a)

```

1 attcggcagg aggcgcgagc cgtccaggtc tcagtgetgt gccccccca gagcctagag
61 gatgtttcat gggatcccag ccacgccggg cataggagcc cctgggaaca agccggagct
121 gtatgaggaa gtgaagtgtt acaagaacgc ccgggagagg gagaagtacg acaacatggc
181 agagctgttt gcggtggtga agacaatgca agccctggag aaggcctaca tcaaggactg
241 tgtctcccc agcgagtaca ctgcagcctg ctccccgctc ctggtccaat acaagctgc
301 cttcaggcag gtccagggct cagaaatcag ctctattgac gaattctgcc gcaagttccg
361 cctggactgc ccgctggcca tggagcggat caaggaggac cggcccatca ccatcaagga
421 cgacaagggc aacctcaacc gctgcatcgc agacgtggtc tcgctcttca tcacggctcat
481 ggacaagctg cgcctggaga tccgcgccat ggatgagatc cagcccgacc tgcgagagct
541 gatggagacc atgcaccgca tgagccacct cccacccgac tttgagggcc gccagacggt
601 cagccagtgg ctgcagaccc tgagcggcat gtcggcgtca gatgagctgg acgactcaca
661 ggtgcgtcag atgctgttcg acctggagtc agcctacaac gccttcaacc gtttctgca
721 tgcctgagcc cggggcacta gcccttgcac agaagggcag agtctgagcc gatggctcct
781 ggtcccctgt ccgccacaca gcccgtggtc atccacacaa ctactgtct gcagctgct
841 gtctgtgtgc tgtctttggt gtcagaactt tgggggccgg gccctcccc acaataaaga
901 tgctctccga cttcaaaaa aaaaaaaaa

```

b)

```

1 mfhgipatpg igapgnkpel yeevklykna rerekydnma elfavvktmq alekayikdc
61 vspseytaac srllvqykaa frqvqgseis sidefcrkfr ldcplameri kedrpitikd
121 dkgnlnrcia dvvslfitvm dklrleiram deiqpdrel metmhrmshl ppdfegrqtv
181 sqwlqtlsgm sasdelddsq vrqmlfdles aynafnrflh a

```

c)

```

1 cgagcaccga gcttctgtcg ccatctccgg gactccaaac gccccaggtc tcttgtgctg
61 tagctgacag gcctgcagga tgtttcacgg gatcccagct actcctggtg ttggagcccc
121 tgggaacaag ccggagctat acgaggaagt aaagtgttac aagaatgccc gggagcggga
181 gaagtatgac aacatggcgg agctctttgc ggtggtgaaa acgatgcaag cgctggagaa
241 ggcatacatc aaggactgcg tcacccccaa tgagtacact gcagcctgct ccaggctcct
301 ggtccagtac aaagctgctt tccggcaggc ccaaggctca gagatcagct ccattgatga
361 attttgccga aagttcagac tggactgccc acttgctatg gagcggatca aagaggaccg
421 acccatcacc atcaaggacg acaagggcaa tctcaaccgc tgtattgctg acgtcgtctc
481 gctcttcatt acagtcattg acaagctgcg tctggagatc cgcgccatgg acgagatcca
541 gccagacctg cgggagctaa tggagaccat gcacagaatg agccacctgc ctccagactt
601 tgagggccgc caaacagtca gccagtggct gcagaccctg agtggtatgt cggcctctga
661 tgagctagat gactcccaag tctgccagat gctcttcgat ctggaatgct cttacaatgc
721 cttcaaccgc ttactacact cctgagtgct atcgaggcaa gaaagagact gatggagatg
781 tgacgcctca gctccctgtg tctcacctg tcccacatgt ctatattgtc aggacatcgc
841 ccacaataaa gatctctcta accttctctg tatgagcagt tatgctg

```

d)

```

1 mhgatgvgag nkyvkyknar rkydnmaavv ktmakaykdc vtntytaacsr vykaarvgss
61 sdrkrdcam rkdrtkddkg nnrcadvvst vmdkrramdd rmtmhrmshd grtvswtsgm
121 sasddsvrm dsaynanrhs

```

e)

```

1 ggagcttctg tcgccatctc cgggactcca aacgccccag gtctcttctg ctgtatagct
61 gcctgggctt gcaggatggt ccacgggatc ccagctactc ctgggtgttg agccccggg
121 aacaagccgg agctgtatga ggaagtaaag ctctacaaga atgctcggga gcgggagaag
181 tatgacaaca tggcagagct ctttgccgtg gtgaagacga tgcaggccct ggagaagggc
241 tacatcaagg actgtgtcac ccccaatgag tacactgcag cctgctccag gctcctggct
301 cagtacaaaag ctgccttccg acaggtccaa ggctcagaga tcagctccat tgatgaattt

```

```

361 tgccgaaagt tcagactgga ctgcccactt gctatggaga ggatcaaaga ggaccggccc
421 atcactatca aagacgacaa gggcaatctc aaccgctgca ttgcagatgt tgtttcgctc
481 ttcattacag tcatggacaa gctgcgtctg gagatccgtg ccatggacga gattcagcca
541 gacctgcggg agctgatgga gacaatgcac agaatgagcc acctgcctcc agacttcgag
601 ggccgccaga cagtcagcca gtggctgcag accctgagtg gtatgtcggc ctctgacgag
661 ctggatgact ctcaagtctg ccagatgctc ttcgatctgg agtccgctta caacgccttt
721 aaccgcttcc tacacgccta agcctcaccg agacaggaat gagagtggta gagatgtgac
781 gactcagccc cccagtgtgt ctacatccgt cctagatgcc tatattgtca ggatatacacc
841 cacaataaat atttgtctaa ccttctctgct gtgggcagct atactg

```

f)

```

1 mfhgipatpg vgapgnkpel yeevklykna rerekydnma elfavvktmq alekayikdc
61 vtpneytaac srllvqykaa frqvqgseis sidefcrkfr ldcplameri kedrpitikd
121 dkgnlnrcia dvvslfitvm dklrleiram deiqpdrel metmhrmshl ppdfegrqtv
181 sqwlqtlsgm sasdelddsq vrqmlfdles aynafnrflh a

```

Fig. 48

a)

```

1 gggcccgcc cccgccgcca ccatgagggc cgagggcctc gggggcctgg agcgcttctg
61 cagcccgggc aaaggccggg ggctgcgggc tctgcagccc ttccaggtgg gggacttgct
121 gttctcctgc ccggcctatg cctacgtgct cacggccaac gagcggggca accactgcga
181 gtactgcttc accagaaaag aaggattgct caaatgtgga agatgcaagc aggcatttta
241 ctgcaatgtg gagtgtcaga aagaagattg gcccatgcac aagctggaat gttctcccat
301 ggttgttttt ggggaaaact ggaatccctc ggagactgta agactaacag caaggattct
361 ggccaaacag aaaatccacc cagagagaac accttcggaa aaattgttag ctgtgaagga
421 gtttgaatca catctggata agttagacaa tgagaagaag gatttgattc agagtgcacat
481 agctgctctc catcactttt actccaagca tctcgaattc cctgacaatg atagcctcgt
541 agtactcttt gcacaggtta actgtaatgg cttcacaatt gaagatgaag aactttctca
601 tttgggatca gcgatatttc ctgatgttgc attgatgaat catagctggt gccccaatgt
661 cattgtgacc taaaaggga ccctggcaga agtcagagct gtacaggaaa tcaagccggg
721 agaggaggtt tttaccagct atattgatct cctgtacca acggaagata gaaatgaccg
781 gttaaagatg tcttatttct ttacctgtga gtgccaggag tgtaccacca aggacaagga
841 taaggccaag gtggaaatcc ggaagctcag cgatcccca aaggcagaag ccatccgaga
901 catggtcaga tatgcacgca acgtcattga agagtccgg agggccaagc actataaatc
961 ccctagtggg ctgctggaga tctgcgagct cagccaggag aagatgagct ctgtgtttga
1021 ggacagtaac gtgtacatgt tgcacatgat gtaccaggcc atgggtgtct gcttgcacat
1081 gcaggactgg gaaggagccc tgcaatatgg acagaaaatc attaagcctt acagtaagca
1141 ctatcctttg tactccctca acgtggcctc catgtgggtg aagctaggga gactctacat
1201 gggcctggaa cacaaagccg caggggagaa agccctgaag aaggccattg caatcatgga
1261 agtagctcac ggcaaagatc atccatataat ttctgagatc aaacaggaaa ttgaaagcca
1321 ctgaaactat gcagcatttc agttttcatt taaacactta gttcagaaac cttaaaggat
1381 ttgaatattt caaattgcac acgtcactcc agcatctctg taaaataatt ggaatgaaaa
1441 tacttcttgc acttaaacac tgcacatgcc gtactttgag gttagtctga atcttgaact
1501 ttaataccaa attaattttg aatgcttttg tttcctaaga gataatggca tggtttcata
1561 tgttatactt tggacagagt tttaaaaatg gaattatfff ttctttcatg cctcttgtaa
1621 tgttctgaac aaacttgaat gatgaaagta ttaaagagat atcagtaaaa aaaaaaaaaa
1681 aaaaaaaaaa aaaa

```

b)

```

1 mraeglggle rfcspgkgrg lralqpfqvg dllfscpaya yvltvnergn hceycftrke
61 glskcgrckq afycnvecqk edwpmhklec spmvvfgenw npsetvrlta rilakqkihp
121 ertpseklla vkefeshldk ldnekkdliq sdiaalhhfy skhlefpdnd slvvlfaqvn
181 cngftiedee lshlgsaifp dvalmnhssc pnvivyktg laevravpda kpgvevftsy
241 idllyptedr ndrldrdsyff tcecgecttk ddkkakveir klsdppkaea irdmvryarn
301 vieefrrakh ykspselei celsqekmss vfedsnvym lhmmyqamgvc lymqdwegal
361 yggqkiikpy skhyplysln vasmwklgr lymglehkaa gekalkkaia imevahgkdh
421 pyiseikqei esh

```

c)

```

1 cagagatgga cccagttcca cggcctctca atcagagtaa gcagtgggac cagcagtggt
61 ggctctgttt ggcctatggc ctctctccca cgtcaaagcc acacgattgc taggaatcat
121 gttccccatg tcagaactct ggctctcac gctctaggtg ttaccagctt atatcgacct
181 gctgtatcca acagaagaca ggaacgaccg gtaagagac tcctacttct ttacctgtga
241 gtgccgggag tgtacgacca aggacaagga caaggccaag gtggaaatcc ggaagctcag
301 caaccacctt caggcagaag ccatccgaga catggtcaga tacgcacgca atgtcatcga
361 ggagtcccg agggccaagc actacaaatc ccctagttag ctggtggaaa tctgtgagct
421 cagccaggag aagatgagct ctgtgtttga ggacagcaat gtgtacatgc tacacatgat
481 gtaccaggcc atgggcgtct gcctgtacat gcaggactgg gaaggagccc tgaatatagg
541 ccagaagatc atcaaaccct acagtaagca ctacccctg tactccctca acgtggcctc
601 catgtggctg aagttgggaa gactgtacat gggcctggag acaaagctg ccggggagaa
661 ggccctgaag aaggccatcg ccatcatgga aatagctcat ggcaaggacc acccgtacat
721 ctccgagatc aagcaggaat ttgagagcca ctgacctgac gtcccagctt tccgtcagaa
781 acctcacagt caccacagcc ttctgcaagc ctgcacctgc tgtgttccag ttgcatttc

```

841 cagtgcttgc ctgtgctcta agggccgtgg catgatttca cataatacat attttgggca  
 901 gattgagctt taaaaaatgc aaccattttc cctctgtgcc tgtcgggaatg ctctgcagag  
 961 ctgaccgagg agagaataaa agcgccagtc ctt

d)

1 mvryarnvie efrakhyks pselleicel sqekmssvfe dsnvymlhmm yqamgvclym  
 61 qdwegalkyg qkiikpyskh ypvyslvas mwklklgrlym glenkaagek alkkaiame  
 121 iahgkdhpyi seikqeiesh

e)

1 gccgccagca tgcgcgccga ggcccgcggc ggccctggagc gcttctgcag tgcgggcaag  
 61 ggccgggggc tccgcgcgct gcggcccttc cacgtgggagc acctcctctt ctctgcccg  
 121 gcctacgcct gcgtgctcac cgtgggagc cgggccacc actgagcagtg ctgcttcgcc  
 181 aggaaagaag gattgtcaaa atgtggacgg tgcaagcagg cgttctactg cgacgtggaa  
 241 tgtcagaagg aagactggcc cctgcacaag ctggaatgct cctccatggt tgttttgggg  
 301 gagaactgga atccttcgga gactgtgcyg ctcacagcaa gaattctggc caaacagaaa  
 361 atccaccag agaggacacc ttcagagaaa ttgttggctg tgagggagtt tgagtcacat  
 421 ctggacaagc tagacaacga gaagaaagat ctcatccaga gtgacatcgc cgctctccac  
 481 cagttctact ccaagtacct ggaattccct gaccacagca gtctcgtggg gctcttcgcc  
 541 caggtgaact gtaatggctt cactattgaa gatgaagagc tctcccattt gggatcggcg  
 601 atattccctg atgttgcaat gatgaatcac agctgctgcc cgaatgcat tgtgacctac  
 661 aaagggacc tggcagaagt cagagctgta caggagatcc acccaggaga cgaggtgttc  
 721 accagctaca tcgacctgct atatccaaca gaagacagga acgaccggct aagagactcc  
 781 tatttcttta cctgtgagtg ccgggagtg acaaccaagg ataaggacaa agccaaggtg  
 841 gaagtccgaa agctcagcag cccgccacag gcagaagcca tccgagacat ggtcagatac  
 901 gcacgcaatg tcatcgagga gttccggagg gccaaacct acaaatcccc tagtgagctg  
 961 ctggagatct gcgagcttag ccaggagaag atgagctccg tgtttgagga cagcaatgtg  
 1021 tacatgctgc acatgatgta ccaggccatg ggctctgcc tgtacatgca ggcctggag  
 1081 ggagccctga aatacgggca gaagatcatt aagccgtaca gtaagcacta cccgtgtaac  
 1141 tccctcaacg tggcttccat gtggctgaag ctgggaagac tgtacatggg tctggaaaac  
 1201 aaagcggccg gcgagaaggc cctgaagaag gccattgcca tcatggaggt agctcacggc  
 1261 aaggaccatc cgtacatctc tgaatcaag caggagattg agagccactg actgcacccc  
 1321 agctttccgt ctgcgacctc actcacagga cttgagtatt tccgacctca cgggtcacc  
 1381 cagccctctg caaagccttg ccgtgctatg tttcaggttc acgttcagct ctgacctga  
 1441 gttcatttcc agtgcttgcc ttctctccaa ggccatggca tgagttcaca gaatatatat  
 1501 tttcggcaga ttgagcttta gagatgcaac gacttttccc tctgtgctg taggaatgct  
 1561 cagtggagct gaccgaggaa gaaaataaaa gagccagtca ttgaaaaaaa aaaaaaaaa

f)

1 mraearggle rfcsagkgrg lralrpfhvg dlifscpaya cvltvgergh hceccfarke  
 61 glskcgrckq afycdvecqk edwplhklec ssmvvlgenw npsetvrlta rilakqkihp  
 121 ertpseklla vrefeshldk ldnekkdliq sdiaalhqfy skylefpdhs slvvlfaqvn  
 181 cngftiedee lshlgsaifp dvalmnhsc pnvivtykgt laevravqei hpgdevftsy  
 241 idllyptedr ndrldrdsyff tcecrectk dkdkakvevr klssppqaea irdmvryarn  
 301 vieefrrakh ykpsellei celsqekmss vfedsnvym hmyqamgvcl ymqdwegal  
 361 kygqkiikpy skhypvysl vasmwklgr lymglenkaa gekalkkaia imevahgkdh  
 421 pyiseikqei esh

Fig. 49

a)

```

1 atgcatttcc aggggtgttg actgtgcttg ggtctcctgt tcatcacggc caaggcggat
61 tttgtggatg atgggtgttga ggtggaagac ttcagtgaga gttcagacga gagtgatttt
121 aaagacgaac cttcctcggg gactattaaa tataagacac ctcaacctat aggagaagta
181 tattttacag aaacatttga tagtggaat ctgtctgggt ggtcttatc aaaagcaaag
241 aaggatgata tggattcaga aatttctata tatgatggaa gatgggaaat agaggagctg
301 aaggaaaacc aggtgcctgg tgacagaggg ctggttctga agtctaaggc caagcaccat
361 gcgatatctg ctgtcctcga gaaacccttt atttttgccg ataaaccctt gatagttcaa
421 tatgaagtaa attttcaaga tggatttgac tgtggaggcg cctacgttaa gctgctagca
481 gacactggtg acttgattct ggaaaacttt tatgataaaa catcgtatac catcatgttt
541 ggaccagata aatgtggaga agactataag cttcatttaa tcttcagaca caaacatccc
601 aaaaccggag tttttgaaga aaagcacgcc aaacctccag atgtggatct gaaagagttc
661 tttacggacc ggaagactca cctgtatacc ctcgtgatga atccggatga cacgtttgaa
721 atattaatcg atcagaaagt tgtgaaccaa gggaccttgc tagaggacgt ggtcccacct
781 atcaatccac ccagagaaat tgatgacccg aatgacagaa agccagagga gtgggatgac
841 agagcaaaga tccccgacc caccgccgtc aagccagagg actgggatga aaaggaaccc
901 atacaaatcg aagaccggag tgctgttaag cctgacggct ggctcgatga tgaacaaaaa
961 tttatcccca atcctaaagc tgagaaaacc gaagactgtg ctctgggctt agagctttgg
1021 tccatgactc ctgacatcta ctttgataat tttatcatct gttcagaaaa ggagggtggcg
1081 gatcagtggg ctgcagatgg ctgggagctg aagataatgg tggcaaatgc caatgagccc
1141 ggcgtcctcc gacagttaac aacagcagca gaggaacgcc cctggctctg gctcatgtac
1201 ctggatgatg ctgggttgcc catcgcttta gttacttcat tttgttggcc aagaaaagta
1261 aagaaaaaat atgaagacat agggcctaaa aaagctgact tatgtcaact gccaaagcaag
1321 gccgctctgg aacaggaacc tgaggaggag aaggccccag agaagcccga agatttgcaa
1381 gaggaagaaga agccaagtga aactgaagtt gtcacgtggg aaaaggtact tttcagtaac
1441 aaaatcctaa ctcatagtgt ctctgccttt aatgaaatct acattccaga agaagtaatt
1501 ggagaaccgg aagagaagag tgaggaagac gcagaaacta tagaaggcca agaggaaatg
1561 accaagttga gtaaatctgg atcagaggat gagatgaagg atgctgatga gagcacagga
1621 tctggagacg ccccgatgaa gtcattgcgc aagaggaggg tacgaaagga ctga

```

b)

```

1 mhfgvgvlcl gllfitakad fvddgveved fsessdesdf kdepssgtik yktpqpigev
61 yftetfdsgn lsgwvlskak kddmdseisi ydgrweieel kenqvpdrg lvlkskakh
121 aisavlekpf ifadkplivq yevnfdgid cggayvklia dtgdlilenf ydktsytmf
181 gpdckgedyk lhlifrhkhp ktgvfeekha kppdvdikef ftdrkthlyt lvmnpddtfe
241 ilidqkvvnq gtlledvpp inppreiddp ndrpkpeewdd rakipdptav kpedwdekep
301 iqiedpsavk pdgwldepk fipnpkaekp edcalglelw smtpdiyfdn fiicsekeva
361 dqwaadgwel kimvananep gvrlqlttaa eerplwlmy lvmaglpial vtsfcwprkv
421 kkkyedigpk kadlcqlpsk aaleqepeeee kapekpedlq eekkpsetev vivekvlfsn
481 kilthsvsaf neiyipeevi gepeekseed aetiegqeem tklsksgsed emkdadestg
541 sgdapvkslr krrvrkd

```

c)

```

1 ggcggctgcc ggcgggatcg ctctggggag acgccgggca ccaagtagcg gccagtcgga
61 cacctgagct gccgctgctg gacacaagcc cgcaggacag gtgtgtagac cgcgggtcgc
121 cttcctcggg cttgttctct ggggaccggg tgagaaatcg gatccagggt tcccgcagca
181 ccctcttctg agactagaag aaggctcagc ttggtcggc cagagatcg atatgcgttt
241 caagggtggt ggactatggt tgggtctcct gttcatcac gtcaatgcbg actttatgga
301 tgatgggtgt gaggtggaat acttcaagtga aaattcagac gagagtaata ttaaagatga
361 accttctcctg gggactttta agtataagac acctcaacct ataggagaag tatattttac
421 agaaacattt gatagtggaa atctggctgg gtgggtctat caaagcaaga aggatgatat
481 ggattcacia attgctatat atgatggaag atgggaaata gaagaactga aggaaaacca
541 ggtgcctggc gacagagggc tggttctgaa gtctaaagcc aagcaccacg caatagccgc
601 tgtcctcgat aaacctttaa tttttggcgc gataaacctt ttgatagttc aatatgaagt
661 aaattttcaa gatggtattg attgtggagg tgcatacatt aaactgctag cagacactgg

