Aus dem Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene

der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Klaus Pfeffer

Charakterisierung der Prävalenz des *dcm*-homologen Gens in *Mycoplasma hominis* in Relation zur Präsenz von integrativen und konjugativen Elementen.

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Stephanie Banken, geb. Hammerlage

2023

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachterin: Prof. Dr. rer. nat. Birgit Henrich

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Ortwin Adams

Für meine Familie

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Henrich, B., **Hammerlage, S.**, Scharf, S., Haberhausen, D., Fürnkranz, U., Köhrer, K., Peitzmann, L., Fiori, P. L., Spergser, J., Pfeffer, K., Dilthey, A. T. Characterisation of mobile genetic elements in *Mycoplasma hominis* with the description of ICEHo-II, a variant mycoplasma integrative and conjugative element. Mobile DNA 11, 30 (2020). https://doi.org/10.1186/s13100-020-00225-9

Zusammenfassung

Mycoplasma hominis gehört zu den zellwandlosen Mykoplasmen - den kleinsten, sich selbst replizierenden Bakterien. *M. hominis* wird als fakultativ-pathogenes Bakterium beschrieben, das mit bakterieller Vaginose, urogenitalen und disseminierten Infektionen, wie der septischen Arthritis, assoziiert ist. Es wurde lange angenommen, dass sich Mykoplasmen durch Genverlust (reduktive Evolution) an einen parasitären Lebensstil angepasst haben. Neuere Forschungen weisen nun auch eine Aufnahme von genetischem Material durch horizontalen Gentransfer nach. Der Genaustausch findet über mobile genetische Elemente statt, zu denen auch die integrativen und konjugativen Elemente (ICEs) gehören. ICEs wurden erstmals 2002 in Mykoplasmen beschrieben (MICEs). In der Mykoplasmenarbeitsgruppe am Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf wurde 2018 ein ICE in *M. hominis* (ICEHo) detektiert und dessen Genausstattung charakterisiert. Das ICEHo besteht aus einem Grundgerüst von neun Genen, sog. Core-Gene. Im Genom des *M. hominis*-Isolates FBG wurden drei ICEHo-Elemente mit insgesamt 23 Genen identifiziert, neben den Core-Genen kamen speziesspezifische Gene, sog. Cargo-Gene, vor. Auffällig war das Vorkommen eines Gens, das sequenz-homolog zum *dcm*-Gen in *E. coli* war und in anderen MICEs bislang nicht beschrieben worden war. Das *dcm*-Gen kodiert eine DNA-Cytosin-Methyltransferase, welche Einfluss auf die DNA-Modifikation und die Regulation der Genexpression nimmt. Seine Funktion für *M. hominis* ist bislang nicht bekannt.

Ziel dieser experimentellen Arbeit war es, die Prävalenz des *dcm*-homologen Gens in *M. hominis* in Relation zur ICEHo-Präsenz zu ermitteln. Dies sollte die Beurteilung ermöglichen, ob das *dcm*-homologe Gen immer Bestandteil des ICEHo ist oder auch getrennt von diesem im *M. hominis*-Genom zu finden ist.

Für die Analyse wurden 150 Isolate der *M. hominis*-Stammsammlung des Institutes untersucht. Mittels Real-Time PCR wurde das Vorkommen des ICEHo durch den Nachweis des Vorhandenseins ausgewählter ICEHo-Gene analysiert und in Relation zum Vorkommen des *dcm*-homologen Gens gesetzt. 41% (61/150) der Isolate enthielten ein ICEHo. Das *dcm*-homologe Gen war immer Bestandteil des ICEHo und wurde in keinem ICEHo-freien Isolat gefunden.

Bei der Genomanalyse des *M. hominis*-Isolates SP10291 zeigte sich neben dem oben beschriebenen ICEHo (ICEHo-I) ein zweites ICEHo (ICEHo-II). Dieses trug unter seinen 15 Genen kein *dcm*-homologes Gen. Die 150 Isolate wurden zusätzlich auf das Vorhandensein von ICEHo-II untersucht. In 29% (43/150) der Isolate konnte das ICEHo-II gefunden werden. Auch in einer anschließenden Genomsequenzierung von neun ICEHo-II-positiven Isolaten zeigte sich das ICEHo-II im Aufbau immer ohne das *dcm*-homologe Gen.

In 15% (23/150) der Isolate wurden beide ICEHo-Elemente (ICEHo-I und ICEHo-II) gefunden. In 39% (58/150) der Isolate fand sich entweder das ICEHo-I (25%; 38/150) oder ICEHo-II (13%; 20/150). 46% (69/150) der Isolate zeigten keine Hinweise auf das Vorhandensein eines ICEHo-Elementes.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass das *dcm*-homologe Gen immer Bestandteil des ICEHo-I ist, nicht jedoch im ICEHo-II vorkommt. Gegenstand zukünftiger Studien sollte die Funktionsanalyse des *dcm*-homologen Gens auf die pathologische Wirkung von *M. hominis* sein.

Summary

Mycoplasma hominis belongs to the cell-wallless mycoplasmas - the smallest, self-replicating bacteria. *M. hominis* is described as a facultative pathogenic bacterium that is associated with bacterial vaginosis, urogenital and disseminated infections such as septic arthritis. It has long been assumed that mycoplasmas adapted to a parasitic lifestyle through gene loss (reductive evolution). More recent research now also shows the uptake of genetic material through horizontal gene transfer. The gene exchange takes place via mobile genetic elements, which also include integrative and conjugative elements (ICEs). ICEs were first described in mycoplasmas (MICEs) in 2002. In the mycoplasma task force at the Institute of Medical Microbiology and Hospital Hygiene at Heinrich Heine University Düsseldorf, an ICE in *M. hominis* (ICEHo) was detected in 2018 and its genetic makeup was characterized. The ICEHo consists of a basic structure of nine genes, so-called core genes. In the genome of the *M. hominis* isolate FBG, three ICEHo elements with a total of 23 genes were identified, in addition to the core genes, species-specific genes, so-called cargo genes, were present. Striking was the occurrence of a gene that was sequence-homologous to the *dcm* gene in *E. coli* and had not previously been described in other MICEs. The *dcm* gene encodes a DNA cytosine methyltransferase, which influences DNA modification and the regulation of gene expression. Its function for *M. hominis* is not yet known.

The aim of this experimental work was to determine the prevalence of the *dcm*-homologous gene in *M. hominis* in relation to the presence of ICEHo. This should make it possible to assess whether the *dcm*-homologous gene is always part of the ICEHo or can also be found separately from it in the *M. hominis* genome.

150 *M. hominis* strains from the institute's strain collection were examined for the analysis. Using real-time PCR, the occurrence of ICEHo was analysed by detecting the presence of selected ICEHo genes and compared to the occurrence of the *dcm*-homologous gene. 41% (61/150) of the strains contained an ICEHo. The *dcm* homologous gene has always been part of the ICEHo and has not been found in any ICEHo-free strain.

In strain SP10291, which genome had already been deciphered, a second ICEHo (ICEHo-II) was found in addition to the ICEHo (ICEHo-I) described above. This did not include a *dcm*-homologous gene among its 15 genes. The 150 strains were additionally examined for the presence of ICEHo-II. ICEHo-II was found in 29% (43/150) of the strains. Even in a subsequent genome sequencing of nine ICEHo-II positive strains, the ICEHo-II was always structured without the *dcm*-homologous gene.

Both ICEHo elements (ICEHo-I and ICEHo-II) were found in 15% (23/150) of the strains. In 39% (58/150) of the strains was found either ICEHo-I (25%; 38/150) or ICEHo-II (13%; 20/150). 46% (69/150) of the strains showed no evidence of the presence of an ICE element.

The results of this study show that the *dcm*-homologous gene is always part of ICEHo-I, but does not occur in ICEHo-II. Future studies should focus on the functional analysis of the *dcm*-homologous gene for the pathological effects of *M. hominis*.

Abkürzungsverzeichnis

ATPase	Adenosintriphosphatase
bp	Basenpaare
CDS	Kodierende Sequenz (CoDing Sequence)
Ct-Wert	Zyklusschwellenwert (Threshold cyle)
DNA	Desoxyribonukleinsäure
dcm	DNA-Cytosin-Methyltransferase
g	Erdbeschleunigung (9,81 m/s^2)
HCl	Salzsäure
HeLa-Zellen	Isolierte menschliche Epithelzellen eines Zervixkarzinoms (der Patientin Henrietta Lacks)
HGT	Horizontaler Gentransfer
ICE	Integratives und konjugatives Element (Integrative and Conjugative Element)
ICEHo	*Mycoplasma hominis*-ICE
kb/kbp	Kilo-Basenpaare
M	Molar
mg	Milligramm
$MgCl_2$	Magnesiumchlorid
MGE	Mobile genetische Elemente
M. hominis	*Mycoplasma hominis*
MICE	Mykoplasmales integratives und konjugatives Element (Mycoplasma Integrative and Conjugative Element)
PCR	Polymerase-Kettenreaktion (Polymerase Chain Reaction)
qPCR	Quantitative PCR

SAM	S-Adenosyl-L-Methionin
R/M-System	Restriktions-/Modifikations-System
RT	Raumtemperatur
RFU	Relative Fluoreszenzintensität (Relative Fluorescence Unit)
Tm	Schmelztemperatur (melting temperature)
Tris	Trishydroxymethylaminomethan
T4SS	Typ-IV-Sekretionssystem
µM	Mikromolar

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Genetische Organisation der integrativen und konjugativen Elemente in Mykoplasmen (MICE). 4
Abb. 2: Schematische Darstellung der relativen Fluoreszenzänderung (RFU) bei positiver Amplifikation der Zielregion in der Real-Time PCR (qPCR). 18
Abb. 3: Genetische Organisation von integrativen und konjugativen Elementen (ICEs) in *M. fermentans*, *M. agalactiae* und *M. hominis*. 22
Abb. 4: Real-Time PCR-Amplifikationskurven mit Schmelzkurvenanalyse. 24
Abb. 5: Prävalenz von ICEHo-I und ICEHo-II in 150 *M. hominis*-Isolaten. 31
Abb. 6: Phylogenetischer Stammbaum basierend auf dem *dcm*-homologen Gen in neun ICEHo-I-positiven *M. hominis*-Isolaten. 38
Abb. 7: Phylogenetische Stammbäume der CDS17.I- und CDS17.II-Gene in ICEHo-I/II-positiven *M. hominis*-Isolaten. 40
Abb. 8: Phylogenetischer Stammbaum basierend auf dem *dcm*-homologen Gen sowie den Genen CDS17.I und CDS17.II in ICEHo-I- und/oder ICEHo-II-positiven *M. hominis*-Isolaten. 42
Abb. 9: Genetische Organisation von integrativen und konjugativen Elementen in Mykoplasmen und konforme Gene in Ureaplasmen. 47

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Verwendete Primer für die Real-Time PCR mit entsprechenden Sequenzen. ... 10
Tabelle 2: Zusammensetzung des Real-Time PCR-Ansatzes. ... 16
Tabelle 3: Temperaturprotokoll der Real-Time PCRs mit Schmelzkurvenanalyse. ... 17
Tabelle 4: Detektion von ICEHo-I-Genen mittels Real-Time PCR (qPCR). ... 26
Tabelle 5: Primerpassgenauigkeit. ... 27
Tabelle 6: Vergleich der Real-Time PCR (qPCR)-Ergebnisse des neu designten Primerpaares (CDS17.Ib) mit den Ergebnissen des ursprünglichen Primerpaares (CDS17.Ia). ... 28
Tabelle 7: Detektion von ICEHo-I-Genen mittels Real-Time PCR (qPCR) mit kalkulierter ICEHo-I-Prävalenz. ... 29
Tabelle 8: Vergleich der Prävalenz von ICEHo-I und ICEHo-II in 150 *M. hominis*-Isolaten. ... 31
Tabelle 9: Detektion von ICEHo-Elementen in *M. hominis* mittels Nanopore-Sequenzierung und Real-Time PCR (qPCR). ... 34
Tabelle 10: Vergleich der Anzahl der ICEHo-Elemente pro Genom in *M. hominis* mit dem Zyklus der Detektion in der Real-Time PCR (qPCR). ... 35
Tabelle 11: Prävalenz des *dcm*-homologen Gens in Relation zur ICEHo-Präsenz in 150 *M. hominis*-Isolaten. ... 37
Tabelle 12: Auflistung aller Real-Time PCR-Ergebnisse. ... 56
Tabelle 13: Sequenzalignment der *dcm*-homologen Gene in ICEHo-I-positiven *M. hominis*-Isolaten. ... 59
Tabelle 14: Sequenzalignment der CDS17.I-Gene in ICEHo-I-positiven *M. hominis*-Isolaten. ... 62
Tabelle 15: Sequenzalignment der CDS17.II-Gene in ICEHo-II-positiven *M. hominis*-Isolaten. ... 69
Tabelle 16: Sequenzalignment der *dcm*-homologen Gene und der CDS17.I- und CDS17.II-Gene der ICEHo-I- und/oder ICEHo-II-positiven *M. hominis*-Isolate ... 76

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung ..... **V**

Summary ..... **VI**

Abkürzungsverzeichnis ..... **VII**

Abbildungsverzeichnis ..... **IX**

Tabellenverzeichnis ..... **X**

Inhaltsverzeichnis ..... **XI**

1 Einleitung **1**

1.1 Eigenschaften von Mykoplasmen und speziell von *Mycoplasma hominis* 1

1.2 *Mycoplasma hominis* trägt integrative und konjugative Elemente 2

1.3 Das *dcm*-homologe Gen 5

1.4 Zielsetzung 7

2 Material und Methoden **8**

2.1 Material 8

2.1.1 *Mycoplasma hominis*-Isolate 8

2.1.2 Chemikalien und Enzyme 8

2.1.3 Mastermix 9

2.1.4 Oligonukleotide 9

2.1.5 Kits 10

2.1.6 Verbrauchsmaterialien 11

2.1.7 Geräte 12

2.1.8 Softwares 13

2.1.9 Ethikvotum 13

2.2 Mikrobiologische Methoden 14

2.2.1 Kultivierung von *Mycoplasma hominis* 14

2.2.2 Aufschluss der Mykoplasmen mittels Proteinase K-Behandlung 14

2.3 Molekularbiologische Methoden 15

2.3.1 Polymerase-Kettenreaktion (PCR) 15

2.3.1.1 Real-Time PCR (qPCR) 15

2.3.1.2 Relative Quantifizierung der ICEHo-Gene zu dem „single copy“ Gen *hit*A 17
2.3.1.3 Schmelzkurvenanalyse ... 18
2.3.2 Nanopore-Sequenzierung ... 19
2.3.2.1 DNA-Präparation mittels Qiagen Blood & Tissue Kit ... 19
2.3.2.2 Photometrische Konzentrationsbestimmung von Nukleinsäuren ... 20
2.3.2.3 Fluorometrische Messung von Nukleinsäuren ... 20
2.3.2.4 Fragmentlängenanalyse ... 21
2.4 Bioinformatische Methoden ... 21
2.4.1 Sequenzalignment und Erstellung phylogenetischer Stammbäume ... 21
3 Ergebnisse ... 22
3.1 Ausgangssituation ... 22
3.2 Prävalenz von ICEHo in 150 *Mycoplasma hominis*-Isolaten ... 23
3.3 ICEHo-II in 150 *Mycoplasma hominis*-Isolaten ... 29
3.4 Prävalenz von ICEHo-I und ICEHo-II in 150 *Mycoplasma hominis*-Isolaten im Vergleich ... 30
3.5 Nanopore-Sequenzierung der Genome ausgewählter ICEHo-I- und/oder ICEHo-II-tragender *Mycoplasma hominis*-Isolate ... 32
3.6 Das *dcm*-homologe Gen ist konserviert im ICEHo-I ... 36
3.7 CDS17-basierte Taxonomie der ICEHo-positiven *Mycoplasma hominis*-Isolate 39
4 Diskussion ... 44
5 Literaturverzeichnis ... 52
6 Anhang ... 56
Danksagung ... 97

1 Einleitung

1.1 Eigenschaften von Mykoplasmen und speziell von *Mycoplasma hominis*

Mykoplasmen sind sehr kleine Bakterien aus der Klasse der *Mollicutes* („Weichhäuter"). Im Unterschied zu anderen Bakterien haben Mykoplasmen keine Zellwand, sondern nur eine Zellmembran und sind daher von pleomorpher Gestalt. Das heißt, sie können unterschiedliche Formen annehmen, wobei die häufigste Grundform die kokkoide Zelle ist. Mit einer Genomgröße von nur 580-1.380 kbp gehören Mykoplasmen zu den kleinsten, sich selbstreplizierenden Bakterien. Insbesondere weisen sie einen niedrigen Guanin- und Cytosin-Gehalt auf. Infolge ihrer geringen genomischen Redundanz haben Mykoplasmen eine eingeschränkte Stoffwechselkapazität und sind auf einen parasitären Lebensstil angewiesen (Razin, Yogev, & Naot, 1998). Als fakultativ-pathogene Organismen sind Mykoplasmen Ursache verschiedener Erkrankungen von Menschen, Tieren und Pflanzen. Überwiegend wirtsspezifisch kommen sie bei Menschen und Tieren vor allem in der Mundhöhle, in den oberen Atemwegen und im Urogenitaltrakt vor (Taylor-Robinson, 1996). Erstmals isoliert wurden Mykoplasmen 1898 von kranken Rindern. Sie haben gemeinsame Vorfahren mit grampositiven Bakterien, wie den Clostridien (Woese, Maniloff, & Zablen, 1980).

Mycoplasma hominis (*M. hominis*) zählt zu den klinisch relevanten Mykoplasmen. Die Erstbeschreibung von *M. hominis* erfolgte 1937 anhand eines Abszesses einer Bartholindrüse, zunächst als „pleuropneumoniae-like organism" durch Dienes und Edsall (Dienes & Edsall, 1937). Primär urogenital vorkommend ist *M. hominis* assoziiert mit bakterieller Vaginose sowie entzündlichen Erkrankungen des Beckens, postpartalem und postabortalem Fieber und darüber hinaus mit weiteren gynäkologischen Infektionen (Taylor-Robinson & Furr, 1997). Des Weiteren wird *M. hominis* mit Frühgeburtlichkeit und kongenitalen Infektionen (Otgonjargala et al., 2017) sowie neonataler Meningitis in Verbindung gebracht (Tully & Smith, 1968), (Hillier et al., 1995), (Waites, Katz, & Schelonka, 2005). Als extragenitale Manifestationen treten überwiegend bei

immungeschwächten Patienten zudem Arthritis, Sepsis und andere disseminierte Infektionen auf (Meyer & Clough, 1993).

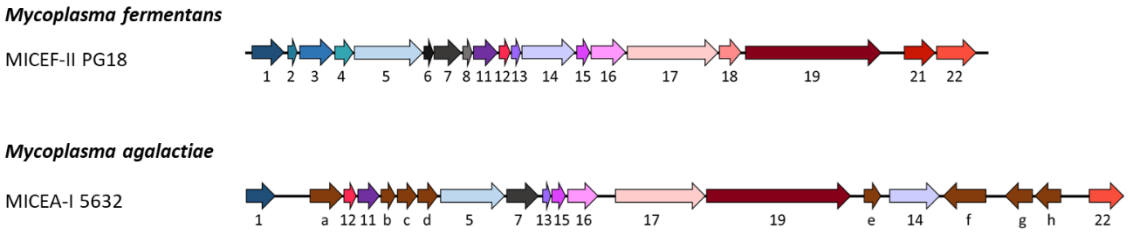
1.2 *Mycoplasma hominis* trägt integrative und konjugative Elemente

Es ist schon lange bekannt, dass sich Mykoplasmen durch Genverlust (reduktive Evolution) an einen parasitären Lebensstil angepasst haben (Razin et al., 1998). Neuere Forschungen weisen nun auch eine Aufnahme von genetischem Material durch horizontalen Gentransfer (HGT) nach, welches die Theorie der evolutionären Anpassung durch Genverlust um einen (horizontalen) Gewinn an mobilen genetischen Elementen erweitert. Sirand-Pugnet et al. zeigten, dass verschiedene Mykoplasmenarten, welche denselben Wirt besiedeln, eine relevante Anzahl von Genen untereinander horizontal transferierten. Der Austausch fand dabei, im Gegensatz zum vertikalen Gentransfer (von Vorfahren zu Nachkommen), unabhängig von der sexuellen Fortpflanzung über mobile genetische Elemente statt, die den Transfer von DNA durch Zell-Zell-Kontakt ermöglichten. (Sirand-Pugnet et al., 2007). HGT bietet einen Austausch von DNA zwischen Bakterien gleicher wie auch unterschiedlicher Spezies. Dies ermöglicht Mikroorganismen beispielsweise eine rasche Anpassung an Umweltveränderungen oder die Besiedlung neuer Nischen. Zudem können Virulenz- oder Resistenzfaktoren verbreitet werden und es entsteht eine höhere Variabilität zwischen Stämmen derselben Art (Citti, Dordet-Frisoni, Nouvel, Kuo, & Baranowski, 2018). Halary et al. beobachteten, dass die meisten HGT auftreten, wenn sich Spender und Empfänger in räumlicher Nähe zueinander befinden und bezeichneten auf dieser Grundlage die Konjugation als den vorherrschenden Mechanismus des HGT (Halary, Leigh, Cheaib, Lopez, & Bapteste, 2010).

In *M. hominis* konnten bislang vier Klassen von mobilen genetischen Elementen identifiziert werden: Die Insertionssequenz ISMhom-1 (Degrange, Renaudin, Charron, Bebear, & Bebear, 2008), der Prophage MhoV-1 (Calcutt & Foecking, 2015a), ein Tetracyclin-Resistenz vermittelndes Transposon (*tet*M) (Roberts, Koutsky, Holmes, LeBlanc, & Kenny, 1985) und das kürzlich beschriebene integrative und konjugative Element ICEHo (Meygret et al., 2019). Integrative und konjugative Elemente (ICE) sind selbstübertragbare mobile genetische Elemente, die einen lateralen Genfluss ermöglichen, indem sie sich in ein Genom integrieren und sich durch konjugativen Transfer in neuen Zellen verbreiten (Dordet-Frisoni

et al., 2014). Ihre Struktur ähnelt denen anderer mobiler Elemente, wie Plasmiden oder Phagen. Vor ihrer Entdeckung wurden ICEs deshalb als Plasmide oder konjugative Transposons klassifiziert. ICEs sind unter Bakterien, sowohl grampositiven als auch gramnegativen, weit verbreitet. Die ersten beschriebenen ICEs waren das Tn*916* in *Enterococcus faecalis* (Scott & Churchward, 1995) und CTnDOT in *Bacteroides thetaiotaomicron* (Whittle, Shoemaker, & Salyers, 2002). Da diese wie Transposons an verschiedenen Stellen im Empfängerchromosom integriert waren, wurden sie als "konjugative Transposons" bezeichnet. Zunächst als Vermittler für die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen verantwortlich gemacht, ist heute von weiteren Funktionen auszugehen. Man erkannte neben der Fähigkeit der Konjugation regulatorische Systeme für die Kontrolle des Herausschneidens aus dem Chromosom und den anschließenden konjugativen Transfer (Wozniak & Waldor, 2010). Burrus und Waldor bezeichneten die mobilen Elemente erstmals als „Integrative und konjugative Elemente“ (Burrus & Waldor, 2004). Zwei herausragende Funktionen der ICEs sind die Integration in ein Wirtschromosom und die Kodierung eines Typ IV-Sekretionssystems, das den Transfer von der Spender- auf die Empfängerzelle über Konjugation vermittelt (Johnson & Grossman, 2015).

Die Erstbeschreibung von ICEs in Mykoplasmen erfolgte 2002 in dem humanpathogenem *M. fermentans* (ICEF) (Calcutt, Lewis, & Wise, 2002). 2006 folgte die Entdeckung des MICE-Elementes in dem tierpathogenem *M. agalactiae* (ICEA) (Marenda et al., 2006) (siehe Abb.1).



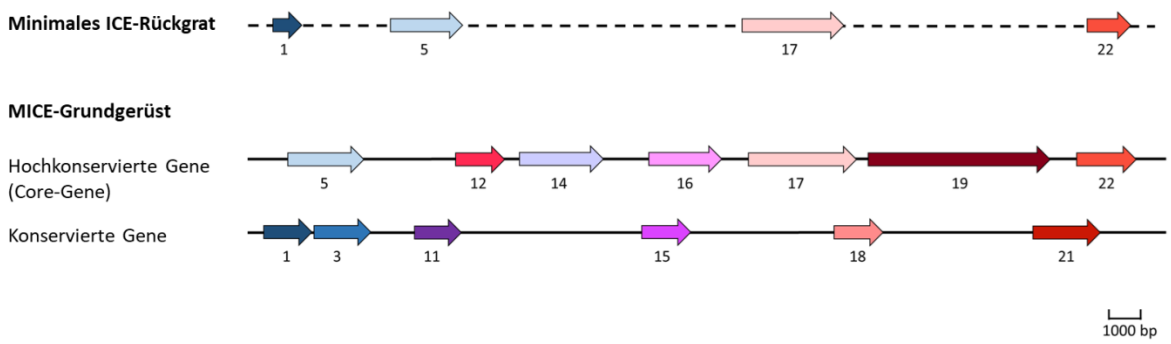


Abb. 1: Genetische Organisation der integrativen und konjugativen Elemente in Mykoplasmen (MICE). (In Anlehnung an Henrich et al., 2020). Dargestellt sind die ICE-Elemente in *M. fermentans* PG18 (MICEF-II), *M. agalactiae* 5632 (MICEA-I) sowie das minimale ICE-Rückgrat nach Tardy et al. (Tardy et al., 2015) und das MICE-Grundgerüst mit hochkonservierten Genen und konservierten Genen nach Baranowski et al. (Baranowski et al., 2018). Die Pfeile repräsentieren kodierende Sequenzen (CDSs), die Pfeillängen entsprechen ihrer Nukleotidanzahl. Konservierte Gene sind mit Zahlen beschriftet, *M. agalactiae*-spezifische Gene sind braun und mit Kleinbuchstaben beschriftet.

Die ICE-Elemente in *M. fermentans* (MICEF-II PG18) und *M. agalactiae* (MICEA-I 5632) bestehen aus etwa 23 kbp (ICEF) und 27 kbp (ICEA) und kommen in vier bzw. in drei Kopien in den untersuchten Genomen vor. Auf der Grundlage der Beschreibung dieser ersten MICEs und dem von Tardy et al. entwickelten minimalem ICE-Rückgrat, dessen Gene ein ICE immer enthält (Tardy et al., 2015), erstellten Baranowski et al. ein MICE-Grundgerüst mit (hoch-) konservierten Genen, die in einem ICE obligatorisch vorhanden sind (Baranowski et al., 2018). ICE-Elemente zeichnen sich durch eine modulare Organisation von Core- und Cargo-Genen aus. Die Core-Gene kodieren für ein Konjugationssystem mit einem komplexen, aus mehreren Untereinheiten bestehenden Typ-IV-Sekretionssystem (T4SS). Die Konjugation ermöglicht den Mykoplasmen, Proteine und DNA innerhalb ihrer Spezies aber auch mit anderen Bakterien auszutauschen und ist eine der Hauptmechanismen für den horizontalen Gentransfer (HGT) (Christie, 2001). Zu den Core-Genen gehören die in MICEs hochkonserviert vorkommenden Gene CDS5, CDS12, CDS14, CDS16, CDS17, CDS19 und CDS22. Cargo-Gene dagegen werden für die spezifische ICE-Funktion verantwortlich gemacht und wurden in anderen ICEs so nicht beschrieben.

Infolge des wachsenden Datensatzes an sequenzierten Genomen konnten zunehmend ICEs identifiziert werden. In einer der vorliegenden Studie vorangegangenen Arbeit der Mykoplasmenarbeitsgruppe des Institutes für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf wurde ein MICE-Element in *M. hominis* charakterisiert (Haberhausen, 2018). Dabei zeigte sich, dass ICEs in *M. hominis* analog zu den bekannten MICEs mit dem beschriebenen MICE-Grundgerüst

aufgebaut sind. Daneben trugen sie zusätzliche, zuvor nicht beschriebene *M. hominis*-spezifische Gene. Insbesondere war das Vorhandensein eines Gens auffällig, das Homologien mit dem *dcm* Gen von *E. coli* aufwies, welches für eine DNA-Cytosin-Methyltransferase (*dcm*) kodiert und daher als *dcm*-homologes Gen bezeichnet wurde.

1.3 Das *dcm*-homologe Gen

Das DNA-Cytosin-Methyltransferase (*dcm)*-Gen codiert für eine DNA-Methyltransferase, welche zu einer Klasse von Enzymen gehört, die Methylgruppen auf DNA-Basen übertragen und somit eine Änderung der Genfunktion erzielen, ohne die Gensequenz zu verändern. Methyltransferasen übertragen eine Methylgruppe des Kofaktors S-Adenosyl-L-Methionin (SAM), welcher als Methylgruppendonor dient, auf ein Adenin oder ein Cytosin der DNA: Methylierung von Adenin zu N^6-Methyladenin, Methylierung von Cytosin zu N^4-Methylcytosin und Methylierung von Cytosin zu 5-Methylcytosin (Cheng, 1995).

Die DNA-Methylierung bietet vielfältige Funktionen. Bei Prokaryonten dient die Methylierung insbesondere dazu, eigene DNA vor dem Abbau durch Restriktionsenzyme zu schützen. Sie ermöglicht Bakterien, fremde von eigener DNA zu unterscheiden. Hierfür verantwortliche DNA-Methyltransferasen sind assoziiert mit dem Vorkommen von Restriktionsenzymen in sogenannten Restriktions-/Modifikationssystemen (R/M-Systemen). Die DNA-Methyltransferase und die Restriktionsenzyme haben die gleiche Erkennungssequenz. Durch die Methylierung dieser Erkennungssequenz kann die zelleigene DNA von zellfremder, nicht-methylierter DNA unterschieden werden und ist vor dem Abbau des endogenen Restriktionsenzyms geschützt (Kumar & Rao, 2013). Daneben existieren solitär vorkommende DNA-Methyltransferasen, die für die Reparatur von Basenfehlpaarungen nach der Replikation (mismatch Reparatur) verantwortlich sind. Nach der Replikation ist für eine kurze Dauer nur der ursprüngliche Strang methyliert, sodass der neu synthetisierte Strang mit der fehlerhaften Basenabfolge erkannt und repariert werden kann (Reisenauer, Kahng, McCollum, & Shapiro, 1999). Die Methylierung lässt bestimmte Genbereiche mehr oder weniger aktiv sein und nimmt damit Einfluss auf die Genregulation (Cheng, 1995). Dadurch können Veränderungen der Genexpression vererbt werden, ohne die DNA-Sequenz selbst zu verändern. Zudem beeinflusst die Methylierung die thermodynamische Stabilität der DNA und verändert ihre Krümmung. Auch physiologische

Zellprozesse werden unterstützt und initiiert, wie die Transkription und die Replikation (Kumar & Rao, 2013). In Eukaryonten sind eine Reihe weiterer Funktionen beschrieben worden. Die Methylierung ist beispielsweise mitverantwortlich für eine regelrechte Embryonalentwicklung, die Inaktivierung eines der beiden X-Chromosomen in weiblichen Säugetieren, und auch für das Genomic Imprinting (genetische Prägung), bei der nur das mütterliche oder das väterliche Gen der beiden Allele exprimiert wird.

Das *dcm*-Gen wurde erstmals 1973 von Marinus und Morris in *E. coli* entdeckt und neben den oben genannten Funktionen als an der Regulation von Virulenzfaktoren beteiligt beschrieben (Marinus & Morris, 1973). Die Methyltransferase des *dcm*-Gens katalysiert die Methylierung des zweiten Cytosinrestes in der Palindromsequenz 5`C$^{m}$C$\frac{A}{T}$GG3` an der C-5-Position (Palmer & Marinus, 1994) in beiden Strängen. *Dcm* kommt in *E. coli* und verwandten Bakterien solitär vor, ist also nicht mit einem Restriktionsenzym assoziiert. Die Rolle des *dcm*-Gens / des Proteins *dcm* ist in Mykoplasmen bislang noch unklar, da unerforscht. In *E. coli* scheint es nicht essentiell zu sein, da Stämme mit Mutationen und Deletionen sowie Knockout-Stämme überlebensfähig sind (Marinus & Morris, 1973). Jedoch fanden Militello et al. das *dcm*-Gen und die DNA-Cytosin-Methylierung in *E. coli* hochkonserviert und Hinweise darauf, dass die Methylierung die Initiierung der Transkription beeinflussen könnte. So ist davon auszugehen, dass die Methylierung in *E. coli* zwar nicht essentiell ist, jedoch eine bedeutende regulatorische Funktion hat (Militello et al., 2012).