```

```

721 tgatttgatt ctggaaaact tttatgataa aacatcctat accatcatgt ttggaccaga
781 taaatgtgga gaagattata aacttcattt aatcttccga cacaaacatc cgcaaactgg
841 agtttttgaa gagaagcatc ccaagcctcc agatgtcgat ctgaaggagt tctttacaga
901 caggaagact cacctctata cccttgtgat gaatccggat gatacatttg aagtattaat
961 tgatcagaaa gttgtgaacc aagggacctt gctagatgat gtggtcccgc ctatcaaccc
1021 acccagagaa attgacgacc ccagtataaa aaagccagag gagtgggatg acagagccaa
1081 gatccctgac cctaccgccg tcaagccaga ggactgggat gaaaatgaac ctgcccaaat
1141 agaagactca agtgctgtta aacctgatgg ctggcttgat gatgaaccaa agtttatccc
1201 caatcctaaa gctgagaaac ctgaggactg gtagtgcgac atggatggag aatgggaggc
1261 accacatatt cctaaccag actgtcagat tggatgtgga gaatggaaac ctcccatgat
1321 cgataaccca aaatacaaaag gaatctggag accaccaatg atcaataatg ctaactacca
1381 gggactctgg agtcctcaga agattcccaa cccagattac tttgaggatg accaccctt
1441 cctcctgact tctttcagtg ctctgggctt agagctttgg tccatgactc ctgatatcta
1501 ctttgataat tttatcatct gttcagacaa ggaggtgccc gatcagtggc ctacagatgg
1561 ctgggatctg aagataatgg tgacaaatgc taatgagcct ggtgtactcc gacagctggt
1621 gatagccgca gaggagcgc cctggctctg gctcatgtac ctggtgatgg cgggcttgcc
1681 cgttgcatta gttgcttctt tttggtggcc aaggaaagta aagaaaaaat atgaagacac
1741 gggacctaaa aaaactgaat tatgcaaact gcaaagcaag gccgctctgg aacaagatgc
1801 agaggaggag aaggccccag agaagccaga agatgtgcaa gaagaaaaga agccaggtga
1861 agctgaggtc gtcaccctgg aaaaggaagt aattggtgaa ccggaagaga agagtaagga
1921 agacagagaa actctagaag gtcaagagga agtgagcaag ctgagtaaat ctggatcaga
1981 ggatgagatg aaggacgctg atgagagccc aggatctgga gacgccccac tgaagtcat
2041 gcggaagagg aggttacgga aggattgaag cgtcaagggt cgcaaatccc ggagagagag
2101 agagatcggg catctagagt caggggtgcc aggacagtga ctgcgcatct gcacaaactc
2161 tttctaagta tctagcaatg ttactctttc agacacttct ttctatcttt cttttggggg
2221 ttggggggaa gtaactttga agttaactgg tctttgaatt tagaataaaa gaaaagtggc
2281 acattaa

```

d)

```

1 mrfqgvglcl gllfitvnad fmddgveved fsensdesni kdepssgtfk yktpqpigev
61 yftetfdsgn lagwvyqskk ddmdsqiaiy dgrweieelk enqvpgdrgl vlkskakhha
121 iaavldkphi fgainplivq yevnfqdgid cggayiklla dtgdllilnf ydksytimf
181 gpdkcgedyk lhlifrhkhp qtgvfeekhp kppdvdkef ftdrkhlyt lvmnpdtdfe
241 vlidqkvvnq gtllddvpp inppreiddp sdkkpeewdd rakipdptav kpedwdenep
301 aqiedssavk pdgwlddepk fipnpkaekp edwsddmdge weaphipnpd cqigcgewkp
361 pmidnpkykg iwrppminnp nygglwspqk ipnpdyfedd hpflitsfsa lglelwsmtp
421 diyfdnfiic sdkevpdqwp tdgwldkimv tnanepgvlr qlviaaerp wlwlmylvma
481 glpvalvasf cwprkvkky edtgpkktel cklqskaaale qdaeeekape kpedvqeekk
541 pgeaevvtle kevigeppeek skedretleg qeevsklsks gsedemkdad espqsgdap1
601 kslrkrvrk d

```

Fig. 50

a)

```

1 ctgtttgga ccccgagtcc catgacaccg cttctcctca caccaccagtc cgcagtgccc
61 ctccccagcc tcggccgggc ctcccgggag ccgggcggtg cgttccagct agtgagccgt
121 ttctcccctg ggctcggagg cggaaagcttg aggggcgagg ggaggagctt cgcgtgaggg
181 gtgaacgccc gctctacgtg ctcgttctct tcgagaccgc tgcgagcag ccccggtgccc
241 ccacggcggg cagcagcggc ggcggcggcg gctgaacgag gagggggcgg agggagcccg
301 cggcggcggc agcagctaca gcgaaatggc ggagaccgtg gctgacaccg ggcggctgat
361 caccaagccg cagaacctga atgacgccta cggaccccc agcaacttcc tcgagatcga
421 tgtgagcaac ccgcaaaccg tgggggctcg cgggggcccgc ttcaccactt acgaaatcag
481 ggtcaagaca aatcttccta ttttcaagct gaaagaatct actgtagtaa gaagatacag
541 tgaacttgaa tggctgagaa gtgaattaga aagagagagc aaggtcgtag ttccccgct
601 ccctgggaaa gcgtttttgc gtcagcttcc ttttagagga gatgatggaa tatttgatga
661 caattttatt gaggaagaa aacaagggtt ggagcagttt ataaacaagg tcgctgggtca
721 tcctctggca cagaacgaac gttgtcttca catgttttta caagatgaaa taatagataa
781 aagctatact ccatctaaaa taagacatgc ctgaaatttg gcaagaagg gcaaaaacgt
841 gactattaat gattgataag caccagtga gaaatttctaa ctttagcat gctgcacaga
901 aactgggtata acatgccttc agtataactaa cactcatatg ctgattttg tttgttttg
961 gcagttgaca agaagttaat ttgctttagt aaaaatccct cattccagcc tttctatata
1021 aatagctctt tcttgctggt ttaatgtggt gcacactata gcctcaciaa cctgttattc
1081 cagtgtaatc tgcagtgtcg taactaaagt tactggcttg gtcttatttg cacagttttt
1141 gogtcttggt tgcttcttgc atctgattaa ctagaatatt tctctttccc ccttttaatt
1201 tgtgatgtca cttgaccca tttatgtgta ggagcactac accattgggt tccaatactg
1261 cacacataag atacatactt gtgtgcagaa agtatcttcc tccaggcttg taatacctt
1321 cacatggaag attaatgagg gaaatcttta tattctgtat aaaaacaaa gcaatttat
1381 atactaaaat catttgctta aaaatttaag ttgttttcaa ataaaaatta aatgcattt
1441 ctgatatgca aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaa

```

b)

```

1 maetvadtrr litkpnlnnd aygppsfnfle idvsnpqtvg vgrgrfttye irvktlnpif
61 klkestvrrr ysdfewlrse lereskvvvp plpgkaflrq lprfgddgif ddnfieerkq
121 gleqfinkva ghplaqnerc lhmflqdeii dksytpskir ha

```

c)

```

1 gtccccgcgg cgggcggcgg tggcgttggc ggaaggcggg ggagagaagc ccgcggtgc
61 cgcggcgaca gcgaaatggc ggagacggta gcggacaccg ggcggtcat caccaagccg
121 cagaatctga atgacgccta cgggccgccc agcaacttcc tcgagatcga cgtgagcaac
181 ccgagaccg tgggggtcgg ccggggcccgc ttcaccacct acgagatcag ggtcaagaca
241 aatcttccta tcttcaagct gaaggaatct actgtagtaa gaagatacag tgactttgag
301 tggcttcgaa gtgaactaga aagagagagc aaggtttagt ttccccact cctgggaaa
361 gcatttttgc ggcacgttcc ttttagagga gacgatggaa tatttgatga caatttcac
421 gaggaagga agcaagggtt ggaacagttc ataaacaagg tcgctgggtca tcctctggcc
481 cagaatgaac gttgtcttca catgttttta caggatgaaa ttatagataa aagctatact
541 ccatctaaaa taagacatgc ctgagtttgg tgagaagaag caaaaccga gaccattaat
601 gattcatccg caccaatgaa gaagttgtaa ctaactagca tgctgagcag aactggcat
661 agcatgccct gggtagacta acactcacct gctcccttcc gttccgcttg tcttggcagt
721 tgacaagaca ttcgtttgc ttagtgaaac tccctcgctc cagcctctct aagta

```

d)

```

1 maetvadtrr litkpnlnnd aygppsfnfle idvsnpqtvg vgrgrfttye irvktlnpif
61 klkestvrrr ysdfewlrse lereskvvvp plpgkaflrh vprfgddgif ddnfieerkq
121 gleqfinkva ghplaqnerc lhmflqdeii dksytpskir ha

```

Fig. 51

a)

```

1 mnwhlplfll asvtlpsics hfnplsleel gsntgiqvfn qivksrphdn ivisphgias
61 vlgmlqlgad grtkkqlamv mrygvngvgk ilkkinkaiv skknkdivtv anavfvknas
121 eievpfvtrn kdvfqcevrn vnfedpasac dsinawvkne trdmidnlls pdlidgvltr
181 lvlvnavyfk glwksrfqpe ntkkrtfvaa dgksyqvpml aqlsvfrcgs tsapndlwyn
241 fielpyhges ismlialpte sstplsaiip histktidsw msimvpkrvq vilpkftava
301 qtldlkeplkv lgitdmfdss kanfakitrs enlhvshilq kakievsedg tkasaattai
361 liarssppwf ivdrpflffi rhnptgavlf mgqinkp

```

b)

```

1 atgaattggc attttccctt cttcatcttg accacagtga ctttatcctc tgtgtactcc
61 cagctcaact ctctgtcact cgaggaacta ggctctgaca cagggatcca ggttttcaat
121 cagatcatca aatcacagcc tcatgagaac gttgtcattt ctccgcacgg gattgctgcc
181 atcttgggca tgctgcagct ggggctgac ggcaggacga agaagcagct ctcaacgggtg
241 atgcgataca atgtgaacgg agtcggaaaa gtgctgaaga agatcaacaa ggctattgtc
301 tccaaaaaga ataaagacat tgtgaccgtg gccaatgctg tgtttgtcag gaatggcttt
361 aaagtgggaag tgccttttgc agcaaggaac aaagaggtgt ttcagtgtga agtacagagt
421 gtgaacttcc caaggacccc ggcctctgct tgtgatgcca tcaatttttg ggtcaaaaat
481 gagacgaggg gcatgattga caacctactt tccccaaatc tgatcgatag tgctcttacc
541 aaactggtcc tcgттаacgc agtgattttc aagggtttgt ggaaatcccc gtttcaacct
601 gagaacacga agaaacggac cttcgtggca ggtgatggaa aatcctacca agtaccatg
661 ctagcccagc tctccgtgtt ccgctctggg tctacaaaaa ccccaaatgg cttatggtac
721 aacttcattg agctacccta ccatggtgag agcatcagca tghtgatcgc cctgccaaca
781 gagagctcca cccactgtc cgccatcatc cctcacatca gtaccaagac catcaatagc
841 tggatgaaca ccatggtacc caagaggatg cagctggtcc tgcccaagt cacaagtgtg
901 gcacaaacag atctgaagga gccactgaaa gcccttggca ttactgagat gtttgaaccg
961 tcaaaggcaa attttgcaaa aataacaagg tcagagagcc ttcacgtctc tcacatcttg
1021 cagaaagcaa aaattgaagt cagcgaagat gggaccaaag ccgcagtagt gacaactgca
1081 atcctaattg caaggtcatc gcctccctgg tttatagtag acaggccttt cctgttctgc
1141 atccgacaca atcccacagg tgccatcttg ttctggggc aggtgaacaa gccctgaagg
1201 acggacaaaa caaaagccac gcaaagcaa gacgactttg ctccgaagag agactccctt
1261 ccccatatct ttcatagttc tghtaaatat tttatacac tgcttccctt tttgaaact
1321 ggttcatggc gacagttaag tgacacaagt gtttctggtc agggctgtgt cagaagaaag
1381 ggcaggatgg ctgggatgct gtacggaaga acgaagaggc gggtttcagg acgtctagaa
1441 gatttcttta aactactgat cagttacctt ggtaacaac cctctcgagt attgctgtc
1501 tgctcggttc agcatttttg ttccgttctt gtgtatatgt gtgacgttcc gggagagggt
1561 taatcagtgt gataggagg gggaaaaaga cattttatag tagttttat gttttatgg
1621 aaaacagtat catttgcctt tttaattcct tttctctcac ttccaccga aggcagaag
1681 gtggtgaggt ggtgaggggt ggagctagaa aagccgtagc ctcttcgtgt gttgttccg
1741 ttgctggtgc tatcgctgtt ttatatactg catgtgttca ctaaaataaa gttggaaaac
1801 taacgtctcg ctggacacaa tttgctgtcg agccacgtgc ctgtcactac tggctgtac
1861 tctttggatt ggctttttt ttttttgta ttttgataa agtaaaaaga aataaaagt
1921 ttccgagtag taaaaattt

```

c)

```

1 mnwhfpffil ttvtlssvys qlnslsleel gsdtgiqvfn qiiksqphen vvisphgias
61 ilgmlqlgad grtkkqlstv mrynvngvgk vlkkinkaiv skknkdivtv anavfvrngf
121 kvevpfaarn kevfqcevs vnfprtpasa cdainfwvkn etrgmidnll spnlidsalt
181 klvlvnavyf kglwksrfqp entkkrtfva gdgksyqvpml laqlsvfrsg stktpnglwy
241 nfielpyhge sismlialpt esstplsaii phistktins wmntmvpkrm qlvlpkftav
301 aqtdlkeplk algitemfep skanfakitr seslhvshil qkakievsed gткаавттa
361 iliarssppw fivdrpflfc irhnptgail flgqvnpk

```

d)

```

1 agtgcagtgg ttgcacggga gtgcgggctg cacgcgtcac cgtcaccgcc gcctgtcccc
61 caccgcccg cagcgcgat ctccctccc gtttcggccg ccacctgggg atccaagcga
121 ggacgggctg tccttggttg aaggaacat gaattggcat tttcctttct tcatcttgac
181 cacagtgact ttatactctg tgcactcca gttcaactct ctgctactgg aggaactagg
241 ctccaacaca gggatccagg tcttcaatca gatcatcaag tcacggcctc atgagaacgt
301 tgttgctctc ccacatggga tcgctccat cttgggcatg ctgcagctcg gggctgacgg
361 caagacaaaag aagcagctct ccacggtgat gcgatataat gtaaacggag ttggtaaagt
421 gctgaagaag atcaacaagg ctattgtctc caagaaaaat aaagacattg tgaccgtggc
481 caatgctgtg tttctcagga atggctttaa aatggaaagt ccttttgag taaggaacaa
541 agatgtggtt cagtgtgaag tgcagaatgt gaacttccag gaccagcct ctgcctctga
601 gtccatcaat ttttgggtca aaaatgagac caggggcatg attgataatc tgctttcccc
661 aaatctgatc gatggtgccc ttaccaggct ggtcctcgtt aatgcagtg atttcaaggg
721 tttgtggaag tctcggtttc aaccagagag cacaaagaaa cggacattcg tggcaggtga
781 tgggaaatcc taccaagtac ccatgttggc tcagctctct gtgttccgct cagggtctac
841 caggacccc aatggcttat ggtacaact cattgagctg ccctaccatg gtgagagcat
901 cagcatgctg atcgccctgc caacagagag ctccacccca ctgctgcca tcatccctca
961 catcactacc aagaccattg atagctggat gaacaccatg gtaccaaga ggatgcagct
1021 ggtcctacc aagttcacag ctgtggcaca aacagatctg aaggagccac tgaagccct
1081 tggcattact gagatgttg agccatcaaa ggcaaat ttt acaaaaataa caaggtcaga
1141 gagccttcat gtctctcaca tcttgcaaaa agcaaaaatt gaagtcagtg aagatggaac
1201 caaagcttca gcagcaacaa ctgcaatcct aattgcaagg tcatcacctc cctggtttat
1261 agtagacagg ctttctctgt tttccatccg acacaatccc acagtgcca tcttgttctc
1321 gggccagggtg aacaagccct gaaggacaga caaaggaaag ccacgcaaag ccaagacgac
1381 ttggctctga agagagactc cctccccaca tcttcatag ttctgttaa tattttata
1441 tactgctttc tttttgaaa ctggttcata gcagcagtta agtgacgcaa gtgttctg
1501 tcggggctgt gtcagaagaa agggctggat gcctgggatg ctggatgcct gggatgctgg
1561 atgcctggga tgctggatgc ctgggatgct ggatgcctgg gatgctggat gcctgggatg
1621 ctgtagtga g gatgagcag gccggttca cgatgtctag aagatttct taaactactg
1681 atcagttatc taggttaaca accctctcga gtatttgctg tctgtcaagt tcagcatctt
1741 tgtttcattc ctgttgatat gtgtgacttt ccaggagagg ataatcagt gtggcaggag
1801 aggttaaaaa aaaaaaagac attttatagt agttttatg tttttatgga aaacaatc
1861 atttgccttt ttaattcttt ttctctcac ttccaccaa aggcttgagg gtggcaaggg
1921 atggagctag caaaagccgt agcctctcag tgtgttgtt ctgttgctgt tgctcttgtt
1981 gttttatata ctgcatgtgt tcaactaaaat aaagttgaa aact

```

e)

```

1 mnwhfpffil ttvtlysvhs qfnslsleel gsntgiqvfn qiiksrphen vvsphgias
61 ilgmlqlgad gktkkqlstv mrynvngvgk vlkkinkai v skknkdivtv anavflrngf
121 knevpfavr n kdvfqcevqn vnfqdpasas esinfwvkne trgmidnlls pnlidgaltr
181 lvlvnavyfk glwksrfqpe stkkrtfvag dgksyqvpml aqlsvfrsgs trtpnglwyn
241 fielpyhges ismlialpte sstplsaiip hittktidsw mntmvpkrmq lvlpkftava
301 qtdlkeplka lgitemfeps kanftkitrs eslhvshilq kakievsedg tkasaattai
361 liarssppwf ivdrpflfsi rhnptgailf lgqvnkp

```

Fig. 52

a)

```

1  ccgcggggcc cactcaggca cccgtacgca ggcgcgtgcg ctgacactag catcctttct
61  gctggaaaag gaagcggcgg ccctctcaga acggcggagg cgcctgagct cgcattcgcct
121  gaggcacccg cgggcccagg cgagctctaga cccccgacgc gcgccgcca acggtccgcc
181  actcgtgctg cttccacgga gagggcgagg agtaggggccc ggctggatt ggttcgcgcc
241  gcctcggccc gccttcggtg gcgccattg gctggggcgg caccgctga cggcgagcac
301  cgtccgcctt cgtgccggcc ttcaagaggg cgacgaggaa gcggccacct ccctgtgccc
361  cgccccctcg gctaggtctg tggtctctgc ggctcctccc ggctgctccc ggctcctctc
421  tgccctctcc cggcttctgc ggctccggct tgggctcggc ggcgccggcg ggcagtgcga
481  gtggtacaga atggccgacc tcagtcttgt ggatgctgtg acagaaccac ctccagaaat
541  tgaggagaaa ataaagcgag acttcatggc tgcgctggag gcagagccct atgatgacat
601  cgtgggagaa actgtggaga aaactgagtt tattcctctc ctggatggtg atgagaaaac
661  cgggaactca gagtccaaaa agaaaccctg cttagacact agccaggttg aaggatcccc
721  atcttctaaa ccaacactcc tagccaatgg tgatcatgga atggagggga ataactctgc
781  aggttctcca actgacttcc ttgaagagag agtggactat ccgattatc agagcagcca
841  gaactggcca gaagatgcaa gcttttgttt ccagcctcag caagtgttag atactgacca
901  ggctgagccc tttaacgagc accgtgatga tggtttgcca gatctgctct ttgtctccag
961  tggaccacag aacgcttctg catttacaga gcgagacaat ccttcagaag acagttacgg
1021  tatgcttccc tgtgactcat ttgcttccac ggctgttgta tctcaggagt ggtctgtggg
1081  agcccaaac tctccatggt cagagtcctg tgtctcccca gaggtacta tagaaacctt
1141  acagccagca acagagctct ccaaggcagc agaagtggaa tcagtgaaag agcagctgcc
1201  agctaaagca ttggaaacga tggcagagca gaccactgat gtggtgact ctccatccac
1261  agacacaaca ccaggcccag acacagagge agcactggct aaagacatag aagagatccc
1321  caagccagat gtgatattgg caaatgtcac gcagccatct actgaatcgg atatgttctc
1381  ggcccaggac atggaactac tcacaggaac agaggcagcc cacgtaaca atatcatatt
1441  gcctacagaa ccagacgaat cttcaaccaa ggatgtagca ccacctatgg aagaagaaat
1501  tgtcccaggc aatgatacga catcccccaa agaaacagag acaactctc caataaaaat
1561  ggacttgcca ccacctgagg atgtgttact taccaaagaa acagaactag cccagccaa
1621  gggcatggtt tcaactctcag aatagaaga ggctctggca aagaatgatg tctgctctgc
1681  agaaatacct gtggctcagg agacagtggc ctcaaaaaca gaggtggtcc tggcaacaga
1741  agtggtactg ccctcagatc ccataacaac attgacaaag gatgtgacac tccccttaga
1801  agcagagaga ccgttggtga cggacatgac tccatctctg gaaacagaaa tgaccctagg
1861  caaagagaca gctccacca cagaaacaaa tttgggcatg gccaaagaca tgtctccact
1921  cccagaatca gaagtgactc tgggcaagga cgtggttata ctccagaaa caaaggtggc
1981  tgagtttaac aatgtgactc cacttctaga agaagaggtg acctcagtca aggacatgct
2041  tccgtctgca gaaacagagg ctcccctggc taagaatgct gatctgactc caggaacaga
2101  gctgattgtg gacaacagca tggctccagc ctccgatctt gcactgccct tggaaacaaa
2161  agtagcaaca gttccaatta aagacaaagg aactgtacag actgaagaaa aaccacgtga
2221  agactcccag ttagcatcta tgcagcaaaa gggacagtca acagtacctc cttgcacggc
2281  ttcaccagaa ccagtcaaag ctgcagaaca aatgtctacc ttaccaatag atgcacctc
2341  tccattagag aacttagagc agaaggaaac gcctggcagc cagccttctg agccttgctc
2401  aggagtatcc cggcaagaag aagcaaggc tgctgtaggt gtgactggaa atgacatcac
2461  taccocgcca aacaaggagc caccaccaag cccagaaaag aaagcaaac ctttggccac
2521  cactcaacct gcaaagactt caacatcgaa agccaaaaca cagccactt ctctccctaa
2581  gcaaccagct cccaccacct ctggtgggtt gaataaaaaa ccatgagacc tgcctcagg
2641  ctgagtcca gctgccccac acaaacgccc tgctgctgcc actgctactg ccaggccttc
2701  caccctacct gccagagagc tgaagccaaa gcccaattaca gaagctaagg ttgcccagaaa
2761  gcggacctct ccatccaagc cttcatctgc cccagccctc aaactggac ctaaaaccac
2821  cccaaccggt tcaaaagcca catctccctc aactcttgtt tccactggac caagtagtag
2881  aagtccagct acaactctgc ctaagaggcc aaccagcatc aagactgagg ggaaacctgc
2941  tgatgtcaaa aggatgactg ctaagtctgc ctgactgac ttgagtgcct caaagaccac
3001  ctctgccagt tctgtgaaga gaaacaccac tcccactggg gcagaccccc cagcagggat
3061  gacttccact cgagtcaagc ccatgtctgc acctagccgc tcttctgggg ctcttctgtg
3121  ggacaagaag cccacttcca ctaagcctag ctctctgctc cccaggtgga cccgcctggc
3181  cacaactggt tctgccccctg acctgaagag tgttcgctcc aaggtcggct ctacagaaaa
3241  catcaaacac cagcctggag gagccggggc caaagtagag aaaaaaacag aggcagctac
3301  cacagctggg aagcctgaac ctaatgcagt cactaaagca gccggctcca ttgagagtgc
3361  acagaaaccg cctgctggga aagtccagat agtatccaaa aaagtgagct acagtcatat
3421  tcaatccaag tgtgtttcca aggacaatat taagcatgtc cctggatgtg gcaatgttca

```

3481 gattcagaac aagaaagtgg acatatccaa ggtctcctcc aagtgtgggt ccaaagctaa  
 3541 tatcaagcac aagcctgggt gaggagatgt caagattgaa agtcagaagt tgaacttcaa  
 3601 ggagaaggcc caagccaaag tgggatccct tgataacggt ggccactttc ctgcaggagg  
 3661 tgccgtgaag actgagggcg gtggcagtga ggcccttccg tgtccaggcc cccccgctgg  
 3721 ggaggagcca gtcacccctg aggctgcgcc tgaccgtggc gccctactt cagccagtgg  
 3781 cctcagtggc cacaccacc tgtcaggggg tggtgaccaa agggagcccc agaccttggg  
 3841 cagccagatc caggagacaa gcatctaata atgacattct ggtctcgtct tccatctccc  
 3901 ctgtgttccc tctcttgtct ccccccttg ttaccctctc ccatccctcc tcacgtgtca  
 3961 ctgcagattg agacctacag gctgagcttc cggcaaatgc cagggaaacc gcaccgacca  
 4021 tggggctgac attgtctccc ggccctccca cttccctggt ggcccaagct tgggtctcga  
 4081 ccctttagg ccttttccc tctgtctac tagacttgta agctctggg agctctggcag  
 4141 ccctttagg cctccctccc tctgctctg cttgactcaa ggcagcagca gccccactcg  
 4201 ctgccattac acctccttcc acccctttct gggccaactc caacttcaact atctcaccac  
 4261 ttaccactg caccacggag aaagtggggc gggacggggag tccagtggga tctctgtggg  
 4321 atctaggggt gaggagcttg attccagcct tggctgtttg gtttttttgg accaaaccca  
 4381 aaagaaactg acaaacctct cttccctggc tcaacctgga gggactggta aagggtgaact  
 4441 ccacgtggag accagcaccg actgaatccc tggaaacctaa accactcctt gacccacgg  
 4501 ggtggaagcc accatttggg ggtaccaggc ccttttgctg cctcacctca agttagtcaa  
 4561 ggatcagtc tcttgttccc cacgacttat cgtacctgag tagctgctgt ctacttttt  
 4621 tattctttcc tctccaata acctatgaac tgggtggtgta gtttgcaggc tgaagccatg  
 4681 tctaaatgag agttcttggg aggtgggtgag ggaagtgggg aaggagatcc cgagtctcca  
 4741 ctgaggaggc tgtcagatat tggcgggggt tggcctactc tggcagctt gggccctgca  
 4801 ggaagaagtg aagtcagaca gctaggggtg gtcagtgtgg ctgattgtgt tggattgtg  
 4861 tgtatgctgc ttttctaacc aagaggctgg ttttggcatc tatctcattc cctgggaatg  
 4921 cgggtggttaa atgtgtgata caaaaacagg ctggagaaac agaaatgaag gtcaaaatcg  
 4981 ctggcctgta cctacaggca tagcacccaa atcctcatat ctaggggagc ctgaaatgct  
 5041 cagaacgctt gtgaacagtg gggaaatcagg tgtgaaaatt taaaactaaa atgcatgaga  
 5101 ctgaggccat ccagtcttct ggtgtggcgg gagagggtgga gccatgggtg tgcagccatc  
 5161 ccagcgtggg ctgctcatgg atgggatggg tgcaatggtg agaaaaatccc gggaaattta  
 5221 tcaacacaag attcttattg cacttgtatt ttttgtatta aagtttgcag ggtttctaat  
 5281 aaaggattca aacctaagtt tgtattgaaa tggcctggga gtgtctaggg ctctctgat  
 5341 agggcatttt ctgctgggca gatttgcctc tcaggaggct gccccagact tggccctt  
 5401 ggccctctc cgaacagact ctgcctttgc ttgggtacag ttgaggagg tagaggctt  
 5461 tactctctct ctgccaaggg aaggtatccc tgggcttgaa ggtcttctcc atttatgagg  
 5521 tagcagttac tttgtgataa tcttgacact gaatccctag ctctctaagc acacacaaag  
 5581 aattgctggg acctgtggaa aaaagactgc ctgagctggg gagtggcttt ctccaagc  
 5641 tgtcagaact aagcttgagg cctgcattgt ctgtattttg cagcaatagg ggcccacgga  
 5701 gctgggaagg acacagtggg gaccagggtg gtgatgactg agcgtataca ggtacttgc  
 5761 accctccttg atgttgatct tagggccttg aagatgctaa ggaaattgac aagaacaag  
 5821 tccattggcc aaggattaga gaaaggaagg taaccaagc tctgtaggta gctccctgga  
 5881 aggatccac gagccagaga acctgagaag gctgggtctag cagctgggga ccacaggcca  
 5941 tgtgatgtgc atacttcaaa atgtttggga ataaggctct tctgtatttt atagtttgc  
 6001 catggcttag ccattacca tgtctgtaa tgttgtactg atttaaacaa taaagctgcc  
 6061 tgacatccca aaaaaaaaa aa

b)

1 madlslvdal tepppeiege ikrdfmaale aepyddivge tvektefipl ldgdektgns  
 61 eskkkpcltd sqvegipssk ptllangdhg megnntagsp tdfleervdy pdyqssqnpw  
 121 edasfcfqpq qvldtdqap fnehrddgla dllfvssgpt nasafterdn psedsygmpl  
 181 cdsfastavv sqewsvgapn spcsescvsp evtietlqpa telskaeve svkeqlpaka  
 241 letmaeqttv vvhspstddt pppdteaala kdieeitkpd vilanvtqps tesdmflaqd  
 301 melltgteaa hanniilpte pdesstkdua ppmeeivpg ndttspkete tlpikmdla  
 361 ppedvlltke telapakgm vslseieeala kindvrsaeip vaqetvvset evvlatevvl  
 421 psdpittltk dvtlpleaer plvtdmtpsl etemtlgket apptetnlgm akdmsplpes  
 481 evtlgkdvvi lpetkvaefn nvtplseev tsvkdm spsa eteaplakna dlhsgteliv  
 541 dnsmapasdl alpletkvat vpikdkgtvq teekpredsq lasmqhkgqs tvppctaspe  
 601 pvkaaeqmst lipidapsple nleqketpgs qpsepcsgvs rqeeakaavg vtgndittpp  
 661 nkepppspek kakplattqp aktstskakt qptslpkqpa pttsgglnkk pmslasgsvp  
 721 aaphkrpaaa tatarpstlp ardvkpkpit eakvaekrts pskpssapal kpgpkttptv  
 781 skatspstlv stgssrspa ttlpkrpts ktegkpadvk rmtaksasad lsrskttsas  
 841 svkrnttptg aappagmtst rvkpm sapsr ssgalsvdkk ptstkpsssa prvsrlattv

901 sapdlksvrs kvgstenikh qpgggrakve kkteaattag kpepnavtka agsiasaqkp  
961 pagkvqivsk kvsyshiqsk cvsksdnhv pgcgnvqiqn kkvdiskvss kcgskanikh  
1021 kpgggdvkie sqklnfkeka qakvgsldnv ghfpaggavk tegggsealp cpgppageep  
1081 vipeaapdrq aptsasglsg httslsggdq repqtlidsqi qetsi

Fig. 53

a)

```

1 agcggagtgc gagatccgct gctgctgagg agaggagcgt caacagcagc accatggctc
61 aacagaagaa ccttgaaggc tatgtgggat ttgccaatct cccaaatcaa gtatacagaa
121 aatcggtgaa gagaggtttt gaattcacgc ttatggtagt ggtggaatct ggattgggaa
181 agtcgacatt aatcaactca ttattcctca cagatttgta ttctccagag tatccaggtc
241 cttctcatag aattaaaaag actgtacagg tggacaatc caaagtttta atcaaagaag
301 gtggtgttca gttgctgctc acaatagttg ataccccagg atttgagat gcagtggata
361 atagtaattg ctggcagcct gttatcgact acattgatag taaatttgag gactacctaa
421 atgcagaatc acgagtgaac agacgtcaga tgcctgataa cagggtgcag tgttgtttat
481 acttcattgc tccttcagga catggactta aaccattgga tattgagttt atgaagcgtt
541 tgcataaaaa agtgaatata atcccactta ttgccaaagc agacacactc acaccagagg
601 aatgccaaaca gtttaaaaaa cagataatga aagaaatcca agaacataaa attaaaaat
661 acgaatttcc agaaacagat gatgaagaag aaaataaact tgttaaaaaa ataaaggacc
721 gtttacctct tgctgtggta ggtagtaata ctatcattga agttaatggc aaaagggtca
781 ggaagagca gtaacctggg ggtgttgctg aagttgaaaa tggtaaacat tgtgatttta
841 caatcctaag aaatatggtg ataagaacac acatgcagga ctgaaagat gttactaata
901 atgtccacta tgagaactac agaagcagaa aacttgcagc tgtgacttat aatggagttg
961 ataacaacia gaataaaggg cagctgacta agagccctct ggacacaaatg gaagaagaaa
1021 gaagggagca ttagtctaaa atgaagaaga tggagatgga gatggagcag gtgtttgaga
1081 tgaaggtcaa agaaaaagtt caaaaactga aggactctga agctgagctc cagcggcgcc
1141 atgagcaaat gaaaaagaat ttggaagcac agcacaaga attgaggaa aaacgtcgtc
1201 agttcgagga tgagaaagca aactgggaag ctcaacaacg tatttttagaa caacagaact
1261 cttcaagaac cttggaaaag aacaagaaga aaggaagat cttttaaact ctctattgac
1321 caccagttaa cgtattagtt gccaatatgc cagcttggac atcagtgttt gttggatccg
1381 tttgaccaat ttgcaccagt tttatccata atgatggatt taacagcatg acaaaaatta
1441 tttttttttt gttcttgatg gagattaaga tgccttgaat tgtctagggg gttctgtact
1501 tagaaagtaa gagctctaag tacctttcct acattttcct tttttattaa acagatatct
1561 tcagtttaat gcaagagaac attttactgt tgtacaatca tgttctggtg gtttgattgt
1621 ttacaggata ttccaaaata aaaggactct ggaagathtt cattgaggat aaattgccat
1681 aatatgatgc aaactgtgct tctctatgat aattacaata caaagttcc attcagtgca
1741 gcatatacaa taatgtaatt tagtctaaca cagttgacct tatttttga cacttcatt
1801 gtttaaaaaat acacatggaa aaaaaaaaaa cctatatgct tactgtgcac ctagagcttt
1861 tttataacia cgtctttttg tttgtttgtt ttggattcct taaatatata ttattctcat
1921 ttagtgccct ctttagccag aatctcatta ctgcttcatt tttgtaataa catttaattt
1981 agataatttc catatattgg cactgctaaa atagaatata gcactttca tatggtagga
2041 accaacaagg aaactttcct ttaactccct ttttactctt tatggttaag agcagggggg
2101 gaaatgcatt tatagatcat ttctaggcaa aattgtgaag ctaatgacca acctgtttct
2161 acctatatgc agtctcttta ttttactaga aatgggaatc atggcctctt gaagagaaaa
2221 aagtcaccat tctgcattta gctgtattca tatattgcat ttctgtattt tttgtttgta
2281 ttgtaaaaaa ttcacataat aaacgatggt gtgatgcaaa aaaaaaaaaa aaa

```

b)

```

1 maqqknlegv vgfianlpnv yrksvkrqfe ftlmvvgesg lgkstlinsl fltdlyspey
61 pppshrikkt vqveqskvli keggvqlllt ivdtpgfgda vdnsncwqpv idyidskfed
121 ylnaervnr rmpdnrvqc clyfiapsgh glkpldiefm krlhekvnii pliakadtlt
181 peecqqfkkq imkeiqehki kiyefpetdd eenklvkki kdrplavvg sntiievngk
241 rvrgryppwg vaevengehc dftilrnmlr rthmqdlkdv tnnvhyenyr srklaavtyn
301 gvdnnknkgq ltkspaqme eerrehvakm kkmememeqv femkvkekvq klkdseaelq
361 rrheqmknkl eaqhkeleek rrfedekan weaqqrileq qnsrrtlekn kkkgkif

```

c)

```

1 agcgacgccc gggggctacg ctgcggaatc ggcgtaggtg gttttggaga atccgcccgc
61 tgcgccgccc cggggctggt cgcggagggg gaggggatgt cggtcagtgc gagatccgct
121 gctgccgagg agaggagcgt caactgcggc accatgggtg agcaaccgaa gaaccttgag
181 ggctatgtgg gctttgcaa cctccaaat caagtgtaca gaaaatccgt gaaaagagga
241 tttgaattca ctcttatggt agtaggtgaa tctggactgg gaaagtcgac attaatacaac

```

```

301 tcattattcc tcacagattt gtattctcca gagtatccag gaccttctca tagaatcaaa
361 aagactgtac aggtggagca atccaaagtt ttaatcaaag aaggtggtgt tcagttgctg
421 ctgacaatag ttgatactcc aggatttggga gatgcagtgg ataatagtaa ttgctggcag
481 cctgttatcg actacattga tagtaaattt gaagattact taaatgcaga atctcgagtg
541 aacagacgtc agatgcctga taacaggggtg cagtgttggt tatacttcat tgctccttca
601 ggacatggac ttaaaccatt ggacattgag tttatgaaac gtttgcattga aaaagtgaat
661 atcatcccat taattgcaa agcagacaca cttacaccag aggaatgcca acagtttaaa
721 aagcagataa tgaaagaaat tcaagaacat aaaattaaaa tatatgaatt tccagaaaca
781 gatgatgaag aagagaataa actgggtaag aagataaagg accgtttacc tcttgctgtg
841 gtaggtagta atactatcat tgaagttaat ggcaaaagag tcagaggaag gcagtatcct
901 tgggggtgtg ctgaagttga aaatggtgaa cattgtgatt tcacaattct aagaaatatg
961 ttgataagaa cacatatgca ggacttgaaa gatgttacca ataacgtaca ctatgagaac
1021 tacagaagca gaaagctagc agcagtgact tacaatggag tggataacaa caagaacaaa
1081 gggcagctta ccaagagccc tctggcacag atggaagaag aaagaaggga acatgtagcc
1141 aaaatgaaga agatggagat ggagatggaa caggtggttg agatgaaggc caaagaaaaa
1201 gttcaaaaac tgaaggactc tgaagcagag ctccagcggc gccatgagca aatgaaaaag
1261 aatttagaag cacagcacia agaattagag gaaaaacgtc gtcagtttga agaagaaaag
1321 gcaactggg aagctcaaca gcgtatttta gagcaacaga actcctcaag aaccttgga
1381 aagaacaaga agaaaggcaa gatcttttaa actctattga ccaccagtta tgtattagtt
1441 gccaatatgc cagcttgac atcagtgttt gttggatccg tttgaccaat ttgcaccaat
1501 tttatccata atgatggatt taacagcatg acaaaaatta tttttgttg ttctcgaagg
1561 agattaagat gccttgaatt gtctaggata ttgtgtactt agaaattaac agctctaagt
1621 accttctac atttttttc ttttttttt aaattaaaag atgtcttcag ttaatgcaa
1681 gaaaacattt tactgttgta caatcatggt ctggtggttt gattgtttac agaataattct
1741 aaaataaaag gactctggaa ggttttcatt gaggataaat tgccataata tgatgcaaac
1801 tatgcttctc tatgataatt ataatacaga ggttccattc gatgcagcct atacaataat
1861 gtatttagtc taacacagtg gaccctattt tttgacactt ccattgttta aaagtacaca
1921 tggaaaaaac atatatgctt acagtgcacc tagagctttt tataacagcc tttttgttt
1981 gtttgtttgt tttggattct ttaaataata aaataatatta ttctcattta gtgccctgt
2041 agccagaacc tcattactgc ttcatttttg taataacatt taatttagat attttccata
2101 tattggccct gctaaaatag aatatagcat ctttcatatg gttaggaacca acgagaaaac
2161 tttcctttta ctccctttt acactttatg gaaagtagca ggagagaaa tgcatttgta
2221 gatcatttct aggcaaattg tgaagctaac gaccagcctg tttcttcta tactcagtct
2281 tgttttacta gaaatgggaa tcatggcctc ttgaagagaa aaaagtcacc attctgcatt
2341 tagctgtatc tatatattgc atacctgtat tttttgttt gtattgtaaa aaaaattcac
2401 ataataaaca atgttgtgat gt

```

d)

```

1 msvsarsaaa eersvncgtm geqpknlegy vgfanlpnqv yrksvkrge ftlmvvgesg
61 lgkstlinsl fltdlyspey pqpshrikkt vqveqskvli keggvqlilt ivdtpgfgda
121 vdnsncwqpv idyidskfed ylnaesrvnr rqpndrvqc clyfiapsgh glkpldiefm
181 krlhekvni pliakadlt peecqqfkkq imkeiqehki kiyefpetdd eenklvkki
241 kdrlplavvg sntiievngk rvrgrqypwg vaevengehc dftilrnml rthmqdlkdv
301 tnnvhyenyr srklaavtyn gvdnnknkgq ltkspaqme eerrehvakm kkmemeqgv
361 femkvkekvq klkdseaelq rrheqmknln eaqhkeleek rrqfeekan weaqqrileq
421 qnsrrtlekn kkkgkif

```

Fig. 54

a)

```

1 agagcggtaa gatggcggcg gcggcgggtg tggagttcca gagagcccag tctctactca
61 gcaccgaccg ggaggcctcc atcgacatcc tccactccat cgtgaagcgt gacattcagg
121 aaaacgatga agaggcagtg caagtcaaag agcagagcat cctggaactg ggatctctcc
181 tggcaaagac tggacaagct gcagagcttg gaggactcct gaagtatgta cgacccttct
241 tgaattccat cagcaaggct aaagcagctc gcctggtcct atctcttctt gatctgtttc
301 ttgatatgga agcagctaca gggcaggagg tgcagctgtg tttagagtgc atcgaatggg
361 ccaagtcaga gaaaagaact ttcttacgcc aagctttgga ggcaagactg gtgtctttgt
421 actttgatac caagaggtac caggaagcat tgcatttggg ttctcagctg ctgcccggagt
481 tgaaaaagat ggacgacaaa gctcttttgg tggaaagtaca gcttttagaa agcaaaacat
541 accatgccct gagcaacctg ccgaaagccc gagctgcctt aacttctgct cgaaccacag
601 caaatgccat ctactgcccc cctaaattgc aggccacctt ggacatgcag tccgggtatta
661 tccatgcagc agaagagaag gactggaaaa ctgcgctactc atacttctat gaggcatttg
721 agggttatga ctccatcgac agccccaaag ccatcacatc tctgaagtac atgttgctgt
781 gcaaaatcat gctcaacacc ccagaagatg tccaggcttt ggtgagcggg aagcttgac
841 ttcggtatgc agggaggcag acagaagcat taaaatgcgt ggctcaggct agcaagaaca
901 gatcactggc agatthttgaa aaggctctga cagattaccg ggcagagctc cgggatgacc
961 caatcatcag cacacacttg gccaaagttg atgataactt actagaacag aatctgatcc
1021 gagtcattga gcctthttcc agagtacaga ttgaacacat atctagtctc atcaaactct
1081 ccaaggccga cgtggaaagg aattatcac agatgattct tgacaagaaa tttcatggga
1141 ttttgaccga gggggagggt gtccatgatta ttttcgatga acccccagta gataaaactt
1201 acgaagctgc tctggaacaa attcagaaca tgagcaaagt agtggattcc ctctacaaca
1261 aagccaagaa actgacatag agttggatct gtagcggctc tttggagagt gtgtgtggcg
1321 ggagagtgaa accttggggg aaaatgctag gagattcttt ttctthttt ttctactttt
1381 cgctcggaaa gttthtaaat cctcatttgg tgcactctgta ttccagccaa taggtgtgcc
1441 agttttcatg taatctttac tggccaact tgggagtggg gaaattgctt aaaaaaaag
1501 aaaaagaaaa aaaaaaagat tatttctaat aaaaggaaaa aggcttacac t