Ein *dcm*-homologes Gen wurde in einer dieser Studie vorausgegangen Arbeit in ICEs der *M. hominis*-Isolate des Institutes für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf detektiert (Haberhausen, 2018). In den MICEs von *M. agalactiae* und *M. fermentans* ist das *dcm*-homologe Gen nicht vorhanden (siehe Kapitel 1.2). Eine hinreichende Funktionsanalyse des *dcm*-homologen Genes in ICEs von *M. hominis* steht aktuell zwar noch aus, ein besonderes Interesse an dem *dcm*-homologen Gen ergab sich jedoch durch die erhöhte *dcm*-Expression in *M. hominis* bei Infektion von HeLa Zellen. Dies könnte auf seine pathophysiologische Relevanz hinweisen.

1.4 Zielsetzung

Ziel dieser experimentellen Arbeit war es, die Prävalenz von integrativen und konjugativen Elementen (ICEHo) und des *dcm*-homologen Gens in 150 Isolaten der *M. hominis*-Stammsammlung des Institutes für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf zu ermitteln. Dies sollte die Beurteilung ermöglichen, wie weit ICEHo-Elemente in *M. hominis* verbreitet sind und ob das *dcm*-homologe Gen immer Bestandteil eines ICEHo-Elementes ist oder auch getrennt von diesem im *M. hominis*-Genom zu finden ist.

2 Material und Methoden

2.1 Material

2.1.1 *Mycoplasma hominis*-Isolate

Für die Analysen wurden 150 *M. hominis*-Isolate aus der Stammsammlung des Institutes für medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf verwendet. Dazu gehörte auch der *M. hominis*-Typstamm PG21. Die klinischen Isolate wurden zwischen 1989 und 2015 aus Patientenmaterial gewonnen und bei -80°C als Gefrierkulturen in Argininmedium gelagert.

2.1.2 Chemikalien und Enzyme

Bezeichnung	Bezugsquelle
Arginin	Sigma, St. Louis, MO, USA
Destilliertes Wasser	Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA
Ethanol absolut	VWR, Radnor, PA, USA
Salzsäure (HCl)	Merck, Darmstadt, Deutschland
Hefeextrakt	Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ, USA
Pferdeserum	PAA, Pasching, Österreich
Phenolrot	Sigma, St. Louis, MO, USA
PPLO- Broth	Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ, USA
Proteinase K	Roche, Mannheim, Deutschland
Trishydroxymethylaminomethan	Roth, Karlsruhe, Deutschland

2.1.3 Mastermix

Bezeichnung	Bezugsquelle
MESA GREEN qPCR Mastermix Plus for SYBR Assay with fluorescein	Eurogentec, Lüttich, Belgien

2.1.4 Oligonukleotide

Die folgenden Oligodesoxyribonukleotide (Primer) wurden von der Firma Metabion International AG, Planegg, Deutschland hergestellt und als Pulver versendet. Dieses wurde mit dem vom Hersteller angegeben Volumen destilliertes Wasser gelöst, sodass die Primer in einer Konzentration von 100 µM vorlagen.

Tabelle 1: Verwendete Primer für die Real-Time PCR mit entsprechenden Sequenzen.

Name	Primer	Sequenz (5‘ – 3‘)	Tm (°C)	Amplifikat (bp)
hitA[a]	Mh2_for	TTGAGGCACAGCAATAGC	54	81
	Mh2_rev	AAGGCTTAGGTAAGGAATGATTAG	60	
ICEHo-I_*dcm*[a]	ICE_463_F	CACGGATCTCCTTGTCAAGAT	59	91
	ICE_463_R	TGTTTCCCACAATAAACTACTTCG	60	
ICEHo-I_CDS5[a]	ICE_462_F	AGAAGATTTGTCAAAAACTCCTAAAGA	61	64
	ICE_462_R	AACACTTTGTGCTTCGGCTAA	57	
ICEHo-I_CDS14[a]	ICE_474_F	CCAAATCCTTCAAACCCAACT	57	62
	ICE_474_R	TCTGGTTTAACTTCAGGGGTTG	60	
ICEHo-I_CDS16[a]	ICE_476_F	GCAATTGCTTTTGTTGGAAGT	55	73
	ICE_476_R	CTGATCTTGCTCCAGACATAGC	62	
ICEHo-I_CDS17.Ia[a]	ICE_477_F	GATTTTGTGCCGTCATCGTA	56	67
	ICE_477_R	TTTAAAATGGCAGGATTATCAGG	58	
ICEHo-I_CDS17.Ib[b]	17-I_F	RAAAATATTTGCAAGAACATAACATTA	57	165
	17-I_R	ATTTTCTAACCGTTTTTGTCATTT	55	
ICEHo-II_CDS17.II[b]	17-II_F	CCCAATAAATCCGATAGCATTA	57	84
	17-II_R	GTTCCCAACACTAACATTCCTC	60	

[a] Bereits vorhandene, in der Mykoplasmenarbeitsgruppe designte Primer; [b] In dieser Studie neu designte Primer. F/for: Forward-Primer, R/rev: Reverse-Primer.

2.1.5 Kits

Bezeichnung	Bezugsquelle
DNeasy Blood & Tissue Kit	Qiagen, Hilden, Deutschland
Ligation Sequencing Kit (SQK-LSK 108)	Oxford Nanopore Technologies, Oxford, UK
Native Barcoding Expansion (EXP-NBD 103)	Oxford Nanopore Technologies, Oxford, UK
Qubit dsDNA HS Assay Kit	Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA

2.1.6 Verbrauchsmaterialien

Bezeichnung	Bezugsquelle
96-Well Mikrotiterplatte, Deckelstreifen	4titude, Wotton, Surrey, UK
CryoTube Vials (1,0 ml, 1,8 ml, 3,6 ml, 4,5 ml)	Nunc, Roskilde, Dänemark
Kulturröhrchen Tissue Culture Tube (12 ml)	Sarstedt Australia, Mawson Lakes SA, Australien
PCR Single Cap 8er-Soft Strips (0,2 ml)	Biozym Scientific, Hess. Oldendorf, Deutschland
Pipettenspitzen TipOne (10 µl, 20 µl, 200 µl, 1000 µl)	Starlab International, Hamburg, Deutschland
Qubit assay tubes	Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA
Reagiergefäß DNA Low Bind (1,5 ml)	Sarstedt, Nümbrecht, Deutschland
Röhre (50 ml)	Sarstedt, Nümbrecht, Deutschland
Safe-Lock Tubes (2,0 ml)	Eppendorf, Hamburg, Deutschland
SafeSeal Gefäß (1,5 ml)	Sarstedt, Nümbrecht, Deutschland

2.1.7 Geräte

Bezeichnung	Bezugsquelle
CFX 96 Real-Time System C1000 Thermal Cycler	Bio-Rad, Hercules, CA, USA
CO_2-Brutschrank Heracell	Kendro, Langenselbold, Deutschland
HulaMixer Sample Mixer	Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA
MagJET Separation Rack, 12 x 1,5 ml tube	Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA
Mastercycler Personal	Eppendorf, Hamburg, Deutschland
Mikrozentrifuge MiniStar	VWR, Radnor, PA, USA
MinION Mk1B	Oxford Nanopore Technologies, Oxford, UK
MiniSpin Zentrifuge	Eppendorf, Hamburg, Deutschland
NanoDrop 1000 Spectrophotometer	PeqLab Biotechnologie, Erlangen, Deutschland
Qubit Fluorometer	Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA
TGradient Thermocycler	Biometra, Göttingen, Deutschland
Thermomixer 5436	Eppendorf, Hamburg, Deutschland
ThermoMixer C	Eppendorf, Hamburg, Deutschland
Vortex-Schüttler	VWR Collection, Radnor, PA, USA
Wasserbad	Köttermann, Uetze, Deutschland
Zentrifuge Rotanta 46 RC	Hettich, Tuttlingen, Deutschland

2.1.8 Softwares

Bezeichnung	Bezugsquelle
Bio-Rad CFX Manager 3.1	Bio-Rad, Hercules, CA, USA
NanoDrop 1000 V3.8.1	Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA
Probefinder	Roche Applied Science, Basel, Schweiz (https://qpcr.probefinder.com)
Windows 32 SeqMan 6.00	DNASTAR, Madison, WI, USA
Windows 32 EditSeq 6.00	DNASTAR, Madison, WI, USA
Windows 32 MegAlign 6.00	DNASTAR, Madison, WI, USA

Alle hier nicht angegebenen Materialien und Geräte entsprachen dem allgemeinen Laborstandard.

2.1.9 Ethikvotum

Die Studiennummer des Ethikvotums „Whole genome sequencing of mobile genetic elements in bacteria“, welches von der Ethikkommission an der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf bereits genehmigt worden war und für diese Studie herangezogen wurde, lautet 2018-98-RetroDEuA.

2.2 Mikrobiologische Methoden

2.2.1 Kultivierung von *Mycoplasma hominis*

nach (Henrich, Feldmann, & Hadding, 1993)

Zur Kultivierung der *M. hominis*-Isolate wurden bei -80°C gelagerte Gefrierkulturen aufgetaut und 1/10er Verdünnungsreihen in 2 ml Argininmedium (pH 6,5) bis zu einer Verdünnungsstufe von 10^{-6} angesetzt. Die Kultivierung erfolgte anaerob bei 37°C bis zur logarithmischen Wachstumsphase, die durch den Farbumschlag des im Argininmedium enthaltenen Phenolrots von orange nach rot detektiert wurde. Grundlage des Farbumschlags bildet die Verstoffwechselung von Arginin durch die Mykoplasmen. Dabei hydrolysiert die Arginin-Deiminase Arginin zu Citrullin und Ammoniak. In weiteren Schritten wird Citrullin unter ATP-Bildung zu Ammoniak und Kohlenstoffdioxid umgesetzt (Zuniga, Perez, & Gonzalez-Candelas, 2002). Der in Folge der Verstoffwechselung freiwerdende Ammoniak führt zur Alkalisierung des Mediums und Farbumschlag des Phenolrots von gelb-orange nach rot.

Als Negativkontrolle, um Kontaminationen auszuschließen, wurde ein Kulturröhrchen mit 2 ml Argininmedium ohne Zugabe von Mykoplasmen mitgeführt.

2.2.2 Aufschluss der Mykoplasmen mittels Proteinase K-Behandlung

Für die Gewinnung genomischer DNA wurden die zuvor kultivierten *M. hominis*-Isolate oder aufgetaute Gefrierkulturen zur Sedimentation der Mykoplasmenzellen 10 Minuten bei 12.000 x *g* und 6°C zentrifugiert. Nach Entfernen des zellfreien Überstandes wurde das Bakteriensediment in 25 µl 10 mM Tris/HCl, pH 7,5 resuspendiert. Zum Zellaufschluss und zur Freisetzung der genomischen DNA wurde der Mykoplasmensuspension das doppelte Volumen (50 µl) Proteinase K (0,07 µg/µl) zugefügt und im Thermocycler 1h bei 56°C inkubiert. Proteinase K ist eine Serinprotease und spaltet bei dieser Temperatur Peptidbindungen als Endo- und Exopeptidase (Gross-Bellard, Oudet, & Chambon, 1973). Der proteolytische Abbau der oberflächenlokalisierten Membranproteine führt dabei zur Fragmentierung der Mykoplasmenmembran und Freisetzung der genomischen DNA. Eine

anschließende 30-minütige Inkubation bei 94°C inaktivierte schließlich die Proteinase K. Die *M. hominis*-Lysate wurden bis zur weiteren Verwendung in der qPCR kurzzeitig (bis zu acht Stunden) bei 4°C oder langfristig bei -20°C gelagert.

2.3 Molekularbiologische Methoden

2.3.1 Polymerase-Kettenreaktion (PCR)

Die Polymerase-Kettenreaktion (PCR) ist ein Verfahren zur *in vitro* Vervielfachung von DNA-Abschnitten (DNA-Amplifikation). Die DNA-Amplifikation erfolgt in drei sich wiederholenden Schritten: 1.) **Denaturierung** der DNA durch starke Hitzeeinwirkung (94-95°C), d.h. Auftrennung des DNA-Doppelstranges in zwei Einzelstränge. 2.) Anlagerung der Primer an die DNA-Einzelstränge (**Annealing**) bei 55-60°C, je nach Hybridisierungstemperatur des Primerpaares; und 3.) Synthese des Primer-gestarteten zweiten Stranges (**Elongation)** durch die DNA-Polymerase. Dieser dreistufige Zyklus wird 30-45x wiederholt, wobei die Produkte des jeweils vorherigen Zyklus als Amplifikationsmatrizen für den nächsten Zyklus dienen. In jedem Zyklus wird idealerweise die Ziel-DNA verdoppelt, so dass ein exponentieller Anstieg an PCR-Produkten stattfindet (Erlich, 1989; Saiki et al., 1985).

2.3.1.1 Real-Time PCR (qPCR)

Zur relativen Quantifizierung der mittels PCR nachzuweisenden Gene wurde in dieser Studie die Real-Time PCR (qPCR, Echtzeit-PCR) angewandt. Die qPCR unterscheidet sich von der konventionellen PCR durch die Verwendung eines Fluoreszenzfarbstoffes während des PCR-Laufs. Der hier verwendetet Farbstoff SYBR Green interkaliert in doppelsträngige DNA, wo er durch UV-Licht zur Fluoreszenz angeregt werden kann, die mit Amplifikation der DNA proportional steigt (siehe Kapitel 2.3.1.2). Der Vorteil der qPCR gegenüber der konventionellen PCR liegt in der Messung der DNA-Amplifikation während des PCR-Laufs in Echtzeit (Zipper, Brunner, Bernhagen, & Vitzthum, 2004). Das macht eine nachgeschaltete Visualisierung der PCR-Produkte auf Agarosegelen entbehrlich und ist somit kontaminationsärmer.

Die qPCR-Assays wurden in einer 96-Well PCR-Platte durchgeführt, wobei jede Probe in Zweifachbestimmung analysiert wurde. Als Positivkontrolle wurde das Isolat FBG mitgeführt, als Negativkontrolle diente ein Assay mit Mastermix, ohne Zugabe von DNA. Jedes Well enthielt ein Gesamtvolumen von 25 µl (22,5 µl Mastermix + 2,5 µl DNA-Template), die Zusammensetzung der qPCR-Mixe ist in Tabelle 2 aufgelistet.

Tabelle 2: Zusammensetzung des Real-Time PCR-Ansatzes.

Bestandteile	Volumen (1x)	Volumen (50x)	Endkonzentration
DNA-Template	2,5 µl	-	-
2x Mastermix	12,5 µl	625 µl	1x
Forward-Primer (100 µM)	0,075 µl	3,75 µl	300 nM
Reverse-Primer (100 µM)	0,075 µl	3,75 µl	300 nM
Destilliertes Wasser	10 µl	500 µl	-

Jeder qPCR-Mix enthielt in seiner Endkonzentration 1x Mastermix, bestehend aus Reaktionspuffer, dNTPs (inklusive dUTP), Meteor Taq DNA Polymerase, $MgCl_2$ (5 mM Endkonzentration), SYBR Green I, Stabilisatoren und Fluorescein. Zudem jeweils einen Forward- und Reverse-Primer (siehe Tabelle 1) und 2,5 µl DNA-Template.

Die Durchführung der qPCRs mit dem CFX 96 Real-Time System C1000 Thermal Cycler erfolgte mit dem in Tabelle 3 dargestellten Temperaturprofil.

Tabelle 3: Temperaturprotokoll der Real-Time PCRs mit Schmelzkurvenanalyse.

Funktion	Dauer		Temperatur
DNA-Amplifikation			
DNA-Denaturierung	5:00 min		95°C
DNA-Denaturierung	0:15 min	44 x	95°C
Primerhybridisierung und -elongation	1:00 min		60 °C
Schmelzkurvenanalyse			
DNA-Denaturierung	0:15 min		95°C
Abkühlung	1:00 min		60°C
Start			65°C
Ende			95°C
Temperaturinkrement	0:15 min		+ 0,5°C
Pause	Unendlich		4°C

Die Daten der qPCR wurden mit der Bio-Rad CFX Manager 3.1-Software aufgezeichnet und ausgewertet. Im Anschluss an die DNA-Amplifikation wurde eine Schmelzkurvenanalyse durchgeführt (siehe Kapitel 2.3.1.3).

2.3.1.2 Relative Quantifizierung der ICEHo-Gene zu dem „single copy“ Gen *hit*A

Für jedes *M. hominis*-Isolat wurde in der qPCR mithilfe der Bio-Rad Software (CFX Manager 3.1) der Ct-Wert der entsprechenden ICE-Gene sowie des Housekeeping Gens *hitA*

ermittelt. Der Ct-Wert beschreibt den Zyklus der PCR, bei dem die Amplifikationskurve erstmals über den Hintergrundwert (Hintergrundfluoreszenz) ansteigt (siehe Abb. 2).

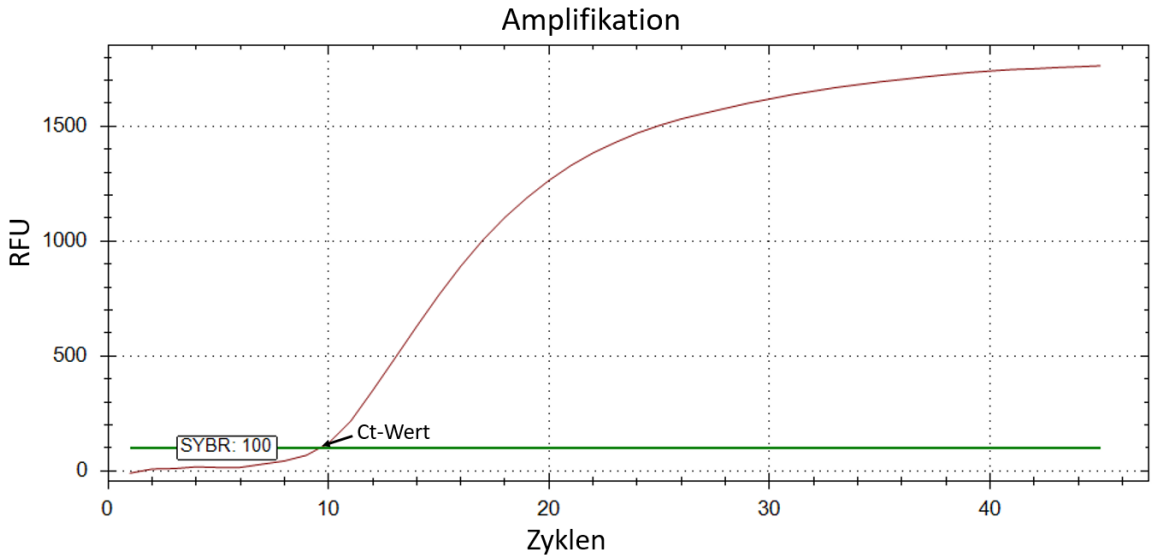


Abb. 2: Schematische Darstellung der relativen Fluoreszenzänderung (RFU) bei positiver Amplifikation der Zielregion in der Real-Time PCR (qPCR). Amplifikationskurve (rot) des *hitA*-Genes des *M. hominis*-Isolates FBG. Grün: Baseline Threshold; SYBR: Fluoreszenzfarbstoff SYBR Green I; Ct-Wert: Cycle Threshold (Schwellenwertzyklus), Schnittpunkt der Amplifikationskurve mit der Schwellenwertlinie, an dem das Fluoreszenzsignal erstmals über den Hintergrundwert (Hintergrundfluoreszenz/Baseline Threshold) ansteigt; RFU: relative Fluoreszenzintensität.

Anschließend wurde der Ct-Wert des Referenzgens *hitA*, das in jedem Isolat einmal vorkommt („singel copy"-Gen) mit den jeweiligen Ct-Werten der ICE-Gene verglichen. Zur Berechnung des Häufigkeitsunterschiedes wurde der Ct-Wert des Referenzgens (*hitA*) vom Ct-Wert des ICE-Gens subtrahiert: $\Delta Ct = Ct_{Zielgen} - Ct_{Referenzgen}$ (Pfaffl, 2001). Die Bewertung der errechneten Ct-Werte ist in Kapitel 3.2 beschrieben.

2.3.1.3 Schmelzkurvenanalyse

Die Schmelzkurvenanalyse wurde im Anschluss an die DNA-Amplifikation durchgeführt und von der Software Bio-Rad CFX Manager 3.1 aufgezeichnet. Die DNA-Doppelstränge der PCR-Produkte wurden zunächst bei 95°C in Einzelstränge getrennt (15 s) und anschließend auf eine Temperatur von 65°C heruntergekühlt, was wieder zur Doppelstrangbildung führte. Eine schrittweise Erhöhung der Temperatur um jeweils 0,5°C führte solange zum Erhalt der DNA-Einzelstränge, bis der spezifische Schmelzpunkt des qPCR-Produktes erreicht war. Bei Erreichen des Schmelzpunktes denaturierte die

Doppelstrang-DNA; es bildeten sich Einzelstränge und das Fluoreszenzsignal nahm signifikant ab, da das unspezifische Fluorophor SYBR Green nicht mehr in die dsDNA interkalieren konnte (Neusser, 2001). Da Primerdimere, welche als Nebenprodukte der qPCR bei höherer Zyklenzahl entstanden, nur eine Größe von 45-50 bp besaßen und deutlich niedrigere Schmelztemperaturen (70-75°C) aufwiesen, konnten diese von den eigentlichen qPCR-Produkten (>80°C) unterschieden werden.

2.3.2 Nanopore-Sequenzierung

Die Nanopore-Sequenzierung mit dem MinION ist eine von Oxford Nanopore Technologies 2014 auf den Markt gebrachte Methode zur DNA-Sequenzierung (Jain, Olsen, Paten, & Akeson, 2016). Grundlage dieser „NextGeneration-“ (NGS) bzw. „Whole-Genome“-(WGS) Sequenzierung ist die Messung der Spannungsänderung beim Durchtritt von DNA durch Poren in Nanometergröße. Die Poren liegen in einer nicht leitfähigen Membran, an der eine Spannung angelegt wird. Dadurch entsteht ein Ionenfluss durch die Poren. Mit Hilfe von Enzymen wird die zu untersuchende DNA in Einzelstränge getrennt und durch die Pore transportiert. Jedes der vier Nukleotide ruft eine spezifische Potentialänderung hervor. In Echtzeit berechnet eine Software daraus die Basenabfolge der DNA (Deschamps et al., 2016).

Bevor die Genomsequenzierung von ausgewählten *M. hominis*-Isolaten vorgenommen werden konnte, wurden einige vorbereitende Schritte, wie sie in Kapitel 2.3.2.1 bis 2.3.2.4 beschrieben sind, durchgeführt.

2.3.2.1 DNA-Präparation mittels Qiagen Blood & Tissue Kit

modifiziert nach dem DNeasy Blood & Tissue Kit-Protokoll von Qiagen

M. hominis-Kulturen (50 ml) in logarithmischer Wachstumsphase wurden zentrifugiert (20 min, 4500 rpm, 20°C). Die Überstände wurden verworfen und die Bakteriensedimente in 1800 µl ATL-Puffer resuspendiert, mit 200 µl Proteinase K (0,1 mg /ml) versetzt und für 1 h bei 56°C im Thermomixer 5436 inkubiert und geschüttelt (5 x 100 min^{-1}). Anschließend wurden die Proben in ein 15 ml Falcon überführt und 200 µl RNaseA (10 mg/ml) sowie 2000 µl AL-Puffer (vorgewärmt bei 56°C) zugegeben. Nach einer zehnminütigen Inkubation

im Wasserbad bei 70°C wurde der Ansatz mit 2100 µl $EtOH_{abs}$ versetzt, gemischt und in 630 µl Fraktionen über eine Qiagen Amp Spin-Säule zentrifugiert (1 min, 4293 x g, RT) und der Durchlauf verworfen. Danach wurde die DNA-tragende Säulenmatrix mit 500 µl AW1-Puffer (1 min, 4293 x g, RT) und anschließend mit 500 µl AW2-Puffer (3 min, 4293 x g, RT) gewaschen. Die Säulen wurden nach Überführung in 1500 µl Elutions-Röhrchen zum Abdampfen des EtOHs offen inkubiert (5 min, RT) und nach Zugabe von je 50 µl Tris/HCl pH 8,0 (vorgewärmt bei 70°C) geschlossen im Wasserbad inkubiert (5 min, 70°C). Nach Zentrifugation (1 min, 13000 x g, RT) wurde der dem Erst-DNA-Eluat entsprechende Durchlauf bis zur weiteren Verwendung bei -20°C gelagert. Die Säulenmatrix wurde nochmals mit 50 µl Tris/HCl pH 8,0 (vorgewärmt bei 70°C) inkubiert (5 min, RT) und nach erneuter Zentrifugation (1 min, 4293 x g, RT) das Zweit-DNA-Eluat gewonnen.

2.3.2.2 Photometrische Konzentrationsbestimmung von Nukleinsäuren

Die Konzentration und Reinheit von Nukleinsäurelösungen wurde mit dem Spektralphotometer NanoDrop 1000 bestimmt. Gemessen wurde die Absorption im UV-Bereich bei 260 nm (für DNA) und 280 nm (für Proteine). Dazu wurde je 1 µl der DNA-Lösung (siehe Kapitel 2.3.2.1) auf die Messsonde gegeben. Als Negativkontrolle diente Tris/HCl pH 8,0. Zur Bestimmung der DNA-Reinheit wurde der Quotient aus der Absorption bei 260 nm und 280 nm errechnet. Die Auswertung der Daten erfolgte mithilfe der Software NanoDrop 1000 V3.8.1. Als rein betrachtet wurde die DNA mit einem 260nm/280nm Quotienten zwischen 1,8 und 2,1. Die Konzentration der DNA einer Lösung errechnete sich nach folgender Gesetzmäßigkeit: 1 OD_{260nm} = 50µg DNA/ml.

2.3.2.3 Fluorometrische Messung von Nukleinsäuren

Für die fluorometrische Messung der DNA-Konzentration einer Lösung mittels Qubit Fluorometer wurde den mit Tris/HCl pH 8,0, 1:10 verdünnten Nukleinsäurelösungen (siehe Kapitel 2.3.2.1) ein Fluorophor zugefügt (Qubit dsDNA HS Assay Kit). Dieses Fluorophor bindet stöchiometrisch an DNA, sodass die Menge der Nukleinsäure quantitativ gemessen werden konnte.

2.3.2.4 Fragmentlängenanalyse

Die Analyse der Fragmentlängen der präparierten genomischen DNA (siehe 2.3.2.1) wurde im Biologisch-Medizinischen Forschungszentrum (BMFZ) der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf unter Verwendung des Protokolls „DNF-464 High Sensitivity Genomic large fragment 50kb DNA Analysis Kit“ durchgeführt.

2.4 Bioinformatische Methoden

2.4.1 Sequenzalignment und Erstellung phylogenetischer Stammbäume

Mit der Software SeqMan 6.00 (DNASTAR) wurden ausgewählte Gene der nanopore-sequenzierten *M. hominis*-Isolate selektiert. Diese Sequenzen wurden anschließend mit Hilfe der Software EditSeq 6.00 (DNASTAR) als seq-Datei gespeichert, sodass die gleichen Gene verschiedener Isolate anschließend mit der Software MegAlign 6.00 (DNASTAR) unter der Verwendung des ClustalW-Algorithmus aligniert werden konnten und zur Konstruktion von phylogenetischen Stammbäumen dienten.

3 Ergebnisse

3.1 Ausgangssituation

Integrative und konjugative Elemente in *M. hominis* (ICEHo) sind Gegenstand aktueller Forschung der Mykoplasmenarbeitsgruppe am Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. Eine erste Charakterisierung von ICEHo-Elementen war an den *M. hominis*-Isolaten FBG und SP10291 durchgeführt worden, deren Genome von der Mykoplasmenarbeitsgruppe bereits sequenziert worden waren (Haberhausen, 2018). Als Grundlage für die ICEHo-Charakterisierung diente das publizierte MICE-Grundgerüst von Baranowski et al. (Baranowski et al., 2018), das auf den MICE-Genen des humanpathogenen Bakteriums *M. fermentans* (Calcutt et al., 2002) und des tierpathogenen Bakteriums *M. agalactiae* (Marenda et al., 2006) basierte (siehe Kapitel 1.2). Bei der Charakterisierung der ICEHo-Elemente von *M. hominis* fiel auf, dass neben den in den MICE-Elementen bekannten Genen, ICEHo-spezifische Gene vorkamen (zunächst als CDS A-F bezeichnet). Außerdem war ein *dcm*-homologes Gen auffällig, welches in anderen MICE-Elementen noch nicht identifizierte worden war. In Abb. 3 ist die genetische Organisation von ICEHo-Elementen der beiden *M. hominis*-Isolate FBG (ICEHo FBG-II) und SP10291 (ICEHo SP10291) neben den von *M. fermentans* (MICEF-II PG18) und *M. agalactiae* (MICEA-I 5632) dargestellt. Deutlich ist hier ein gemeinsames Grundgerüst mit jeweils speziesspezifischen Genen in *M. agalactiae* und *M. hominis* zu erkennen.

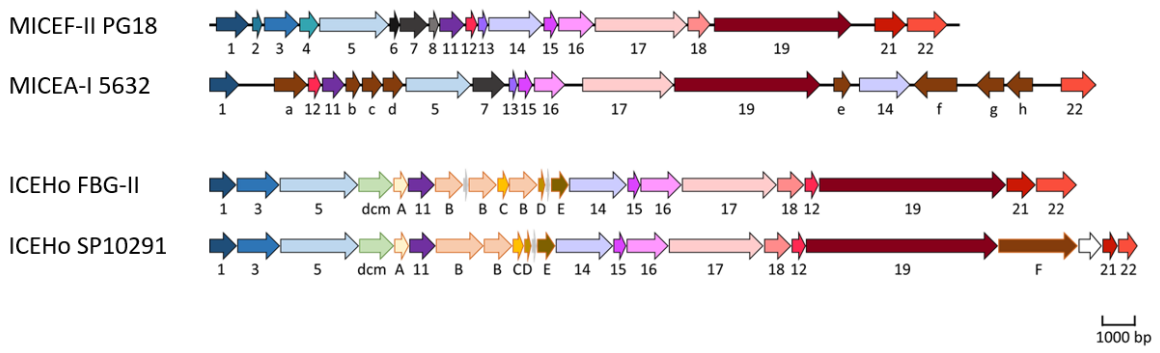


Abb. 3: Genetische Organisation von integrativen und konjugativen Elementen (ICEs) in *M. fermentans*, *M. agalactiae* und *M. hominis*. (In Anlehnung an Henrich et al., 2020). Dargestellt sind die ICE-Elemente in *M. fermentans* PG18 (MICEF-II PG18), *M. agalactiae* 5632 (MICEA-I 5632) und den *M. hominis*-Isolaten

FBG (ICEHo FBG-II) und SP10291 (ICEHo SP10291). Die Pfeillängen repräsentieren entsprechend ihrer Nukleotidanzahl kodierende Sequenzen (CDSs), Core-Gene sind beschriftet mit Zahlen. Hellgraue Pfeile stellen Pseudogene dar. ICEHo-spezifische Gene sind orange umrandet und mit Großbuchstaben beschriftet. *M. agalactiae*-spezifische Gene sind braun und mit Kleinbuchstaben beschriftet.

Von vorrangigem Interesse war in der vorliegenden Arbeit die Analyse der Verbreitung der ICEHo-Elemente in *M. hominis* in Bezug auf das *dcm*-homologe Gen.