```

b)

```

1 maaaavvefq raqsllstr easidilhsi vkrdiqende eavqvkeqsi lelgsllakt
61 gqaaelggll kyvrpflnsi skakaarlvr slldlflme aatgqevelc leciwakse
121 krtflrqale arlvslyfdt kryqealhlq sqllrelkkm ddkallvevq llesktyhal
181 snlpkaraal tsarttanai ycppklqatl dmqsgiihaa eekdwktays yfyefegydy
241 sidspkaitz lkymllckim lntpedvqal vsgklalrya grqtealkcv aqasknrsla
301 dfekaltdyr aelrddpiis thlaklydnl leqnlirvie pfsrvqiehi ssliklskad
361 verklsqmil dkkfhgildq gegvliifde ppvdktyeaa letiqnmskv vdslynkakk
421 lt

```

c)

```

1 atggcggccg cagcgggtg agagttccag agagctcagt ctctactcag cactgaccgg
61 gaggcctcca tgcacatcct cactccatc ggtaaaggtc ctggcgccgt ccccgcggtt
121 ccgctgtccc ggtgcccct gtgtcagctg gaggcggcgg agaggggccc gccctcagca
181 ggaggctcca gcaaaagagg gccacttttt gagtgtggga agttgagggg tgccacacac
241 ttcagattgg tatttggtag aggtggccga ggcgatcctc tgtccgatgt tgacttgaag
301 cgtgacattc aagaaaatga tgaggaggca gtccaggctc aagagcagag catccttgaa
361 ctggggtctc tctggcgaa gactggacaa gctgctgagc ttggaggact cctgaagtat
421 gtacgacctt tcttgaattc catcagtaaa gctaaagcag ctgctctggt ccggtctctt
481 cttgatctgt ttctagatat ggaagcagct acagggcagg aggtcagact atgtttagaa
541 tgcactcgaat gggccaaatc agagaaaaga accttcttac gccaacatt ggaggcaagg
601 ctgggtgtctt tgtattttga taccaagagg taccaggaag cttacattt ggttctcag
661 ctgcttcggg agttgaaaaa gatggatgat aaagctcttt tggttgaagt acagctttta
721 gaaagcaaaa cttaccatgc tctgagtaat ctgccgaaag cccgagctgc cttaacctct
781 gctcgaacca cagcaaatgc tatctactgc cccctaaat tgcaggccac tctggacatg
841 cagtcaggta ttattcatgc agcagaggag aaggactgga aaactgcata ctctacttc
901 tatgaggcat tcgaaggcta tgactccatc gatagcccca aggccatcac atctctgaag
961 tacatgttgc tgtgcaaaat catgtctaac acgcctaaat attttaccba gaccttaaca

```

1021 gttgtgaggt ttgttttgca ggcctgaca gactacaggg cggagctccg ggacgacca-  
 1081 atcatcagca cacatttggc caagttgtac gataacttac tggaaacagaa tctgatccgg  
 1141 gtcattgaac ctttctcccg agtacagatc gaacacatat ctagcctcat caaactctcc  
 1201 aaggccgacg tggaaagaaa attatcacag atgattcttg acaagaagtt tcatgggatt  
 1261 ttggaccagg gggaggggtg cctgatcatt ttcgatgaac ccccagtaga taaaacttat  
 1321 gaagctgctc tggaaacaat tcagaacatg agtaaagtag tagactccct ctacaacaaa  
 1381 gccaaagaagc tgacatag

d)

1 maaaavvefq raqslstdr easidilhsi gkgpgavpav plsrcglcqs eaaergrpsa  
 61 ggsskrqplf ecgklrgath frlvfgrggr gdplsdvdlk rdiqendeea vqvkeqsile  
 121 lgsllaktgq aaelggllky vrpflnsisk akaarlvrsl ldlfldmeaa tgqevelcle  
 181 ciewaksekr tflrqalear lvslyfdtkr yqealhlgsq llrelkkmdm kallvevqll  
 241 esktyhalsn lpkaraalts arttanaiyc ppklqatldm qsgiihaaee kdwtaysyf  
 301 yeafegydsi dspkaitslk ymlckimln tpyftqtlv vvrflvqalt dyraelrddp  
 361 iisthlakly dnlleqnlir viepfsrvqi ehisslikls kadverklsg mildkkfhgi  
 421 ldqgegvlfi fdeppvdkty eaaletiqnm skvvdsllyk akklt

e)

1 ctctgaagt atgtacggcc tttcttgaat tccatcagta aagctaaagc agctcgtctg  
 61 gtccgggtctc ttcttgatct gtttctagat atggaagcag ccacagggca ggaggtcgag  
 121 ctatgttttag agtgcacgca atgggcaaaa tcagagaaaa gaactttctt acgccaagca  
 181 ttggaggcaa ggctgggtgc tttgtatfff gataccaaga ggtaccagga agcattgcat  
 241 ttgggttctc agctgcttcg ggagttgaaa aagatggatg ataaagccct tttggtggaa  
 301 gtacagcttt tagaaagcaa aacttaccat gctctgagta atctgccgaa agcccagct  
 361 gccttaacct ctgctcgaac cacagcaaat gccatctact gccccctaa attgcaggcc  
 421 accctggaca tgcagtcagg cattattcat gcagcagagg agaaggactg gaaaactgca  
 481 tactcatact tctatgaggc attcgaaggc tacgactcca ttgatagccc caaggccatc  
 541 acatctctga agtacatggt gctgtgcaaa atcatgctca acaccccaga agatgtccag  
 601 gctttgggtga gcggaagct tgcacttcgg tatgcagggga ggcagacaga agcattgaaa  
 661 tgtgtggctc aagctagcaa gaacagatca ctggcagatt ttgaaaaggc cctgacagac  
 721 tacagggcag agctccggga tgaccaatc atcagcacac atttggccaa gctgtacgat  
 781 aacttactgg aacagaatct gatccgggct atcagacctt tttcccagat ccagattgaa  
 841 cacatatcta gcctcatcaa actctccaag gccagcgtgg aaagaaaatt atcacagatg  
 901 attcttgaca agaagtttca tgggattttg gaccaggggg aggggtgcct gatcattttc  
 961 gatgaacccc cagtagataa aacttatgaa gctgctctgg aaactattca gaacatgagt  
 1021 aaagtagtgg actccctcta cagcaaagcc aagaagctga catagagttg gatctgtagc  
 1081 ggtcctttgg agagtgtgtg tggcgggaga gtgaaccctt ggggaaatgc taggagattc  
 1141 ttttctttct gttccacttt tcgctcggaa agtttttaac cctcattggt gcatctgtat  
 1201 ccagcगतag gcgccagtt ctcatgtaat ccgtactggc caacacggga atggggaaat  
 1261 tgcttaaaaa aaaagaaaaa gaaaaaaaaa gatt

f)

1 meaatgqeve lcleciwak sekrtflrqa learlvsllyf dtkryqealh lgsqllrelk  
 61 kmddkallve vqllesktyh alsnlpkara altsarttan aiycppklqa tldmqsgiih  
 121 aaekdwkta ysyfyefeg ydsidspkai tslkymllck imlntpedvq alvsgklalr  
 181 yagrqtealk cvaqasknrs ladfekaltd yraelrddpi isthlaklyd nlleqnlirv  
 241 iepfsrvqie hissliklsk adverklsqm ildkkfhgil dqgegvlfiif deppvdktye  
 301 aaletiqnms kvvdsllyska kklt

Fig. 55

a)

```

1 atggccccag tgcagctgga gaaccaccag ctggtccccg cgggagggcg gggcgggggc
61 agcggcggac ccccgtcagc cccagcccct cctcccccgg gagcgcgctt ggcggcggcc
121 gctgcagctg cggctagccc gggctaccgg ctgagcaccg tcattgaatt tctgctgcac
181 cgggcctact cggagcttat ggtggtgacg gacctactgc caaggaaatc tgatgtggaa
241 aggaaaatag aaatagtgca gtttgctagc cggacacgcc aactcttctg tcgattatta
301 gcttttagtga aatgggctaa taatgctggc aaagtggaaa aatgtgcgat gatttcaagc
361 ttttttagatc agcaagccat cctgtttggtg gacactgctg atcgcctggc ctcgtttagct
421 agagatgctc tgggccatgc acgcctgcct agttttgcca tcccatatgc cattgatgta
481 ctaactactg gatcttaccg acggctgcca acctgcatta gggataaaaat tattcctcca
541 gaccaatta ccaaaattga aaaacaagcc aactccatc agctgaatca gattcttaga
601 catcggcttg taaccacaga tcttcctcct cagtttagcaa atcttacagt tgcaaatggc
661 cgggtgaagt ttcgtgttga aggagaatth gaagccacct tgactgtgat gggagatgac
721 cctgatgttc catggcgtct tctcaagcta gaaattctag ttgaggataa ggaacagga
781 gatggggcag ctttggttca tagcatgcaa atcagcttca tccatcaact ggtgcagtct
841 aggctctttg ctgatgagaa acctcttcag gatatgtaca actgcctaca ttctttctgt
901 ttatcacttc agttagaagt gttacattcc caaactctaa tgtaaatccg agaacggtgg
961 ggagaccttg tgcaggtgga aaggtatcat gctggaaagt gcctctccct ttcagtttgg
1021 aatcaacagg ttcttgggag aaaaactgga acagcatctg tcacaaagt tacaattaa
1081 attgatgaga atgatgtctc caagccttta cagatthttc acgatcctcc tttgccagct
1141 tctgattcca aattagtaga aagagccatg aagatcgacc acttatcaat agaaaaactc
1201 ctgattgaca gtgtccatgc aagagctcat cagaagctcc aagaactgaa ggccattctt
1261 agagcttca atgccaatga aaactcttcc atagagactg cactcccaga ctcttgttgt
1321 cccatcttgg agccctgtgg taattcagag tgtctgcaca tttttgtaga tttacattct
1381 ggaatgttcc aattgatgct ttatggactt gaccaggcca ctctggatga catggagaag
1441 tctgtgaatg atgatatgaa acgaatcata ccctggattc agcaacttaa gttttggctt
1501 ggacaacagc gttgcaagca gtctataaaa catctgccta cgataagcag tgaacattg
1561 cagctttcca attactcaac tcatcctatt ggaaaccttt ctaagaataa actgttcatt
1621 aaacttaccg gccttccaca atactacatt gttgtggaga tgttggaggt tcccaataaa
1681 cccacacaac tgtcgtacaa gtactacttt atgtctgtga atgtctgaga tcgtgaagac
1741 agccctgcaa tggcattgct gctgcagcag ttcaaggaaa acattcagga cttgggtttt
1801 cgtacaaaaa cgggaaaca gaccagaacc aatgccaagc gcaagtgtc tgatgatcca
1861 ttgccagtag aatccaagaa acaaaaacga gcaggagaaa tgtgtgcctt caataaagtt
1921 ttagcccact tcgtcgtat gtgtgatata aatatgccat ttgtaggact tcggttggag
1981 ttgtccaatc tggagattcc acatcaagga gtgcaagtgg aaggtgatgg cttcagccat
2041 gcaattcgct tattaanaat tctcctctgt aagggataaa ctgaggaaac ccaaaaggct
2101 ctggaccgct ctcttcttga ttgactttc cgattacaag gttagaataa ccgcacttgg
2161 gtagcagagt tagtgtttgc aaattgtcca cttaatggca cttctactag ggagcaagga
2221 ccatcccggc acgtttacct gacatatgaa aatctgttgt ctgagcctgt tgggtgtaga
2281 aaggtgggtg aaatgtttct taatgactgg aatagcattg cacgattata tgagtgtgtg
2341 ttggaatttg cacgttctct accagacata cctgctcctc taatatthtt ctcagaagtt
2401 cgtgtttata attaccgaaa acttatcttg tgttatggaa ccaccaaggg aagctcaatt
2461 agtatccaat ggaattcgat ccatcaaaa tccacattt ctttgggaac tgttggccca
2521 aactcaggtt gcagtaactg tcacaatacc attctcctc agcttcaaga aatgttcaac
2581 aaaacaccaa atgtggttca gttattacag gtactgtttg atactcagcc tccattaat
2641 gccatcaaca aactccccac tgtgccgatg ttgggcttga cccagagaac caatactgcc
2701 taccagtgtc tctccattct gccacagctg tccaccaca tcagactggc cttcaggaac
2761 atgtattgca ttgatataata ctgccggagt cgaggtgttg tggcaatagc ggatggtgcc
2821 tatagtcttt ttgataacag caaactagt tgaagtttct atcctgcacc aggactaaag
2881 acgttcttga atatgtttgt tgacagcaat caggatgctc gaagaaggtc tgtaaatgag
2941 gacgataatc ccccttctcc tataggagga gatatgatgg attctthaat atcgcagctc
3001 cagccaccac cccagcaaca gccatttcca aagcagccag gaacatcagg tgcttatcct
3061 ctacttcac cccctacatc ttatcatagc acagtcaatc agtctccctc aatgatgcac
3121 acacagtctc caggaaatct gcatgctgcc agctcccca gtggggcttt gagagcccca
3181 tcaccagcgt catttgttcc aactcctccc ccatcctcgc atggaatctc aataggacca
3241 ggggccagtt ttgctagtcc acatggaact cttgacccta gttccccata cactatggtg
3301 tcaccaagtg gacgagcagg gaactggcca ggatctctc aagtgtctgg cccctacca
3361 gcagcacgca tgccctggaat gtcaccagcc aaccctcac tacattctcc ggttccagat
3421 gcttctcatt cccctcgagc tggaaacaag tctcaaaaa tgccaacaaa catgcctcca

```

3481 cctcgtaaac tacctcagcg ctcttggggcg gcatccatac ctaccatcct cactcacagt  
 3541 gccttgaaca ttttactgct gccctctcca actccaggcc ttgtgcccg cctggcaggt  
 3601 agttaccttt gttctccact tgagagattc cttggatcag tcatcatgag acgacatcct  
 3661 caaagaatta ttcaacaaga aacgctgcag ctgataaatt ctaatgaacc cggagtgatc  
 3721 atgtttaaga ctgatgact gaaatgcaga gtagctctta gtcccaaac caaccaaacg  
 3781 cttcagctaa aattgacacc tgaaaatgca ggacagtgga aacctgatga acttcaagtt  
 3841 ttggagaaat tctttgaaac aagagttgca ggaccacat ttaaagctaa tacgttaata  
 3901 gccttcacca agctattagg agctcctaca cacatcctca gggattgtgt gcacattatg  
 3961 aagctggagc tgttccctga ccaagcaaca cagctaaaat ggaatgttca gttttgcctg  
 4021 acgatccctc ccagcgcgcc gccgattgca cctcctggga cgctgctgt ggtgctgaaa  
 4081 tccaaaatgc tatttttct tcaactaact cagaaaacat cggctcctcc ccaagaacct  
 4141 gttagtatta tagttccaat catttatgac atggcttcag gtacaacctc gcaggcagac  
 4201 attcccagac agcagaactc tctgttgct gctcccatga tggtcagcaa cattctgaag  
 4261 aggtttgcag agatgaatcc accacgacaa ggtgaatgca caatatttgc agctgttcgt  
 4321 gatttaatgg ctaatcttac actgccccct gttgggcgtc catag

b)

1 mapvqlenhq lvppggggg sggppsapap pppgaavaaa aaaaaspgyr lstlieflh  
 61 rayselmvlt dllprksdve rkieivqfas rtrqlfvrl alvkwannag kvekcamiss  
 121 fldqqailfv dtadrlasla rdalvharlp sfaipyaidv lttgsyprlp tcirdkiipp  
 181 dpitkiekqa tlhqlnqilr hrlvttdlpp qlanltvang rvkfrvegef eatlvtmgdd  
 241 pdvpwrllkl eilvedketg dgralvhsmq isfihqlvqs rlfadekplq dmynclhsfc  
 301 lslqlevlhs qtlmlirerw gdlvqvryh agkclslsvw nqvlgrktg tasvhkvtik  
 361 idendvskpl qifhdpplpa sdsklveram kidhlsiekl lidsvharah qklqelkail  
 421 rgfnanenss ietalpalv pilepcgnse clhifvdlhs gmfqlmlygl dqatlddmek  
 481 svndmkrii pwiqqlkfwl gqqrckqsik hlptissetl qlsnysthpi gnlsknklfi  
 541 kltrlpqyyi vvemlevpnk ptqlsykyyf msvnaadred spamalllqq fkeniqdlvf  
 601 rtktgkqtrt nakrklstdp cpveskktkr agemcafnkv lahfvamcdt nmpfvglrle  
 661 lsnleiphqg vqvegdfsh airllkippc kgiteetqka ldrslldctf rlqgrnrtw  
 721 vaelvfanpc lngtstreqg psrhvyltye nllsepvgr kvvemflndw nsiarlyecv  
 781 lefarslpdi pahlrifsev rvynyrklil cygttkgssi siqwnsihqk fhislgtvpg  
 841 nsgcsnchnt ilhqlqemfn ktpnvvqllq vlfdtqapl nainklptvpm lgltqrnta  
 901 yqcfsilpqs sthirlafrn mycidiyhrs rgvvairdga yslfdnslkv egfypagplk  
 961 tflnmfvdsn qdarrsvne ddnppspigg dmmdslisql qpppqppfp kpgtsgayp  
 1021 ltspsysyhs tvnqspmmh tqspgnlhaa sspsgalrap spsfvptpp psshgisigp  
 1081 gasfasphgt ldpsspytmv spsgragnwp gspqvsgpsp aarmpgmspa npslshspvpd  
 1141 ashspragts sqtmptmmp prklpqrswa asiptilths alnilllpsp tpglvpglag  
 1201 sylcspierf lgsvimrrhl griiqqetlq linsnepgvi mfktaldkcr valspkntq  
 1261 lqlkltpena gqwkpdelqv lekffetrva gppfkantli aftkllgapt hilrdcvhim  
 1321 klelfpdqat qlkwnvfcl tippappia ppgtpavvlk skmlfflqlt qktsvppqep  
 1381 vsiivpiyd masgttqad iprqnssva apmmvsnilk rfaemnprrq gectifaavr  
 1441 dlmanltlpp vgrp

c)

1 atggccccag tgcagctgga caaccaccag ctgatccctc ctggcggcgg cgggtggcagc  
 61 agcggcggcg gaggcagcag cagcggctcc gcgctctgcc cggctcccc gccgcccga  
 121 gccgctgtgg cggcggcagc tgcggcgga gctagccctg gataccgct tagcacgctc  
 181 atcgaatttc tgctccaccg gccctactcg gagcttatgg tgmtgacgga cttattgcca  
 241 aggaaatctg atgtgaaag gaaaatagaa attgtacagt ttgtagccg gacacgtcaa  
 301 ctcttcgctt gattattagc ttagtataaa tgggccaatg acgctggcaa agtagaaaag  
 361 tgtgcgatga tctcaagct ttagatcag caagctatct ttttggga taccgctgac  
 421 cgcttgccct ccttagctag agatgccctg gtccatgcac gcctgcctag ttttgcatt  
 481 ccatacgcca ttgatgtact gactactggc tcttatccac ggcttcaac ctgcatcagg  
 541 gacaaaatta ttctccaga ccaattgac aaaattgaga aacaagccac acttcatcag  
 601 cttaatcaga ttcttagaca taggcttgta acgacagatc ttctccaca gctagcaaat  
 661 cttacagtgg caaatggccg tgtgaagttt cgagttgaag gagaatttga agcaacctg  
 721 acagtgatgg gtgatgacc agaagtcgg tggcgtcttc tcaagctaga aattctagtt  
 781 gaggataagg aaacaggaga tggcgagct ttggttcata gcatgcaaat cgattttatc  
 841 catcagctgg tccagtctag gctcttgcct gatgagaaac ctctcagga catgtacaac  
 901 tgctacatt gtttctgct atcgcttcaa ctagaagtat tacattccca gacactaatg

```

961 ttaatccgag agaggtgggg agaccttgta caggtggaaa gataccatgc tggaaagagc
1021 ctctccctct cagtttgca acaggttcta gggagaaaaa caggcacagc atctgttcac
1081 aaagttacaa ttaaaatcga tgagaatgat gtctccaagc ctttacagat ttttcatgat
1141 cctcctttgc cagcttctga ttctaaatta gtagaaagag ccatgaagat tgaccactta
1201 tcaatagaaa agctcctgat tgacagtgta cacgcaagag cccaccagag gctgcaggaa
1261 ctgaaggcca ttcttagaag cttcaacgcc aatgaaagct caaacattc aagggtggc
1321 gagatggctc agcagttaag agtgccgact gctcttccga aggtcctgag ttcaaatccc
1381 atcaaccaca tgggtggctca caaccatctg taa