Hierzu sollten zwei Fragen beantwortet werden:

1. Wie hoch ist die Prävalenz von ICEHo in 150 *M. hominis*-Isolaten der Stammsammlung des Institutes für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf?
2. Ist das *dcm*-homologe Gen immer Bestandteil des ICEHo?

3.2 Prävalenz von ICEHo in 150 *Mycoplasma hominis*-Isolaten

Um die Prävalenz von ICEHo-Elementen in *M. hominis* zu beurteilen, wurden in dieser Studie 150 *M. hominis*-Isolate der Stammsammlung des Institutes mittels qPCR auf das Vorhandensein der ICEHo-Gene CDS5, CDS14, CDS16 und CDS17 getestet. Diese vier Gene sind Bestandteile des Grundgerüstes der MICE-Elemente und dienten stellvertretend für alle im ICEHo vorhandenen Gene für die Detektion eines vollständigen ICEHo-Elementes. Das Core-Gen CDS14 kodiert für ein Oberflächenprotein, welches den Zell-Zell-Kontakt vermittelt. Die Core-Gene CDS5 und CDS17 kodieren für Konjugationsproteine, die an dem Typ IV-Sekretionssystem, welches den Transfer zwischen Spender- und Empfängerzelle ermöglicht, beteiligt sind. Und das Core-Gen CDS16 kodiert ein Protein, das für die Transmembranfunktion benötigt wird (Tardy et al., 2015).

Aufgrund der späteren Detektion eines zweiten, abweichend aufgebauten ICEHo-Elementes in *M. hominis* (siehe Kapitel 3.3) wird das hier beschriebene ICEHo-Element im Folgenden als ICEHo-I bezeichnet.

Die in der qPCR verwendeten Primerpaare (siehe Tabelle 1) waren von der Mykoplasmenarbeitsgruppe für das ICEHo-I des Isolates FBG passgenau designt und computerbasiert auf ihre universelle Passgenauigkeit geprüft worden, sodass sie in dieser Arbeit für alle *M. hominis*-Stämme verwendet werden konnten. In Abb. 4 sind beispielhaft

Amplifikationskurven der durchgeführten qPCRs mit den zugehörigen Schmelzkurven abgebildet.

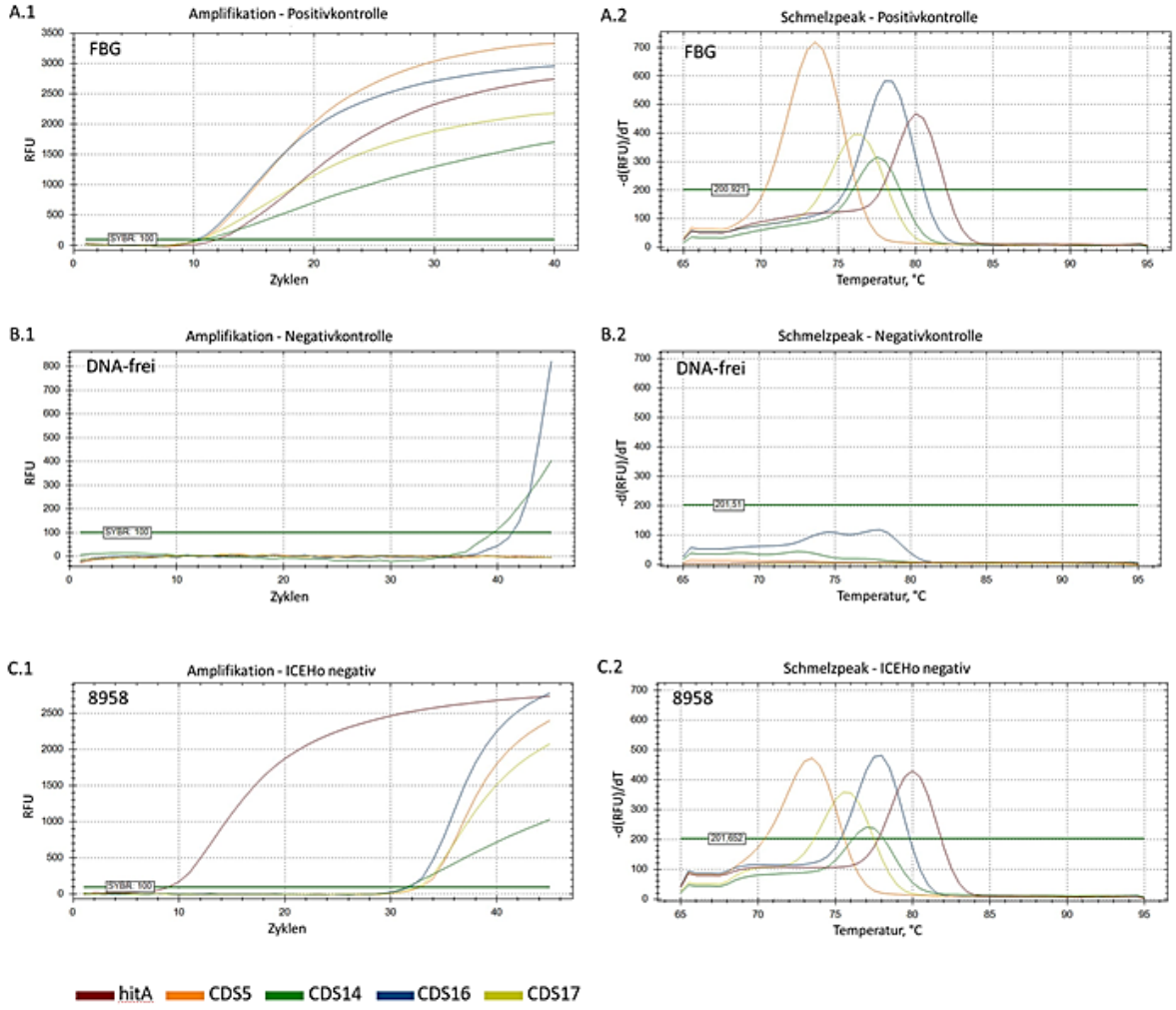


Abb. 4: Real-Time PCR-Amplifikationskurven mit Schmelzkurvenanalyse. A.1 Amplifikationskurve der DNA des *M. hominis*-Isolates FBG, diente als Positivkontrolle und als Beispiel für ein ICEHo-positives Isolat; mit zugehöriger Schmelzkurvenanalyse (A.2). B.1 Amplifikationskurve der Negativkontrolle, bestehend aus Mastermix-Ansatz, ohne Zugabe von DNA; mit zugehöriger Schmelzkurvenanalyse (B.2). C.1 Amplifikationskurve der DNA des *M. hominis*-Isolates 8958, als Beispiel für ein ICEHo-negatives *M. hominis*-Isolat; mit zugehöriger Schmelzkurvenanalyse (C.2). Getestet wurden jeweils das Referenzgen *hitA*, sowie die ICEHo-Gene CDS5, CDS14, CDS16 und CDS17.
Grün: Baseline Threshold; SYBR: Fluoreszenzfarbstoff SYBR Green I; RFU: relative Fluoreszenzintensität; -d(RFU)/dT: negative Änderungsrate der relativen Fluoreszenzeinheiten mit der Zeit.

Mit Hilfe der Software Bio-Rad CFX Manager wurden für jedes analysierte Isolat die Ct-Werte der qPCRs der ICEHo-I-Gene sowie des Referenzgens *hitA* berechnet. Das Gen *hitA* kommt als einzelne Kopie in jedem *M. hominis*-Isolat vor, sodass es sich als Referenzgen zur Normierung eignete. Da es sich bei den Proben um DNA-Proben aus *M. hominis*-Reinkulturen handelte, sollte das Referenzgen *hitA* vor dem 25. Zyklus detektiert werden

(Ct < 25). Dargestellt sind in Abb. 4 exemplarisch die qPCR-Ergebnisse des Isolates FBG (A.1), welches als Positivkontrolle und als Beispiel für ein ICEHo-I-tragendes Isolat diente. Das Gen *hitA* sowie alle untersuchten CDS-Gene wiesen im Isolat FBG einen Ct-Wert < 25 auf und wurden somit als vorhanden bewertet. Außerdem ist die Negativkontrolle „DNA-frei“ (B.1) abgebildet, bestehend aus Mastermix, ohne Zugabe von DNA. In der Negativkontrolle wurde erwartungsgemäß weder das Referenzgen *hitA*, noch ein CDS-Gen detektiert. Und zuletzt das Isolat 8958 als Beispiel für ein ICEHo-I-negatives Isolat (C.1). Hier konnte das Referenzgen *hitA* mit einem Ct-Wert < 25 detektiert werden, was ein Hinweis dafür war, dass es sich um ein *M. hominis*-Isolat handelte. Jedoch waren die CDS-Gene nicht nachweisbar (Ct-Wert > 30), infolge dessen das Isolat 8958 als ICEHo-I-frei bewertet wurde. Mit Hilfe der Schmelzkurvenanalyse (A.2 bis C.2) ließ sich die Spezifität der qPCR-Produkte bestimmen und von eventuell aufgetretenen Nebenprodukten unterscheiden (siehe 2.3.1.3).

Zur Bewertung der ICEHo-I-Gene wurde der Expressionsunterschied zwischen den ICEHo-I-Genen und dem jeweiligen Referenzgen *hitA* berechnet. Dazu wurde der Ct-Wert des Referenzgens *hitA* vom Ct-Wert des Zielgens (der ICEHo-I-Gene) subtrahiert: $\Delta Ct = Ct_{Zielgen} - Ct_{Referenzgen}$ (vgl. Kapitel 2.3.1.2). Ein ICEHo-I-Gen wurde als vorhanden bewertet, wenn der ΔCt-Wert +/- 7 betrug. Eine Tabelle mit allen qPCR-Ergebnissen und berechneten ΔCt-Werten der jeweiligen Isolate befindet sich im Anhang (siehe Tabelle 12).

In 38 von 150 Isolaten (25,3%) waren alle vier untersuchten ICEHo-I-Gene und in 86 von 150 Isolaten (57,3%) keines der ICEHo-I-CDS-Gene nachweisbar. Es war also davon auszugehen, dass mindestens ein Viertel der Isolate im Besitz eines ICEHo-I-Elementes war. In 26 von 150 Isolaten (17,3%) wurden ein, zwei oder drei ICEHo-I-CDS-Gene positiv detektiert (siehe Tabelle 4)(Henrich et al., 2020).

Tabelle 4: Detektion von ICEHo-I-Genen mittels Real-Time PCR (qPCR).

M. hominis-Isolate (n)	CDS5	CDS14	CDS16	CDS17
86	-	-	-	-
38	+	+	+	+
14	+	-	+	+
3	+	+	+	-
1	+	-	+	-
3	+	-	-	+
1	-	+	-	+
1	+	-	-	-
3	-	+	-	-
150	60	45	56	56

(n) Anzahl der Isolate; (+) positive Detektion, (-) negative Detektion in der qPCR.

In 14 Isolaten wurde ausschließlich das ICEHo-I-Gen CDS14 nicht detektiert. Dies ließ vermuten, dass das Primerpaar für dieses Gen nicht passgenau war und infolgedessen falsch negative Ergebnisse erzielt wurden. In drei Isolaten (15029, 7388VA, 11608) wurde lediglich das ICEHo-I-Gen CDS14 positiv detektiert. Diese Isolate enthielten möglicherweise kein vollständiges ICEHo-I-Element, sondern nur ein ICEHo-I-Rudiment. Auffällig war weiterhin, dass bei fünf Isolaten (942J, 14591, 14851VA, SP16937, 24280VA) der ΔCt-Wert für das ICEHo-I-Gen CDS17 bei acht oder neun lag, also knapp negativ war. Auch dies stellte die Primerpassgenauigkeit in Frage. Zur Überprüfung der Primerpassgenauigkeit wurden deshalb als nächstes die Sequenzen der Primerpaare für die ICEHo-I-CDS-Gene mit Hilfe der Software SeqMan 6.00 mit den entsprechenden Sequenzabschnitten der Primerbindungsstellen der Isolate FBG und SP10291verglichen (vgl. Tabelle 5).

Tabelle 5: Primerpassgenauigkeit.

ICEHo-Gen	Referenz-DNA/ Primer	Primersequenz (5‘-x-3‘)
CDS5	SP10291	agaagatttAtcaaaaactcctaaaga
	ICE_426_F	agaagatttGtcaaaaactcctaaaga
	SP10291	aacactttgtgcttcggctaa
	ICE_426_R	aacactttgtgcttcggctaa
CDS14	SP10291	ccaaaAcc-tcaaCcTcaac
	ICE_474_F	ccaaaTccttcaaAcCcaac
	SP10291	tctgCtttaGGttcCggggtt
	ICE_474_R	tctgGtttaACttcAggggtt
CDS16	SP10291	gcaattgcttttgttggaagt
	ICE_476_F	gcaattgcttttgttggaagt
	SP10291	ctgatTttgctccagacatagc
	ICE_476_R	ctgatCttgctccagacatagc
CDS17	SP10291	gattttgCgccgtTatcgta
	ICE_477_F	gattttgTgccgtCatcgta
	SP10291	tttaaaatAgcaggattatcagg
	ICE_477_R	tttaaaatGgcaggattatcagg

Rot/grün: Basenaustausch in der Genomsequenz/Primersequenz.
F: Forward-Primer, R: Reverse-Primer. SP10291 Acc.-Nr. CP055149.

Die Primerbindungsstellen für die ICEHo-I-Gene CDS5 und CDS16 waren mit Ausnahme jeweils eines Basenaustausches (CDS5 im Forward-Primer; CDS16 im Reverse-Primer) zum Isolat SP10291 sequenzidentisch. Das Primerpaar für das ICEHo-I-Gen CDS14 zeigte im Vergleich mit der Sequenz des Isolates SP10291 an mehreren Basen Abweichungen. Diese Differenz wurde bei der Bewertung der Ct-Werte und der Beurteilung, ob das ICEHo-I-Gen als vorhanden oder nicht vorhanden bewertet wurde, berücksichtigt. Das heißt, konnte lediglich das ICEHo-I-Gen CDS14 in einem Isolat nicht detektiert werden, während die ICEHo-I-Gene CDS5, CDS16 und CDS17 vorhanden waren, wurde das Isolat als ICEHo-I-tragend bewertet. Bei der Überprüfung der Primerpassgenauigkeit mit der entsprechenden

Primerbindungssequenz des Isolates SP10291 und des Isolates FBG zeigte sich im ICEHo-I-Gen CDS17 im Isolat SP10291 eine größere Sequenzdivergenz, während das Primerpaar zur entsprechenden Sequenz im Isolat FBG passgenau war. Zur weiterführenden Untersuchung dieses Gens wurde anhand der entsprechenden Sequenz des Isolates SP10291 mittels der online-Software Probefinder (Roche Applied Science, Basel, Schweiz) ein neues Primerpaar designt. Das bereits vorhandene Primerpaar wurde zur Unterscheidung als ICEHo-CDS17.Ia und das neu designte Primerpaar als ICEHo-CDS17.Ib bezeichnet. Alle 150 *M. hominis*-Isolate wurden nochmals mittels qPCR unter Verwendung des neuen Primerpaares auf das ICEHo-I-Gen CD17 getestet und die Ergebnisse mit den Ergebnissen des zuerst verwendeten Primerpaares (CDS17.Ia) verglichen (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Vergleich der Real-Time PCR (qPCR)-Ergebnisse des neu designten Primerpaares (CDS17.Ib) mit den Ergebnissen des ursprünglichen Primerpaares (CDS17.Ia).

***M. hominis*-Isolate (n)**	**CDS17.Ia**	**CDS17.Ib** (neues Primerpaar)
89	-	-
54	+	+
5	-	+
2	+	-

(+) positive Detektion, (-) negative Detektion in der qPCR.

So konnte in allen fünf zuvor negativ getesteten Isolaten (942J, 14591, 14851VA, SP16937, 24280VA) das ICEHo-I-Gen CDS17 in der qPCR positiv detektiert werden (ΔCt zwischen -3 und 1). Die Passgenauigkeit des Primerpaares wurde somit durch die Verwendung beider Primerpaare nachweislich verbessert. Zwei Isolate wurden auf CDS17.Ib negativ getestet, bei denen CDS17.Ia positiv ausfiel: das Isolat 16 (ΔCt = 20 [-5]) und das Isolat 20402 (ΔCt = 17 [-3]).

Zusammenfassend wurden alle Isolate, bei denen CDS17.Ia und/oder CDS17.Ib positiv detektiert wurde, als ICEHo-I CDS17-positv bewertet. Tabelle **7** zeigt eine Übersicht mit den qPCR-Ergebnissen der Detektion der ICEHo-I-Gene. Die 150 *M. hominis*-Isolate wurden mittels qPCR auf die ICEHo-I-Gene CDS5, CDS14, CDS16 und CDS17.Ia getestet (vgl. Tabelle 4) und ergänzt durch die Ergebnisse des neu designten Primerpaares CDS17.Ib.

Zudem dargestellt ist die daraus abgeleitete Prävalenz von ICEHo-I in den untersuchten 150 *M. hominis*-Isolaten der Stammsammlung des Institutes.

Tabelle 7: Detektion von ICEHo-I-Genen mittels Real-Time PCR (qPCR) mit kalkulierter ICEHo-I-Prävalenz.

***M. hominis*-Isolate (n)**	**CDS5**	**CDS14**	**CDS16**	**CDS17.Ia/ CDS17.Ib**	**Bewertung ICEHo-I**	
86	-	-	-	-	-	59%
3	-	+	-	-		
41	+	+	+	+	+	41%
15	+	-	+	+		
4	+	-	-	+		
1	-	+	-	+		
150	60	45	56	61		

(+) positive Detektion, (-) negative Detektion in der qPCR. Die Zahlen in der letzten Zeile ergeben die Summe der untersuchten *M. hominis*-Isolate (erste Spalte) und die Summe der Detektion der ICEHo-I-CDS-Gene.

Ein Isolat wurde als ICEHo-I-tragend bewertet, wenn mindestens zwei der vier untersuchten ICEHo-I-Gene (CDS5, CDS14, CDS16, CDS17.Ia/b) positiv in der qPCR detektiert wurden. Zusammenfassend wurden insgesamt 61 von 150 Isolaten (41%) als ICEHo-I-tragend bewertet. Bei 41 von 150 Isolaten (27%) konnten alle vier getesteten ICEHo-I-CDS-Gene gefunden werden. 89 der 150 Isolate (59%) wurden als ICEHo-I-negativ bewertet. Darunter waren 86 Isolate (57%), bei denen alle ICEHo-I-Gene negativ getestet wurden und drei Isolate, bei denen ausschließlich das ICEHo-I-Gen CDS14 positiv detektiert wurde (Henrich et al., 2020).

3.3 ICEHo-II in 150 *Mycoplasma hominis*-Isolaten

Im Isolat SP10291 schien das ICEHo-Gen CDS17 zweimal vorhanden zu sein, jedoch nicht vollständig sequenzidentisch. Das vermutete zweite ICEHo-Element erhielt die Bezeichnung ICEHo-II. Auch das Genom eines weiteren Isolates (SP3615) schien dieses

zweite ICEHo-II-Element zu enthalten. Beim Vergleich des Aufbaus der ICEHo-II-Elemente wiesen einige Gene Homologien zu ICEHo-I-Genen auf, darunter die MICE-Core-Gene CDS1, CDS16, CDS17, CDS19 und CDS22. CDS17 zeigte sich im ICEHo-I- und ICEHo-II-Element von SP10291 so sequenzdivergent, dass mittels eines ICEHo-II-spezifischen CDS17-Primerpaares (ICEHo-CDS17.II) die Prävalenz des ICEHo-II-Elementes in den 150 *M. hominis*-Isolaten der Stammsammlung ermittelt wurde. Anhand des Nachweises des ICEHo-II-Gens CDS17.II wurden die Isolate als ICEHo-II-tragend oder ICEHo-II-frei beurteilt. Dabei erfolgte die Bewertung der qPCR-Ergebnisse wie in Kapitel 3.2 für den Nachweis des ICEHo-I-Elementes beschrieben; d.h., die mit der Software Bio-Rad CFX Manager 3.1 berechneten Ct-Werte für das ICEHo-II-Gen CDS17.II wurden in Relation zum jeweiligen Referenzwert *hitA* gesetzt und der ΔCt-Wert ermittelt. Lag dieser zwischen -7 und +7, wurde das jeweilige *M. hominis*-Isolat als CDS17.II-positiv und somit als ICEHo-II-tragend bewertet. 43 der 150 Isolate (29%) schienen im Besitz des ICEHo-II-Elementes zu sein (Henrich et al., 2020).

3.4 Prävalenz von ICEHo-I und ICEHo-II in 150 *Mycoplasma hominis*-Isolaten im Vergleich

Die in dieser Arbeit bisher erzielten Ergebnisse zeigten in den 150 untersuchten *M. hominis*-Isolaten die Präsenz zweier unterschiedlicher ICEHo-Elemente: ICEHo-I und ICEHo-II. In Abb. 5 ist die Prävalenz von ICEHo-I neben der Prävalenz von ICEHo-II in 150 *M. hominis*-Isolaten der Stammsammlung des Institutes aufgetragen.

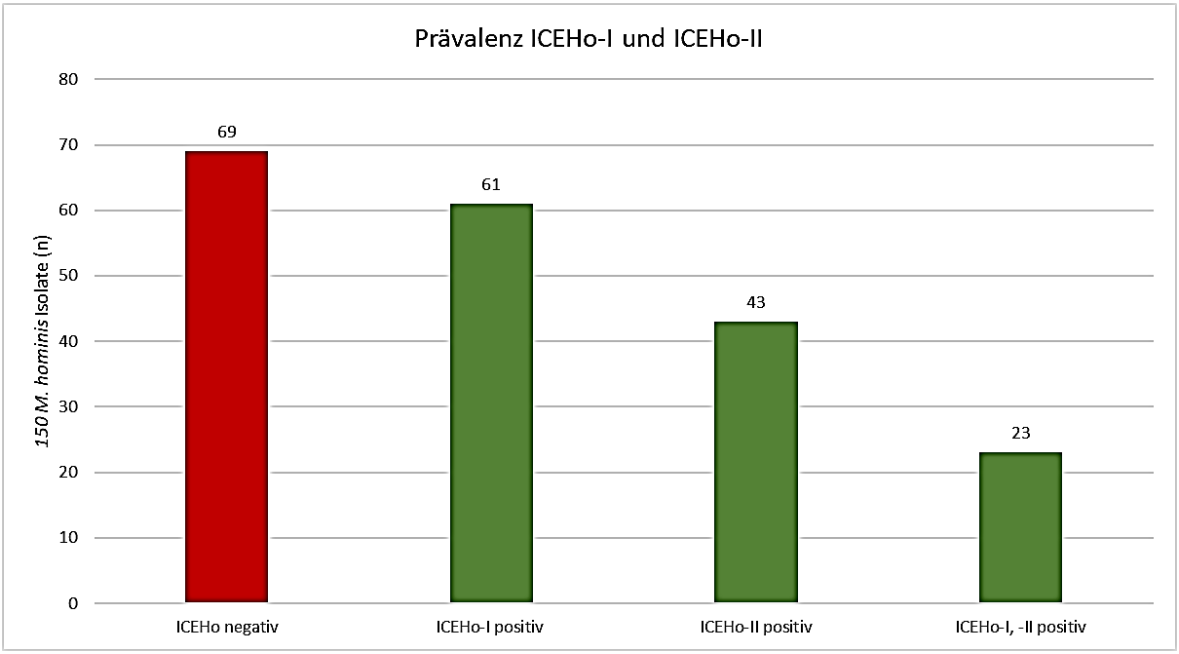


Abb. 5: Prävalenz von ICEHo-I und ICEHo-II in 150 *M. hominis*-Isolaten.

Zusammenfassend zeigte sich, dass 41% der *M. hominis*-Isolate (61/150) im Besitz nur eines ICEHo-I und 29% der *M. hominis*-Isolate (43/150) nur eines ICEHo-II waren. Insgesamt scheint also die Prävalenz von ICEHo-I höher als die Prävalenz von ICEHo-II zu sein. In nur 15% (23/150) der Isolate traten beide ICEHo-Elemente I und II auf. Tabelle 8 zeigt einen Vergleich des Vorkommens von ICEHo-I und ICEHo-II in 150 *M. hominis*-Isolaten der Stammsammlung (Henrich et al., 2020).

Tabelle 8: Vergleich der Prävalenz von ICEHo-I und ICEHo-II in 150 *M. hominis*-Isolaten.

***M. hominis*-Isolate (n)**	**(%)**	**ICEHo-I**	**ICEHo-II**
69	46,00%	-	-
23	15,33%	+	+
38	25,33%	+	-
20	13,33%	-	+
150	100%	61	43

(+) ICEHo-positive Detektion, (-) ICEHo-negative Detektion in der Real-Time PCR.

15,33% der *M. hominis*-Isolate (23/150) wiesen sowohl das ICEHo-I als auch das ICEHo-II auf. 46% der *M. hominis*-Isolate (69/150) waren ICEHo-frei. 25,33 % der *M. hominis*-Isolate (38/150) trugen das ICEHo-I aber kein ICEHo-II und 13,33% der *M. hominis*-Isolate (20/150) waren im Besitz des ICEHo-II, nicht jedoch des ICEHo-I (Henrich et al., 2020).

3.5 Nanopore-Sequenzierung der Genome ausgewählter ICEHo-I- und/oder ICEHo-II-tragender *Mycoplasma hominis*-Isolate

Das qPCR-basierte Screening der 150 *M. hominis*-Isolate auf das Vorhandensein von integrativen und konjugativen Elementen, wie es in Kapitel 3.2 und Kapitel 3.3 beschrieben wird, lieferte wertvolle Hinweise zur Prävalenz der ICEHo-Elemente in *M. hominis*. Um die Annahmen zu überprüfen, dass ein ICEHo-I-Element vorhanden war, wenn mindestens zwei der vier untersuchten ICEHo-I-Gene (CDS5, CDS14, CDS16, CDS17.Ia/b) positiv in der qPCR detektiert wurden, sowie, dass CDS17-II ausreichend hinweisend für das Vorhandensein von ICEHo-II war, wurden zwölf ICEHo-tragende Isolate ausgewählt, deren Genomsequenz mittels Nanopore-Technologie entschlüsselt werden sollte. Aus der Gruppe der ausschließlich ICEHo-I-tragenden Isolate wurden drei *M. hominis*-Isolate ausgewählt, die ein unterschiedliches Nachweismuster der ICEHo-I-Gene aufwiesen: das Isolat 18847 (CDS14- und CDS16-negativ), das Isolat 21127VA (CDS5- und CDS16-negativ) und das Isolat 7388VA (nur CDS14 positiv). Zudem wurden vier Isolate ausgewählt, die in der qPCR nur für das ICEHo-II-Element positiv waren (727J, 7447VA, 2740, 16753) und fünf Isolate, die beide ICEHo-Elemente trugen (10936, 942J, 12256U, 19791, 14352).

Die Nanopore-Sequenzierung mit dem MinION bot die Möglichkeit, das vollständige Genom der *M. hominis*-Isolate zu entschlüsseln. (vgl. Kapitel 2.3.2). Die generierten Genomsequenzen wurden anschließend mit den Softwareprogrammen SeqMan, EditSeq und MegAlign (DNASTAR) analysiert. Der Fokus der Analysen lag hier auf dem Nachweis der ICEHo-Präsenz im *M. hominis*-Genom, um die Frage beantworten zu können, ob die Ergebnisse der qPCR und die darauf basierende Einordnung der *M. hominis*-Isolate in ICEHo-tragend und ICEHo-frei mit den Ergebnissen der Nanopore-Sequenzierung übereinstimmen. Des Weiteren war es so möglich zu klären, 1.) ob ein ICEHo-Element in einer Kopie pro Genom vorkommt oder es auch häufiger vertreten sein kann; 2.) inwiefern sich das CDS17.I-Gen vom CDS17.II-Gen unterscheidet und 3.) wie es sich mit dem

CDS14-Gen verhält, welches in der qPCR bei Abwesenheit von anderen ICEHo-CDS-Genen detektiert wurde.

Zunächst wurde mittels Gensequenzalignments in den Genomen der zwölf sequenzierten *M. hominis*-Isolate nach den Genen der ICEHo-Elemente gesucht. Diese Ergebnisse wurden anschließend mit den Ergebnissen der qPCR vergleichen. Eine Gegenüberstellung des Vorkommens der ICEHo-I- und ICEHo-II-Elemente in der Nanopore-Sequenzierung und der qPCR ist in Tabelle 9 aufgeführt. Das Genom des Isolates SP10291 war bereits von der Mykoplasmenarbeitsgruppe sequenziert worden und diente mit jeweils einer Kopie des ICEHo-I- und des ICEHo-II-Elementes als Positivkontrolle. Die Genomsequenz des Isolates FBG war ebenfalls bereits sequenziert worden und konnte zusätzlich als Positivkontrolle für das ICEHo-I-Element dienen.

Tabelle 9: Detektion von ICEHo-Elementen in *M. hominis* mittels Nanopore-Sequenzierung und Real-Time PCR (qPCR).

M. hominis-Isolat	ICEHo-I		ICEHo-II	
	Nanopore-Sequenzierung (Kopien/Genom)	qPCR	Nanopore-Sequenzierung (Kopien/Genom)	qPCR
7388	0 (CDS14 91%)	-	0	-
21127VA	3	+	0	-
18847	1	+	0	-
727J	0	-	1	+
7447VA	0	-	1	+
2740	0	-	2	+
16753	0	-	2	+
10936	1	+	1	+
942J	1	+	1	+
12256U	1	+	2	+
19791	1	+	2	+
14352	1	+	1	+
SP10291	1	+	1	+
FBG	3	+	0	-

0 bis 3: Anzahl der Kopien der ICEHo-Elemente pro Genom. (+) ICEHo-positiv, (-) ICEHo-negativ in der qPCR. Das Isolat SP10291 diente als Positivkontrolle.

Während mittels qPCR ein *M. hominis*-Isolat als ICEHo-tragend identifiziert werden konnte, bot die Sequenzierung zusätzlich detaillierte Erkenntnisse zum Vorkommen, wie z.B. zur Lokalisation innerhalb der Genomsequenz aber auch zum Aufbau der ICEHo-Elemente. So konnten in den *M. hominis*-Genomen bis zu drei Kopien eines ICEHo-Elements gefunden werden (Isolat FBG und 21127VA). Tabelle 9 zeigt neben dem Vorkommen der ICEHo-Elemente auch deren Anzahl an Kopien pro Genom. In Bezug auf das quantitative Vorkommen stimmten alle Ergebnisse der Nanopore-Sequenzierung mit den Ergebnissen der qPCR überein. War ein Isolat in der qPCR ICEHo-positiv, wurde das ICEHo-Element auch im entschlüsselten Genom gefunden. Von den insgesamt 14 sequenzierten Isolaten

präsentierten sich zwei Isolate (FBG und 21127VA) mit jeweils drei Kopien und vier Isolate (2740, 16753, 12256U und 19791) mit jeweils zwei Kopien eines ICEHo-Elementes. Alle weiteren Isolate trugen maximal ein ICEHo-Element in ihrem Genom (Henrich et al., 2020). Tabelle 10 veranschaulicht den Vergleich der Multiplizität der ICEHo-Elemente mit dem Zyklus der Detektion in der qPCR.

Tabelle 10: Vergleich der Anzahl der ICEHo-Elemente pro Genom in *M. hominis* mit dem Zyklus der Detektion in der Real-Time PCR (qPCR).

***M. hominis*-Isolat**	**ICEHo-I**		**ICEHo-II**	
	Nanopore-Sequenzierung (Kopien/Genom)	**ΔCt-Wert (*dcm*)**	**Nanopore-Sequenzierung (Kopien/Genom)**	**ΔCt-Wert (CDS17.II)**
7388	0	24	0	23
21127VA	3	-3	0	32
18847	1	-1	0	22
727J	0	29	1	0
7447VA	0	31	1	2
2740	0	21	2	-3
16753	0	15	2	-1
10936	1	0	1	0
942J	1	0	1	0
12256U	1	0	2	-1
19791	1	2	2	-2
14352	1	0	1	2
SP10291	1	-1	1	-1
FBG	3	-1	0	29

Verglichen wurde die Anzahl der Kopien der ICEHo-I/II-Elemente pro Genom (0 bis 3) mit dem ΔCt-Wert des *dcm*-homologen Gens für den Nachweis des ICEHo-I-Elementes und des CDS17.II-Gens für den Nachweis des ICEHo-II-Elementes. Der ΔCt-Wert ergibt sich aus der Differenz des Ct-Wertes des Refrenzgens *hitA* und des *dcm*-homologen Gens bzw. des CDS17.II-Gens.

Bei allen Isolaten, die mehr als eine Kopie eines ICEHo-Elementes im Genom trugen, konnte dieses in der qPCR in einem früheren Zyklus positiv detektiert werden, als das Referenzgen *hitA* (negativer Δ Ct-Wert; zur Bewertung der qPCR-Ergebnisse siehe Kapitel 2.3.1.2). Dabei wurde zum Vergleich der ΔCt-Wert des *dcm*-homologen Genes für das ICEHo-I-Element (nur in diesem vorkommend) und der ΔCt-Wert des CDS17.II-Genes für das ICEHo-II-Element herangezogen. (Die Bedeutung des *dcm*-homologen Genes wird im folgenden Kapitel erläutert.) So kam das ICEHo-I-Element beispielsweise im Isolat 21127VA dreimal vor, entsprechend wurde das *dcm*-Gen in der qPCR früher (drei Zyklen) als das Referenzgen *hitA* detektiert. Die Isolate SP10291 und 18847 trugen das ICEHo-I einmal im Genom, diese konnten in der qPCR ebenfalls früher detektiert werden als das Referenzgen *hitA*. Bei allen anderen Isolaten, die ein ICEHo-Element im Genom trugen, wurde das zugrundeliegende Gen in der qPCR im selben Zyklus oder später als das Referenzgen *hitA* detektiert (ΔCt-Wert 0 oder positiv).

Auch der qPCR-Befund des parallelen Vorkommens von ICEHo-I- und ICEHo-II-Elementen in einem Isolat bestätigte sich in den sequenzierten Isolaten. Fünf der zwölf Isolate enthielten mindestens eine Kopie beider ICEHo-Elemente. Sechs Isolate enthielten entweder ein ICEHo-I- oder ein ICEHo-II-Element.

Das Isolat 7388, das wie die Isolate 15029 und 11608 nach qPCR-Beurteilung unter den ICEHo-Genen nur das CDS14-Gen enthielt, zeigte auch im sequenzierten Genom kein Hinweis auf ein ICEHo-Element. Jedoch fand sich in der Sequenz ein Abschnitt mit einer 91%igen Übereinstimmung zum CDS14-Gen. Es war also davon auszugehen, dass das CDS14-Gen isoliert im Genom, möglicherweise als Überrest eines ehemals vorhandenen ICEHo-Elementes, vorkommen kann. Damit wurde der Algorithmus der ICEHo-Identifizierung bestätigt, indem Isolate, die nur das CDS14-Gen enthielten, als ICEHo-negativ bewertet worden waren.

3.6 Das *dcm*-homologe Gen ist konserviert im ICEHo-I

Das *dcm*-homologe Gen wurde erstmals in *M. hominis* entdeckt im Rahmen der Charakterisierung eines ICEHo-Elementes, die von der Mykoplasmenarbeitsgruppe im Vorfeld der vorliegenden Studie durchgeführt worden war (Haberhausen, 2018). Unter den untersuchten vier ICEHo-I-positiven *M. hominis*-Isolaten (*M. hominis* PL5, TOA, FBG und

SP10291) waren alle im Besitz des *dcm*-homologen Genes. Im Gegensatz zu den ICEHo-freien *M. hominis*-Isolaten und den zuvor beschriebenen MICE-Elementen von *M. agalactiae* und *M. fermentans*. Auf Grundlage dieser Ergebnisse wurde die Hypothese aufgestellt, dass das *dcm*-homologe Gen ein konservierter Bestandteil des ICEHo-I-Elementes ist. Um diese Hypothese zu untersuchen, wurden 150 *M. hominis*-Isolate der Stammsammlung auf das Vorhandensein des *dcm*-homologen Gens geprüft. Die Analyse erfolgte analog zu der Ermittlung der ICEHo-I- und ICEHo-II-Gene mittels qPCR (vgl. Kapitel 3.2 und 3.3). Auch die Bewertung der qPCR-Ergebnisse erfolgte gleichartig (vgl. Kapitel 2.3.1.2). Gemessen am Referenzgen *hitA* wurde der Ct-Wert des *dcm*-homologen Gens mit einer Toleranz von ±7 als positiv und das jeweilige *M. hominis*-Isolat entsprechend als Träger des *dcm*-homologen Gens bewertet.

In 61 von 150 Isolaten (41%) konnte das *dcm*-homologe Gen mit Ct-Werten zwischen 7 und 23 detektiert werden. Dabei wurde die qPCR-Reaktion des *dcm*-homologen Gens in etwa der Hälfte der Isolate (30/61) ein bis drei Zyklen früher als die des Referenzgens *hitA* positiv. Die Annahme, dass diese Isolate mehr als eine Kopie des ICEHo-Elementes im Genom trugen, konnte im Vergleich mit den Resultaten der Nanopore-Sequenzierung unterstützt werden (siehe Tabelle 10) (Henrich et al., 2020).

Die Prävalenz des *dcm*-homologen Gens in 150 *M. hominis*-Isolaten der Stammsammlung im Vergleich zum Vorkommen der ICEHo-Elemente I und II ist in Tabelle 11 aufgezeichnet.

Tabelle 11: Prävalenz des *dcm*-homologen Gens in Relation zur ICEHo-Präsenz in 150 *M. hominis*-Isolaten.

***M. hominis*-Isolate (n)**	***dcm*-homologes Gen**	**ICEHo-I**	**ICEHo-II**
23	+	+	+
38	+	+	-
20	-	-	+
69	-	-	-
150	61	61	43

(+) positive Detektion, (-) negative Detektion in der Real-Time PCR. Die Zahlen in der letzten Zeile ergeben die Summe der untersuchten *M. hominis*-Isolate (erste Spalte) und die Summe der Detektion des *dcm*-homologen Gens und der ICEHo-I/II-positiven Isolate.

Das *dcm*-homologe Gen wurde immer dann detektiert, wenn das jeweilige Isolat zugleich im Besitz eines ICEHo-I-Elementes war. Dies war bei 61 von 150 Isolaten (40,7%) der Fall, wobei 23 der 150 Isolate (15,3%) sich für das *dcm*-homologe Gen und für beide ICEHo-Elemente positiv zeigten. In 69 von 150 Isolaten (46%) konnte weder ein ICEHo-I oder ICEHo-II noch das *dcm*-homologe Gen gefunden werden. Diese Isolate wurden als ICEHo-frei bewertet. Die Tatsache, dass 20 Isolate nur im Besitz eines ICEHo-II-Elements, aber *dcm*-negativ getestet waren, führte zu der Annahme, dass das *dcm*-homologe Gen nur Bestandteil des ICEHo-I-Elementes war, hier jedoch ein essentieller Bestandteil. In keinem der untersuchten Isolate konnte das *dcm*-homologe Gen außerhalb eines ICEHo-I-Elementes im Genom von *M. hominis* detektiert werden (Henrich et al., 2020).

Um den Grad der Verwandtschaft zwischen den *dcm*-homologen Genen der *M. hominis*-Stämme festzustellen, wurde mit der Software MegAlign (DNASTAR) mittels ClustalW-Methode ein Sequenzalignment der neun ICEHo-I-positiven *M. hominis*-Isolate erstellt und anhand dieser Daten ein phylogenetischer Stammbaum gestaltet (siehe Abb. 6). Als Referenzgen diente das *dcm*-homologe Gen im ICEHo-I FBG-II, zusammengesetzt aus insgesamt 1002 bp. Die entsprechenden Sequenzen entstammten der Nanopore-Sequenzierung (vgl. Kapitel 3.5). Die Daten des Sequenzalignments sind in Tabelle 13 im Anhang aufgelistet.

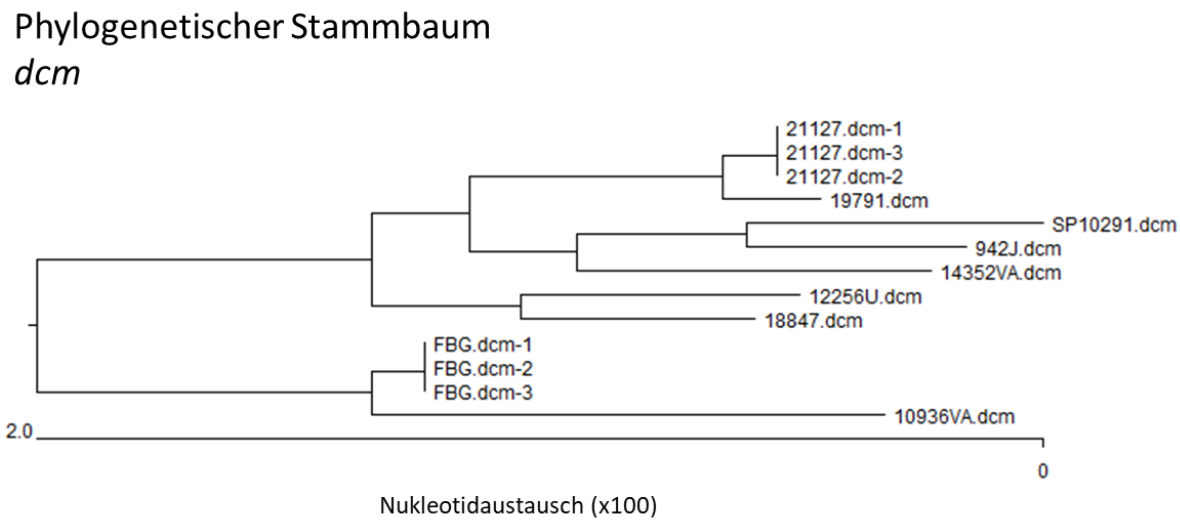


Abb. 6: Phylogenetischer Stammbaum basierend auf dem *dcm*-homologen Gen in neun ICEHo-I-positiven *M. hominis*-Isolaten. Mit der ClustalW-Methode wurde ein Sequenzalignment des *dcm*-homologen Gens der neun ICEHo-I-positiven *M. hominis*-Isolate erstellt und darauf basierend ein phylogenetischer Stammbaum entwickelt. Die Sequenzen entstammten der Nanopore-Sequenzierung. Die Länge der

Entwicklungslinien ist ein Maß für die genetische Distanz zwischen den Sequenzen. Die Zahlen hinter den Namen der Isolate kennzeichnen die Anzahl der ICEHo-I-Elemente bei mehr als einer Kopie im Genom.

Das *M. hominis*-Isolat FBG enthielt drei Kopien des ICEHo-I-Elementes (ICEHo-I FBG-I, ICEHo-I FBG-II und ICEHo-I FBG-III), wie in Abb. 6 dargestellt, präsentierte sich das *dcm*-homologe Gen aller drei Kopien (FBG.*dcm*-1, FBG.*dcm*-2, FBG.*dcm*-3) sequenzidentisch. Auch die *dcm*-homologen Gene in den drei ICEHo-I-Kopien des Isolates 21127 waren sequenzidentisch (21127.*dcm*-1, 21127.*dcm*-2, 21127.*dcm*-3). Das *dcm*-homologe Gen unterschied sich dagegen in den verschiedenen *M. hominis*-Isolaten immer in wenigen Basenpaaren (max. 2 nt/100 nt; siehe Abb. 6).

Der Vergleich der Nukleotidsequenzen deutete darauf hin, dass das *dcm*-homologe Gen konserviert im ICEHo-I-Element in *M. hominis* vorkam.

3.7 CDS17-basierte Taxonomie der ICEHo-positiven *Mycoplasma hominis*-Isolate

Mit dem Ziel der CDS17-basierten Taxonomie der *M. hominis*-Isolate wurden mit der Software MegAlign (DNASTAR) mittels ClustalW-Methode Sequenzalignments der CDS17.I- und CDS17.II-Gene der ICEHo-I- und/oder ICEHo-II-positiven *M. hominis*-Isolate erstellt und anhand dieser Daten, wie bereits in Kapitel 3.6 für das *dcm*-homologe Gen, phylogenetische Stammbäume gestaltet (siehe Abb. 7 und Abb. 8). Die entsprechenden Sequenzen entstammten der Nanopore-Sequenzierung (vgl. Kapitel 3.5).

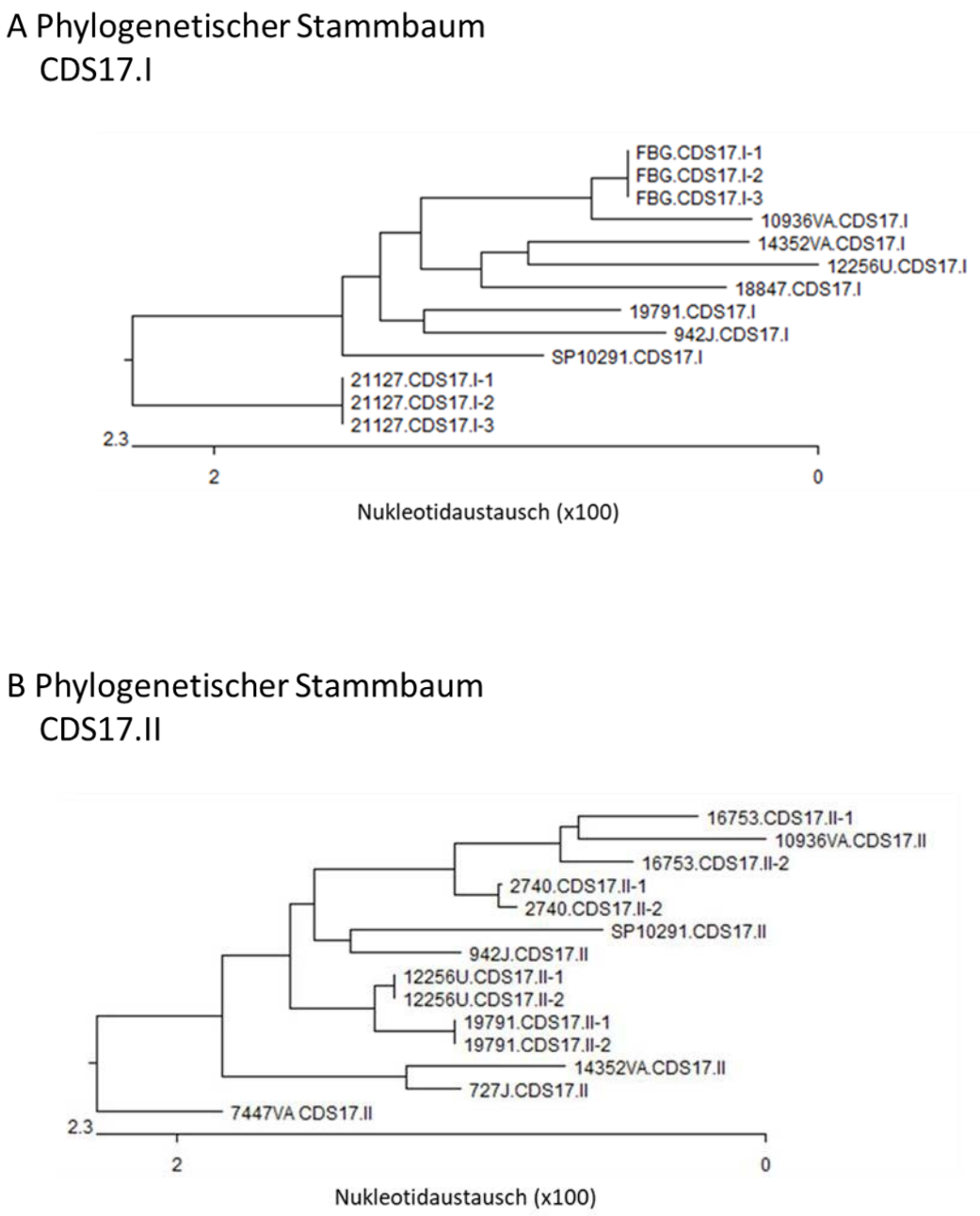


Abb. 7: Phylogenetische Stammbäume der CDS17.I- und CDS17.II-Gene in ICEHo-I/II-positiven *M. hominis*-Isolaten. Mit der ClustalW-Methode wurden Sequenzalignments der CDS17.I-Gene (A) und der CDS 17.II-Gene (B) der ICEHo-I- bzw. ICEHo-II-positiven *M. hominis*-Isolate erstellt und darauf basierend phylogenetische Stammbäume entwickelt. Die Sequenzen entstammten der Nanopore-Sequenzierung. Die Länge der Entwicklungslinien ist ein Maß für die genetische Distanz zwischen den Sequenzen. Die Zahlen hinter den Namen der Isolate kennzeichnen die Anzahl der ICEHo-I/II-Elemente bei mehr als einer Kopie im Genom.

Das ICEHo-I-Gen war in den *M. hominis*-Isolaten FBG und 21227 je dreimal vorhanden (FBG.CDS17.I-1, FBG.CDS17.I-2, FBG.CDS17.I-3 und 21127.CDS17.I-1, 21127.CDS17.I-2, 21127.CDS17.I-3). In beiden *M. hominis*-Isolaten zeigten sich die CDS17-I-Gene sequenzidentisch. Wohingegen sich die CDS17.I-Gene in unterschiedlichen

M. hominis-Isolaten immer in wenigen Basenpaaren unterschieden (siehe Abb. 7 A). Entsprechend verhielt es sich mit den CDS17.II-Genen der ICEHo-II-positiven *M. hominis*-Isolate 12256U und 19791, welche in jeweils zwei Kopien des ICEHo-II-Elementes vorkamen (12256U.CDS17.II-1, 12256U.CDS17.II-2 und 19791.CDS17.II-1, 19791.CDS17.II-2). Auch hier präsentierten sich die CDS-Gene sequenzidentisch. Daneben gab es in den ICEHo-II-positiven Isolaten 16753 und 2740, welche ebenfalls zwei Kopien des ICEHo-Elementes trugen (16753.CDS17.II-1, 16753.CDS17.II-2 und 2740.CDS17.II-1, 2740.CDS17.II-2) wenige Basenaustausche (siehe Abb. 7 B). Auch unter den verschiedenen ICEHo-II-positiven *M. hominis*-Isolaten unterschied sich die Basenabfolge der CDS17.II-Gene immer in wenigen Nukleotiden. In Tabelle 14 und Tabelle 15 im Anhang sind die Daten der Sequenzalignments aufgelistet.

Bei dem zusammengefassten Sequenzalignment für die ICEHo-Gene *dcm*, CDS17.I und CDS17.II mit daraus abgeleitetem phylogenetischem Stammbaum bildeten sich deutlich drei Cluster für die jeweiligen Gene (siehe Abb. 8). Die Daten des Sequenzalignments sind in Tabelle 16 im Anhang aufgelistet.

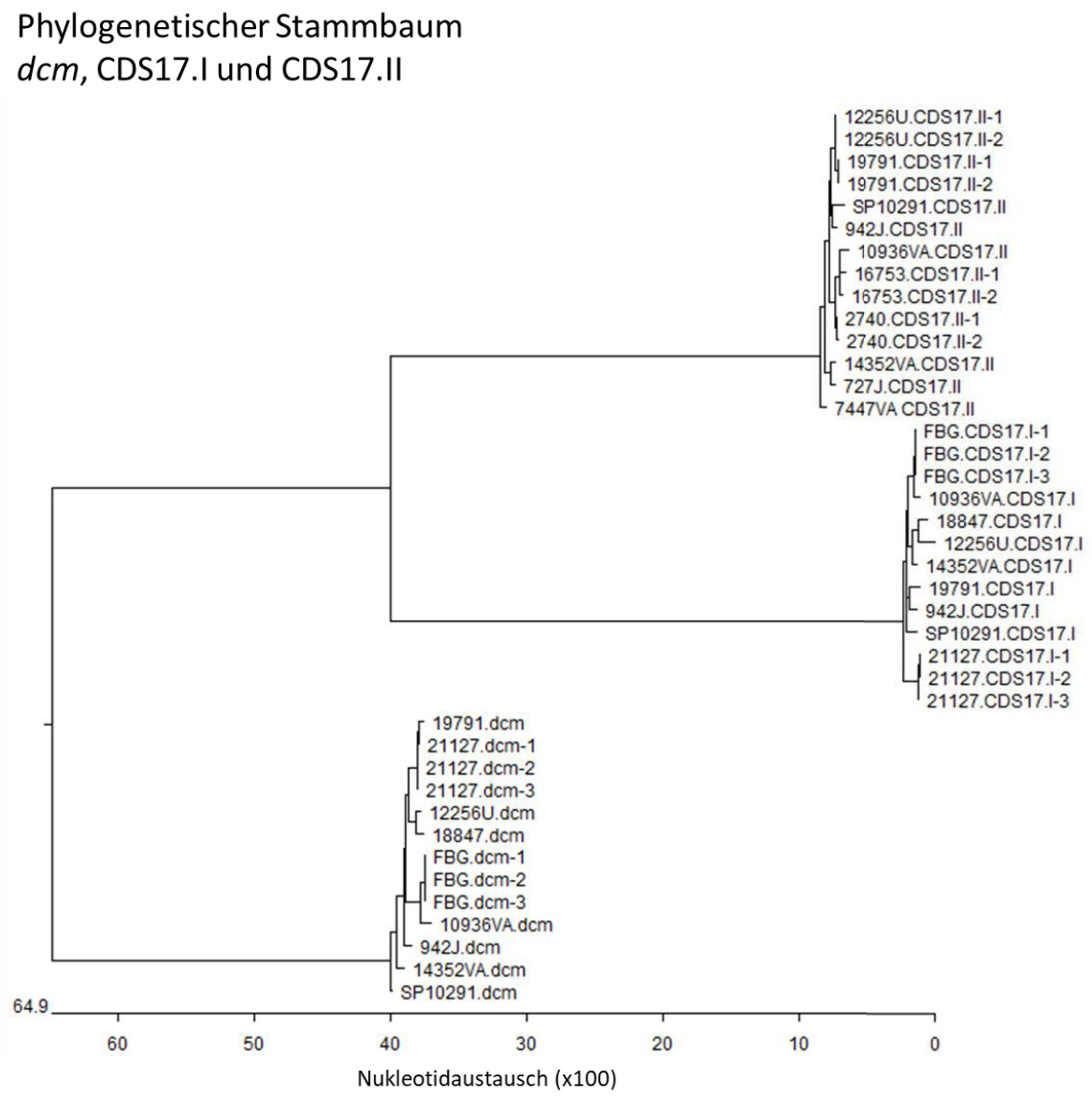


Abb. 8: Phylogenetischer Stammbaum basierend auf dem *dcm*-homologen Gen sowie den Genen CDS17.I und CDS17.II in ICEHo-I- und/oder ICEHo-II-positiven *M. hominis*-Isolaten. Mit der ClustalW-Methode wurde ein Sequenzalignment des *dcm*-homologen Gens und der CDS17.I- und CDS17.II-Gene der ICEHo-I- und/oder ICEHo-II-positiven *M. hominis*-Isolate erstellt und darauf basierend ein phylogenetischer Stammbaum entwickelt. Die Sequenzen entstammten der Nanopore-Sequenzierung. Die Länge der Entwicklungslinien ist ein Maß für die genetische Distanz zwischen den Sequenzen. Die Zahlen hinter den Namen der Isolate kennzeichnen die Anzahl der ICEHo-I/II-Elemente bei mehr als einer Kopie im Genom.

Die Clusterbildung veranschaulichte, dass die Gene CDS17-I, CDS17-II oder *dcm* in den unterschiedlichen *M. hominis*-Isolaten jeweils näher miteinander verwandt waren als mit den beiden anderen in ICEHo-Elementen vorkommenden Genen. Kamen ICEHo-Elemente in einem Isolat in mehreren Kopien vor (zwei oder drei), unterschieden sich die Sequenzen der gleichen Gene nicht (z.B. 12256U.CDS17.II-1 und -2) oder nur in wenigen Basenpaaren (z.B. 2740.CDS17.II-1 und -2). Gleiche CDS17-Gene oder *dcm*-homologe Gene innerhalb

eines Isolates (bei mehreren Kopien) waren näher miteinander verwandt als CDS-Gene zwischen verschiedenen Isolaten. Die Sequenzen der CDS17.I/II-Gene waren in unterschiedlichen *M. hominis*-Isolaten nie identisch.

4 Diskussion

M. hominis ist ein fakultativ pathogenes Bakterium, welches den menschlichen Urogenitaltrakt besiedelt. Eine Einordung von *M. hominis*-Isolaten in pathogen und nicht-pathogen ist bislang nicht gelungen. Aktuelle Studien geben Hinweise darauf, dass die Virulenz dieser Mykoplasmenspezies mit dem Vorhandensein von mobilen genetischen Elementen (MGE) zusammenhängt. MGEs sind DNA-Sequenzen mit der Fähigkeit, ihre Position im Genom zu verändern und von einer Zelle zur nächsten übertragbar zu sein. Wie Eingangs bereits beschrieben, sind in *M. hominis* vier Arten von MGEs bekannt: die Insertionssequenz ISMhom-1 (Degrange et al., 2008), der Prophage MhoV-1 (Calcutt & Foecking, 2015a), ein Tetrazyklin-Resistenz vermittelndes Transposon (Calcutt & Foecking, 2015b) und das kürzlich beschriebene ICEHo-Element (Meygret et al., 2019), das dem ICEHo-I-Element dieser Studie entspricht.

Die Analyse der 150 *M. hominis*-Isolate der Stammsammlung des Institutes ergab, dass 40,7% (61/150) der Isolate ICEHo-I-tragend sowie 28,7% (43/150) ICEHo-II-tragend waren. Dabei war das *dcm*-homologe Gen immer Bestandteil des ICEHo-I-, nicht jedoch des ICEHo-II-Elementes und wurde in keinem ICEHo-freien Isolat gefunden. Die ICEHo-I- und II-Elemente traten in den *M. hominis*-Isolaten parallel aber auch getrennt voneinander auf (Henrich et al., 2020).

ICE-Elemente wurden als selbstübertragbare Elemente beschrieben, die den Transfer von einer Spender- auf eine Empfängerzelle über Konjugation vermitteln (Wozniak & Waldor, 2010). Infolge des wachsenden Datensatzes an sequenzierten Genomen können ICE-Elemente zunehmend identifiziert werden. Wie in der Einleitung erwähnt, wurden ICE-Elemente in Mykoplasmen erstmals 2002 von Calcutt et al. in *M. fermentans* (MICE) nachgewiesen (Calcutt et al., 2002). In *M. hominis* wurden ICEHo-Elemente mit zuvor unbekannten und spezifischen Merkmalen in einer jüngsten Studie beschrieben. Meygret et al. publizierten 2019 die Genome von sieben sequenzierten *M. hominis*-Isolaten. Das ICE-Element entsprach dem ICEHo-I-Element, das in der vorliegenden Studie genauer untersucht wurde. Das Genrepertoire und die Anordnung der CDS-Gene in den ICEHo-Elementen zeigten sich in beiden Studien ähnlich zu den Beschreibungen in *M. fermentans* (Calcutt et al., 2002) und *M. agalactiae* (Marenda et al., 2006). So lag im ICEHo-I-Element ebenfalls das von Tardy et al. definierte ICE-Rückgrat aus den vier CDS-Genen, CDS1,

CDS3, CDS17 und CDS22 vor (Tardy et al., 2015), sowie weitere modular angeordnete Core- und Cargo-Gene. In Mykoplasmen war ein minimierter T4SS-Apparat beschrieben, der verantwortlich für den MICE-Transfer von einer Spender- auf eine Empfängerzelle ist (Johnson & Grossman, 2015). Für den konjugativen Transfer wurden folgende sieben Gene verantwortlich gemacht: CDS5, CDS7, CDS13, CDS15, CDS16, CDS17 und CDS 19. Baranowski et al. beschrieben ein Modell für den MICE-Transfer, bei dem dieser Vorgang über direkten Kontakt mit der Empfängerzelle, welcher über das CDS14-kodierte Oberflächenprotein vermittelt wird, erfolgt. Durch die Induktion werden ICE-Elemente aus dem Chromosom herausgeschnitten, was an kurzen Inverted Repeats (IRs, AAAA/TTTT), welche an den Enden der ICE-Elemente lokalisiert sind, geschieht. Anschließend zirkularisieren die ICE-Elemente, vermittelt durch eine DDE-Rekombinase (CDS22-Produkt). Infolge der Zirkularisierung werden ICE-kodierte Proteine exprimiert, darunter auch die Proteine mit einer Transmembrandomäne, die an der Kanalbildung beteiligt sind (Genprodukte von CDS5, CDS15, CDS16, CDS17 und CDS19). Unterstützt wird der Transfer der ICE-Elemente durch die energetische Komponente TraG/VirD4 (CDS5), eine ATPase an der Innenseite der Membran. Im Empfängerstamm kann sich das ICE-Element in das Wirtschromosom integrieren (Alvarez-Martinez & Christie, 2009; Baranowski et al., 2018; Citti et al., 2018). Die ICE-Integration in ein Empfängerchromosom tritt zufällig und an verschiedenen Orten auf, insbesondere in kodierenden Regionen (Brochet et al., 2009).

Im ICEHo-II-Element fand sich ein reduziertes T4SS-System, bestehend aus nur fünf MICE-Gene: CDS1, CDS16, CDS17, CDS19 und CDS22. CDS5 und CDS14 fehlten (Henrich et al., 2020). Möglicherweise ist eine Übertragung des ICEHo-II-Elementes bei Fehlen des CDS14-Oberflächenproteins weniger erfolgreich, was ein Grund für die geringere Verbreitung von ICEHo-II (28,7%) gegenüber ICEHo-I (40,7%) in 150 getesteten *M. hominis*-Isolaten dieser Studie sein kann.

Als Hauptunterschied zwischen den zuvor beschriebenen MICEs und dem neu beschriebenen ICEHo-I-Element ermittelten Meygret et al. ein spezifisches, 4-5,1 kb umfassendes *M. hominis*-ICE-Modul, welches aus fünf bis sechs nebeneinanderliegenden CDS-Genen (MhoA bis MhoK) bestand (Meygret et al., 2019). Diese sogenannten Cargo-Gene finden sich neben den Core-Genen in ICEHo-I-Elementen. Sie vermitteln individuelle ICEHo-Funktionen und werden ebenfalls übertragen. Bei der Charakterisierung des ICEHo-I-Elementes durch die hiesige Mykoplasmenarbeitsgruppe fanden sich ebenfalls ICEHo-

spezifische Gene, welche zunächst als CDS-A bis CDS-F bezeichnet und im Verlauf der Nomenklatur von Meygret et al. angeglichen wurden (MhoA bis MhoK) (Haberhausen, 2018). Die Funktionen dieser ICEHo-I-spezifischen Gene wurden hierbei jedoch noch nicht ermittelt. Meygret et al. beschrieben die Cargo-Gene auf der Basis eines Sequenzvergleiches als überwiegend kodierend für hypothetische Proteine oder Methyltransferasen, die Ähnlichkeit zu Genen von Bakterien haben, die mit *M. hominis* gemeinsam die urogenitale Nische besiedeln, wie *Ureaplasma parvum* und andere (Meygret et al., 2019). Zwei herausragende Merkmale von Cargo-Genen konnten im ICEHo-I-Element gefunden werden: alle ICEHo-I-Elemente trugen ein bis drei CDS-Gene, die für Proteine mit Transkriptionsaktivator-ähnlichen (TAL) Effektor-Wiederholungen kodieren, die mutmaßlich an der Polynukleotiderkennung und Signaltransduktion beteiligt sind. Sowie zwei bis drei CDS-Gene, die vermutlich Methyltransferasen kodieren (Meygret et al., 2019). Hochkonserviert kamen die ICEHo-spezifischen Gene MhoI, das für eine C5-Cytosin-DNA-Methyltransferase (*dcm*) kodiert und MhoC, das für eine N6-Adenin-DNA-Methyltransferase (*dam*) kodiert, vor. Die Präsenz von MhoK, das für eine S-Adenosyl-Methionin-abhängige Methyltransferase (SAM) kodierte, zeigte sich hingegen stammspezifisch. Diese Methyltransferasen gehören zur Gruppe der Orphan-Methyltransferasen. Häufig sind Methyltransferasen mit Restriktionsendonukleasen assoziiert, um ein Restriktionsmodifikationssystem zu bilden, das Bakterien vor dem Eindringen fremder DNA schützt. Kommen Methyltransferasen allein vor, spricht man von Orphan-Methyltransferasen, welche vermutlich über die Methylierung der DNA Einfluss auf die Regulation der Genexpression und die Zellzyklusregulation haben (Murphy, Mahony, Ainsworth, Nauta, & van Sinderen, 2013).