```

d)

```

1 mapvqldnhq lippgggggs sggggsssgs asapappppa aavaaaaaaa aspgyrlstl
61 iefllhrays elmvltdllp rksdverkie ivqfasrtrq lfvrlalvk wandagkvek
121 camissfldq qailfvdtad rlaslardal vharlpsfai pyaidvlttg syprlptcir
181 dkiippdpit kiekqatlhq lnqilrhrlv ttdlppqlan ltvangrvkf rvegefeatl
241 tvmgddpevp wrllkleilv edketgdgra lvhsmqidfi hqlvqsrlfa dekplqdmyn
301 clhcfclslq levlhsqtlm lirerwgdly qveryhagks lsllvcqqlv grktgtasvh
361 kvtkidend vskplqifhd pplpasdskl veramkidhl sieklidsv harahqrlqe
421 lkailrsfna nesskhsrag emaqqlrvpt alpklssnp inhmvahnhl

```

Fig. 56

a)

```

1 ccacgcgtcc gataataaag aaacttgaag acggaggttc ttccaaacaa ctggcagtga
61 tttatggaat tggtgaaaca acagttcggg atataagaaa aaataaggaa aagattataa
121 cttatgcaag cagttctgat tccacaagtc ttttggccaa gaggaaatct atgaagccat
181 ccatgtatga ggaattggac agggcaatgc tggaatggtt caaccagcaa agagcaaaaag
241 ggaatcccat atctggacca atttgtgcaa aaagggcaga gttcttcttt tatgctttgg
301 gaatggatgg tgattttaac ccctctgccg gttggctaac tcgttttaag cagcggcaca
361 gcattagaga gattaacatt agaaatgaaa gattaatgg agatgagact gcggtggaag
421 atttttgtaa taactttcga gattttattg aacgagagaa tttacagcct gaacaaatct
481 acaatgcaga tgaactgga ctcttttgga agtgcttgcc ttctagatt tcagtaatca
541 aaggtaaag cactgtccct gggcacaaat caattgaaga aagagtcaca atcatgtggt
601 gtgccaatgc aacaggttta cacaaactta aactttgtgt tgtggggaaa gcaaagaaac
661 ctgctcctt taaatcaact gacaccttaa acctgccagt ctcttatttc agccaaaaag
721 gtgcatggat ggatctttcc attttccgac aatggtttga taaaattttt gtgccgcaag
781 ttcgagagta ttttaagatct aaaggcttgc aggaaaaggc tgtgctcttg ttggataatt
841 caccaacaca tccaaatgaa aatgtcctaa ggtcagatga tggccaaata tttgctaaat
901 atttaccacc taatgtggcc tcattgattc agccttcaga tcagggagtc atagcaacga
961 tgaagagaaa ttatcgtgca ggtcttctcc agaacaactt ggaagaaggt aatgacctga
1021 aatcattctg gaagaagcta actctgttgg atgcacttta tgaaatagca atggcatgga
1081 acttagtaaa accagttacc attagcagag catggaagaa gattctccct atggtagagg
1141 agaaagagag cctggacttt gatgttgaag atatttctgt ggctactgtg gctgccattt
1201 tacaacacac caaaggattg gaaaatgtga ctactgagaa ccttgaaaaa tggcttgaag
1261 tagacagtac tgaaccaggc tatgaagtgt taactgatag cgaaatcatc agaagagcac
1321 aaggccaggc agatgaatcc agtgaaaatg aggaggagga aatagaacta attccagaga
1381 aacatattaa tcatgcagct gccctccagt ggactgaaaa tttattggat tatctagaac
1441 aacaagtgga tatgattcta cctgatagac tggtaatacg taaacttcca gccaccatca
1501 gaaataaaca gaagatgaca aagtcaagtc aataatgtca tttcaatttt atgttctgc
1561 tcattgtggt tgtgacaaac tctttgcaat atggcttaat tttctttgtg ttctgaattc
1621 tcagacttgg tcctgtgaaa tacaggcaca aaatgtatct gaagtggttt gaggattatg
1681 tgttttcatc atctgtgtct tttgtccttt tatttgtaca gataatcaga agatgatact
1741 gaatagatat aaattacatg tacacatgta ttcacttttt agaactctgca attatacctt
1801 ctgtaacagt ggcatccct taattttcta gtgaaagtta gagataactg aacagactga
1861 agcacttttc tgaaatcttt tgcttgattt atgaaggctg ccatagtatc cttttcttgt
1921 gttaaccatc ttaaagatg ttttgtatat tttatagact gataggatga gaaagattta
1981 tattattaga tttcaggatg atttataata attcaaaaat gaaattcaat aatggggaaa
2041 taattatgaa ttatagaaat tatgccttca ttctcttaca tttgtgtggg ttgcaagagg
2101 gggagattat tctggaaaatg aagtaaatat gggaaagtat tgccaaatga gagagaaact
2161 atgggaaaagc tgatctataa agaggcattc tgatcaattc atttgtagga aactgggaaa
2221 taaaaacctg gggaaacttta ggttatttat acaaagggaa taaataggct gattttaatt
2281 tggtaagttg atctttttat tatgaatttg gtaatagtat aggtttatta tttattcatc
2341 taattttata gtacaggttt tgtaatgtta catgtgatga tatgagctcc caccttatat
2401 gggggaacat cttggaatt tgagatttaa taagtttttt tttttttttt ttagtgtttt
2461 tactgcatac tcacaaatgt tgtctataat ttgaaaaata ttgtcatatc tggcccttgg
2521 atgagaaaag gaaattacaa taataaagtt ttatgatttt aaataagtca tatgtttgta
2581 tcctgtttta tgaagaaaagc agaaataatt actgaaaagt ccagacacta aggaatatta
2641 ttgtttatta ttttaataca tataaaaagg gattaatctg ctaaaatgta atctaaatca
2701 gaattttgat aaattttttt tgtaaaactaa gtatgtttat tcaagacatt gaaactactt
2761 tgcacatatg aatattaatg taacttgtaa tttaaaagta aagtgtttcc atgctatttc
2821 atgttttggc caaaaatttt taaaaataa attacaattg ttctctatta gtaaaaaaaa
2881 aaaaaaaaa

```

**b)**

1 mlewfnqgra kgnpisgpic akraeffya lgmdgdfnps agwltrfkqr hsireinirn  
61 erlngdetav edfcnnfrdf ierenlqpeq iynadetglf wkclpsrisv ikgkctvpgh  
121 ksieervtim ccanatglhk klcvvgkak kprsfkstdt lnlpvsysfsq kgawmdlsif  
181 rqwfdkifvp qvreylrskg lqekavllld nspthpnenv lrsddgqifa kylppnvasl  
241 iqpsdqgvia tmkrnyragl lqnnleegnd lksfwkkltl ldalyeiama wnlvkptis  
301 rawkkilpmv eekesldfdv edisvatvaa ilqhtkglen vttenlekwl evdstepgye  
361 vltdeiirr agqqadesse neeeielip ekhinhaaal qwtenlldyl eqqgmilpd  
421 rlvirkkrat irnkqkmtks sq

Fig. 57

a)

```

1 ggaaggctgg acctgcaggc tcctctgga cagtgaaact gggcacttgg ggtccagagg
61 cagggccttc cttgacagaa ttgtgtcctc tcctctcaga gccccatcag ccacacctga
121 tgctggaggg cggcagcctg agctcagcag aatatgaggc ccgggtgagg gcccgccgag
181 attttcagag gctacagcga agggacagtg atggggaccg gcaggtgtgg ttctgcagc
241 gacgcttcca caaggacatc ctgctgaacc cgtgctggc gctgagcttc tgcccagacc
301 tgagctccaa gcccggacac ctggggacag ctactcggga gctactcttc cttttggata
361 gcagcagcgt ggcacacaag gatgccattg ttttggctgt gaagtccctc ccgcccaga
421 cgcttatcaa cctggccgtg tttgggacgt tgggtgcagcc actcttccca gagagccggc
481 cttgcagtga tgatgctgtg cagctgatct gcgagagcat tgagaccctg caggttccga
541 gtgggcccc agacgtgctg gctgctctgg actgggcccgt gggggccc cagcacaggg
601 cctaccctcg gcagctgttc ctgctcactg ctgcctcacc catggccgcc actaccacc
661 gaaccctgga gctcatgagg tggcacaggg ggacagccag atgcttctcc tttgggctgg
721 ggcccacctg ccaccagctg ctccagggtt tatctgccct cagcagaggc caggcctact
781 tcctgagggc tgggcagagg ctgcagccca tgctggtaca ggctctgagg aaggcactgg
841 agcctgcttt gaggtagatc tctgtggact ggtttgtgcc cgactctgtg gaggcactgc
901 tgaccccccg ggagatccca gcaactctacc ctggggacca gctgctcggg tactgtcac
961 tcttcagggg ggatggcttc cgtcccgc caccaggggg ccaagagcct ggtggcaga
1021 gctcgggtgg gtccgtgttt ccattcccag aagaggcccc gctgctgccc agcctggca
1081 ctgagcccac tggcacctca gagccactgg gaacaggcac tgtctcagca gaactgtcca
1141 gcccatgggc tgccagggac tcggagcaga gtactgatgc tctgacagac ccagtcacgg
1201 atcctggacc caaccctct gacacagcca tatggcgccg catctttcag tcctcgtaca
1261 ttggggagca gtatgtgctc acccaactgt ctgccagccc cgagccaggc ccaggctcca
1321 caggcagcag tgagtcccca ggctcacagg gccctggctc cccgaagggt agtgtccct
1381 tggagcccc ttctcagcag ggctgccgca gtctggcctg gggagaacct gcaggctccc
1441 gctcctgtcc cctgctgca cccacaccag ctccattcaa ggtgggggccc ttgagtactg
1501 aggtgtggg ccgtcagcac agagcggctc tggctggccg aagcctctca tcccctcag
1561 gccgggcaaa ccaagtcccc gcccagcccc ggaaccctc ttgggtgca atactagatg
1621 gcccaagtcc tgagccaggc caacagttgg gacaagcct ggatgactca ggaaccctgc
1681 tctcccagc ccctatggac tgggacatgc tgatggaacc acccttctta ttcaggctg
1741 tgctcctag tggggagtgt gccctccag cagtgcctcc ccaggctcca cgctgccatg
1801 tggatgatcc gggcctgtgt ggggagcagc ccatgtgctg ggaggtgggt gttgggctgg
1861 agactctgtg gggacctgga gatggctcac agcctccctc acctcctgta agagaagctg
1921 cttgggacca agcactccat cggctgacag cagcctctgt ggtccgggac aatgagcagc
1981 tggccctccg aggaggggca gagaccacag ctgaccgggg ccatgcccgg aggtgctggc
2041 ttcgagccct tcagacaagt aaggtcagct ctgccccctc ctgcttact tgccctgtag
2101 ctgtggatgc tactactagg gaggtcctgc ctggggccct gcaggtgtgc agctcagagc
2161 ccgctgagcc cccaggaacc cctcctgctc ctcacagcca tctagatgca gctcctctgc
2221 ccaactgtgt ctactctaaa ggacttcaga gaggtctctc agcagggccc tgggactcgg
2281 accaaaatgg caactccaag cgtgctttgg gggaccctgc cactcccacg gaaggctctc
2341 gccgcccacc tccccgtcct ccctgtcggc tcagcatggg ccgcccgtcac aaactctgta
2401 gccctgaccc gggccaggcc aacaacagtg aaggcagcga ccatgactac ctgcccttgg
2461 tgccgctgca ggaggcacca ggctccttc gcctggacgc gcccttctgc gccgctgtgc
2521 gcatctcgca ggagcgctc tgccgtgctc gccttctgc cgtgcaccgc gccagcctca
2581 gccccacctc ggctcattg ccctggcac ttctgggccc tgggtgtggc caggtgaca
2641 gtgccacggc ctctgcagc ccgtcccca gctcgggctc tgaggggcca ggccaggtgg
2701 acagtgggcg gggctcagac accgaggcct ccgagggggc ggaagggtg ggggaccg
2761 acctgcgggg ccggacctg gccactgcc tagcactcgc ctggctggag caccgatgcg
2821 ccgctgcctt cgacgagtgg gaactgacag cgccaaggc tgattgctgg ctgcccggcc
2881 agcacttgcc tgacggcctt gacctggccg ccctcaaggc cgcagcccga gggctcttcc
2941 tgctactgcg ccaactgggac caaacctgc agctacacct gctgtgctac agcccagcga
3001 acgtgtgaag gctgccccct gctgcttggg ctggcgcccc acccaacaca ctcaagtac
3061 tgccgcccag ggctggcctc ttggtgctgg gaaagtgtag gctgggtgca gcctgtccc
3121 cactgcttct tactccctcc ctgagaccct cttgccccca caaaaagtgc ctgctgtgc
3181 tctctccctc tcctcccacc ccaactcacac tcccctccat cctctgagct ccctgcaaca
3241 cagtgggaag gtagagagcc acagtcccca aatcctatgc aataaagtgc ctcttagg

```

b)

```

1 mleggs1ssa eyearvrarr dfqrlqrrds dgdrqvwflq rrfhkdi1ln pvlalsfcpd
61 lsskpghlgt atrellf1ld sssvahkdai vlavkslppq tlinlavfgt lvqplfpesr
121 pcsddavqli cesietlqvp sgppdvlaal dwavggpqrh ayprqlfllt aaspmatth
181 rtlelmrwhr gtarcfsfgl gptchqllqg lsalsrgqay flrpgqrlqp mlvqalrkal
241 epalsdisvd wfvpd1veal ltpreipaly pgdqllygcs lfrvdgfrsr ppggqepgwq
301 ssgsvf1psp eeapsaasp teptgtsepl gtgtvsaels spwaardseq stdaltdpvt
361 dpgpnpsdta iwrrifqssy ireqyvlthc saspepgpgs tgssespgsq gpgspegsap
421 leppsqqgcr slawgepags rscplpaptp apfkvgalst evlgrqhraa lagrslsspp
481 granqvpprp rkpslgaild gpspepgqql gqgldds1gnl lspapmdwdm lmepfflfta
541 vppsgelapp avppqaprch vvirglcgeq pmcwevgvgl etlwpggdgs qppsppvrea
601 awdqalhr1t aasvvr1neq lalrggaett adrgharrcw lralqtskvs sapsctcpv
661 avdattrev1 pgalqvc1sse paep1pgtppa shshldaapl ptvvyskglq rgspagawds
721 dqngnskral gdp1atptegp rrrpprppcr lsmgrrhklc spdpgqanns egshdylpl
781 vrlqeapgsf rldapfcaav risqerlcra spfavhras1 sptsaslpwa llgpgvgqgd
841 satascsp1sp ssgsepgq1v dsgrgsdtea segaeglggt dlrgrtwata valawlehc
901 aaafdewelt aakadcw1ra qhlpdgl1da alkaaargif lllrhwdqnl qlhllcyspa
961 nv

```

Fig. 58

a)

```

1 cgactgagcc ccagactgga ggagaggtcc gaggaggtgg gcgttgact ctttgcgagg
61 accccggcgg ctggcccggg ggaggcggcc gaagcggcgg cgccggcggc cgggggcgac
121 atggcggagg agcaggatct atcggaggtg gagctgagcc cctggggctc ggaggagccc
181 cgctgcctgt ccccggggag cgcgcctcgc ctaggggccc acggcggcgg cggcggatcg
241 ggcctgcgag ccagcccggg gccaggcgag ctgggcaagg tcaagaagga gcagcaggac
301 ggcgaggcgg acgatgacaa gttccccgtg tgcatccgcg aggccgtcag ccaggtgctc
361 agcggctacg actggacgct ggtgcccacg cccgtgcgcg tcaacggcgc cagcaaaagc
421 aagccgcacg tcaagcggcc catgaacgcc ttcatggtgt gggctcaggc agcgcgcaga
481 aagctcgcgg accagtaccc gcacctgcac aacgctgagc tcagcaagac gctgggcaag
541 ctctggaggc tgctgaacga aagtgacaag cgccccctca tcgaggaggc tgagcggctc
601 cgtatgcagc acaagaaaaga ccaccgggac tacaagtacc agcccaggcg gcggaagaac
661 gggaaggccg cccagggcga ggcggagtgc cccggtgggg aggccgagca aggtgggacc
721 gccgccatcc aggccacta caagagcgc cacttgacc accggcacc aggagagggc
781 tccccatgt cagatgggaa ccccgagcac ccctcaggcc agagccatgg cccaccacc
841 cctccaacca cccgaagac agaactgcag tcgggcaagg cagaccgaa gcgggacggg
901 cgttccatgg gggagggcgg gaagcctcac atcgacttcg gcaacgtgga cattggtgag
961 atcagccacg aggtaatgtc caacatggag acctttgatg tggctgagtt ggaccagtac
1021 ctgccgcca atgggcaccc aggccatgtg agcagctact cagcagccgg ctatgggctg
1081 ggcagtgcc tgccgtggc cagtggacac tccgctgga tctcaagcc accaggcgtg
1141 gctctgcca cggctcacc acctggtgtg gatgccaaag cccaggtgaa gacagagacc
1201 gcggggcccc aggggcccc acactacacc gaccagccat ccacctcaca gatcgcctac
1261 acctccctca gcctgcccc ctatggctca gccttcccct ccatctccc ccccagttt
1321 gactactctg accatcagcc ctcaggacc tattatggcc actcgggcca ggctctggc
1381 ctctactcgg ccttctccta tatggggccc tcgcagcggc ccctctacac ggcatctct
1441 gacccagcc cctcagggcc ccagtcccac agccccacac actgggagca gccagtatat
1501 acgacactgt cccggcccta aagggggccc tgtcgccacc acccccggc cagcccctgc
1561 cccagcctg tgtgccctgt tccttgccca cctcaggcct ggtggtggca gtggaggagg
1621 ctgaggaggc tgaagaggct gacaggtcgg ggggctttct gtctggctca ctgccctgat
1681 gaccacccg cccatccag gctccagcag caaagcccca ggagaacagg ctggacagag
1741 gagaaggagg ttgactgttg caccacact gaaagatgag gggctgcacc ttccccagg
1801 aatgaccctc tatcccagga cctgagaagg gcctgctcac cctcctcggg gaggggagc
1861 accaggyttg gtggcatcgg aggccttacc actcctatga ctctgtttt ctcttcaca
1921 gatagtgagg gtctgacatg cccatgccac ctatgccaca gtgcctaagg gctaggccac
1981 ccagagactg tgcccggagc tggccgtgtc tcccactcag gggctgagag tagctttgag
2041 gagcctcatt ggggagtggg gggttcgagg gacttagtgg agttctcatc cttcaatgc
2101 cccctccctt tctgaaggca ggaaggagt ggacacagag cccctgatc caattctgtg
2161 ccaataacct cattctttgt ctgagaaaca gccccagtc ctctccact acaacctcca
2221 tgacctgag acgcatcca ggaggtgacg aggcaggggc tccaggaaag gaatcagaga
2281 caattcacag agcctccctc cctgggctcc ttgccagctc cctcttccct tactaggctc
2341 tatggccctt gctcagtcag cccactccc tgggcttccc agagagtgac agctgctcag
2401 gccctaacc ttggctccag gagacacag gcccagcacc caggttgctg tcggcaggct
2461 gaagacacta gaatcctgac ctgtacattc tggccttgct tctaccctt tgctcccag
2521 tggtatattga ataaagtatg tagctataaa aaaaaaaaaa aaaaa

```

b)

```

1 maeedlsev elspvgseep rclspgsaps lgpdgggggs glraspppge lgkvkkeqqd
61 geaddkfpv cireavsqvl sgydwtlvpm pvrnvngasks kphvkrpmna fmvwaqaarr
121 kladqyphlh naelsktlgk lwrlldnesdk rpfieeaerl rmqhkhdhpd ykyqprrrkn
181 gkaaqqeae pggeaeqggt aaiqahykxa hldhrhpgeg spmsdgnpeh psgqshgpppt
241 ppttpktehq sgkadpkrdg rsmgeggkph idfgnvdige ishevmsnme tfdvaeldqy
301 lppnghpghv ssysaagygl gsalavasgh sawiskppgv alptvpppgv dakaqvktet
361 agpqqpphyt dqpstsqiay tsllslphygs afpsisrpqf dysdhqpsgp yyghsgqasg
421 lysafsymgp sqrpolytais dpspsgpqsh spthweqpyv ttlsrp