Das von Meygret et al. beschriebene ICEHo-spezifische Gen MhoI, welches für das *dcm*-Gen kodiert, fand sich bei der Charakterisierung des ICEHo-I-Elementes in den analysierten Isolaten der *M. hominis*-Stammsammlung der Mykoplasmenarbeitsgruppe am Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene an gleicher Stelle (Henrich et al., 2020). Abb. 9 zeigt vergleichend die genetische Organisation von ICE-Elementen in Mykoplasmen und konforme Gene in Ureaplasmen.

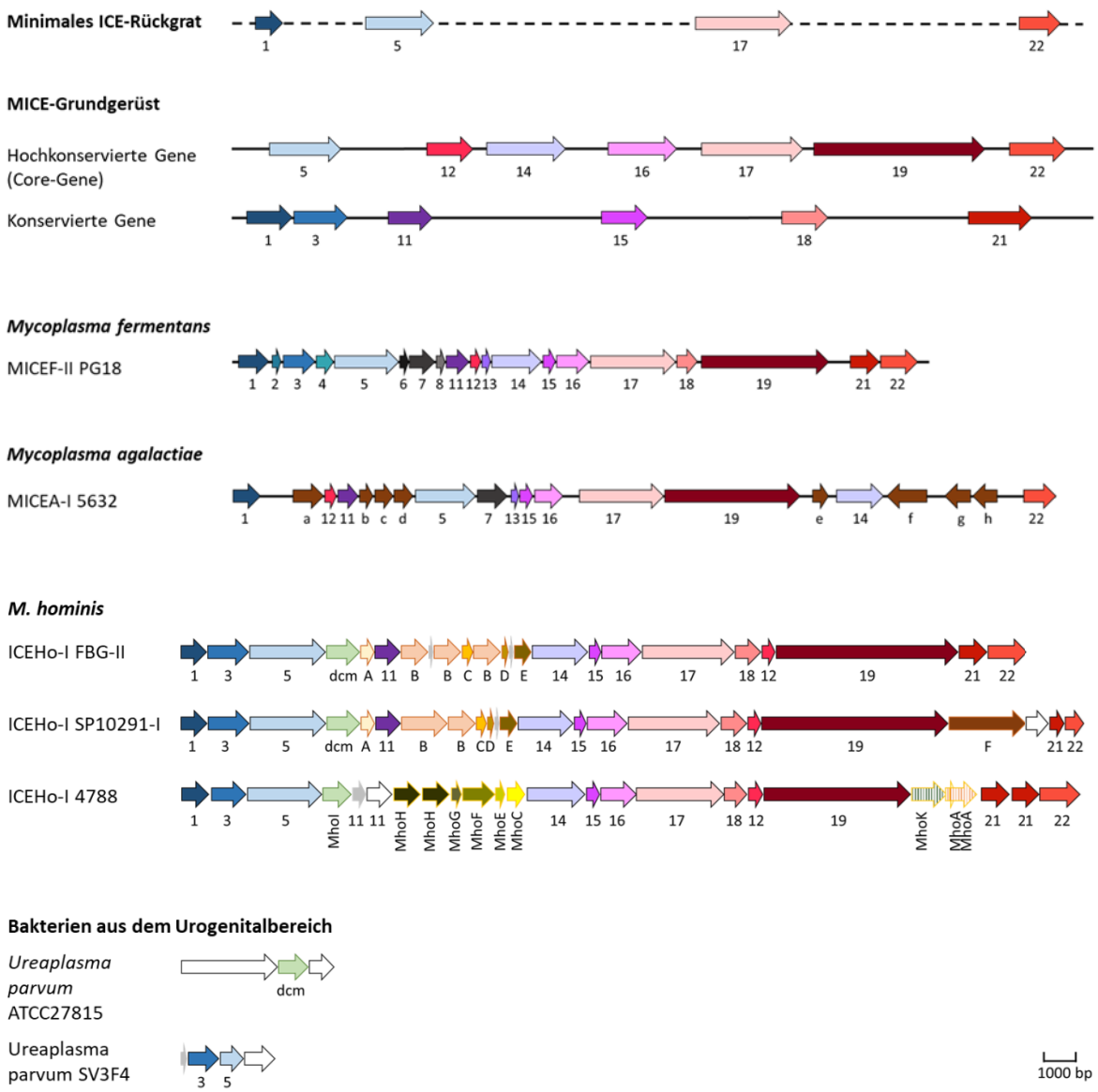


Abb. 9: Genetische Organisation von integrativen und konjugativen Elementen in Mykoplasmen und konforme Gene in Ureaplasmen.(In Anlehnung an Henrich et al., 2020). Die Pfeile repräsentieren entsprechend ihrer Nukleotidanzahl kodierende Sequenzen (CDS), beschriftet mit Zahlen. Hellgraue Pfeile stellen Pseudogene dar. ICEHo-spezifische Gene sind orange umrandet und mit Großbuchstaben beschriftet. *M. agalactiae*-spezifische Gene sind braun und mit Kleinbuchstaben beschriftet.

Das *dcm*-homologe MhoI-Gen kommt in den MICE-Elementen von *M. agalactiae* und *M. fermentans* nicht vor, ist jedoch in anderen Bakterien wie z.B. Ureaplasmen bekannt als Regulator von Virulenzfaktoren (Fisher, Siman-Tov, & Ankri, 2004). Erstmals wurde das *dcm*-homologe Gen in *M. hominis* entdeckt im Rahmen der Charakterisierung des ICEHo-I-Elementes, die von der Mykoplasmenarbeitsgruppe im Vorfeld der vorliegenden Studie durchgeführt worden war (Haberhausen, 2018).

Die DNA-Methylierung durch DNA-Methyltransferasen spielt eine wichtige Rolle bei der epigenetischen Genregulierung, sie erwirkt eine Regulation der Genexpression, wodurch sich Bakterien an veränderte Umweltbedingungen anpassen (Kumar & Rao, 2013; Wion & Casadesus, 2006). Zu epigenetischen Mechanismen zählen unter anderem auch der Zeitpunkt der DNA-Replikation, die Reparatur von DNA und der Zeitpunkt der Transposition und des konjugalen Transfers (Casadesus & Low, 2006). Brambila-Tapia et al. verglichen DNA-Methyltransferasen in humanpathogenen Bakterien mit verwandten Spezies, die nicht / weniger pathogen waren. Insgesamt beobachteten sie eine geringe Anzahl von Methyltransferasen in genomreduzierten Bakterien, wie den Mykoplasmen. Sie fanden außerdem einen höheren Anteil von Adenin-Methyltransferasen im Vergleich zu Cytosin-Methyltransferasen. Brambila-Tapia et al. vermuteten, dass einige obligat intrazelluläre Bakterien mit reduziertem Genom, wie Chlamydien oder Rickettsien, weniger abhängig von Methyltransferasen sind als fakultativ intrazelluläre oder extrazelluläre Bakterien (Brambila-Tapia, Poot-Hernandez, Perez-Rueda, & Rodriguez-Vazquez, 2016). Diese Annahme kann nach den vorliegenden Untersuchungen mit dem Ergebnis des festen Bestandteils des *dcm*-homologen Gens in den in *M. hominis* häufig vorkommenden ICEHo-I-Elementen in dieser Studie unterstützt werden.

Zu dem *dcm*-homologen Gen in *M. hominis* zeigte sich bei einem Sequenzvergleich ein konformes Gen in Ureaplasmen (*U. parvum* Serovar 3 (ATCC 27815)) (Haberhausen, 2018). Ureaplasmen zählen wie Mykoplasmen zur Klasse der Mollicutes und kommen ebenso wie *M. hominis* urogenital vor. Da neben dem *dcm*-homologen Gen auch die ICEHo-Gene CDS3 und CDS5 in Ureaplasmen zu finden waren, wurde von der Mykoplasmenarbeitsgruppe vermutet, dass Mykoplasmen möglicherweise durch Rekombinationsereignisse diese Gene von Ureaplasmen aufgenommen haben. Auch die ICEHo-I-Gene CDS3 und CDS5 zeigten hohe Homologien zu Genen in einem anderen *U. parvum* Serovar 3 (SV3F4).

Meygret et al. fanden zudem ein homologes CDS22-Gen des *M. hominis*-Isolates 4788 im Genom von *U. parvum* Serovar 14 (ATCC 33697) (Meygret et al., 2019). Ein gemeinsamer Vorfahr beider ICEHo-Elemente wurde in *M. anseris* vermutet. *M. anseris* enthielt die ICEHo-I-Core-Gene CDS3, CDS5, CDS12 und CDS18, das *dcm*-homologe Gen und die ICEHo-II-spezifischen Gene CDS1, CDS16, CDS17, CDS19 und CDS22 sowie das H-Gen.

In *M. phocicerebrale*, ein in Robben vorkommendes Mykobakterium, fand sich zudem eine verkürzte ICEHo-II-Region, von Gen H bis CDS22 (Henrich et al., 2020).

Um erste Informationen über die Funktionalität der ICEHo-Gene, insbesondere bezüglich ihrer Relevanz bei Infektionen zu gewinnen, wurde von der Mykoplasmenarbeitsgruppe am Institut für medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf bereits im Vorfeld dieser Studie ein *in vitro* HeLa-Zellinfektionsversuch durchgeführt. Dazu wurden HeLa-Zellen mit dem *M. hominis*-Stamm FBG infiziert und das Expressionsverhalten einzelner ICEHo-Gene analysiert. Der Nachweis der differenziellen Expression von ICEHo-Core-Genen (CDS17) als auch die des *dcm*-Gens im zeitlichen Verlauf dieser *in vitro* Infektion wies darauf hin, dass dem ICEHo-Element und insbesondere auch dem *dcm*-homologen Cargo-Gen eine entscheidende Funktion in Hinblick auf die Pathogenität von *M. hominis* zugeschrieben werden kann (Haberhausen, 2018). Gegenstand zukünftiger Studien sollte die Funktionsanalyse des *dcm*-homologen Gens sowie der weiteren, bislang nicht näher beschriebenen ICEHo-spezifischen Cargo-Gene für die pathologische Wirkung von *M. hominis* sein.

Die hohe Prävalenz des ICEHo-I-Elementes von 41% in den getesteten 150 klinischen *M. hominis*-Isolaten der Stammsammlung des Institutes entspricht in etwa der angegebenen Prävalenz von 45% bei den 120 getesteten *M. hominis*-Isolaten der französischen Stammsammlung (Meygret et al., 2019). Meygret et al. gingen von einem vollständigen ICEHo-Element aus, wenn alle vier CDS-Gene des minimalen Rückgrates (CDS 1, CDS5, CDS17, CDS22) sowie das spezifische, von ihnen identifizierte *M. hominis*-ICE-Modul, eine Anordnung von fünf bis sechs nebeneinanderliegenden CDS-Genen (MhoJ, MhoH, MhoG, MhoF, MhoE und MhoC), vorhanden waren. In 20% ihrer getesteten *M. hominis*-Isolate konnten sie nicht alle vier CDS-Gene detektieren (Meygret et al., 2019). Auch in dieser Studie wurde in drei *M. hominis*-Isolaten lediglich das CDS14-Gen nachgewiesen. Hier handelte es sich vermutlich um ICEHo-I-Überreste ohne das Vorliegen eines vollständigen ICEHo-I-Elementes. Dahingegen konnte in 14 *M. hominis*-Isolaten nur das CDS14-Gen nicht detektiert werden und fünf *M. hominis*-Isolate (942J, 14591, 14851VA, SP16937, 24280VA) entgingen knapp der Nachweisgrenze für das CDS17-Gen. Gründe für das Fehlen einzelner ICEHo-CDS-Gene könnten zum einen die nicht-sequenzidentischen Primer oder eine Inhibition der qPCR aufgrund von Mutationen in der

Primerregion gewesen sein. Möglicherweise gibt es jedoch auch stammspezifische ICEHo-I-Zusammensetzungen.

Eine ähnlich hohe Prävalenz von MICE-Elementen in tierpathogenen Mykoplasmen (Wiederkäuer) gaben Tardy et al. an. Sie untersuchten vier Mykoplasmenarten und fanden bei 47% (78/166) ein MICE-Element (Tardy et al., 2015). MICE-Elemente kommen somit in human- und tierpathogenen Mykoplasmen vor.

Im Genom von *M. hominis* konnten in dieser Studie bis zu drei Kopien der ICEHo-Elemente gefunden werden. Im *M. hominis*-Isolat 21127VA war das ICEHo-I-Element beispielsweise dreimal, im Isolat 19791 war das ICEHo-II-Element zweimal vorhanden (Henrich et al., 2020). Auch bei der französischen Studie war das ICEHo-I-Element bis zu zweimal im Genom von *M. hominis* nachgewiesen worden (Meygret et al., 2019).Und auch Calcutt et al. und Marenda et al. beschrieben das Vorhandensein von ein- bis zwei Kopien der MICE-Elemente in *M. fermentans* bzw. *M. agalactiae* (Calcutt et al., 2002; Marenda et al., 2006). Die drei ICEHo-I-Elemente im Isolat FBG wiesen auf 27.400 bp lediglich vier Basenpaaraustausche auf, was nur in einem Fall eine Änderung der kodierten Aminosäure zur Folge hatte. Analog dazu waren auch die drei ICE-Kopien in *M. agalactiae* ($ICEA_{5632}$-I/-II/-III) sequenzidentisch (Tardy et al., 2015).

Die Konserviertheit der ICEHo-Elemente innerhalb eines *M. hominis*-Isolates aber auch innerhalb der Spezies deutet darauf hin, dass sich diese Elemente erst in jüngerer Zeit in *M. hominis* verbreitet haben. *M. hominis* hat ICE-Elemente höchstwahrscheinlich von anderen Mykoplasmen und / oder weiteren Bakterien, welche ebenfalls urogenital vorkommen, aufgenommen. Mittels vergleichender Genomik konnte ein großer DNA-Austausch zwischen Mykoplasmenarten identifiziert werden, die denselben Lebensraum besiedeln (Pereyre et al., 2009; Sirand-Pugnet et al., 2007).

Die Ergebnisse dieser Arbeit fügen sich in das Bild des aktuellen Forschungsstandes. Die hohe Prävalenz von ICEHo-Elementen in *M. hominis*, die in dieser Studie an 150 klinischen *M. hominis*-Isolaten qPCR-basiert nachgewiesen wurde, ist ein wichtiger Indikator für die Bedeutung mobiler genetischer Elemente in Bezug auf die Pathogenität von *M. hominis*. Der feste Bestandteil des *dcm*-homologen Gens im ICEHo-I-Element lässt zudem auf eine bedeutende Relevanz dieses Gens schließen. Es gilt jedoch zu beachten, dass es sich sowohl in dieser Studie, als auch in der Studie von Meygret et al. um die Analyse klinischer *M.*

hominis-Isolate handelte. Die Isolate wurden aus Patientenmaterial gewonnen, wobei unbekannt war, ob bei den Patient:innen Symptome vorlagen oder z.B. routinemäßig im Rahmen einer Schwangerschaft ein Abstrich entnommen wurde. Um zusätzliche Hinweise bzgl. der Pathogenität der ICEHo-Elemente zu erhalten, wäre es sinnvoll abzuklären, ob die ICEHo-tragenden Isolate aus symptomatischen Patient:innen gewonnen wurden.

Arbeiten der letzten zehn Jahre legen nahe, dass Mykoplasmen-Genome dynamischer sind als zuvor angenommen (Citti, Baranowski, Dordet-Frisoni, Faucher, & Nouvel, 2020). Seit der Entdeckung der MICEs muss die Theorie der reduktiven Mykoplasmen-Evolution durch Genverlust in Frage gestellt und um den horizontalen Generwerb erweitert werden, welcher nach aktuellem Forschungsstand die treibende Kraft der Mykoplasmen-Pathogenität zu sein scheint.

5 Literaturverzeichnis

Alvarez-Martinez, C. E., & Christie, P. J. (2009). Biological diversity of prokaryotic type IV secretion systems. *Microbiol Mol Biol Rev, 73*(4), 775-808. doi:10.1128/MMBR.00023-09

Baranowski, E., Dordet-Frisoni, E., Sagne, E., Hygonenq, M. C., Pretre, G., Claverol, S., . . . Citti, C. (2018). The Integrative Conjugative Element (ICE) of Mycoplasma agalactiae: Key Elements Involved in Horizontal Dissemination and Influence of Coresident ICEs. *mBio, 9*(4). doi:10.1128/mBio.00873-18

Brambila-Tapia, A. J., Poot-Hernandez, A. C., Perez-Rueda, E., & Rodriguez-Vazquez, K. (2016). Identification of DNA Methyltransferase Genes in Human Pathogenic Bacteria by Comparative Genomics. *Indian J Microbiol, 56*(2), 134-141. doi:10.1007/s12088-015-0562-4

Brochet, M., Da Cunha, V., Couve, E., Rusniok, C., Trieu-Cuot, P., & Glaser, P. (2009). Atypical association of DDE transposition with conjugation specifies a new family of mobile elements. *Mol Microbiol, 71*(4), 948-959. doi:10.1111/j.1365-2958.2008.06579.x

Burrus, V., & Waldor, M. K. (2004). Shaping bacterial genomes with integrative and conjugative elements. *Res Microbiol, 155*(5), 376-386. doi:10.1016/j.resmic.2004.01.012

Calcutt, M. J., & Foecking, M. F. (2015a). Analysis of the Complete Mycoplasma hominis LBD-4 Genome Sequence Reveals Strain-Variable Prophage Insertion and Distinctive Repeat-Containing Surface Protein Arrangements. *Genome Announc, 3*(1). doi:10.1128/genomeA.01582-14

Calcutt, M. J., & Foecking, M. F. (2015b). An Excision-Competent and Exogenous Mosaic Transposon Harbors the tetM Gene in Multiple Mycoplasma hominis Lineages. *Antimicrob Agents Chemother, 59*(10), 6665-6666. doi:10.1128/aac.01382-15

Calcutt, M. J., Lewis, M. S., & Wise, K. S. (2002). Molecular genetic analysis of ICEF, an integrative conjugal element that is present as a repetitive sequence in the chromosome of Mycoplasma fermentans PG18. *J Bacteriol, 184*(24), 6929-6941. doi:10.1128/jb.184.24.6929-6941.2002

Casadesus, J., & Low, D. (2006). Epigenetic gene regulation in the bacterial world. *Microbiol Mol Biol Rev, 70*(3), 830-856. doi:10.1128/MMBR.00016-06

Cheng, X. (1995). Structure and function of DNA methyltransferases. *Annu Rev Biophys Biomol Struct, 24*, 293-318. doi:10.1146/annurev.bb.24.060195.001453

Christie, P. J. (2001). Type IV secretion: intercellular transfer of macromolecules by systems ancestrally related to conjugation machines. *Mol Microbiol, 40*(2), 294-305. doi:10.1046/j.1365-2958.2001.02302.x

Citti, C., Baranowski, E., Dordet-Frisoni, E., Faucher, M., & Nouvel, L. X. (2020). Genomic Islands in Mycoplasmas. *Genes (Basel), 11*(8). doi:10.3390/genes11080836

Citti, C., Dordet-Frisoni, E., Nouvel, L. X., Kuo, C. H., & Baranowski, E. (2018). Horizontal Gene Transfers in Mycoplasmas (Mollicutes). *Curr Issues Mol Biol, 29*, 3-22. doi:10.21775/cimb.029.003

Degrange, S., Renaudin, H., Charron, A., Bebear, C., & Bebear, C. M. (2008). Tetracycline resistance in Ureaplasma spp. and Mycoplasma hominis: prevalence in Bordeaux, France, from 1999 to 2002 and description of two tet(M)-positive isolates of M. hominis susceptible to tetracyclines. *Antimicrob Agents Chemother, 52*(2), 742-744. doi:10.1128/AAC.00960-07

Deschamps, S., Mudge, J., Cameron, C., Ramaraj, T., Anand, A., Fengler, K., . . . May, G. (2016). Characterization, correction and de novo assembly of an Oxford Nanopore genomic dataset from Agrobacterium tumefaciens. *Sci Rep, 6*, 28625. doi:10.1038/srep28625

Dienes, L., & Edsall, G. (1937). Observations on the L-organism of Klieneberger. . *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine., 36*, 740-744.

Dordet-Frisoni, E., Sagne, E., Baranowski, E., Breton, M., Nouvel, L. X., Blanchard, A., . . . Citti, C. (2014). Chromosomal transfers in mycoplasmas: when minimal genomes go mobile. *mBio, 5*(6), e01958. doi:10.1128/mBio.01958-14

Erlich, H. A. (1989). Polymerase chain reaction. *J Clin Immunol, 9*(6), 437-447. doi:10.1007/bf00918012

Fisher, O., Siman-Tov, R., & Ankri, S. (2004). Characterization of cytosine methylated regions and 5-cytosine DNA methyltransferase (Ehmeth) in the protozoan parasite Entamoeba histolytica. *Nucleic Acids Res, 32*(1), 287-297. doi:10.1093/nar/gkh161

Gross-Bellard, M., Oudet, P., & Chambon, P. (1973). Isolation of high-molecular-weight DNA from mammalian cells. *Eur J Biochem, 36*(1), 32-38. doi:10.1111/j.1432-1033.1973.tb02881.x

Haberhausen, D. (2018). *Erstbeschreibung und Charakterisierung eines MICE-Elementes in Mycoplasma hominis*

Halary, S., Leigh, J. W., Cheaib, B., Lopez, P., & Bapteste, E. (2010). Network analyses structure genetic diversity in independent genetic worlds. *Proc Natl Acad Sci U S A, 107*(1), 127-132. doi:10.1073/pnas.0908978107

Henrich, B., Feldmann, R. C., & Hadding, U. (1993). Cytoadhesins of Mycoplasma hominis. *Infect Immun, 61*(7), 2945-2951. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8514399

https://iai.asm.org/content/iai/61/7/2945.full.pdf

Henrich, B., Hammerlage, S., Scharf, S., Haberhausen, D., Furnkranz, U., Kohrer, K., . . . Dilthey, A. T. (2020). Characterisation of mobile genetic elements in Mycoplasma hominis with the description of ICEHo-II, a variant mycoplasma integrative and conjugative element. *Mob DNA, 11*(1), 30. doi:10.1186/s13100-020-00225-9

Hillier, S. L., Nugent, R. P., Eschenbach, D. A., Krohn, M. A., Gibbs, R. S., Martin, D. H., . . . et al. (1995). Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low-birth-weight infant. The Vaginal Infections and Prematurity Study Group. *N Engl J Med, 333*(26), 1737-1742. doi:10.1056/NEJM199512283332604

Jain, M., Olsen, H. E., Paten, B., & Akeson, M. (2016). The Oxford Nanopore MinION: delivery of nanopore sequencing to the genomics community. *Genome Biol, 17*(1), 239. doi:10.1186/s13059-016-1103-0

Johnson, C. M., & Grossman, A. D. (2015). Integrative and Conjugative Elements (ICEs): What They Do and How They Work. *Annu Rev Genet, 49*, 577-601. doi:10.1146/annurev-genet-112414-055018

Kumar, R., & Rao, D. N. (2013). Role of DNA methyltransferases in epigenetic regulation in bacteria. *Subcell Biochem, 61*, 81-102. doi:10.1007/978-94-007-4525-4_4

Marenda, M., Barbe, V., Gourgues, G., Mangenot, S., Sagne, E., & Citti, C. (2006). A new integrative conjugative element occurs in Mycoplasma agalactiae as chromosomal and free circular forms. *J Bacteriol, 188*(11), 4137-4141. doi:10.1128/JB.00114-06

Marinus, M. G., & Morris, N. R. (1973). Isolation of deoxyribonucleic acid methylase mutants of Escherichia coli K-12. *J Bacteriol, 114*(3), 1143-1150. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4576399

https://jb.asm.org/content/jb/114/3/1143.full.pdf

Meyer, R. D., & Clough, W. (1993). Extragenital Mycoplasma hominis infections in adults: emphasis on immunosuppression. *Clin Infect Dis, 17 Suppl 1*, S243-249. doi:10.1093/clinids/17.supplement_1.s243

Meygret, A., Peuchant, O., Dordet-Frisoni, E., Sirand-Pugnet, P., Citti, C., Bebear, C., . . . Pereyre, S. (2019). High Prevalence of Integrative and Conjugative Elements Encoding Transcription Activator-Like Effector Repeats in Mycoplasma hominis. *Front Microbiol, 10*, 2385. doi:10.3389/fmicb.2019.02385

Militello, K. T., Simon, R. D., Qureshi, M., Maines, R., VanHorne, M. L., Hennick, S. M., . . . Pounder, S. (2012). Conservation of Dcm-mediated cytosine DNA methylation in Escherichia coli. *FEMS Microbiol Lett, 328*(1), 78-85. doi:10.1111/j.1574-6968.2011.02482.x

Murphy, J., Mahony, J., Ainsworth, S., Nauta, A., & van Sinderen, D. (2013). Bacteriophage orphan DNA methyltransferases: insights from their bacterial origin, function, and occurrence. *Appl Environ Microbiol, 79*(24), 7547-7555. doi:10.1128/AEM.02229-13

Neusser, M. (2001). Schnelles Verfahren der PCR-Optimierung mit „Real-Time"-PCR. *BIOspektrum, 6/01*, 539-541.

Otgonjargala, B., Becker, K., Batbaatar, G., Tsogtsaikhan, S., Enkhtsetseg, J., Enkhjargal, A., . . . Henrich, B. (2017). Effect of Mycoplasma hominis and cytomegalovirus infection on pregnancy outcome: A prospective study of 200 Mongolian women and their newborns. *PLoS One, 12*(3), e0173283. doi:10.1371/journal.pone.0173283

Palmer, B. R., & Marinus, M. G. (1994). The dam and dcm strains of Escherichia coli--a review. *Gene, 143*(1), 1-12. doi:10.1016/0378-1119(94)90597-5

Pereyre, S., Sirand-Pugnet, P., Beven, L., Charron, A., Renaudin, H., Barre, A., . . . Bebear, C. (2009). Life on arginine for Mycoplasma hominis: clues from its minimal genome and comparison with other human urogenital mycoplasmas. *PLoS Genet, 5*(10), e1000677. doi:10.1371/journal.pgen.1000677

Pfaffl, M. W. (2001). A new mathematical model for relative quantification in real-time RT-PCR. *Nucleic Acids Res, 29*(9), e45. doi:10.1093/nar/29.9.e45

Razin, S., Yogev, D., & Naot, Y. (1998). Molecular biology and pathogenicity of mycoplasmas. *Microbiol Mol Biol Rev, 62*(4), 1094-1156. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9841667

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC98941/pdf/mr001094.pdf

Reisenauer, A., Kahng, L. S., McCollum, S., & Shapiro, L. (1999). Bacterial DNA methylation: a cell cycle regulator? *J Bacteriol, 181*(17), 5135-5139. doi:10.1128/JB.181.17.5135-5139.1999

Roberts, M. C., Koutsky, L. A., Holmes, K. K., LeBlanc, D. J., & Kenny, G. E. (1985). Tetracycline-resistant Mycoplasma hominis strains contain streptococcal tetM sequences. *Antimicrob Agents Chemother, 28*(1), 141-143. doi:10.1128/aac.28.1.141

Saiki, R. K., Scharf, S., Faloona, F., Mullis, K. B., Horn, G. T., Erlich, H. A., & Arnheim, N. (1985). Enzymatic amplification of beta-globin genomic sequences and restriction site analysis for diagnosis of sickle cell anemia. *Science, 230*(4732), 1350-1354. doi:10.1126/science.2999980

Scott, J. R., & Churchward, G. G. (1995). Conjugative transposition. *Annu Rev Microbiol, 49*, 367-397. doi:10.1146/annurev.mi.49.100195.002055

Sirand-Pugnet, P., Lartigue, C., Marenda, M., Jacob, D., Barre, A., Barbe, V., . . . Citti, C. (2007). Being pathogenic, plastic, and sexual while living with a nearly minimal bacterial genome. *PLoS Genet, 3*(5), e75. doi:10.1371/journal.pgen.0030075

Tardy, F., Mick, V., Dordet-Frisoni, E., Marenda, M. S., Sirand-Pugnet, P., Blanchard, A., & Citti, C. (2015). Integrative conjugative elements are widespread in field isolates

of Mycoplasma species pathogenic for ruminants. *Appl Environ Microbiol, 81*(5), 1634-1643. doi:10.1128/AEM.03723-14

Taylor-Robinson, D. (1996). Infections due to species of Mycoplasma and Ureaplasma: an update. *Clin Infect Dis, 23*(4), 671-682; quiz 683-674. doi:10.1093/clinids/23.4.671

Taylor-Robinson, D., & Furr, P. M. (1997). Genital mycoplasma infections. *Wien Klin Wochenschr, 109*(14-15), 578-583. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9286063

Tully, J. G., & Smith, L. G. (1968). Postpartum septicemia with Mycoplasma hominis. *JAMA, 204*(9), 827-828. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5694590

https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/339372

Waites, K. B., Katz, B., & Schelonka, R. L. (2005). Mycoplasmas and ureaplasmas as neonatal pathogens. *Clin Microbiol Rev, 18*(4), 757-789. doi:10.1128/CMR.18.4.757-789.2005

Whittle, G., Shoemaker, N. B., & Salyers, A. A. (2002). The role of Bacteroides conjugative transposons in the dissemination of antibiotic resistance genes. *Cell Mol Life Sci, 59*(12), 2044-2054. doi:10.1007/s000180200004

Wion, D., & Casadesus, J. (2006). N6-methyl-adenine: an epigenetic signal for DNA-protein interactions. *Nat Rev Microbiol, 4*(3), 183-192. doi:10.1038/nrmicro1350

Woese, C. R., Maniloff, J., & Zablen, L. B. (1980). Phylogenetic analysis of the mycoplasmas. *Proc Natl Acad Sci U S A, 77*(1), 494-498. doi:10.1073/pnas.77.1.494

Wozniak, R. A., & Waldor, M. K. (2010). Integrative and conjugative elements: mosaic mobile genetic elements enabling dynamic lateral gene flow. *Nat Rev Microbiol, 8*(8), 552-563. doi:10.1038/nrmicro2382

Zipper, H., Brunner, H., Bernhagen, J., & Vitzthum, F. (2004). Investigations on DNA intercalation and surface binding by SYBR Green I, its structure determination and methodological implications. *Nucleic Acids Res, 32*(12), e103. doi:10.1093/nar/gnh101

Zuniga, M., Perez, G., & Gonzalez-Candelas, F. (2002). Evolution of arginine deiminase (ADI) pathway genes. *Mol Phylogenet Evol, 25*(3), 429-444. doi:10.1016/s1055-7903(02)00277-4

6 Anhang

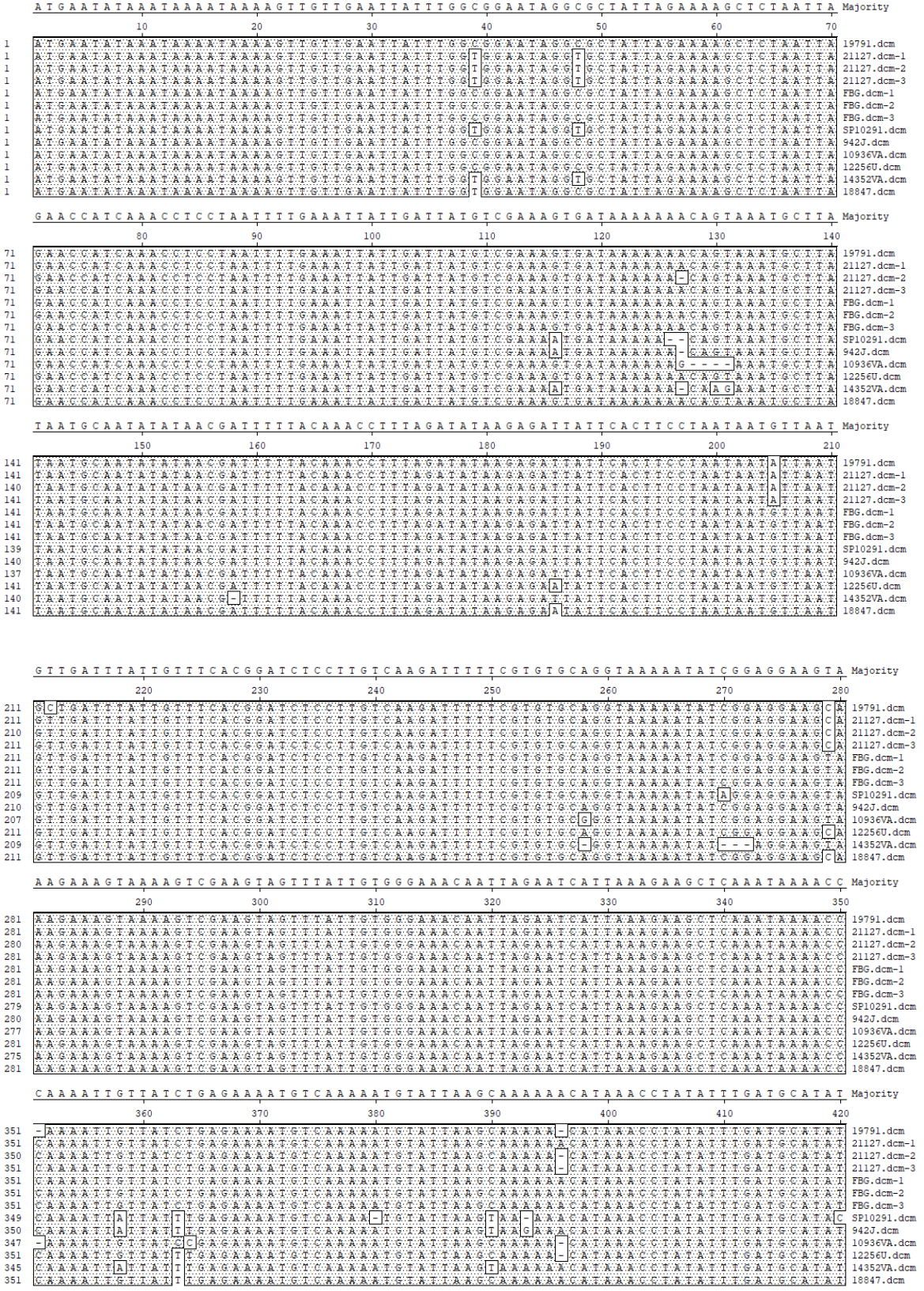
Tabelle 12: Auflistung aller Real-Time PCR-Ergebnisse.

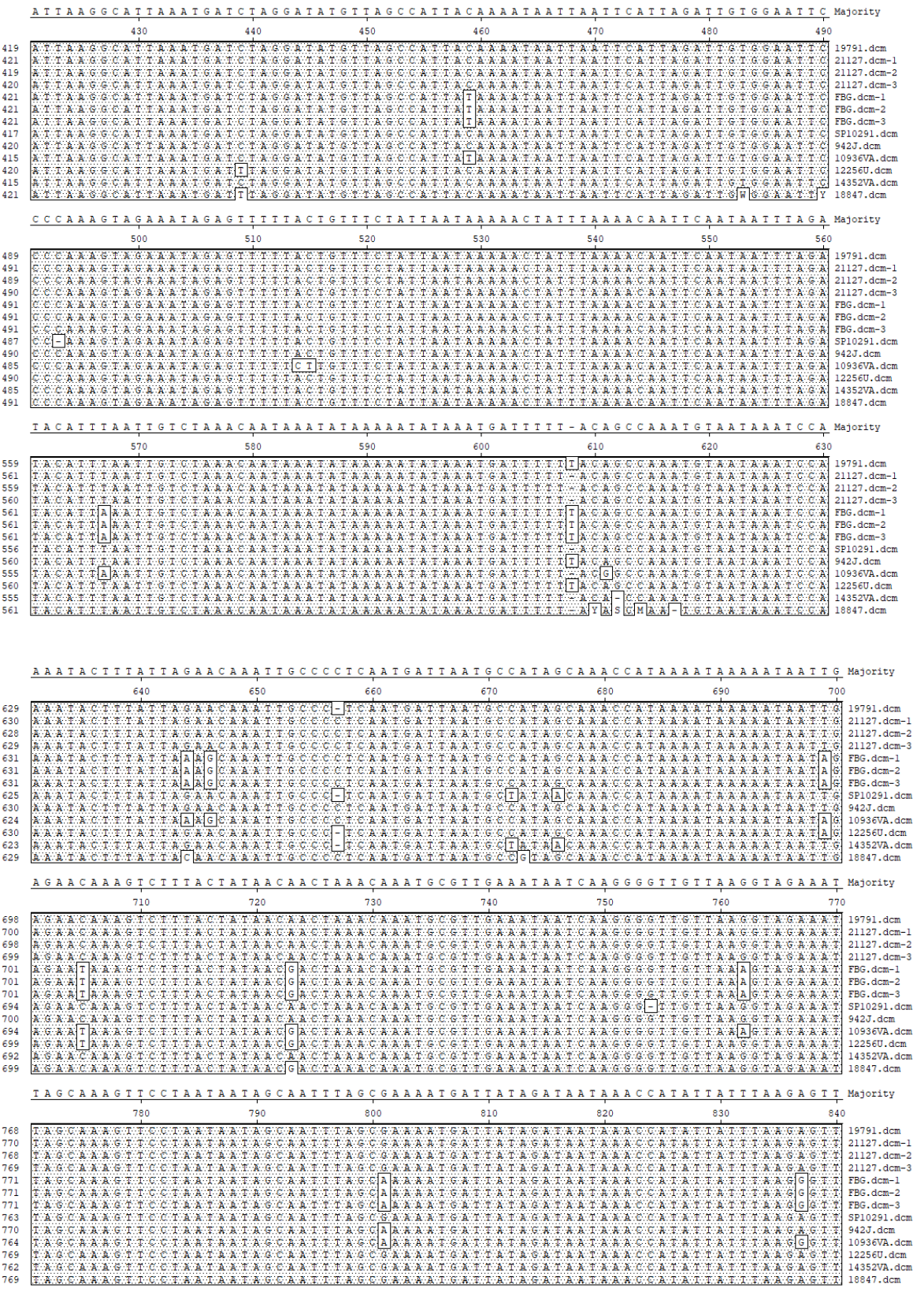
		Ct-Werte									ΔCt-Werte								
Nr.	*M. hominis*-Isolat	*hitA* [1]	CDS5	CDS14	CDS16	CDS17.Ia	*dcm*	*hitA* [2]	CDS17.Ib	CDS17.II	ICEHo-Gen CDS5	ICEHo-Gen CDS14	ICEHo-Gen CDS16	ICEHo-Gen CDS17.Ia	ICEHo-Gen CDS17.Ib	ICEHo-Gen *dcm*	ICEHo-Gen CDS17.II	ICEHo-I	ICEHo-II
1	632 U	10	28	29	27	29	35	10	26	25	18	18	17	18	16	25	15	-	-
2	PG 21	11	27	33	31	33	33	11	30	26	16	22	20	22	19	22	16	-	-
3	3305	14	39	35	35	34	27	18	40	35	25	21	21	20	22	13	17	-	-
4	VO 31120	8	40	34	38	29	26	9	40	40	32	26	30	21	30	18	31	-	-
5	1031 J	9	38	36	39	36	27	11	30	40	28	27	30	27	19	17	29	-	-
6	6439 VA	11	31	36	31	34	40	9	30	29	20	25	20	23	21	29	20	-	-
7	7089 U	14	34	34	33	38	35	10	22	22	21	21	20	24	12	21	12	-	-
8	1699 J	12	34	33	35	34	40	12	33	29	22	21	23	21	21	28	17	-	-
9	6709	14	31	33	30	32	32	14	33	31	17	18	16	18	18	18	17	-	-
10	SP 2565	12	41	32	37	40	39	11	35	35	29	20	24	28	24	26	24	-	-
11	SP 13381	21	45	40	42	40	43	21	41	39	24	19	21	19	21	22	19	-	-
12	SP 13923	9	40	38	38	35	44	8	40	38	30	28	28	26	32	35	29	-	-
13	SP 16323	15	37	34	32	31	36	15	34	34	22	19	17	16	19	20	19	-	-
14	4671	10	26	24	24	25	26	19	40	40	16	14	14	16	21	16	21	-	-
15	1451+1411	9	27	27	26	28	26	11	28	29	18	18	18	19	17	17	18	-	-
16	2750	12	29	29	29	30	28	11	28	35	17	17	17	18	17	16	24	-	-
17	21970	12	26	25	24	26	24	13	40	40	14	14	12	14	27	13	27	-	-
18	20273	17	41	38	42	39	36	18	36	37	24	21	25	23	18	19	18	-	-
19	5681	14	35	35	36	40	35	12	40	40	21	20	21	25	28	20	28	-	-
20	16760	17	40	38	40	40	41	12	40	40	23	21	23	23	28	24	28	-	-
21	20272	15	40	39	42	40	38	18	41	40	25	24	27	25	23	23	22	-	-
22	12702	15	41	35	39	41	42	15	36	40	26	21	24	27	21	28	25	-	-
23	10647 VA	11	40	35	36	39	41	15	40	40	29	25	25	28	25	31	25	-	-
24	U7500	15	40	40	38	40	40	15	40	39	25	24	22	25	25	25	24	-	-
25	U 7316	12	40	38	39	40	40	15	40	30	28	26	27	28	25	28	15	-	-
26	9597	12	40	40	39	40	40	12	38	40	28	28	27	28	26	28	28	-	-
27	10625	11	40	40	40	40	40	13	42	40	29	29	29	29	29	29	27	-	-
28	21260 VA	12	26	26	24	26	24	13	26	44	14	14	12	14	13	12	31	-	-
29	22487	11	40	40	40	37	40	11	42	40	29	29	29	26	31	29	29	-	-
30	694	9	40	40	37	40	40	14	41	30	31	31	28	31	26	31	16	-	-
31	6148	12	40	38	40	40	40	14	40	40	28	26	29	28	26	28	26	-	-
32	5278	19	40	40	37	42	40	12	42	39	21	21	18	23	30	21	27	-	-
33	7317	12	40	40	38	40	40	17	40	40	28	28	25	28	23	28	23	-	-
34	22486	11	40	39	39	40	40	12	35	40	29	28	28	29	23	29	28	-	-
35	4518 VA	18	40	40	36	41	41	16	40	40	22	23	19	23	24	23	24	-	-
36	2769	11	40	40	40	40	40	17	40	40	29	29	29	29	23	29	23	-	-
37	4441 VA	14	40	36	39	40	39	16	40	42	26	22	25	26	24	26	26	-	-
38	861 J	10	40	36	39	40	41	16	40	41	30	26	29	29	24	30	24	-	-
39	3138 U	12	40	36	39	40	40	15	41	43	28	24	27	28	26	28	27	-	-
40	1021 J	11	40	34	42	39	37	16	40	40	29	23	31	28	24	26	24	-	-
41	1134 J	10	36	39	36	36	42	13	40	40	27	29	26	26	27	32	27	-	-
42	1114 J	14	37	37	35	36	34	13	41	42	23	23	21	23	28	20	28	-	-
43	1049 J	11	42	34	41	42	40	15	40	40	31	22	29	31	25	29	25	-	-
44	1627	13	40	34	39	41	42	16	39	42	27	21	26	28	23	28	26	-	-
45	14277 VA	16	36	33	37	39	40	16	41	41	21	18	21	23	25	24	25	-	-
46	J 2736	12	42	34	37	40	42	12	34	37	30	22	25	28	22	30	25	-	-
47	J 2749	13	41	35	36	42	41	13	37	42	28	22	23	29	25	28	29	-	-
48	16074	11	38	37	36	40	40	11	41	38	27	26	25	29	31	29	27	-	-
49	15259 VA	15	38	36	36	40	45	15	43	33	24	21	21	26	28	30	18	-	-
50	SP 11657	18	37	36	35	36	40	13	40	40	19	17	17	17	27	22	27	-	-
51	18097	10	42	38	38	40	40	10	40	40	32	28	27	30	30	30	30	-	-
52	1189 VA	11	42	37	40	40	40	11	40	40	31	26	28	29	29	29	28	-	-
53	2539	9	40	40	40	40	40	11	40	42	31	31	31	31	29	31	31	-	-
54	639	8	40	37	41	40	40	10	40	40	32	29	33	32	30	32	30	-	-
55	770 J	15	40	38	41	41	40	17	42	40	25	23	25	26	25	25	23	-	-
56	11798	14	40	35	39	41	41	13	40	40	26	21	25	27	27	26	27	-	-

		Ct-Werte									ΔCt-Werte								
Nr.	*M. hominis* -Isolat	*hitA*[1]	CDS5	CDS14	CDS16	CDS17.Ia	*dcm*	*hitA*[2]	CDS17.Ib	CDS17.II	ICEHo-Gen CDS5	ICEHo-Gen CDS14	ICEHo-Gen CDS16	ICEHo-Gen CDS17.Ia	ICEHo-Gen CDS17.Ib	ICEHo-Gen *dcm*	ICEHo-Gen CDS17.II	ICEHo-I	ICEHo-II
58	15562 VA	11	40	38	38	40	40	10	40	33	29	28	27	29	30	29	22	-	-
59	2839 J	16	38	35	38	40	44	15	38	38	23	19	22	25	23	28	22	-	-
60	24202	18	44	35	37	41	44	17	42	43	27	17	19	23	25	27	25	-	-
61	13932	9	26	26	24	26	25	12	42	38	17	17	15	16	29	16	26	-	-
62	7835 U	12	26	26	26	26	27	12	26	30	15	15	14	15	15	15	19	-	-
63	SS 10	9	34	33	33	34	35	10	35	38	24	24	24	24	24	26	28	-	-
64	8958	9	33	33	32	32	33	9	34	33	24	24	23	23	24	24	24	-	-
65	21865	10	27	30	35	35	35	11	31	30	16	20	24	24	20	24	19	-	-
66	SP 13217	19	40	36	36	40	43	20	41	45	21	17	17	21	21	24	24	-	-
67	21227 VA	13	40	39	38	40	40	15	45	37	27	26	25	27	29	27	22	-	-
68	1857 VA	10	11	11	8	10	7	11	8	8	1	1	-2	0	-3	-3	-3	+	+
69	15102 VA	13	13	11	11	12	14	13	12	13	0	-1	-1	-1	-1	1	0	+	+
70	12	13	12	12	12	12	12	13	11	12	0	-1	-1	-1	-1	-1	0	+	+
71	17	16	16	15	15	16	15	18	18	18	-1	-1	-1	-1	0	-1	0	+	+
72	19781 VA	15	20	16	15	16	15	12	12	11	4	0	0	0	0	0	-1	+	+
73	3320	18	23	18	19	19	17	23	23	21	5	0	1	0	0	-1	-1	+	+
74	17781 VA	15	18	15	15	15	14	15	14	13	3	0	0	0	0	0	-1	+	+
75	11	14	13	13	14	13	13	11	9	10	-1	-1	-1	-1	-2	-1	-1	+	+
76	18	11	11	11	11	13	11	10	8	10	0	0	0	2	-2	0	-1	+	+
77	19792	17	21	15	16	15	18	16	18	15	4	-1	0	-1	2	2	-1	+	+
78	10936 VA	12	13	13	12	13	12	12	12	12	1	0	0	0	0	0	0	+	+
79	19791	20	22	17	19	17	21	17	24	16	2	-3	-1	-3	7	2	-2	+	+
80	U 7321	13	11	12	12	12	12	18	22	17	-1	-1	-1	-1	3	-1	-1	+	+
81	942 J	17	19	16	18	26	17	12	12	13	3	0	1	9	0	0	0	+	+
82	14591	15	17	15	15	24	14	15	16	14	3	0	1	9	2	-1	-1	+	+
83	14851 VA	20	22	19	21	28	19	20	21	19	2	-1	1	8	1	-1	-1	+	+
84	16	20	15	15	16	15	19	20	40	18	-5	-5	-3	-5	20	-1	-2	+	+
85	13581	14	30	34	31	35	36	20	33	20	16	20	17	21	12	22	-1	-	+
86	SP 12982	14	41	35	37	40	36	14	37	12	28	21	24	26	23	23	-2	-	+
87	906 J	14	32	35	31	40	36	12	31	12	18	21	17	26	18	22	0	-	+
88	SP 15329	18	40	33	36	34	37	20	30	19	21	15	17	16	10	19	-1	-	+
89	10428	17	30	29	30	30	31	15	40	14	13	12	13	14	25	15	-1	-	+
90	7447 VA	10	40	39	41	40	41	12	40	13	30	29	31	30	28	31	2	-	+
91	1282 J	11	40	40	40	39	40	18	40	17	29	29	29	27	22	29	-1	-	+
92	7506	12	40	41	39	40	40	17	40	16	28	29	27	28	23	28	-1	-	+
93	727 J	11	40	38	38	40	40	14	40	14	29	27	27	29	26	29	0	-	+
94	2740	17	41	36	35	42	38	15	37	12	24	19	18	25	22	21	-3	-	+
95	16046 VA	11	39	37	38	40	38	11	37	9	29	26	27	29	27	27	-2	-	+
96	16047	12	36	37	36	39	38	13	38	11	24	24	24	27	25	25	-2	-	+
97	SP 3615	14	34	33	37	41	36	14	40	14	19	19	23	26	26	22	-1	-	+
98	VO 21379	14	39	32	36	40	39	14	39	14	25	17	21	26	25	25	0	-	+
99	SP 13762	11	40	35	39	40	40	11	42	11	29	24	28	29	31	29	0	-	+
100	18133 VA	17	36	33	36	41	41	17	39	13	19	16	19	24	22	24	-3	-	+
101	16753	11	27	27	26	27	26	11	26	10	16	16	16	16	16	15	-1	-	+
102	13856	9	40	41	42	40	42	9	40	9	31	32	33	31	31	33	0	-	+
103	SP 10247	11	40	36	39	40	40	15	41	14	29	24	28	29	27	29	-1	-	+
104	18891	10	9	8	9	10	9	9	7	40	-1	-2	-1	0	-2	-1	31	+	-
105	682 J	10	11	10	11	11	11	10	10	40	1	0	1	1	0	0	30	+	-
106	4980 VA	10	9	11	8	14	8	12	11	40	-1	1	-1	5	-1	-1	28	+	-
107	5486	10	11	12	11	11	10	15	15	41	1	1	1	1	0	0	26	+	-
108	872 J	13	17	13	13	14	13	12	13	41	4	0	0	0	1	0	29	+	-
109	793 J	14	12	13	17	12	12	16	15	41	-1	-1	3	-1	-1	-2	24	+	-
110	5486 VA	14	14	14	14	14	14	17	17	40	0	0	0	0	0	0	23	+	-
111	FBG	12	10	11	10	11	11	13	11	43	-1	-1	-2	-1	-2	-1	29	+	-
112	4008 VA	11	12	11	11	11	11	15	16	40	1	1	1	1	1	0	25	+	-
113	15287 VA	11	12	12	11	11	11	11	11	40	0	1	0	0	0	0	29	+	-
114	SP 10244	15	13	14	13	14	13	11	9	40	-1	-1	-1	-1	-2	-2	29	+	-
115	U 10540	10	10	11	10	10	10	10	11	37	0	1	0	0	1	0	27	+	-
116	982 J	12	11	11	15	11	11	19	20	42	-1	-1	2	-1	1	-2	23	+	-
117	11417 VA	19	17	18	20	18	18	18	20	42	-1	-1	1	-1	2	0	24	+	-
118	16098	11	12	12	11	11	11	11	11	41	1	1	0	0	0	0	30	+	-
119	11881	12	12	12	11	12	11	11	11	37	0	0	0	0	0	-1	26	+	-
120	9840	13	14	13	13	13	14	14	13	27	1	0	0	0	0	1	14	+	-

		Ct-Werte									ΔCt-Werte								
Nr.	*M. hominis* -Isolat	*hitA*[1]	CDS5	CDS14	CDS16	CDS17.Ia	*dcm*	*hitA*[2]	CDS17.Ib	CDS17.II	ICEHo-Gen CDS5	ICEHo-Gen CDS14	ICEHo-Gen CDS16	ICEHo-Gen CDS17.Ia	ICEHo-Gen CDS17.Ib	ICEHo-Gen *dcm*	ICEHo-Gen CDS17.II	ICEHo-I	ICEHo-II
121	17875 VA	16	16	15	15	17	16	18	17	40	-1	-1	-1	0	-1	-1	22	+	-
122	6876	19	24	21	19	18	19	19	20	29	5	3	0	0	1	0	10	+	-
123	819	9	9	9	8	9	8	9	7	42	0	0	0	0	-2	-1	33	+	-
124	574	14	13	13	13	12	12	14	12	40	-1	-1	-1	-1	-1	-1	26	+	-
125	22824 VA	11	12	12	12	18	12	11	11	30	1	1	2	7	0	1	19	+	-
126	506 VA	12	12	12	11	18	11	10	10	42	0	0	-1	6	0	-1	31	+	-
127	12948	17	17	24	17	21	17	18	18	40	1	7	0	4	0	0	22	+	-
128	22522	9	11	18	10	12	9	9	9	28	2	9	1	3	0	0	19	+	-
129	10525 U	14	14	25	14	19	14	15	15	42	0	10	0	5	0	0	27	+	-
130	6234	16	17	27	16	23	16	15	15	40	1	11	0	7	0	0	25	+	-
131	2503	10	14	25	9	9	8	21	24	40	4	15	-1	-1	3	-1	19	+	-
132	2477	20	22	35	19	18	21	22	24	37	2	15	-1	-1	2	1	16	+	-
133	1770 J	13	14	34	13	14	12	15	14	39	0	21	-1	1	-1	-1	25	+	-
134	J 2914	16	16	39	14	21	14	17	16	38	0	23	-1	5	-1	-1	21	+	-
135	1071	14	14	38	14	20	13	15	14	40	0	24	0	5	-1	-1	25	+	-
136	2915 J	14	14	37	13	19	11	16	14	31	1	24	-1	5	-1	-2	16	+	-
137	1014	13	11	42	12	19	11	16	14	42	-2	29	-1	6	-2	-2	26	+	-
138	14352 VA	11	12	35	12	17	12	10	11	12	0	24	0	6	1	0	2	+	+
139	SP 10291	10	10	35	10	15	9	10	9	9	0	25	0	5	-1	-1	-1	+	+
140	893 U	11	12	38	11	12	11	15	15	13	0	27	0	1	0	0	-1	+	+
141	12256 U	11	12	38	11	12	12	11	11	10	0	26	0	1	0	0	-1	+	+
142	SP 16937	14	13	40	13	23	12	15	13	13	-2	26	-2	9	-3	-2	-2	+	+
143	1636 VA	12	12	33	35	11	11	11	12	11	0	21	23	-1	1	0	0	+	+
144	18847	17	16	39	36	16	16	17	19	40	-1	22	19	-1	2	-1	22	+	-
145	24280 VA	12	14	29	35	21	13	12	13	39	1	16	23	8	1	1	27	+	-
146	20402	22	18	31	37	19	23	22	39	41	-5	9	15	-3	17	1	19	+	-
147	21127 VA	12	20	10	33	15	9	10	9	42	9	-2	21	3	-1	-3	32	+	-
148	15029	24	40	26	38	40	42	24	39	23	16	2	14	16	15	18	-1	-	+
149	7388 VA	15	42	17	40	40	39	17	40	40	27	2	25	25	23	24	23	-	-
150	11608	10	39	12	39	40	41	23	40	40	28	2	29	30	17	31	17	-	-

Tabelle 13: Sequenzalignment der *dcm*-homologen Gene in ICEHo-I-positiven *M. hominis*-Isolaten.




Majority
19791.dcm
21127.dcm-1
21127.dcm-2
21127.dcm-3
FBG.dcm-1
FBG.dcm-2
FBG.dcm-3
SP10291.dcm
942J.dcm
10936VA.dcm
12256U.dcm
14352VA.dcm
18847.dcm