```

c)

```

1  cggacactag  actgtagagg  tgagaccaag  gataggagcc  ctcgggcaac  gggaggaaga
61  acatagaata  gccttgaagg  gcagaaaagg  gggagggggg  cttttctcag  tggggaagag
121 tgactgaggg  acttcactac  atccagggct  gagacccttt  cccaggagag  gaagagctca
181 gcatggaagt  gagaccctc  cccccaacc  aatgtcctcc  tcacccttct  tgaagagtac
241 ccaactccc  cccctcctt  ccttccccag  ccgctcgcag  cggctcagtc  gctcagtcag
301 tctcgggctg  tccagccagg  gtgtttggg  gtgaggattc  aggctccgct  cagacaaggc
361 agtggcctga  ggctcagggc  cccccagccc  ctccctccca  gtccatcagc  gtcactcccc
421 agccccgagc  tggaccgcac  accttgggac  acggttttcc  acttcctcag  gacgagcccc
481 agactggagg  agaggtcgg  ggaggtggg  gttgggctct  tcacgaggac  cccggcggcg
541 ggccccgggg  aggcggccga  agcggcggcg  gccgggagcg  acatggccga  ggagcaagac
601 ctatcagagg  tggagctgag  ccccgctgg  tccgaggaac  ctcgctgcct  gtccccaaag
661 agcgcgccgt  cgctgggacc  cgacggcggc  ggcgggtggc  caggcctgcg  agccagccca
721 gggccccggc  aattgggcaa  ggtcaagaag  gaacagcagg  acggcgaggc  agacgatgac
781 aagttcccgg  tgtgcatccg  cgagggcggt  agccaggtgc  tcagcggcta  cgactggacg
841 ctggtgcca  tgcccgtgcg  ggtcaacggt  gccagcaaga  gcaagccgca  cgtcaaaccg
901 cccatgaac  ctttatggt  gtgggcacag  gcggcacgca  gaaagttagc  cgaccagtac
961 cgcgacctcc  acaatgctga  gctcagcaag  acgctgggca  agctctggag  gttgctgaac
1021 gagagtgaca  agcgcctt  cattgaggag  gccgagcggc  tccggatgca  gcacaaaaaa
1081 gaccatccgg  actacaagta  ccaacctcgg  cggcggaaga  atgggaaggc  agcccagggg
1141 gaggcagagt  gccagggcg  ggagaccgac  caaggagggg  ctgctgctat  ccaggctcac
1201 tacaagagt  cccacctgga  ccaccggcac  ccagaagaag  gctccccat  gtcagatggg
1261 aaccagagc  accctcagg  ccagagccat  ggcctccta  cccctccaac  caccccaag
1321 acagagctgc  agtccggcaa  ggcagatccc  aaaagggatg  ggcgctcctt  gggggagggc
1381 gggaaagccc  acatcgactt  cggcaatgtg  gacatcgggg  agatcagcca  tgaggtaatg
1441 tccaacatgg  agaccttga  tgtgactgag  ctggaccaat  acctgcccgc  caatgggcac
1501 ccaggccacg  tgggcageta  ctcggcagct  ggctacgggc  tgagcagtcg  cctggctgtg
1561 gccagtggac  actctgctg  gatctccaag  ccaccaggtg  tggctctgcc  cacggctctg
1621 cccctgctg  tggatgcaa  agcccaggtg  aagacagaga  ccacagggcc  ccaggagccc
1681 ccacactaca  ccgaccagcc  gtccaactcc  cagatcgct  acacctcct  cagtctgcc
1741 cactacggct  cgccttccc  ctccatctca  cgccccagt  ttgactactc  tgaccatcag
1801 ccctcaggac  cctattatgg  ccacgcaggc  caggcctctg  gccttactc  agcttttcc
1861 tacatgggccc  cctctcagcg  gccctctac  acggccatct  ctgacccag  cccctcaggg
1921 cccagctccc  acagtcccac  aactgggaa  cagccagtat  atacgactct  atcccagcct
1981 tagaggggccc  ctgtcaccat  tggtgcccac  gtggcccagg  gcccttccc  ccagcctgtg
2041 tgccctgctc  ctcatcagcc  tcatgccag  cagtggcagt  ggaggaggct  gcagaggctg
2101 acagcagcag  gcaggctct  gccagctcct  gccctgatga  cctccacca  ccctggctcg
2161 ggaggccaag  ccctgactga  gctggcaaa  gaggagtgtg  gtggccatcc  cagactgagg
2221 gtgaggggccc  acccatcccc  agaaaataacc  ctctatccca  ggacctgaga  agtcgttctc
2281 aagtctttca  gggaggcaga  aaagggtatg  gtgggaaacc  tcaactgctc  tgttctctcc
2341 tgggagagca  aggggtcaa  ggcctgtgt  gccactgtgt  cactgtgctc  aaaagctagg
2401 ctgcctaggg  acctgctca  aagcctggag  ctggctctgt  cctgactca  aggactcact
2461 gaggacagct  ttgaacagct  ttgtgaagag  caggggtgga  cactcaatgg  aactctgat
2521 cctttcacc  cctcctcac  ctgaatggga  actggccgag  gtccccagat  ccagttctgc
2581 attagtaacc  tcatccctca  ctaactgag  gagagtctc  atgttcttcc  ccagacctc
2641 cactcctcaa  ggcccacccc  aggtgaggag  gcaggggctc  caggaaagaa  tcagaggtgt
2701 ccagccttcc  tctcgcctc  tgtcagcctc  agttagcact  gcacgggccc  tagccccaga
2761 gccagctacc  tgggttgctg  gcagcaggct  ggacactaaa  ccccttccat  gtacagtcta
2821 cctttgcctc  gcacccttg  ctccagcgat  atcttaataa  agtaogtagc  tctgtctccc
2881 catctcctgt  ctgcagccca  gtccacacgt  aacacatcgc  tgcccttta  tctccacagt
2941 caccatgttc  ccatccctct  agtactcca  gccccaatta  acttgcata  agcactccaa
3001 gtaataaaat  caagcttct  ggttgctgctg

```

d)

```

1  maeeqdlsev  elspvgseep  rclspssaps  lgpdgggggs  glraspgpge  lgkvkkeqqd
61  geadddkfpv  cireavsqvl  sgydwtlvpm  pvrngasks  kphvkrpmna  fmvwaqaarr
121  kladqyphlh  naelsktlgk  lwrlinesdk  rpfieeaerl  rmqhkhdhpd  ykyqprrrkn
181  gkaaqqeae  pggetdqgga  aaiqahyksa  hldhrhpeeg  spmsdgnpeh  psgqshgppt

```

241 ppttpktelq sgkadpkrdg rslgeggkph idfgnvdige ishevmsnme tfdvteldqy  
 301 lppnghpghv gsyaagygl ssalavasgh sawiskppgv alptvspav dakaqvkter  
 361 tgpqpphyt dqpstsqiay tsllsphygs afpsisrpqf dysdhqpsgp yyghagqasg  
 421 lysafsymgp sqrplytais dpspsgpqsh sphweqpvy ttlsrp

e)

1 tcagtctcgg ctgtccagcc aggggtgttt gtgggtgagga ttcaggctcc gtccagacaa  
 61 ggcagtggcc tgaggctcag ggccccccag cccctccctc ccagtcctac agcgtcactc  
 121 cccagccccg agctggaccg cacaccttgg gacacggttt tccacttctc caggacgagc  
 181 cccagactgg aggagaggtc ggaggaggtg ggcggtgggc tcttcacgag gacccccggc  
 241 gcgggcccgg gggaggcggc cgaagcggcg gcggccggga gcgacatggc cgaggaacaa  
 301 gacctatcag aggtggagct gagccctgtg gctcggagga accccgctgc ctgtccccag  
 361 gcagcgcgcc gtcgctggga cccgacggcg gcggcggtgg ctcggtcttg cgagccagcc  
 421 cggggcccgg tgaactgggc aaggtcaaga aggaacagca ggacggcgag gcggacgatg  
 481 acaagtcccc cgtgtgcatc cgcgaggcgg tcagccaggt gctcagcggc tacgactgga  
 541 cgctgggtgc catgcccgtg cgcgtcaacg gtgccagcaa gagcaagccg cacgtcaaga  
 601 ggcccatgaa cgccttcatg gtgtgggca caggcggcac cagaagcta gccgaccagt  
 661 accctcacct ccacaatgct gagctcagca agacactagg caagctctgg aggttgctga  
 721 acgaaagtga caagcgcgcc ttcatgtagg aggtgagcg gctccggatg gcacacaaaa  
 781 aggaccatcc ggactacaag taccaacctc ggcgggcggaa gaacgggaag gcagcccagg  
 841 gggaggcaga atgcccaggc ggggaagccg agcaaggagg ggctgctgct attcaggctc  
 901 actacaagag tgcccacctg gaccaccggc acccagaaga aggtcccccc atgtcagatg  
 961 ggaaccaga gcaccctca ggccagagcc atggcccccc aaccctcca accaccccaa  
 1021 agacagagct gcagtcgggc aaggcagacc ccaaaaggga tggcgctcc ttgggggagg  
 1081 gcgggaagcc ccacatcgac ttcggaacg tggacatcgg ggagatcagc cacgaggtaa  
 1141 tgtccaacat ggaaccttt gatgtgactg agctggacca atacctgcca cccaacgggc  
 1201 acccagcca tgtgggtagc tactcggcag ctggctatgg gctgggcatg gccctggctg  
 1261 tggccagtgg acactctgct tggatctcca agccaccagg tgtggctctg cccacggctc  
 1321 cgccccctgg tgtggatgcc aaagcccagg tggagacaga gaccacaggc cccagggac  
 1381 cccacacta caccgaccg cgtccactt cccagatcgc ctacacctc ctcagtctgc  
 1441 cccactacgg ctccgcttc cctccatctc acgaccccag tttgactatt ctgaccatca  
 1501 gccctcagga ccctattatg gccatacagg ccaggcctct ggctctact cagccttttc  
 1561 ttacatgggg cctcccagcg gccctctac actgccatct ctgaccacag cccctcgggg  
 1621 ccccaatccc acagtcccac aactgggag cagccagtat atacgactct atcccgacct  
 1681 tagaggggccc ctgtcaccac cagtgccac agggccccgg ggccccctcc cccagcctgt  
 1741 gtgcctgct cctcatcagc ctcaggcttg gcagtggagg aggtgcaga ggctgacagc  
 1801 agcaggaagg cttctgccag ctccctgccc gatgacctcc accacccca gctctggagg  
 1861 ccaagccctg actgagctgg caaaggaaga gtttgggtgg tctcccagc tgagggtgag  
 1921 gggccacct tcccagaaa tgacctcta tcccaggacc tgagagctct gctcagctct  
 1981 tcagggaggc aggaagggtt agggtaggag gcctcactgc tctgttatc tcttggaga  
 2041 gcaaggggccc cgtgtgctac tgtgtcactg tgcctaagag ctaggctgcc cagggacctg  
 2101 cctcaaagcc tggagctggt tctgtcctgt cactaaggac gcactgagga cagctttgaa  
 2161 cagctttgta aagagcaggg tgggacactc tgatcctttc tccgccccct cttcacctga  
 2221 atgtgggaac tggtaaggt cccagatcc agttccgtgt caataacctc atcccttgcc  
 2281 taactgagga gagtccccat gttcttcca tcccaccct acctccatgc ctcaaggccc  
 2341 acccagggtg aggagccagg ggctccagga aagagtcaga ggcaatccac ccagccttct  
 2401 tctcaccttc tgtcagcctc aagccccag gctcagagtt agcatggtag gggccttagc  
 2461 ccctgggttg ctggcagcag gctggacact aaaccctgc catgtacagt ctaccttgcc  
 2521 cttgaccct ttgctccagc gataccttaa taaagtacgt agctctgtct cccatctcc  
 2581 tgtctgcagc ccagtccaca tgtaacacat cgctgccct ttatttatct ccatagtgc  
 2641 catgttctta tccctctagc tactccagcc ccgattaact tgcatcaagc actccaagta  
 2701 ataaaatcaa tgcttctggt tgctgcttg gtggcctgaa aaaaaaaaa aaaaaaaaa  
 2761 a

f)

1 slgcpavrfc gedsgsvqtr qwpeaqqppa ppsqsisvtp ppragphtlg hgfplpqdep  
 61 qtggvevggg rwalhedpgg gpvgggrrsgg grerhgrgtr pirggaepcg seeprcclspg  
 121 sapslgpdgg gggsvlrasp gpgelgkvkk eqqdgeaddd kfpvcireav sqvlsydwtd  
 181 lvpmpvrvng askskphvkr pmnafmwraq aarrkladgy phlhnaelsk tlglkwrlln

241 esdkrpfiee aerlrmqhkk dhpdykyqpr rrkngkaaqq eaecpggeae qggaaaiqah  
301 yksahldhrh peegspmsdg npehpsggqsh gpptppttpk telqsgkadb krdgrslgeg  
361 gkphidfgnv digeishevm snmetfdvte ldqylppngh pghvgsysaa gyglgsalav  
421 asghsawisk ppgvalptvs ppgvdakaqv etettgpqgp phytdqpsts qiaytstslp  
481 hygsasppsh dpsltiltis pqdpimaiqa rplastqpfl twglpaaplh chl

Fig. 59

a)

```

1 gctgatcctg accttatccc tgcagagggg tgtggccagg gctggcgcaa cgtgaggttg
61 gtcgcgacgc cgccttgtgg ctgagaccga gaatgtccta cggaccgcga gtaagggctg
121 cagggccgag cgtgcgccgg tggggagggg actcagaaca gggtgccggg tgaacacaaa
181 cagggcgcgc cctcccaagc tgcccttact catggcagag gagccggagc cagacctcgg
241 ggtggccgag ggctcagagg atcaggcctt ggagatgccg agctggaaag ctccggagga
301 catagacccc cagccaggaa gttatgagat ccggcactac ggaccggcta agtgggtcag
361 cacttgctg gagtccctgg actgggattc agccatccag actggtttca caaaattgaa
421 tggctacatt caaggcaaaa atgagaaaaga gatgaaaatc aagctgacag ccccggtgac
481 aagctacgtg gagcccggct caagtccttt cagtgagtct accattacga tttccctgta
541 catcccctct gagcagcaac ccgatccacc caggccttca gagtcagatg tcttcattga
601 agacagagct gaaatgacgg tgttcgtgcg gtcttttgat ggattctcca gtggccaaaa
661 gaatcaagaa caacttttga ccttagcaaa cattctgagg gaagaaggga aagttttcaa
721 cgaaaaggtc ttttactactg caggctacag cagtcctttc caattacttg atagaaataa
781 cgaaagtgtg ctgattcaga aaaatgagcc ctccgtcgag aacaataaag gaagcaaaga
841 aatgaagcag gggcagacct gctgctgaat gcagacatcg agagcactca taggcgacat
901 atgtagtggt ttcggcttga gctaccactc tgcatcatgc ttattcctaa tgtgcctttg
961 taggtagctt tatttagatc cagagcattc agacaaatct gtaaattgggt ctaactcag
1021 gtggcctcca tttctgagag gatccaggac aacgccacgg cctttccctc cgactggcgc
1081 tatcaccggt atcttgctc tctccttggc cttagggcat tcagatgctc tcccttcctt
1141 aataacactg aaaatggtaa tgatggattc tgcacagaag taaattatgt tggctacaaa

```

b)

```

1 maeepedlg vaegsedqal empswkaped idppgsyei rhygpakwvs tcvesldwds
61 aiqtgftkln gyiqgkneke mkikltapvt syvepgssp fsestisly ipseqqpdpp
121 rpsedvfi e draemtvfvr sfdgfssgqk nqeqltlan ilreegkvfn ekvfytags
181 spfqlldrnn evwliqknep svenk

```

**Fig.60**

**a)**

```
1 gggagtccgc tagacgatca gataccgtcc tagtctcaac cataaacgat gccgaccagg
61 gatcggcgga tgttgcttat aggactccgc cggcacctta tgagaaatca aagtctttgg
121 gttccggggg gagtatggtc gcaaggctga aacttaaagg aattgacgga agggcaccac
181 caggcgtgga gcctgcggct taatttgacc caacacgagg aagaggagga tggtgctgat
241 cgtctagcgg actccca
```

**b)**

```
1 esarrsdtvl vstindadqg sadvayrtpp apyekskslg sggsmvarlk lkgidgrapp
61 gvepaa
```

**Fig. 61**

```

heiptvptyy pakpqqxera wrnqrgkktl lstlvwhgee txevxnkwx a pgappvsprg
arggxrpcgp pvkyhysdrf tdpvrrggep rgalasxakr paarrpgatr sgxarwgvxl
grytcqtvqv sxgelredrn lpwsxrakar lilifstntd xsgasrsfxp fgfxagvrkv
ttgitglwrp svxsdvafx fdvgssyhxa eftkrwivhp lignswdxtv vrqvsftllm
xccchgnpaq yernrrxhlv yvlxganga klsvglxlna sksesrpgxt irqrrgasvg
lgxpxrlspp agrpplhapr rgrarappa gtgvrcxvpf vlgngarper rpxrpsrtar
swgtwrtsis spqpgklrsp flqxqltqpe thfgrepaax srpradlpa e papspclv
qaeeeavyee pxeqetfyeq pplvqqqxs ehidhhiqqg glsqglcara lydyqaaddx
eisfdpenli tgievxegww rgygpdghfg mpanyvelie xgxghilxfr sqtwlpycwk
rrpxxhsalf qexdpqxxl rapsgladsa chpkcxnglv ipthpkipr ptawllpltg
yxakpcwpsp ewplpscgeg sxxgasgrlw lpsaficlx slaskgwwpp lfrmlgnser
relflaefvt xrvvdhgla agnlscxllc aphsislslc lggkwgcrwp sshpgyskxa
dtcsstrlt rclqxvcast dsdfrkskkk kkleklwtss

```

Fig. 62

```

1 cctccgcctt ccaggttcaa gcgattctcc cgcctcagcc tcctgaatag ctgggactac
61 aggaacaggc caccacgccc gactaatttt gtatttttag tggaacagc gtttcacat
121 gttggcctcg ctggtcttga actcctgacc tcaggtgatc cgcccgctc agcctctcaa
181 agtgcctggga ttacaggcgt gagccactgc gccagccct caatggcttt ttcaactgct
241 tagtgggtat ttccagctgg atggttcata gcaacaaaag acaagtcaac ccatttcccc
301 aaactttgtc ttcccttctcc gctctttatg gaactagaaa ccaaagcatt gctcattcat
361 tcattcaaca agtgttctct gaatacctac tctatactaa ccaggatgta caaaaggaaa
421 accaaaagcg caaaaatcct cgatctcgtg gaatttacet tctaggaatc tacagacaaa
481 taaataaaaa agtcctgtta gatgacaata catgttatta aaaaaagac aagaagtgtg
541 tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg
601 ggcacattc tagacttttc ttcctcctcc ctccctttg atctgattag caattgcttt
661 accacctacc tccttagtat ttcacctttt ctactcata ttctcaaac tcatggtgct
721 actttccttt ccacagacac aagaggtttc tttctctacc cctactacc caattcattc
781 gcctcacttt ggcccggaga aacctattga aaataaaatc tgatcatggt agcggctgca
841 attgttcagc acccaggctt gtcaagcaag gtactctcga gcgccccctg gggggaagaa
901 aataacaaca tctatagcct gagaaatagc agaagetgcc tctaaaaaca aaatttattt
961 tcgaaggcat atatttcact ttgaaatcca tgtgaatttt gcaattgttc cataatatag
1021 ccctgatagt tttaatatat ttttaatggt ttaactaact tgccagccaa attattcttt
1081 tagcaccacc cccaactcca aagacccctc tccaacagc tgctgacttg agccctgac
1141 tatagagcac ttgtctctaa aatgtacaaa atgaagagaa atctcaagat gtcccactga
1201 gatgaagaaa gaaagaagaa aatatgtatg tttgtataca tgtatacatg tatatatatg
1261 tatacacaaa attagaaaag ttagggtcta ctgtataaat taaataagcg ttgacagtgc
1321 ttttgatttt aatctgtatg tggtaacttg cctgcttaac acccttagtg gatttctga
1381 cggacttgac attcctgtca ggaaagcatt gcgtacttgc tgattaaaaa gctctaaggg
1441 ccgggagcgg tggctcacgc ctgcaatccc agcacgagc aggaggatca cctgacgtca
1501 ggagttcaag accaccctgg tcaacatggc gaaacccctg ctttactaaa aatagaaaaa
1561 ttagccgggc atggtggcgc gcgctgtaa tcccagctac tcgggaggct gagtcaggag
1621 aatcgcttga acccgggagg tggaggttac agtgagccga gatccgtctc aaaaataaaa
1681 aataaataat gaaaaaaatt aaaaatttaa aaattaaaaa acatttaaaa aagcatctaa
1741 cttagatggg taatgggtca aaagaaaagg agactgccac atgcagcgcc tcatgtggat
1801 gtgtctggag tcttggaaag ttgactacc tacgttctcc tacaatgga ccttgagagc
1861 ttgtttggag gttctagcag gggagcgag ctactcgtat acccttgacc gaagaccggt
1921 cctcctctat cggggatggt cgtcctcttc gaccgagcgc gcagcttcgg gagggacgca
1981 catggagcgg tgagggagga aggggacacc cgcctagcca gccagatcag ccgaatcaac
2041 cctggcgatc aatgggggtga cagatgtcgc agccagatcg ccctcacatc cgaggtacc
2101 aagcggcgca caagctatat aaacctgaag gaagtctcaa cttacactt aggtcaagtt
2161 gcttatcgta ctagtgtctc agcaggaaat ttaactaaaa tctaatttaa ccagcatagc
2221 aaatatcatt tattcccaaa atgctaaagt ttgagataaa cggacttgat ttccggctgt
2281 tttgacacta tccagaatgc cttgcagatg ggtggggcat gctaaatact gcagctcca
2341 ttggtgaggt cgtcccggag cctcgcccag ctcccgcgcg ctagagccgc gcctgctgg
2401 tctcaccag ccgggaccgc tgacctggcg ctttgtgcgg ctccaggcct ccgagtggac
2461 tccaggtctg tctccctcct gcggtcgccc ccttctctgc ctttctctc ttctttttt
2521 tccctccctt ttactctctg agtctcactc tcgcatt