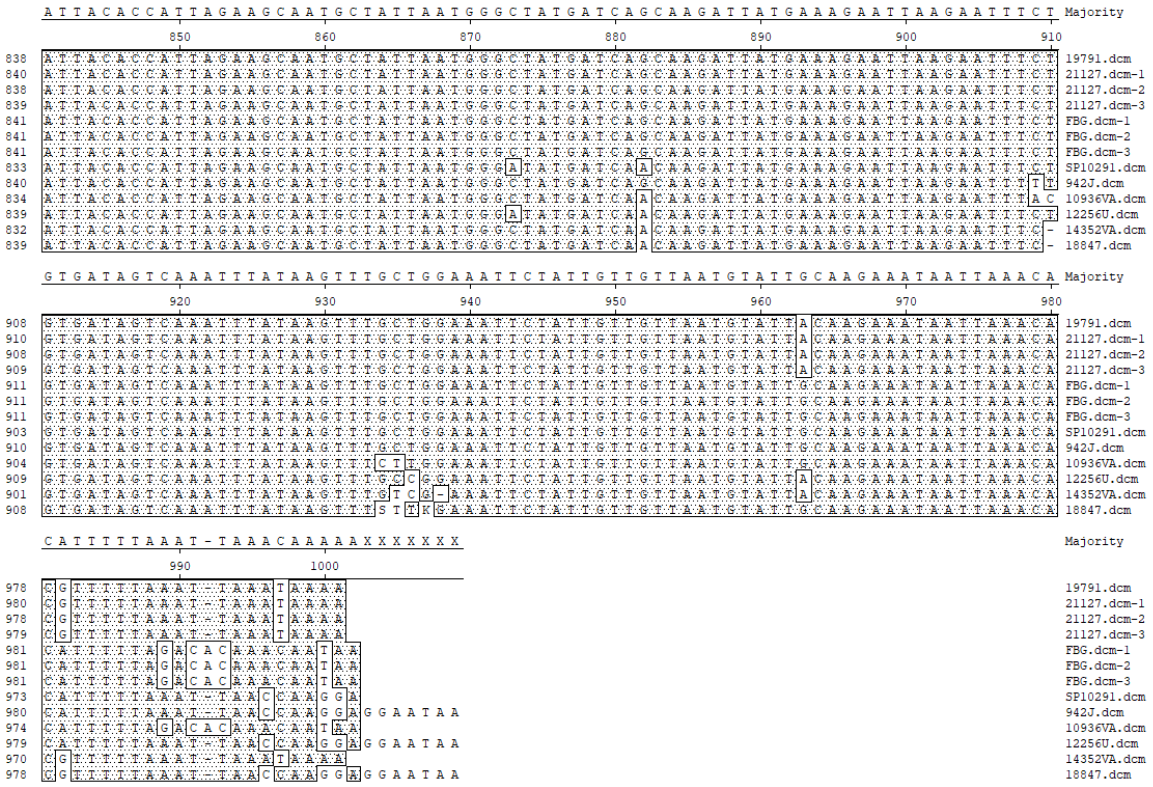
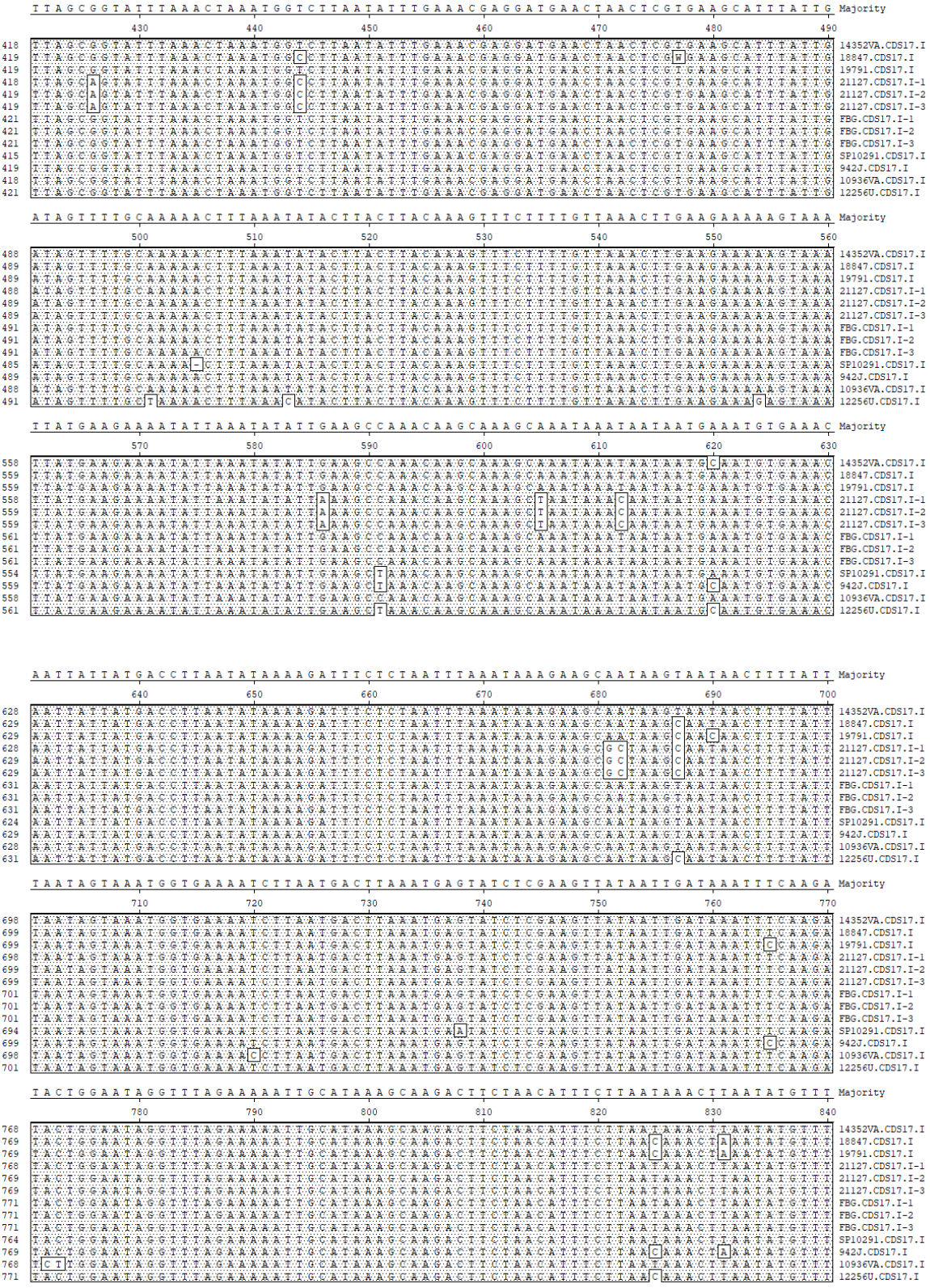
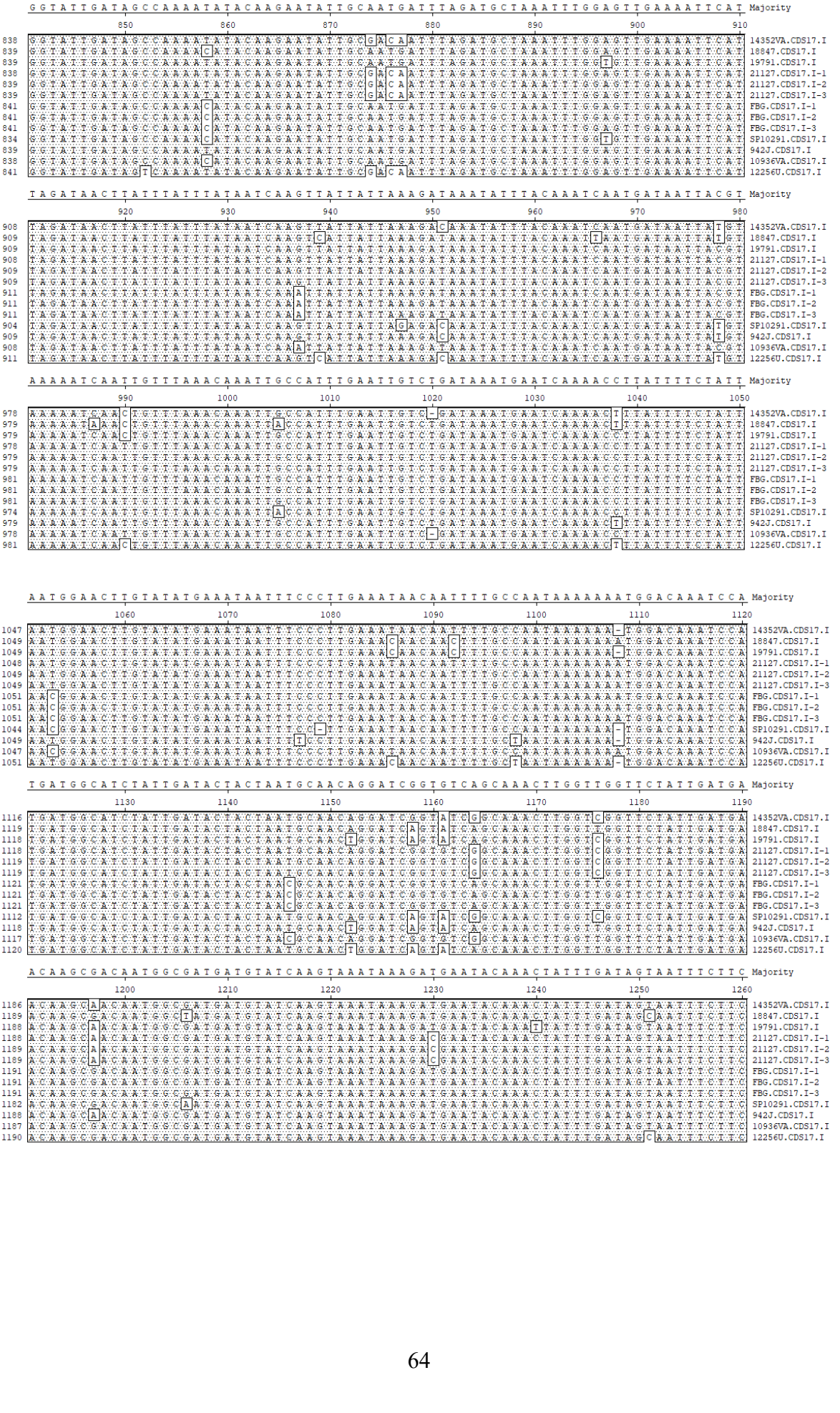
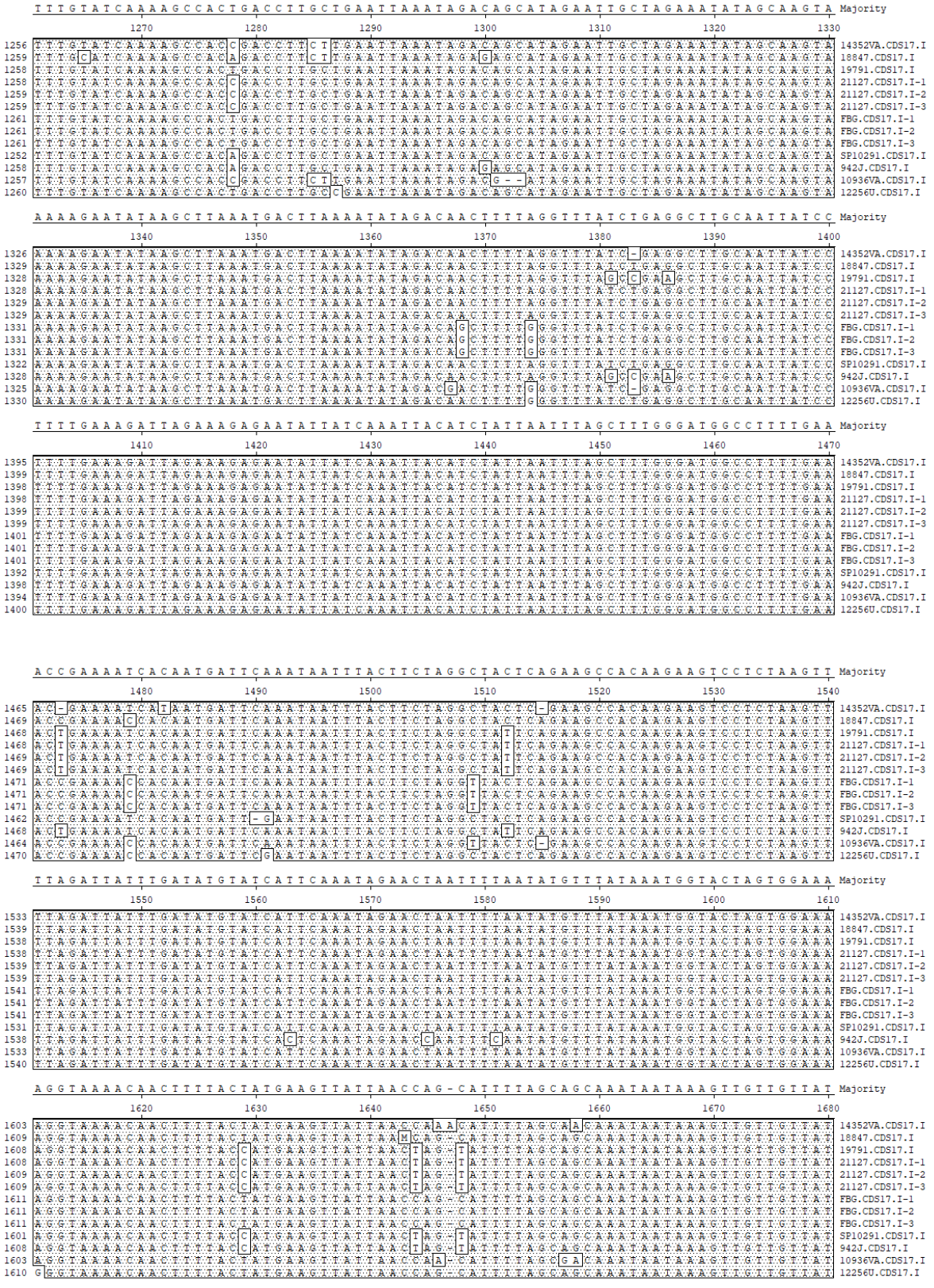
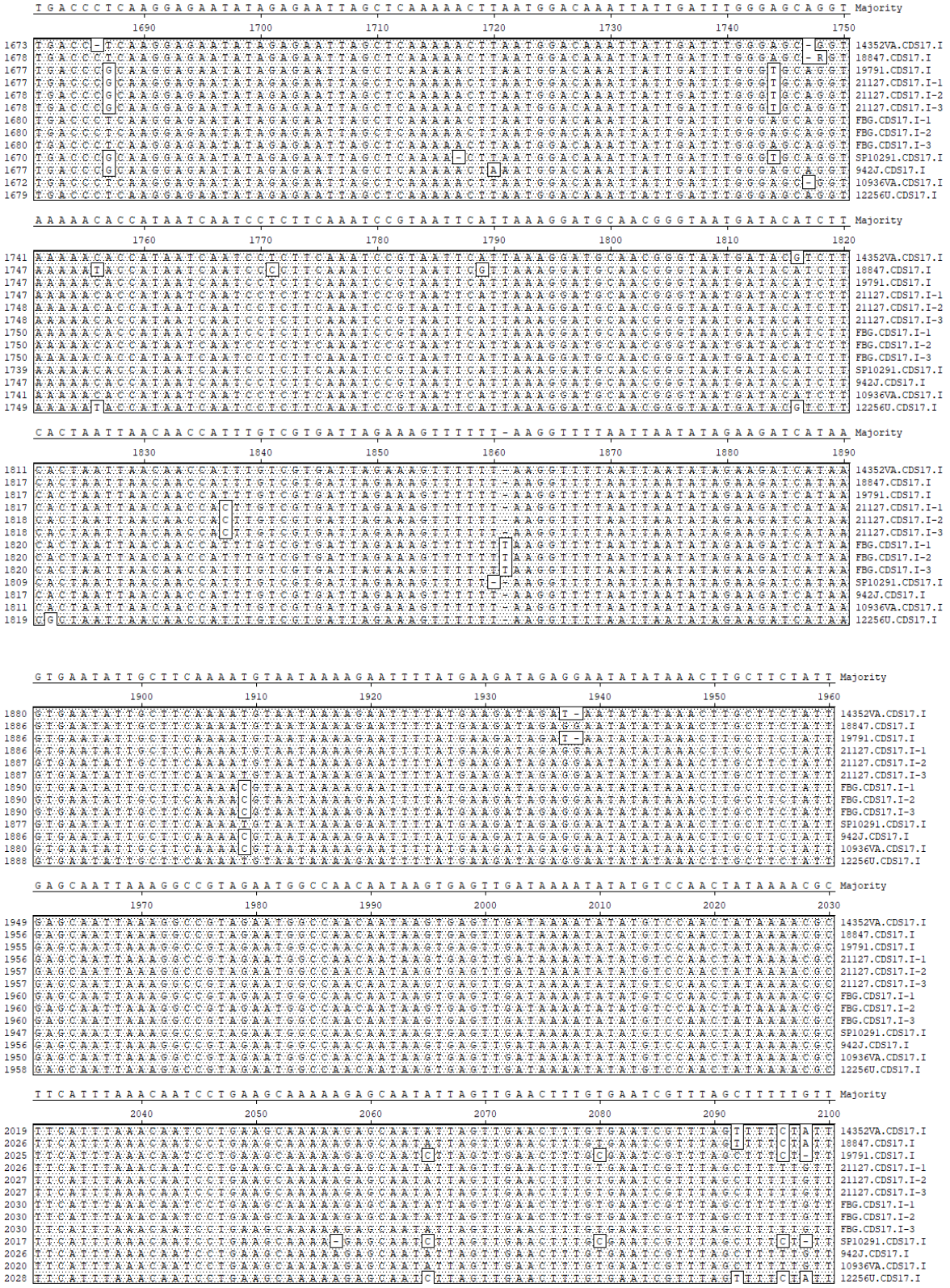

ATTACACCATTAGAAGCAATGCTATTAATGGGCTATGATCAGCAAGATTATGAAAGAATTAAGAATTTCT Majority
850 860 870 880 890 900 910
838 ATTACACCATTAGAAGCAATGCTATTAATGGGCTATGATCAGCAAGATTATGAAAGAATTAAGAATTTCT 19791.dcm
840 ATTACACCATTAGAAGCAATGCTATTAATGGGCTATGATCAGCAAGATTATGAAAGAATTAAGAATTTCT 21127.dcm-1
838 ATTACACCATTAGAAGCAATGCTATTAATGGGCTATGATCAGCAAGATTATGAAAGAATTAAGAATTTCT 21127.dcm-2
839 ATTACACCATTAGAAGCAATGCTATTAATGGGCTATGATCAGCAAGATTATGAAAGAATTAAGAATTTCT 21127.dcm-3
841 ATTACACCATTAGAAGCAATGCTATTAATGGGCTATGATCAGCAAGATTATGAAAGAATTAAGAATTTCT FBG.dcm-1
841 ATTACACCATTAGAAGCAATGCTATTAATGGGCTATGATCAGCAAGATTATGAAAGAATTAAGAATTTCT FBG.dcm-2
841 ATTACACCATTAGAAGCAATGCTATTAATGGGCTATGATCAGCAAGATTATGAAAGAATTAAGAATTTCT FBG.dcm-3
833 ATTACACCATTAGAAGCAATGCTATTAATGGGATATGATCAACAAGATTATGAAAGAATTAAGAATTTCT SP10291.dcm
840 ATTACACCATTAGAAGCAATGCTATTAATGGGCTATGATCAGCAAGATTATGAAAGAATTAAGAATTTTT 942J.dcm
834 ATTACACCATTAGAAGCAATGCTATTAATGGGCTATGATCAACAAGATTATGAAAGAATTAAGAATTTAC 10936VA.dcm
839 ATTACACCATTAGAAGCAATGCTATTAATGGGATATGATCAACAAGATTATGAAAGAATTAAGAATTTCT 12256U.dcm
832 ATTACACCATTAGAAGCAATGCTATTAATGGGCTATGATCAACAAGATTATGAAAGAATTAAGAATTTC- 14352VA.dcm
839 ATTACACCATTAGAAGCAATGCTATTAATGGGCTATGATCAACAAGATTATGAAAGAATTAAGAATTTC- 18847.dcm
GTGATAGTCAAATTTATAAGTTTGCTGGAAATTCTATTGTTGTTAATGTATTGCAAGAAATAATTAAACA Majority
920 930 940 950 960 970 980
908 GTGATAGTCAAATTTATAAGTTTGCTGGAAATTCTATTGTTGTTAATGTATTACAAGAAATAATTAAACA 19791.dcm
910 GTGATAGTCAAATTTATAAGTTTGCTGGAAATTCTATTGTTGTTAATGTATTACAAGAAATAATTAAACA 21127.dcm-1
908 GTGATAGTCAAATTTATAAGTTTGCTGGAAATTCTATTGTTGTTAATGTATTACAAGAAATAATTAAACA 21127.dcm-2
909 GTGATAGTCAAATTTATAAGTTTGCTGGAAATTCTATTGTTGTTAATGTATTACAAGAAATAATTAAACA 21127.dcm-3
911 GTGATAGTCAAATTTATAAGTTTGCTGGAAATTCTATTGTTGTTAATGTATTGCAAGAAATAATTAAACA FBG.dcm-1
911 GTGATAGTCAAATTTATAAGTTTGCTGGAAATTCTATTGTTGTTAATGTATTGCAAGAAATAATTAAACA FBG.dcm-2
911 GTGATAGTCAAATTTATAAGTTTGCTGGAAATTCTATTGTTGTTAATGTATTGCAAGAAATAATTAAACA FBG.dcm-3
903 GTGATAGTCAAATTTATAAGTTTGCTGGAAATTCTATTGTTGTTAATGTATTGCAAGAAATAATTAAACA SP10291.dcm
910 GTGATAGTCAAATTTATAAGTTTGCTGGAAATTCTATTGTTGTTAATGTATTGCAAGAAATAATTAAACA 942J.dcm
904 GTGATAGTCAAATTTATAAGTTTCTTGGAAATTCTATTGTTGTTAATGTATTGCAAGAAATAATTAAACA 10936VA.dcm
909 GTGATAGTCAAATTTATAAGTTTGCCGGAAATTCTATTGTTGTTAATGTATTACAAGAAATAATTAAACA 12256U.dcm
901 GTGATAGTCAAATTTATAAGTTTGTCG-AAATTCTATTGTTGTTAATGTATTACAAGAAATAATTAAACA 14352VA.dcm
908 GTGATAGTCAAATTTATAAGTTTSTTKGAAATTCTATTGTTGTTAATGTATTGCAAGAAATAATTAAACA 18847.dcm
CATTTTTAAAT-TAAACAAAAAXXXXXXX Majority
990 1000
978 CGTTTTTAAAT-TAAATAAAA 19791.dcm
980 CGTTTTTAAAT-TAAATAAAA 21127.dcm-1
978 CGTTTTTAAAT-TAAATAAAA 21127.dcm-2
979 CGTTTTTAAAT-TAAATAAAA 21127.dcm-3
981 CATTTTTAGACACAAACAATAA FBG.dcm-1
981 CATTTTTAGACACAAACAATAA FBG.dcm-2
981 CATTTTTAGACACAAACAATAA FBG.dcm-3
973 CATTTTTAAAT-TAACCAAGGA SP10291.dcm
980 CATTTTTAAAT-TAACCAAGGAGGAATAA 942J.dcm
974 CATTTTTAGACACAAACAATAA 10936VA.dcm
979 CATTTTTAAAT-TAACCAAGGAGGAATAA 12256U.dcm
970 CGTTTTTAAAT-TAAATAAAA 14352VA.dcm
978 CGTTTTTAAAT-TAACCAAGGAGGAATAA 18847.dcm

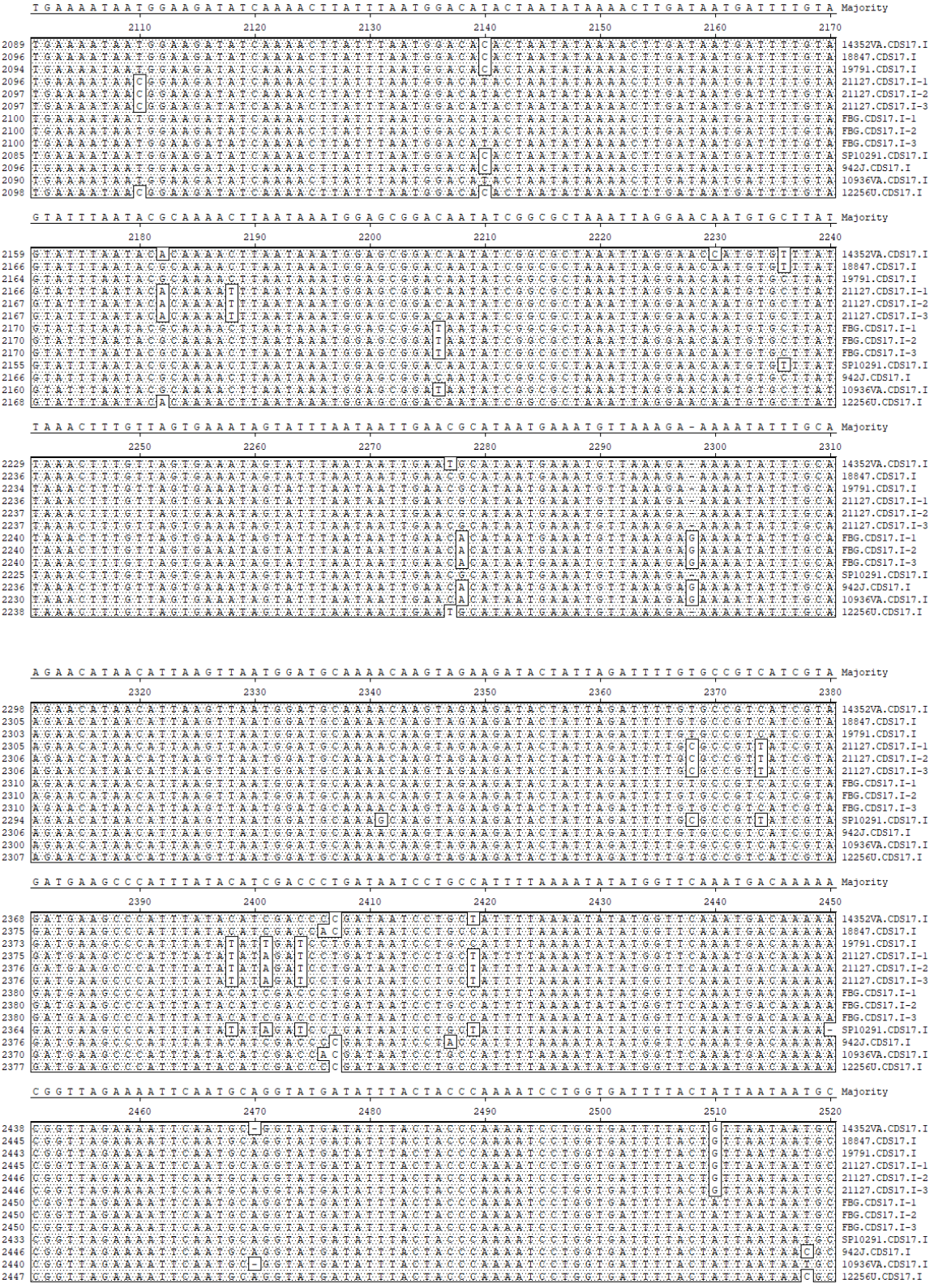
Tabelle 14: Sequenzalignment der CDS17.I-Gene in ICEHo-I-positiven *M. hominis*-Isolaten.


Majority
14352VA.CDS17.I
18847.CDS17.I
19791.CDS17.I
21127.CDS17.I-1
21127.CDS17.I-2
21127.CDS17.I-3
FBG.CDS17.I-1
FBG.CDS17.I-2
FBG.CDS17.I-3
SP10291.CDS17.I
942J.CDS17.I
10936VA.CDS17.I
12256U.CDS17.I









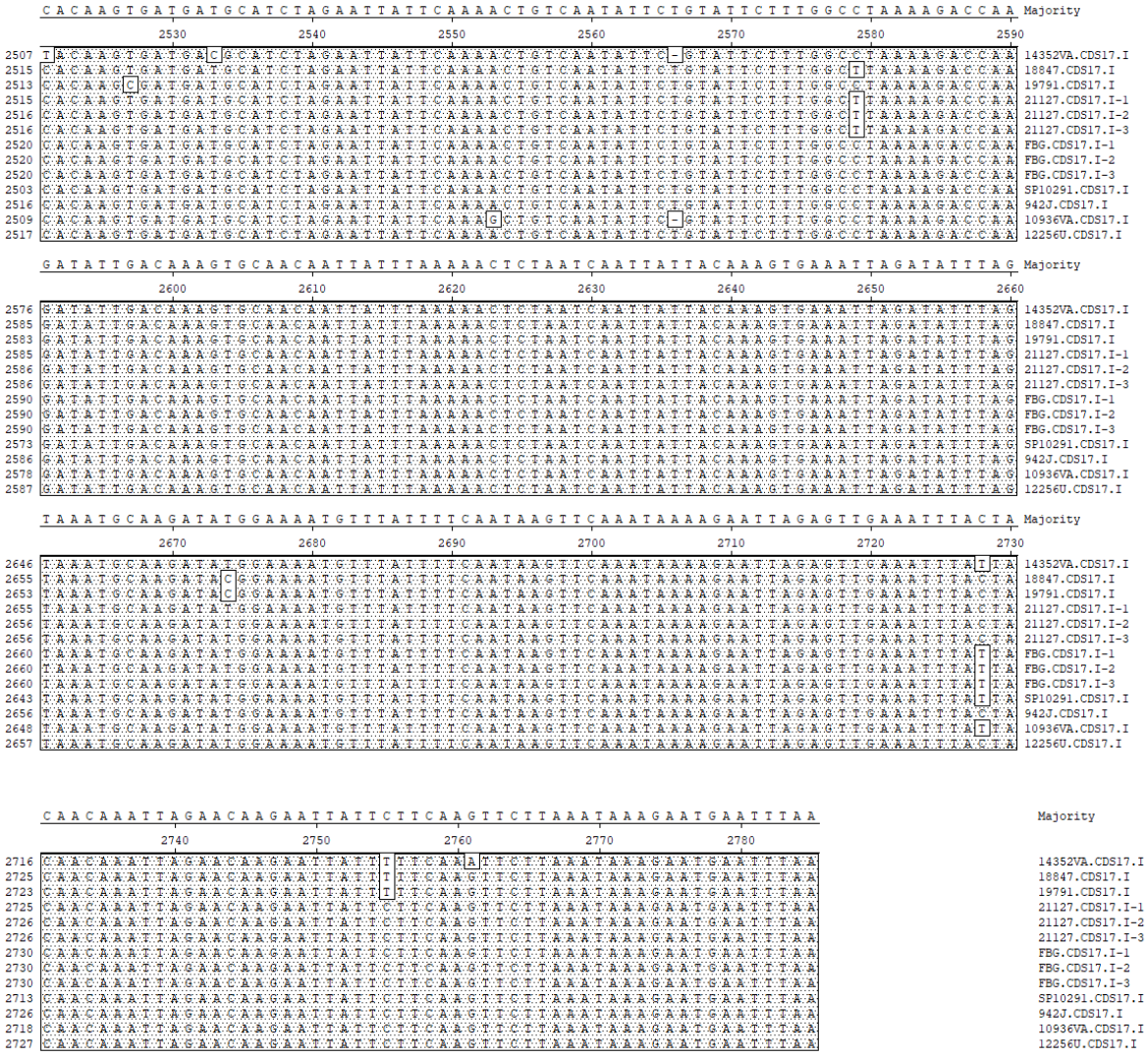
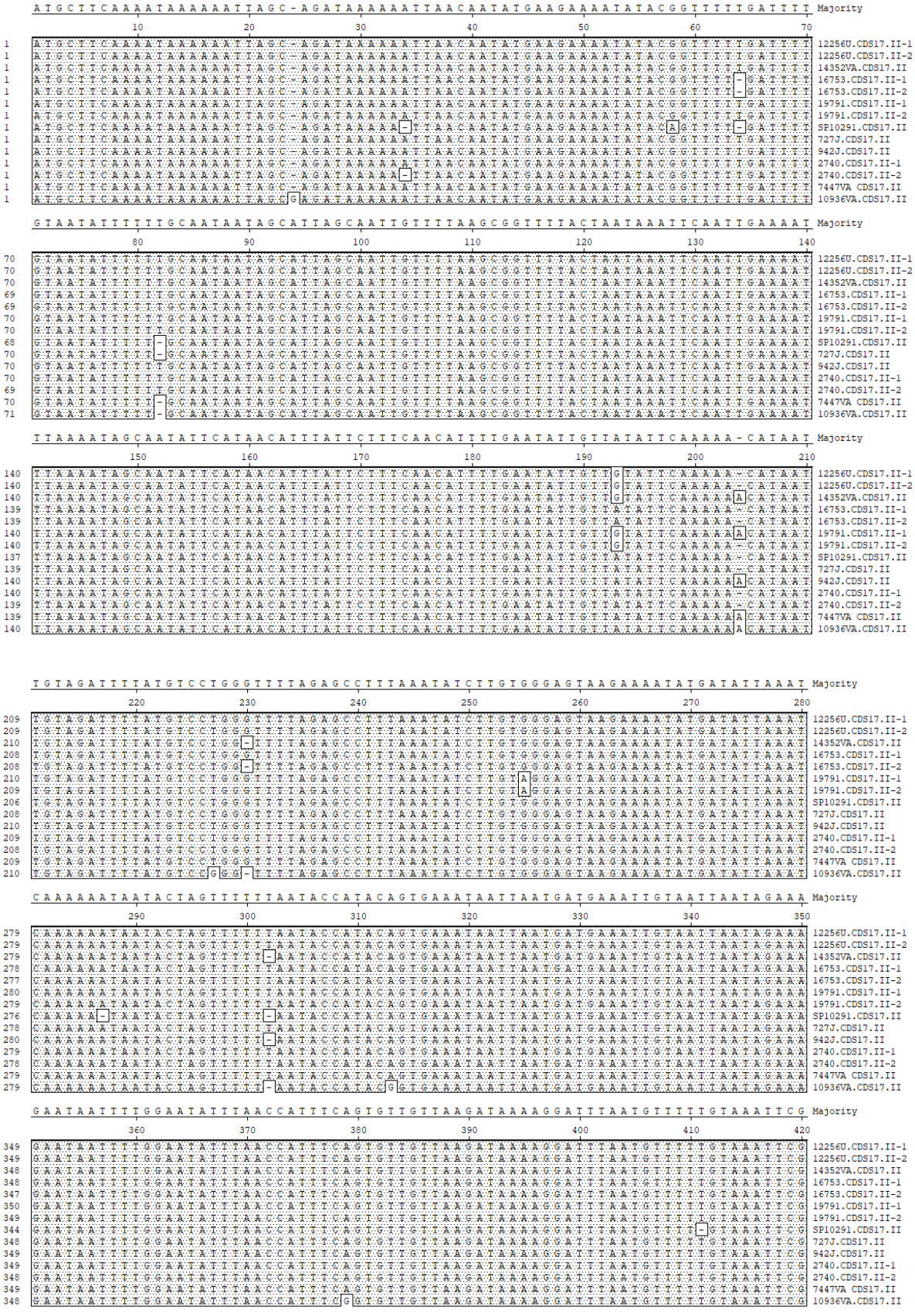
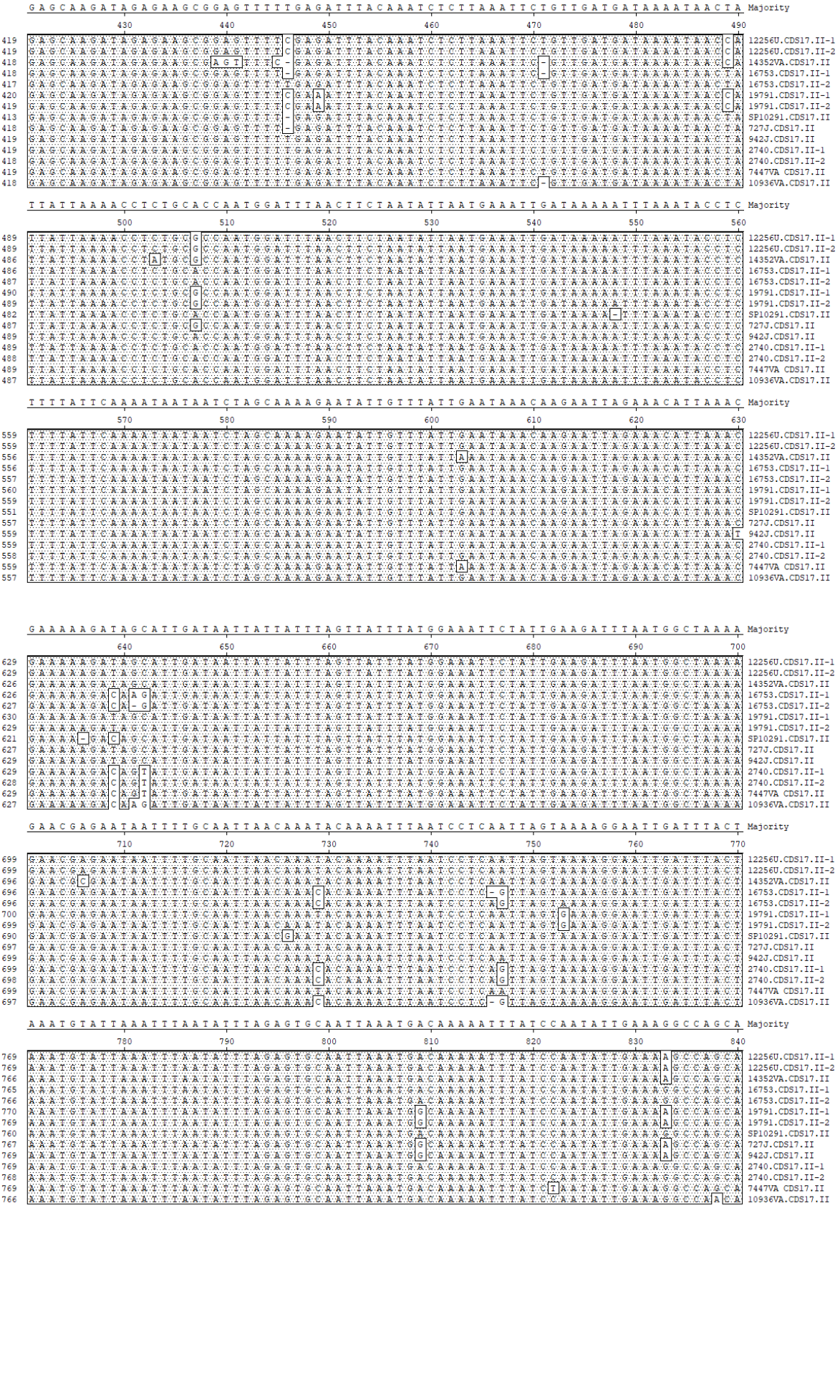
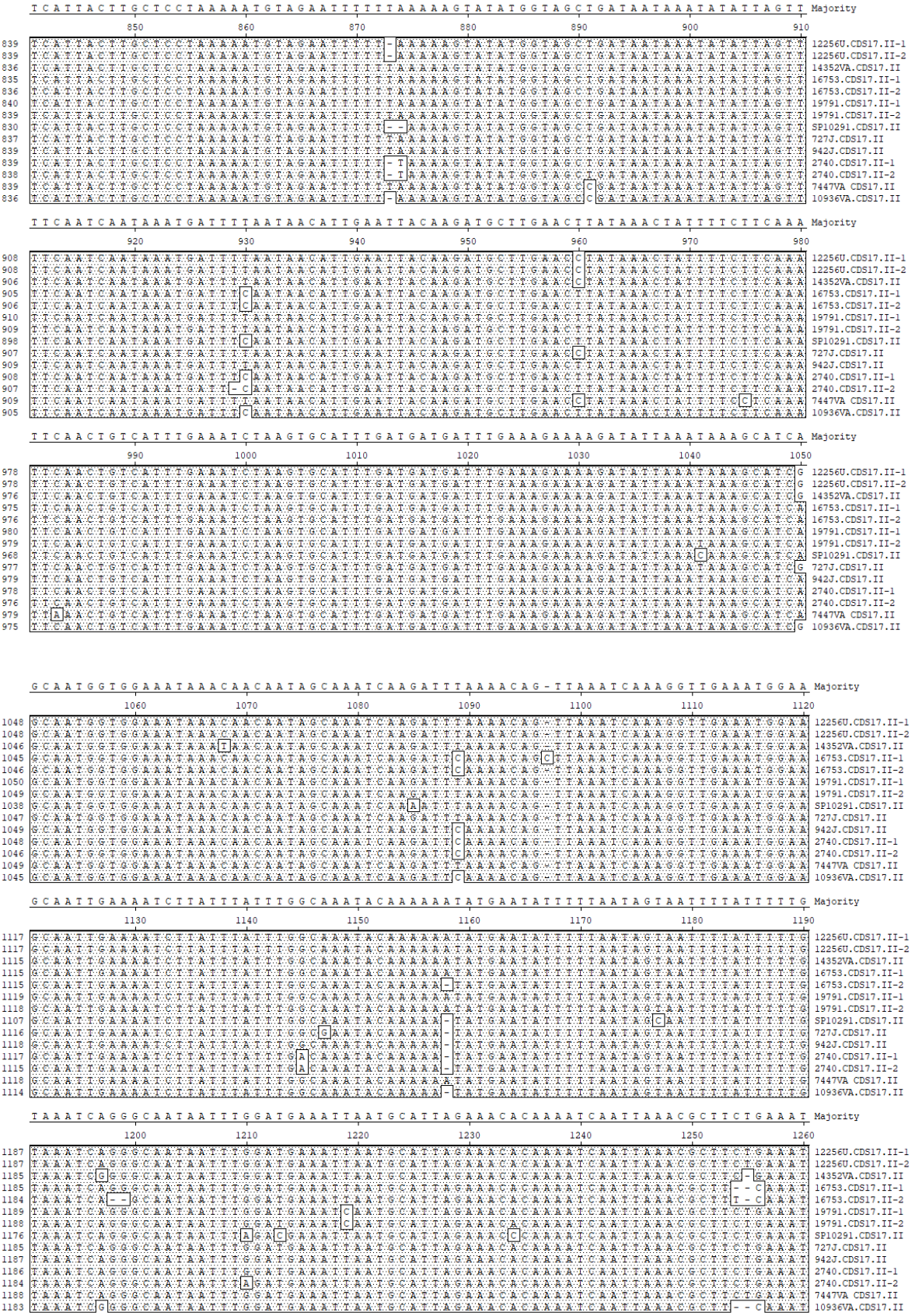