```

Fig. 63

a)

```

1 ctgaagcttc aagatggctg accaggaccc tgcgggcatc agccccctcc agcaaatggt
61 ggcctcaggc accggggctg tggttacctc tctcttcacg acaccctgg acgtggtgaa
121 ggttcgcctg cagtctcagc ggccctccat ggccagcgag ctgatgcctt cctccagact
181 gtggagcctc tcctatacca aattgccctc ctctctccaa tccacagga agtgccctct
241 gtattgcaat ggtgtcctgg agcctctgta cctgtgceca aatggtgccc gctgtgccac
301 ctggtttcaa gaccctaccc gcttcaactg caccatggat gccttcgtga agatcgtgag
361 gcacgagggc accaggaccc tctggagcgg cctccccgcc accctgggta tgactgtgcc
421 agctaccgcc atctacttca ctgcctatga ccaactgaag gccttcctgt gtggctgagc
481 cctgacctct gacctctacg cacccatggt ggctggcgcg ctggccccgc tgggcaccgt
541 gactgtgatc agccccctgg agcttatgcg gacaaagctg caggctcagc atgtgtcgtg
601 ccgggagctg ggtgcctgtg ttcgaaactg agtggctcag ggtggctggc gctcactgtg
661 gctgggctgg ggccccactg cccttcgaga tgtgcccttc tcagccctgt actggttcaa
721 ctatgagctg gtgaagagct ggctcaatgg gctcaggccg aaggaccaga cttctgtggg
781 catgagcttt gtggctggtg gcatctcagg gacggtggct gcagtgtgta ctctaccctt
841 tgacgtggtg aagacccaac gccaggctcg tctgggagcg atggaggctg tgagagttaa
901 cccctgcat gtggactcca cctggctgct gctgcggagg atccgggccg agtcggggcag
961 caagggactc tttgcaggct tccttcctcg gatcatcaag gctgccccct cctgtgccat
1021 catgatcagc acctatgagt tcggcaaaaag cttcttccag aggctgaacc aggaccggct
1081 tctgggcggc tgaaaggggc aaggaggcaa ggac

```

b)

```

1 madqdpagis plqqmvasgt gavvtslfmt pldvkvrlq sqrpsmasel mpssrlwsls
61 ytklpsslqs tgkcllycng vleplylcpn garcatwfqd ptrftgtmda fvkiivrhegt
121 rtlwsglpat lvmtvpatai yftaydqlka flcgraltsd lyapmvagal arlgtvtvis
181 plelmrtklq aqhvsyrelg acvrtavaag gwrsllwlgw ptalrdvpfs alywfnelyv
241 kswlnglrpk dqtsvgmsfv aggisgtvaa vltlpfdvkv tqrqvalgam eavrwnplhv
301 dstwlllrri raesgtkglf agflpriika apscaimist yefgksffqr lnqdrllgg

```

Fig. 64

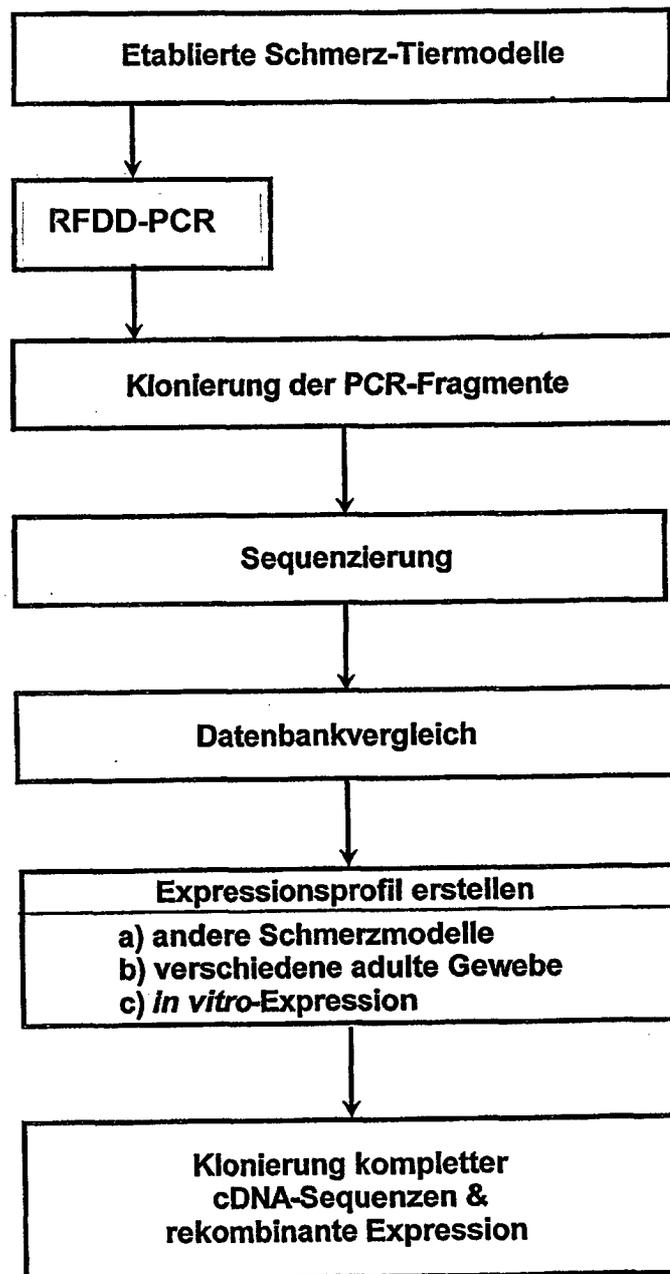


Fig. 65

RFDD-Fragment		homologe Sequenz								
Gr.	Datenblatt Nr.	CFA	Bezeichnung	Größe der anly. Sequenz [bp]	Bezeichnung	AC-Nr	Position	Größe des homologen Bereichs	[%]	Motif
1	4	+	22-22	133	LuzP (Ratte)	AF181259	2519-2651 Nkt	133 bp	100	
1	6	+	54-22	239	Neuron-spezifisches Protein PEP-19 (Ratte)	M24852	475-236 Nkt	239 bp	98	
1	11	-	21-17	79	EST Klon (Ratte)	BF551551	368-130 Nkt	239 bp	100	
1	33	+	ab36-18-A	189	Phosphatidylinositol Synthase (Ratte)	D82928	1502-1421 Nkt	79 bp	100	
1	59	+	ab8	184	Valosin Containing Protein (VCP) (Ratte)	U11760	2352-2540 Nkt	189 bp	99	
1	12	-	07-3	159	IL-6R-BETA (Ratte)	P40190	2-184 AA	61aa	98	
1	36	-	ab02-67-B	181	Aspartaminotransferase (Ratte)	D00252	1146-988 Nkt	159 bp	100	
					neuronal immediate early gene (Ratte)	AAZ28263	150-330 Nkt	181 bp	100	
					Das RFDD-Fragment ist in der genomischen Sequenz der Ratte mit der Zugriffsnummer AC094069 enthalten. Das aus Maus ESTs abgeleitete Protein enthält ein F-box Motiv					
1	18	-	23-5	146	Heat Shock Protein (Hsp27) (Ratte)	M86389	464-609 Nkt	146 bp	98	
1	47	-	ab45-46-B	193	Hsc 70, 44 kd atpase n-terminales Fragment (Ratte)	1ATR	105-168 AA	64 aa	100	
1	52	-	ab22-23-C	238	Calmodulin (Ratte)	M19312	244-7 Nkt	238 bp	99	
1	55	+	ab13-3'	74	Syntaxin binding protein 1 (Ratte)	NM_013038	182-255 Nkt	74 bp	100	
1	25	-	19-16	266	Spliceosomales Protein SAP155 (Ratte)	AF260435	1286-1022 Nkt	266 bp	99	
1	44	+	ab24-89-B	99	neurodap 1 (Ratte)	NM_138896	2285-2187 Nkt	99 bp	100	
1	39	+	ab11-76-B	162	Bamacan (Ratte)	U82626	510-563 AA	54 aa	98	
1	2	-	13-9	99	Leukotrien A4 Hydrolase (Ratte)	S87522	1733-1635 Nkt	99 bp	99	

1	7	-	58-24	235	Mss4 Protein (Ratte)	X70496	672-442 Nkt	235 bp	99
1	1	-	01-1	129	Chondromodulin-1 (Ratte)	AF051425_1	824-696 Nkt	129 bp	100
1	13	-	8-8	202	26S Proteasome, UE p112 (Ratte)	AJ006340	845-1046 Nkt	202 bp	99
1	28	+	ab40-22-A	236	Proteasom, UE Z (Ratte)	AF285103	471-706 Nkt	236 bp	99
1	51	-	ab17-18-C	164	Ingensin (ATP-abh. Proteinase; Proteasome) (Ratte)	X55985	55-218 Nkt	164 bp	99
1	10	-	44-15	98	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym A Synthase (Ratte)	X52625	928-1025 Nkt	98 bp	100
1	15	-	37-37	244	Phosphoglyceratkinase (Ratte)	M31788	1032-1275 Nkt	244 bp	97
1	27	-	16-13	67	RNA Polymerase II TF SIII p18 UE (Ratte)	L42855	308-243 Nkt	67 bp	100
1	42	+	ab19-84-B	120	Katalase (Ratte)	NM_012520	1621-1740 Nkt	120 bp	100
2	40	+	ab13-78-B	122	EST Klon (Ratte) (Länge= 466 bp) Protein Phosphatase, EF hands-1 (Mensch)	BG664900 AF023455	321-442 Nkt 541-578 AA	122 bp 38 aa	98 65
2	43	+	ab21-51-B	248	cDNA Klon (Ratte)	BG668893	100-346 Nkt	248 bp	99
2	49	-	ab46-47-B	261	RAB21 (Mensch)	AF091035	534-719 Nkt	186 bp	94
2	29	+	ab16-16-A	217	EST Klon (Ratte)	AA848382	35-294 Nkt	261 bp	99
2	34	-	ab54-55-B	260	T6BP (Mensch)	AF268075	1912-2168 Nkt	258 bp	89
4	41	+	ab18-83-B	54	DRG cDNA Klon (Ratte)	BG668994	247-463 Nkt	217 bp	100
2	32	+	ab34-16-A	189	cDNA (Maus), Ortholog des Drosophila Protein « Spaghetti »	BC004046			87
2	34	-	ab54-55-B	260	EST Klon (Ratte)	BF550416	190-449 Nkt	260 bp	100
4	41	+	ab18-83-B	54	Transmembrane 4 Superfamily, Member 3 (Mensch)	M35252	10-84 AA	75 aa	69
2	32	+	ab34-16-A	189	EST Klon (Ratte) (515bp) hat eine signifikante Übereinstimmung mit dem humanen Gen VPS28 (vascular sorting protein) [ident. Nukleotide: 326/365 (89%)].	BG372719	184-131 Nkt	54 bp	100
2	23	-	4-1	167	EST Klon (Ratte) (279 bp) mit einer signifikanten Homologie zum humanen Gen HSKM-B des Menschen. [ident. Nukleotide: 194/221 (87%)]	H33014	62-246 Nkt	185 bp	99
2	23	-	4-1	167	cDNA Klon (Ratte) (398bp) Calnexin-t (Maus)	BE116688 U08373	243-395 Nkt 241-303 Nkt	153 bp 167 bp	99 92

2	3	+	23-23	137	cDNA Klon (Ratte) mit einer Homologie von 94% zu dem Gen Sorting Nexin 3 der Maus	AW140675	148-12 Nkt	137 bp	100
2	5	-	25-25	114	cDNA Klon (Ratte) Microtubuli-assoziiertes Protein 4 (MAP4) (Maus)	AW253712 M72414	324-211 Nkt 6069-5993 Nkt	114 bp 77 bp	100 87
2	21	-	33-30	110	cDNA Klon (Ratte) (signifikante Homologie zum Gen CDC10 der Maus und des Menschen)	BF409053	497-388 Nkt	110 bp	100
2	35	+	ab59-60-B	129 144	EST-Klon (Ratte) glia derived nexin precursor (PN-1) (Ratte)	AJ223794 AI231298 P07092	295-371 Nkt 102-230 Nkt 244-197 AA	77 bp 129 bp 48 aa	100 100 100
2	53	-	37-7	123	EST Klon (Ratte) 26S proteasome, UE p44.5 (Mensch)	AI101382 AB003102	435-557 591-713	123 bp 123 bp	99 93
3	14	-	10-10	129	cDNA Klon (Maus) (Länge: 449bp) Transkriptions Ko-Aktivat CRSP150 (CRSP2) (Mensch) (Länge: 4365bp)	AA204093 AF104256	427-299 Nkt 170-293 Nkt	129 bp 124 bp	96 93
3	16	-	18-15	268	jerky (Mensch)(Länge: 2889bp) cDNA Klon (Maus) (Länge: 924bp)	AF004715 BE913876	784-540 Nkt 706-463 Nkt	245 bp 247 bp	87 91
3	22	-	25-7	65	hypothetisches Protein (Mensch)	XM_209528		18 aa	100
					hypothetisches Protein (Macaca fascicularis)	AB047829	722-739 AA	18 aa	100
3	31	+	ab30-12	52	TF SOX-10 (Ratte) TF SOX-10 (Maus)	AJ001029 U66141	1450-1423 Nkt 1152-1108 Nkt	28 bp 45 bp	92 98
3	20	+	27-24	246	TF SOX-10 (Mensch)	AJ001183	988-961 Nkt	28 bp	96
3	26	+	N21-4	273	SOUL Protein (Maus) Oryza sativa rRNA intron-encoded homing endonuclease cDNA Klon (Maus) (Länge: 578 bp)	AF117614 AF139989	624-409 Nkt 2-66 AA	217 bp 65 aa	90 68
3	46	-	abN-22-5-B	183	cDNA Klon (Mensch)	BG076541 BE185191	557-302 Nkt 279-19 Nkt	256 bp 261 bp	100 99
3	48	+	ab50-51-B	158	Proteasom, UE X (Mensch) Epithelialer Zellwachstum Inhibitor (Mensch) (ECGI)	AAR83969 AAB66394	72-118 AA 202-244 AA	47 aa 45 aa	34 86
3	50	-	ab19-20-C	82	Glutathiontransferase A4 (Mensch)	AF052051	1954-2035 Nkt	82 bp	100

3	57	-	ab5	149	EST Klon (Maus) CGI-69 (Mensch)	AA692468 AF317711	221-76 Nkt 227-277 AA 822-695 Nkt	146 bp 51aa 128 bp	97 86 84	
4	8	+	6-2	158	cDNA Klon (Ratte) Die Sequenz BE110520 ist in der genomischen Sequenz der Ratte mit der Zugriffsnummer AC096124 enthalten und befindet sich im nicht-translatierten 3'-Bereich der Casein Kinase 1 alpha der Ratte (U77582). Es handelt sich hierbei möglicherweise um eine Spleißform der Casein-Kinase.	BE110520	298-440 Nkt	143 bp	98	
4	9	-	38-13	271	EST Klon (Ratte) (Länge : 640bp) Ortholog eines uncharakterisierten Gen des Menschen (Zugriffsnummer BC015480/Protein FLJ20445), das eine RING- Fingerdomäne enthält.	BG378585 BC015480	487-230 Nkt	258 bp	96	
4	19	-	24-21	228	EST Klon (Ratte) zeigt eine schwache Homologie zu dem humanen Gen SH3-domain protein 5 (ponsin) [ident. Nukleotide: 52/58 (89%)]	AA849864	90-301 Nkt	212 bp	99,5	
4	30	-	ab54-36-A	179	EST Klon (Ratte) Ortholog des uncharakterisierten Gens 1110033009 der Maus, das eine HD-Homologdomäne enthält. Es könnte sich um eine Phosphohydrolase handeln.	AI599426	437-615 Nkt	179 bp	99	
4	45	-	ab40-41-B	152	EST Klon (Ratte) Die Sequenz AW141812 (385 bp) zeigt eine signifikante Homologie zur Sequenz NM_019998 (hypoth. Protein der Maus) [ident. Nukleotide: 63/73 (86%) und 305/316 (96%)]. Dieses hypoth. Protein enthält ein Glykosyltransferase-Motif.	AW141812	311-160 Nkt	152 bp	100	Glycosyl- transferase

4	17	+	22-19	277	genomischer Klon RP32-379B20 (Ratte) Ortholog des Gens 120008O12RIK der Maus. Das Gen enthält eine Homologiedomäne namens ABIN, die typisch für eine Familie von Regulatoren des NF-kappa-Pathways sind.	AC80156	55260-55108 Nkt 54509-54437 Nkt 49912-49858 Nkt	153 bp 73 bp 55 bp	100 100 100	
5	24	-	6-3	187	genomischer Klon (Maus) vermutlich ein distales 3'-Ende der Ratten cDNA für Slit2. Die cDNA der Maus (AF144628) und des Menschen (AF133270) liegt in der Datenbank vor.	AZ850139	396-558 Nkt	169 bp	82	
6	58	+	ab7	181	rat EST Klon (Ratte) (323bp) AII/AVPV2 receptor	A1556762 Q38723	304-234 Nkt 2001-2035 Nkt	71 bp 35 bp	90 97	
7	37	+	ab07-72-B	206	NF-E2-related factor (NRF-1) (Mensch) rRNA (Ratte) Tensin (Mensch)	L24123 AF225896	222-17 Nkt 847-1052 Nkt 270-475 Nkt	206 206 206	99 99 99	
7	54	+	39-9	178	18S rRNA (Ratte) Serine/Threonine protein kinase Kp78 (Mensch) Tensin (Mensch)	M11188 AF155995 AF225896	1504-1327 Nkt 387-564 Nkt 919-742 Nkt	178bp 178bp 178bp	98 98 98	
8	38	+	ab-N-23-6-B	234	Keine Sequenz mit signifikanter Homologie					
8	56	-	ab3	154	EST Klon (Maus) ASTH1J (Mensch/Maus) HIV-1groupO	BB190235 B11968 AAV05649	70-53 nkt 49-65 AA 27-69 AA	18 bp 17aa 44aa	100 52 36	

Fig. 66 A

Genname / isoliertes Genfragment (s. Beispiel 1.)	1		2		3	
	CFA 2d	CV	CFA 1w	CV	CFA 3w	CV
Bamacan / ab-11-76-B	1,3	13%	1,0	6%	-1,3	9%
Calmodulin / ab-22-23-C	1,1	2%	-1,4	3%	-2,1	2%
Aspartataminotransferase / 07-3	-1,6	8%	-1,0	7%	2,6	6%
SH3-Domäne Protein / 24-21	-1,3	- %	-1,1	3%	-1,0	5%
Ratten Ortholog eines humanen Gens (BC015480) / 38-13	-1,0	- %	-1,2	- %	-1,4	22%
Ratten Ortholog eines Gens der Maus (NM_019998) / ab40-41-B	-2,4	8%	-1,1	19%	2,8	13%
Ratten Ortholog des Gens 1110033009 der Maus / ab-54-36-A	1,2	13%	-1,3	2%	-1,6	4%
Transmembrane 4 Superfamily, Member3 / ab-54-55-B	1,1	6%	-1,4	5%	-1,2	3%
HSKM-B / ab34-16-A	1,3	8%	-1,3	8%	-1,1	3%
Neurodap1 / ab-24-89-B	0,7	16%	-1,1	11%	1,1	6%
Vacuolar Sorting Protein (VPS28) / ab18-83	1,7	8%	-1,5	17%	-1,7	- %
3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym A Synthase / 44-15	-1,9	23%	-1,0	7%	3,2	19%
Heat Shock Protein 70 (HSP70.1) / abN45-46-B	-1,5	12%	-1,2	7%	-1,1	10%
Microtubuli-assoziiertes Protein 4 (MAP4) / 25-25	-1,3	24%	-1,0	4%	1,5	10%
RAS-related protein 21 (RAB21) / ab-21-51-B	-	-	1,3	12%	-1,3	- %
Splicesomales Protein 155 (SAP155) / 19-16	1,1	3%	-1,1	4%	-1,4	3%

Fig. 66 B

Genname / isoliertes Genfragment (s. Beispiel 1.)	4		5		6	
	Ben 2d	CV	Ben 1w	CV	Ben 3w	CV
Bamacan / ab-11-76-B	1,2	8%	-1,4	7%	1,1	19%
Calmodulin / ab-22-23-C	1,4	4%	-1,5	7%	1,3	7%
Aspartataminotransferase / 07-3	-1,8	6%	-1,1	4%	-1,4	17%
SH3-Domäne Protein / 24-21	-1,6	8%	-1,1	2%	1,1	14%
Ratten Ortholog eines humanen Gens (BC015480) / 38-13	1,3	-	-1,1	-	-1,4	1%
Ratten Ortholog eines Gens der Maus (NM_019998) / ab40-41-B	-2,2	15%	1,0	0%	-1,6	12%
Ratten Ortholog des Gens 1110033009 der Maus / ab-54-36-A	1,4	6%	-1,1	11%	1,1	18%
Transmembrane 4 Superfamily, Member3 / ab-54-55-B	-1,0	6%	-2,1	8%	-1,5	20%
HSKM-B / ab34-16-A	-1,3	11%	-1,2	6%	-1,5	14%
Neurodap1 / ab-24-89-B	-1,6	23%	-2,0	20%	-2,4	6%
Vacuolar Sorting Protein (VPS28) / ab18-83	1,5	4%	1,0	12%	-	-
3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym A Synthase / 44-15	-1,8	15%	-1,6	9%	-1,5	12%
Heat Shock Protein 70 (HSP70.1) / abN45-46-B	1,3	7%	1,2	5%	-	-
Microtubuli-assoziiertes Protein 4 (MAP4) / 25-25.	-1,2	16%	1,3	5%	1,0	6%
RAS-related protein 21 (RAB21) / ab-21-51-B.	-	-	-	-	-	-
Splicesomales Protein 155 (SAP155) / 19-16	1,6	16%	-1,1	8%	-1,1	11%

Fig. 66 C

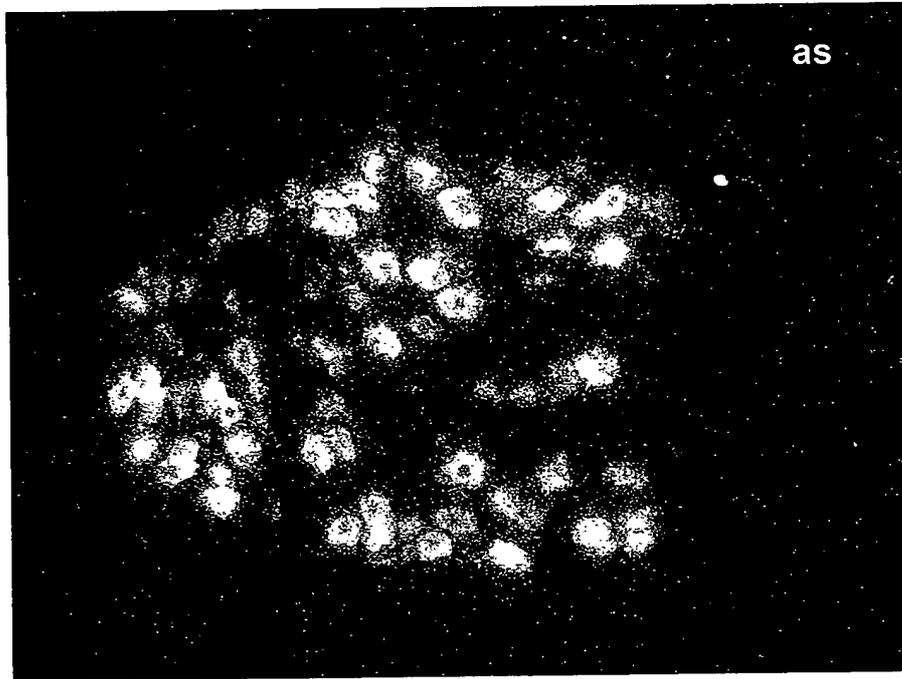
Genname / isoliertes Genfragment (s. Beispiel 1.)	7		8		9	
	Ch L5 2d	CV	Ch L5 1w	CV	Ch L5 3w	CV
Bamacan / ab-11-76-B	1,1	22%	-1,0	17%	-1,1	3%
Calmodulin / ab-22-23-C	1,1	7%	1,1	7%	-1,2	4%
Aspartataminotransferase / 07-3	-1,0	4%	1,2	8%	1,1	8%
SH3-Domäne Protein / 24-21	-1,6	9%	-2,0	7%	-1,4	4%
Ratten Ortholog eines humanen Gens (BC015480) / 38-13	-	-	-	-	-	-
Ratten Ortholog eines Gens der Maus (NM_019998) / ab40-41-B	-	-	1,3	17%	-1,3	9%
Ratten Ortholog des Gens 1110033009 der Maus / ab-54-36-A	-1,1	7%	1,0	5%	-1,1	15%
Transmembrane 4 Superfamily, Member3 / ab-54-55-B	1,1	16%	1,4	3%	1,0	12%
HSKM-B / ab34-16-A	-1,2	40%	-1,1	5%	-1,0	25%
Neurodap1 / ab-24-89-B	-	-	1,4	-	-	-
Vacuolar Sorting Protein (VPS28) / ab18-83	-	-	1,0	-	-	-
3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym A Synthase / 44-15	3,0	36%	2,8	17%	1,2	-
Heat Shock Protein 70 (HSP70.1)/abN45-46-B	-	-	-1,2	0%	-1,1	7%
Microtubuli-assoziiertes Protein 4 (MAP4) / 25-25	-1,3	8%	-1,5	14%	1,2	5%
RAS-related protein 21 (RAB21) / ab-21-51-B	1,0	-	1,1	5%	1,0	3%
Splicesomales Protein 155 (SAP155) / 19-16	-1,1	3%	1,0	10%	-1,4	8%

Fig. 66 D

Genname / isoliertes Genfragment (s. Beispiel 1.)	Fig.	RFDD-Methode/ Regulation nach CFA 6d
Bamacan / ab-11-76-B	32	hoch
Calmodulin / ab-22-23-C	28	herunter
Aspartataminotransferase / 07-3	24	herunter
SH3-Domäne Protein / 24-21	9	herunter
Ratten Ortholog eines humanen Gens (BC015480) / 38-13	8	herunter
Ratten Ortholog eines Gens der Maus (NM_019998) / ab40-41-B	11	herunter
Ratten Ortholog des Gens 1110033009 der Maus / ab-54-36-A	10	herunter
Transmembrane 4 Superfamily, Member 3 / ab-54-55-B	46	herunter
HSKM-B / ab34-16-A	48	hoch
Neurodap1 / ab-24-89-B	31	hoch
Vacuolar Sorting Protein (VPS28) / ab18-83	47	hoch
3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym A Synthase / 44-15	39	herunter
Heat Shock Protein 70 (HSP70.1)/abN45-46-B	27	herunter
Microtubuli-assoziiertes Protein 4 (MAP4) / 25-25.	52	herunter
RAS-related protein 21 (RAB21) / ab-21-51-B.	43	hoch
Splicesomales Protein 155 (SAP155) / 19-16	30	herunter

Fig 67

A.



B.

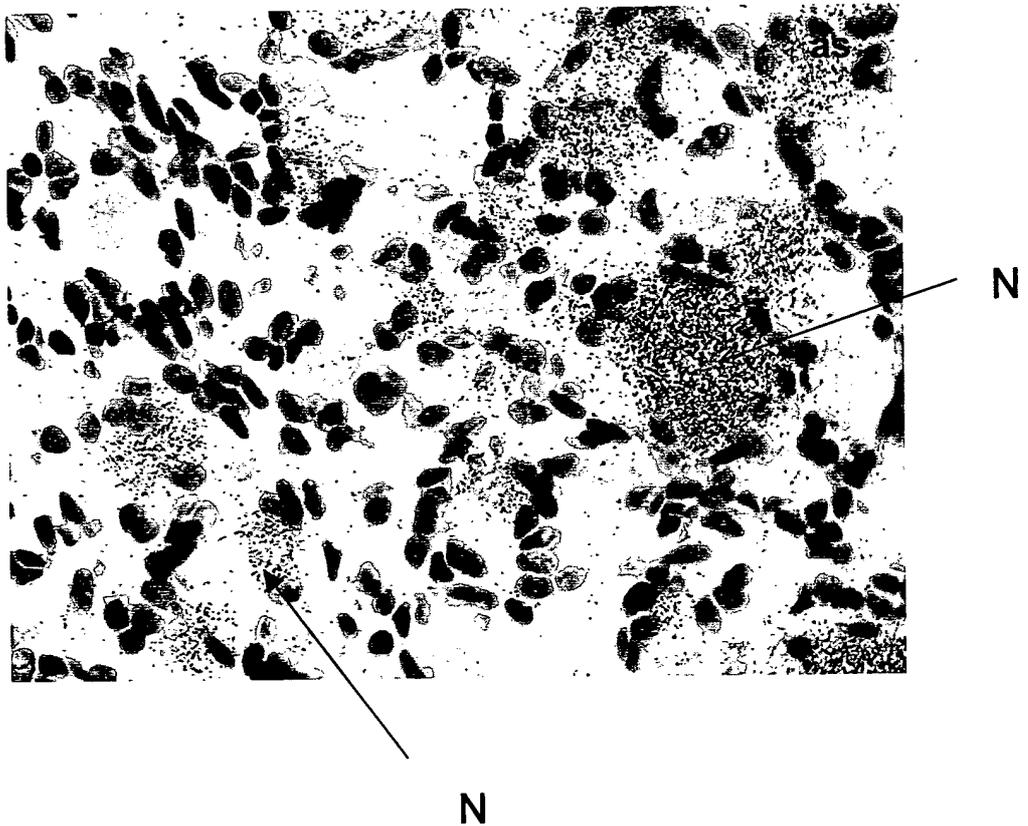
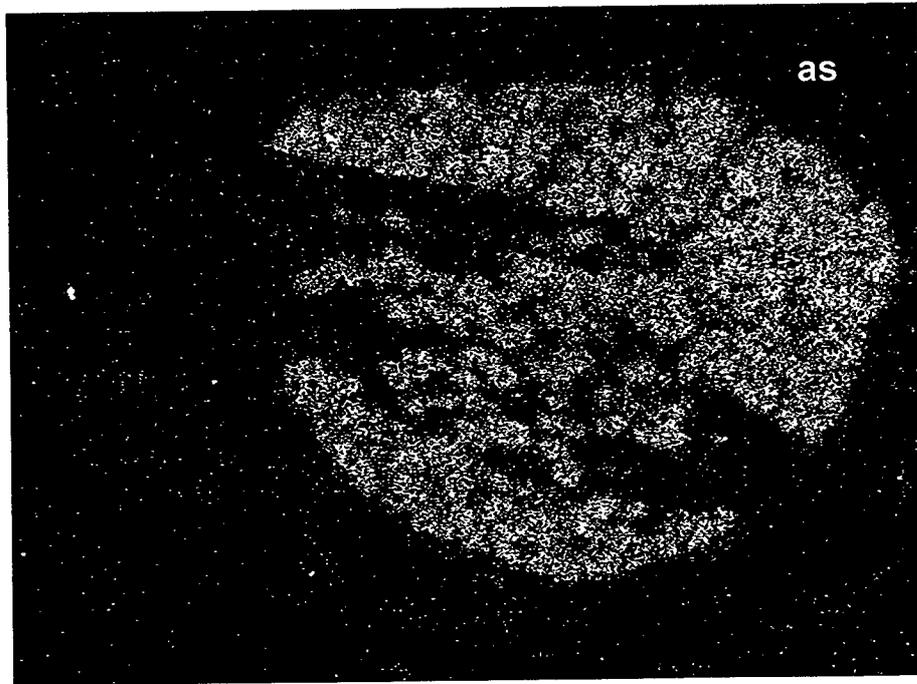


Fig 68

A.



B.

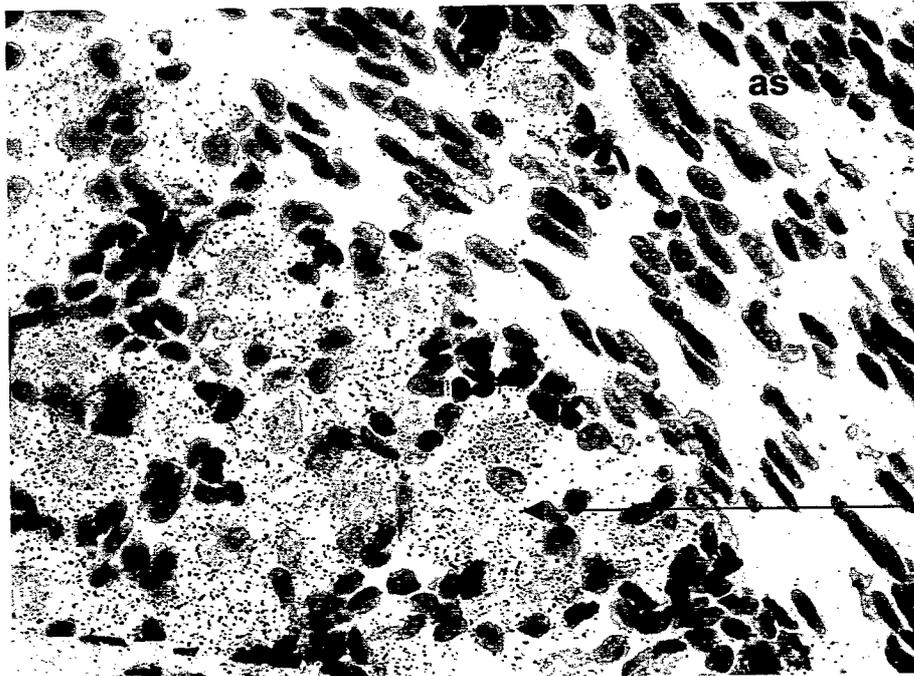
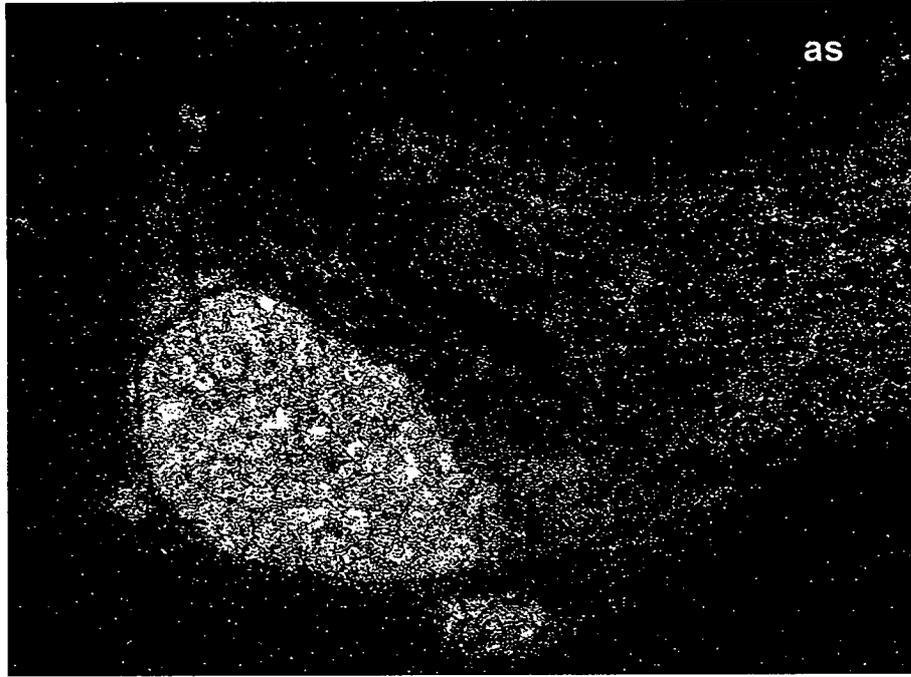


Fig 69

A.



B.

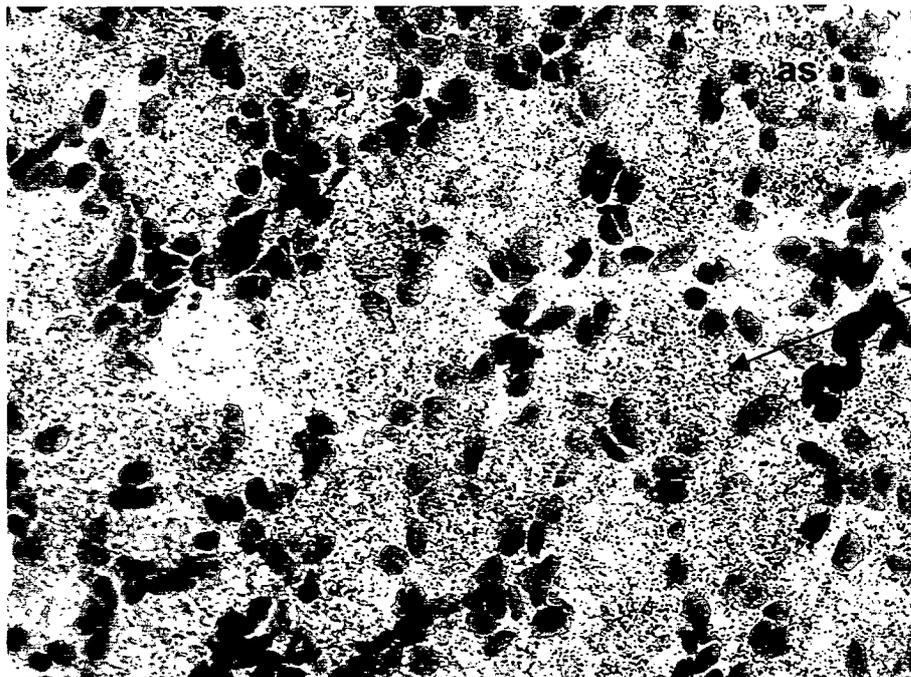
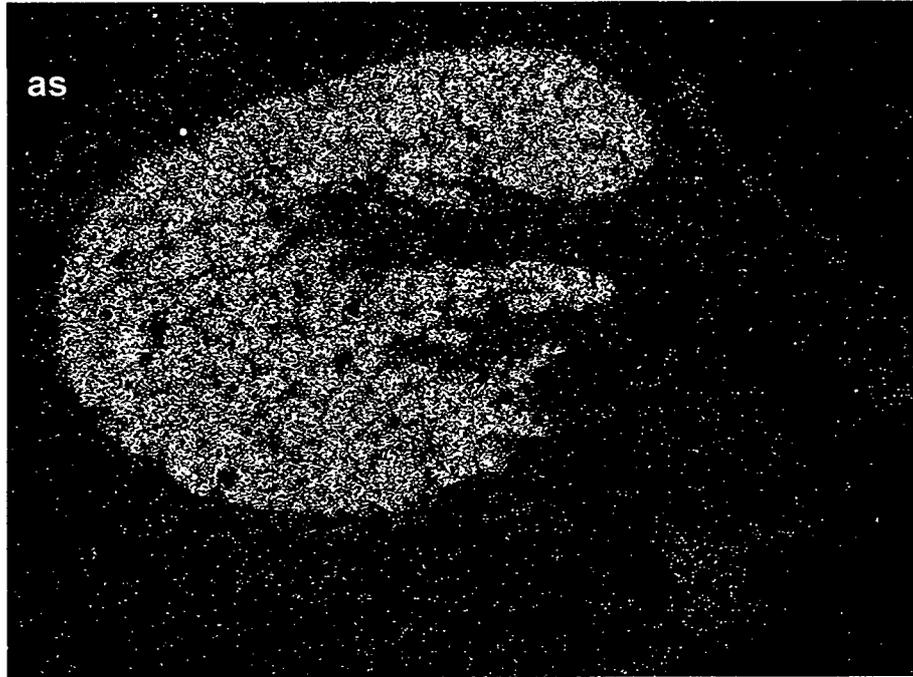


Fig 70

A.



B.

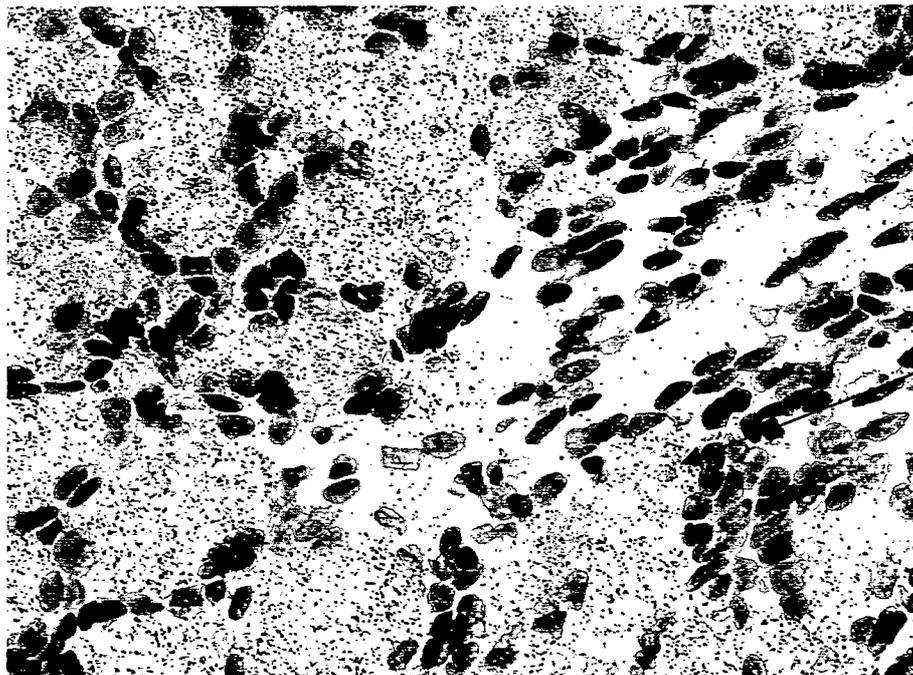
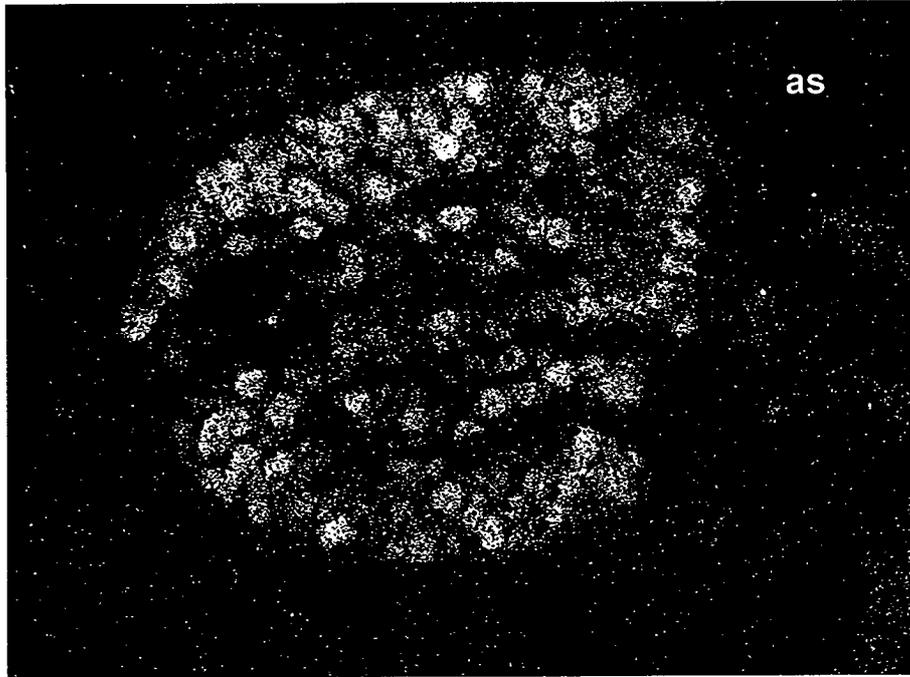


Fig 71

A.



B.