Majority
14352VA.CDS17.I
18847.CDS17.I
19791.CDS17.I
21127.CDS17.I-1
21127.CDS17.I-2
21127.CDS17.I-3
FBG.CDS17.I-1
FBG.CDS17.I-2
FBG.CDS17.I-3
SP10291.CDS17.I
942J.CDS17.I
10936VA.CDS17.I
12256U.CDS17.I

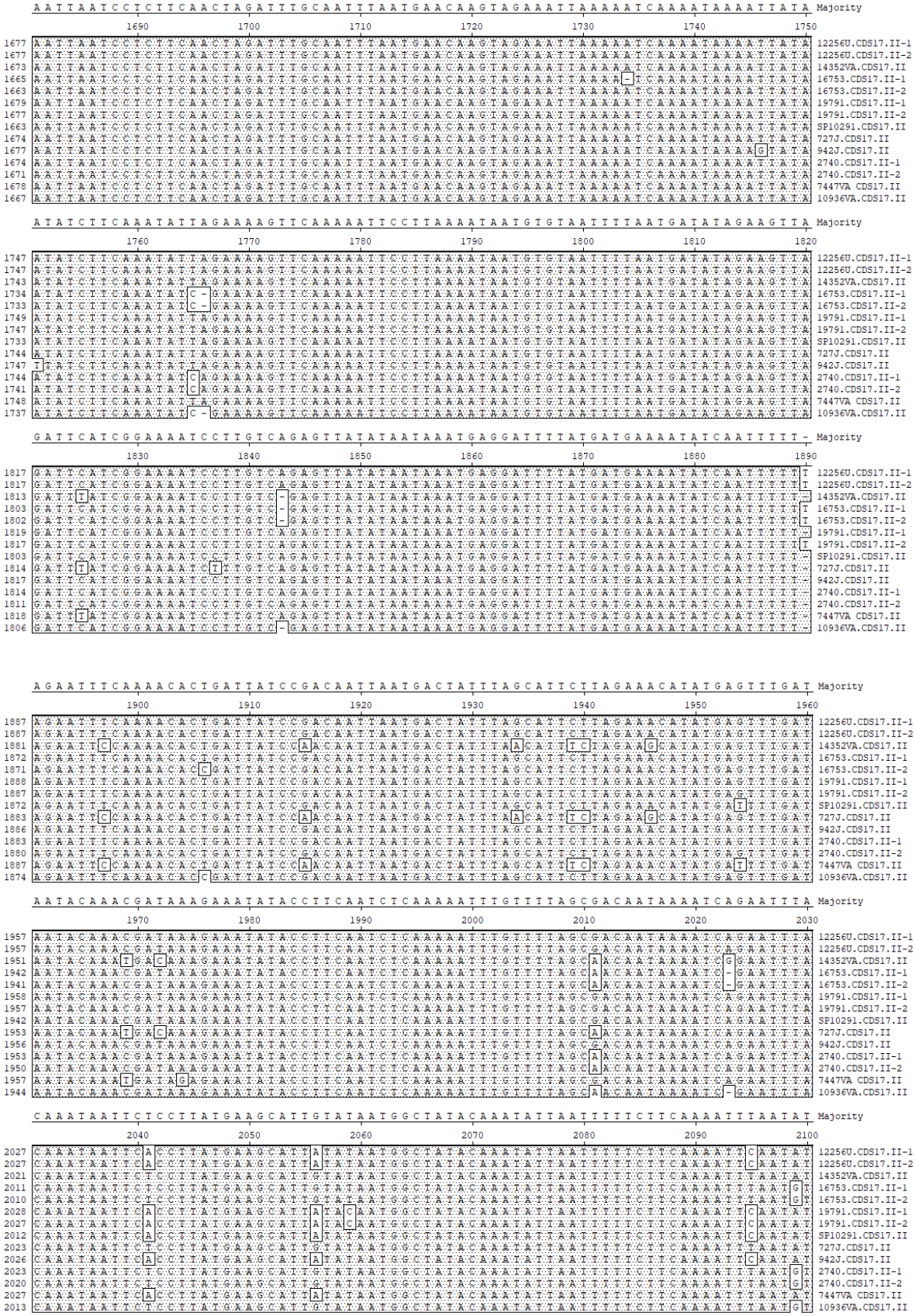
Tabelle 15: Sequenzalignment der CDS17.II-Gene in ICEHo-II-positiven *M. hominis*-Isolaten.

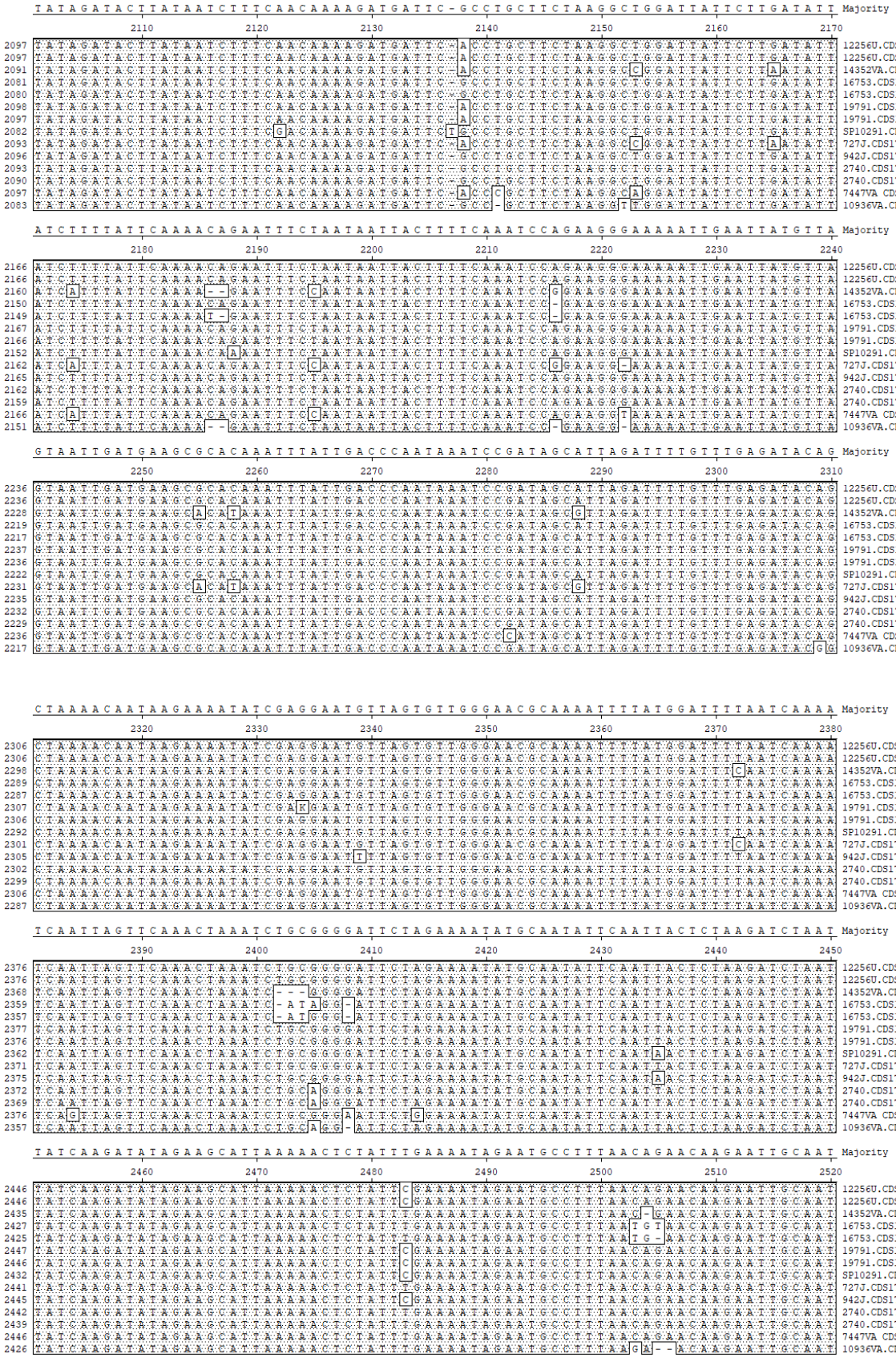



Majority
12256U.CDS17.II-1
12256U.CDS17.II-2
14352VA.CDS17.II
16753.CDS17.II-1
16753.CDS17.II-2
19791.CDS17.II-1
19791.CDS17.II-2
SP10291.CDS17.II
727J.CDS17.II
942J.CDS17.II
2740.CDS17.II-1
2740.CDS17.II-2
7447VA CDS17.II
10936VA.CDS17.II


TCATTACTTGCTCCTAAAAATGTAGAATTTTTTAAAAAGTATATGGTAGCTGATAATAAATATATTAGTT Majority
850 860 870 880 890 900 910
839 TCATTACTTGCTCCTAAAAATGTAGAATTTTT-AAAAAGTATATGGTAGCTGATAATAAATATATTAGTT 12256U.CDS17.II-1
839 TCATTACTTGCTCCTAAAAATGTAGAATTTTT-AAAAAGTATATGGTAGCTGATAATAAATATATTAGTT 12256U.CDS17.II-2
836 TCATTACTTGCTCCTAAAAATGTAGAATTTTTTAAAAAGTATATGGTAGCTGATAATAAATATATTAGTT 14352VA.CDS17.II
835 TCATTACTTGCTCCTAAAAATGTAGAATTTTTTAAAAAGTATATGGTAGCTGATAATAAATATATTAGTT 16753.CDS17.II-1
836 TCATTACTTGCTCCTAAAAATGTAGAATTTTTTAAAAAGTATATGGTAGCTGATAATAAATATATTAGTT 16753.CDS17.II-2
840 TCATTACTTGCTCCTAAAAATGTAGAATTTTTTAAAAAGTATATGGTAGCTGATAATAAATATATTAGTT 19791.CDS17.II-1
839 TCATTACTTGCTCCTAAAAATGTAGAATTTTTTAAAAAGTATATGGTAGCTGATAATAAATATATTAGTT 19791.CDS17.II-2
830 TCATTACTTGCTCCTAAAAATGTAGAATTTTT--AAAAAGTATATGGTAGCTGATAATAAATATATTAGTT SP10291.CDS17.II
837 TCATTACTTGCTCCTAAAAATGTAGAATTTTTTAAAAAGTATATGGTAGCTGATAATAAATATATTAGTT 727J.CDS17.II
839 TCATTACTTGCTCCTAAAAATGTAGAATTTTTTAAAAAGTATATGGTAGCTGATAATAAATATATTAGTT 942J.CDS17.II
839 TCATTACTTGCTCCTAAAAATGTAGAATTTTT-TAAAAAGTATATGGTAGCTGATAATAAATATATTAGTT 2740.CDS17.II-1
838 TCATTACTTGCTCCTAAAAATGTAGAATTTTT-TAAAAAGTATATGGTAGCTGATAATAAATATATTAGTT 2740.CDS17.II-2
839 TCATTACTTGCTCCTAAAAATGTAGAATTTTTTAAAAAGTATATGGTAGCCGATAATAAATATATTAGTT 7447VA CDS17.II
836 TCATTACTTGCTCCTAAAAATGTAGAATTTTT-AAAAAGTATATGGTAGCCGATAATAAATATATTAGTT 10936VA.CDS17.II
TTCAATCAATAAATGATTTTAATAACATTGAATTACAAGATGCTTGAACTTATAAACTATTTTCTTCAAA Majority
920 930 940 950 960 970 980
908 TTCAATCAATAAATGATTTTAATAACATTGAATTACAAGATGCTTGAACCTATAAACTATTTTCTTCAAA 12256U.CDS17.II-1
908 TTCAATCAATAAATGATTTTAATAACATTGAATTACAAGATGCTTGAACCTATAAACTATTTTCTTCAAA 12256U.CDS17.II-2
906 TTCAATCAATAAATGATTTTAATAACATTGAATTACAAGATGCTTGAACCTATAAACTATTTTCTTCAAA 14352VA.CDS17.II
905 TTCAATCAATAAATGATTTCAATAACATTGAATTACAAGATGCTTGAACTTATAAACTATTTTCTTCAAA 16753.CDS17.II-1
906 TTCAATCAATAAATGATTTCAATAACATTGAATTACAAGATGCTTGAACTTATAAACTATTTTCTTCAAA 16753.CDS17.II-2
910 TTCAATCAATAAATGATTTTAATAACATTGAATTACAAGATGCTTGAACTTATAAACTATTTTCTTCAAA 19791.CDS17.II-1
909 TTCAATCAATAAATGATTTTAATAACATTGAATTACAAGATGCTTGAACTTATAAACTATTTTCTTCAAA 19791.CDS17.II-2
898 TTCAATCAATAAATGATTTCAATAACATTGAATTACAAGATGCTTGAACTTATAAACTATTTTCTTCAAA SP10291.CDS17.II
907 TTCAATCAATAAATGATTTTAATAACATTGAATTACAAGATGCTTGAACCTATAAACTATTTTCTTCAAA 727J.CDS17.II
909 TTCAATCAATAAATGATTTTAATAACATTGAATTACAAGATGCTTGAACTTATAAACTATTTTCTTCAAA 942J.CDS17.II
908 TTCAATCAATAAATGATTTCAATAACATTGAATTACAAGATGCTTGAACTTATAAACTATTTTCTTCAAA 2740.CDS17.II-1
907 TTCAATCAATAAATGATT-CAATAACATTGAATTACAAGATGCTTGAACTTATAAACTATTTTCTTCAAA 2740.CDS17.II-2
909 TTCAATCAATAAATGATTTAATAACATTGAATTACAAGATGCTTGAACCTATAAACTATTTTCCTCAAA 7447VA CDS17.II
905 TTCAATCAATAAATGATTTCAATAACATTGAATTACAAGATGCTTGAACTTATAAACTATTTTCTTCAAA 10936VA.CDS17.II
TTCAACTGTCATTTGAAATCTAAGTGCATTTGATGATGATTTGAAAGAAAAGATATTAAATAAAGCATCA Majority
990 1000 1010 1020 1030 1040 1050
978 TTCAACTGTCATTTGAAATCTAAGTGCATTTGATGATGATTTGAAAGAAAAGATATTAAATAAAGCATCG 12256U.CDS17.II-1
978 TTCAACTGTCATTTGAAATCTAAGTGCATTTGATGATGATTTGAAAGAAAAGATATTAAATAAAGCATCG 12256U.CDS17.II-2
976 TTCAACTGTCATTTGAAATCTAAGTGCATTTGATGATGATTTGAAAGAAAAGATATTAAATAAAGCATCG 14352VA.CDS17.II
975 TTCAACTGTCATTTGAAATCTAAGTGCATTTGATGATGATTTGAAAGAAAAGATATTAAATAAAGCATCA 16753.CDS17.II-1
976 TTCAACTGTCATTTGAAATCTAAGTGCATTTGATGATGATTTGAAAGAAAAGATATTAAATAAAGCATCA 16753.CDS17.II-2
980 TTCAACTGTCATTTGAAATCTAAGTGCATTTGATGATGATTTGAAAGAAAAGATATTAAATAAAGCATCA 19791.CDS17.II-1
979 TTCAACTGTCATTTGAAATCTAAGTGCATTTGATGATGATTTGAAAGAAAAGATATTAAATAAAGCATCA 19791.CDS17.II-2
968 TTCAACTGTCATTTGAAATCTAAGTGCATTTGATGATGATTTGAAAGAAAAGATATTAAACAAAGCATCA SP10291.CDS17.II
977 TTCAACTGTCATTTGAAATCTAAGTGCATTTGATGATGATTTGAAAGAAAAGATATTAAATAAAGCATCG 727J.CDS17.II
979 TTCAACTGTCATTTGAAATCTAAGTGCATTTGATGATGATTTGAAAGAAAAGATATTAAATAAAGCATCA 942J.CDS17.II
978 TTCAACTGTCATTTGAAATCTAAGTGCATTTGATGATGATTTGAAAGAAAAGATATTAAATAAAGCATCA 2740.CDS17.II-1
976 TTCAACTGTCATTTGAAATCTAAGTGCATTTGATGATGATTTGAAAGAAAAGATATTAAATAAAGCATCA 2740.CDS17.II-2
979 TTAAACTGTCATTTGAAATCTAAGTGCATTTGATGATGATTTGAAAGAAAAGATATTAAATAAAGCATCA 7447VA CDS17.II
975 TTCAACTGTCATTTGAAATCTAAGTGCATTTGATGATGATTTGAAAGAAAAGATATTAAATAAAGCATCG 10936VA.CDS17.II
GCAATGGTGGAAATAAACAACAATAGCAAATCAAGATTTAAAACAG-TTAAATCAAAGGTTGAAATGGAA Majority
1060 1070 1080 1090 1100 1110 1120
1048 GCAATGGTGGAAATAAACAACAATAGCAAATCAAGATTTAAAACAG-TTAAATCAAAGGTTGAAATGGAA 12256U.CDS17.II-1
1048 GCAATGGTGGAAATAAACAACAATAGCAAATCAAGATTTAAAACAG-TTAAATCAAAGGTTGAAATGGAA 12256U.CDS17.II-2
1046 GCAATGGTGGAAATAAATAACAATAGCAAATCAAGATTTAAAACAG-TTAAATCAAAGGTTGAAATGGAA 14352VA.CDS17.II
1045 GCAATGGTGGAAATAAACAACAATAGCAAATCAAGATTCAAAACAGCTTAAATCAAAGGTTGAAATGGAA 16753.CDS17.II-1
1046 GCAATGGTGGAAATAAACAACAATAGCAAATCAAGATTCAAAACAG-TTAAATCAAAGGTTGAAATGGAA 16753.CDS17.II-2
1050 GCAATGGTGGAAATAAACAACAATAGCAAATCAAGATTTAAAACAG-TTAAATCAAAGGTTGAAATGGAA 19791.CDS17.II-1
1049 GCAATGGTGGAAATAAACAACAATAGCAAATCAAGATTTAAAACAG-TTAAATCAAAGGTTGAAATGGAA 19791.CDS17.II-2
1038 GCAATGGTGGAAATAAACAACAATAGCAAATCAAATTTAAAACAG-TTAAATCAAAGGTTGAAATGGAA SP10291.CDS17.II
1047 GCAATGGTGGAAATAAACAACAATAGCAAATCAAGATTTAAAACAG-TTAAATCAAAGGTTGAAATGGAA 727J.CDS17.II
1049 GCAATGGTGGAAATAAACAACAATAGCAAATCAAGATTCAAAACAG-TTAAATCAAAGGTTGAAATGGAA 942J.CDS17.II
1048 GCAATGGTGGAAATAAACAACAATAGCAAATCAAGATTCAAAACAG-TTAAATCAAAGGTTGAAATGGAA 2740.CDS17.II-1
1046 GCAATGGTGGAAATAAACAACAATAGCAAATCAAGATTCAAAACAG-TTAAATCAAAGGTTGAAATGGAA 2740.CDS17.II-2
1049 GCAATGGTGGAAATAAACAACAATAGCAAATCAAGATTTAAAACAG-TTAAATCAAAGGTTGAAATGGAA 7447VA CDS17.II
1045 GCAATGGTGGAAATAAACAACAATAGCAAATCAAGATTCAAAACAG-TTAAATCAAAGGTTGAAATGGAA 10936VA.CDS17.II
GCAATTGAAAATCTTATTTATTTGGCAAATACAAAAAATATGAATATTTTTAATAGTAATTTTATTTTTG Majority
1130 1140 1150 1160 1170 1180 1190
1117 GCAATTGAAAATCTTATTTATTTGGCAAATACAAAAAATATGAATATTTTTAATAGTAATTTTATTTTTG 12256U.CDS17.II-1
1117 GCAATTGAAAATCTTATTTATTTGGCAAATACAAAAAATATGAATATTTTTAATAGTAATTTTATTTTTG 12256U.CDS17.II-2
1115 GCAATTGAAAATCTTATTTATTTGGCAAATACAAAAAATATGAATATTTTTAATAGTAATTTTATTTTTG 14352VA.CDS17.II
1115 GCAATTGAAAATCTTATTTATTTGGCAAATACAAAAAATATGAATATTTTTAATAGTAATTTTATTTTTG 16753.CDS17.II-1
1115 GCAATTGAAAATCTTATTTATTTGGCAAATACAAAAA-TATGAATATTTTTAATAGTAATTTTATTTTTG 16753.CDS17.II-2
1119 GCAATTGAAAATCTTATTTATTTGGCAAATACAAAAAATATGAATATTTTTAATAGTAATTTTATTTTTG 19791.CDS17.II-1
1118 GCAATTGAAAATCTTATTTATTTGGCAAATACAAAAAATATGAATATTTTTAATAGTAATTTTATTTTTG 19791.CDS17.II-2
1107 GCAATTGAAAATCTTATTTATTTGGCAAATACAAAAA-TATGAATATTTTTAATAGCAATTTTATTTTTG SP10291.CDS17.II
1116 GCAATTGAAAATCTTATTTATTTGGCGAATACAAAAA-TATGAATATTTTTAATAGTAATTTTATTTTTG 727J.CDS17.II
1118 GCAATTGAAAATCTTATTTATTTGGCAAATACAAAAA-TATGAATATTTTTAATAGTAATTTTATTTTTG 942J.CDS17.II
1117 GCAATTGAAAATCTTATTTATTTGACAAATACAAAAA-TATGAATATTTTTAATAGTAATTTTATTTTTG 2740.CDS17.II-1
1115 GCAATTGAAAATCTTATTTATTTGACAAATACAAAAA-TATGAATATTTTTAATAGTAATTTTATTTTTG 2740.CDS17.II-2
1118 GCAATTGAAAATCTTATTTATTTGGCAAATACAAAAAATATGAATATTTTTAATAGTAATTTTATTTTTG 7447VA CDS17.II
1114 GCAATTGAAAATCTTATTTATTTGGCAAATACAAAAA-TATGAATATTTTTAATAGTAATTTTATTTTTG 10936VA.CDS17.II
TAAATCAGGGCAATAATTTGGATGAAATTAATGCATTAGAAACACAAAATCAATTAAACGCTTCTGAAAT Majority
1200 1210 1220 1230 1240 1250 1260
1187 TAAATCAGGGCAATAATTTGGATGAAATTAATGCATTAGAAACACAAAATCAATTAAACGCTTCTGAAAT 12256U.CDS17.II-1
1187 TAAATCAGGGCAATAATTTGGATGAAATTAATGCATTAGAAACACAAAATCAATTAAACGCTTCTGAAAT 12256U.CDS17.II-2
1185 TAAATCGGGGCAATAATTTGGATGAAATTAATGCATTAGAAACACAAAATCAATTAAACGCTTG-GAAAT 14352VA.CDS17.II
1185 TAAATCAGGGCAATAATTTGGATGAAATTAATGCATTAGAAACACAAAATCAATTAAACGCTT--CAAAT 16753.CDS17.II-1
1184 TAAATCA--GCAATAATTTGGATGAAATTAATGCATTAGAAACACAAAATCAATTAAACGCTTT-CAAAT 16753.CDS17.II-2
1189 TAAATCAGGGCAATAATTTGGATGAAATCAATGCATTAGAAACACAAAATCAATTAAACGCTTCTGAAAT 19791.CDS17.II-1
1188 TAAATCAGGGCAATAATTTGGATGAAATCAATGCATTAGAAACACAAAATCAATTAAACGCTTCTGAAAT 19791.CDS17.II-2
1176 TAAATCAGGGCAATAATTTAGACGAAATTAATGCATTAGAAACCCAAAATCAATTAAACGCTTCTGAAAT SP10291.CDS17.II
1185 TAAATCAGGGCAATAATTTGGATGAAATTAATGCATTAGAAACACAAAATCAATTAAACGCTTCTGAAAT 727J.CDS17.II
1187 TAAATCAGGGCAATAATTTGGATGAAATTAATGCATTAGAAACACAAAATCAATTAAACGCTTCTGAAAT 942J.CDS17.II
1186 TAAATCAGGGCAATAATTTGGATGAAATTAATGCATTAGAAACACAAAATCAATTAAACGCTTCTGAAAT 2740.CDS17.II-1
1184 TAAATCAGGGCAATAATTTAGATGAAATTAATGCATTAGAAACACAAAATCAATTAAACGCTTCTGAAAT 2740.CDS17.II-2
1188 TAAATCAGGGCAATAATTTGGATGAAATTAATGCATTAGAAACACAAAATCAATTAAACGCTTCTGAAAT 7447VA CDS17.II
1183 TAAATCGGGGCAATAATTTGGATGAAATTAATGCATTAGAAACACAAAATCAATTAAACGCTTT--CAAAT 10936VA.CDS17.II

ATCAGCGAACATAAACCCCTTATTATTTAAACAAAAACAAGCATATGCAAGTGCTTGTTTAATAAATGGT Majority
1270 1280 1290 1300 1310 1320 1330
1257 ATCAGCGAACATAAACCCCTTATTATTTAAACAAAAACAAGCATATGCAAGTGCTTGTTTAATAAATGGT 12256U.CDS17.II-1
1257 ATCAGCGAACATAAACCCCTTATTATTTAAACAAAAACAAGCATATGCAAGTGCTTGTTTAATAAATGGT 12256U.CDS17.II-2
1254 ATCAGCGAACATAAACCCTTATTATTTAAACAAAAACAAGCATATGCAAGTGCTTGTTTAATAAATGGT 14352VA.CDS17.II
1253 ATCAGCGAACATAAACCCCTTATTATTTAAACAAAA-CAAGCATATGCAAGTGCTTGTTTAATAAATGGT 16753.CDS17.II-1
1251 ATCAGCGAACATAAACCCCTTATTATTTAAACAAAA-CAAGCATATGCAAGTGCTTGTTTAATAAATGGT 16753.CDS17.II-2
1259 ATCAGCGAACATAAACCCCTTATTATTTAAACAAAAACAAGCATATGCAAGTGCTTGTTTAATAAATGGC 19791.CDS17.II-1
1258 ATCAGCGAACATAAACCCCTTATTATTTAAACAAAAACAAGCATATGCAAGTGCTTGTTTAATAAATGGC 19791.CDS17.II-2
1246 ATCAGCAAACATAAACCCTTATTATTTAAACAAAA-CAAGCATATGCAAGCGCTTGTTTAATAAATGGT SP10291.CDS17.II
1255 ATCAGCGAACATAAACCCCTTATTATTTAAACAAAAACAAGCATATGCAAGTGCTTGTTTAATAAATGGT 727J.CDS17.II
1257 ATCAGCGAACATAAACCCCTTATTATTTAAACAAAAACAAGCATATGCAAGTGCTTGTTTAATAAATGGT 942J.CDS17.II
1256 ATCAGCGAACATAAACCCTT-ATTATTTAAACAAAAACAAGCATATGCAAGTGCTTGTTTAATAAATGGT 2740.CDS17.II-1
1254 ATCAGCGAACATAAACCCTTATTATTTAAACAAAAACAAGCATATGCAAGTGCTTGTTTAATAAATGGT 2740.CDS17.II-2
1258 ATCAGCTAACATAAACCCCTTATTATTTAAACAAAAACAAGCATATGCAAGTGCTTGTTTAATAAATGGT 7447VA CDS17.II
1251 ATC-GCGAACATAAACCCCTTATTATTTAAACAAAAACAAGCATATGCAAGTGCTTGTTTAATAAATGGT 10936VA.CDS17.II
GATAATATTGGGGATGATTTAGAAATGGTTTCAGAAAATATTTCAAGAGGTTGGGGATTTGTCAATTCTG Majority
1340 1350 1360 1370 1380 1390 1400
1327 GATAATATTGGGGATGATTTAGAAATGGTTTCAGAAAATATTTCAAGAGGTTGGGGATTTGTTAATTCTG 12256U.CDS17.II-1
1327 GATAATATTGGGGATGATTTAGAAATGGTTTCAGAAAATATTTCAAGAGGTTGGGGATTTGTTAATTCTG 12256U.CDS17.II-2
1324 GATAATATTGGGGATGATTTAGAAATGGTTTGAGAAAATATTTCAAGAGGTTGGGGATTTGTCAATTCTG 14352VA.CDS17.II
1322 GATAATATTGGGGATGATTTAGAAATGGTTTTA--AAATATTTCAAGAGGTTGGGGATTTGTCAATTC-G 16753.CDS17.II-1
1320 GATAATATTGGGGATGATTTAGAAATGGTTTCAGAAAATATTTCAAGAGGTTGGGGATTTGTCAATTC-G 16753.CDS17.II-2
1329 GATAATATTGGGGATGATTTAGAAATGGTTTCAGAAAATATTTCAAGAGGTTGGGGATTTGTTATTCTG 19791.CDS17.II-1
1328 GATAATATTGGGGATGATTTAGAAATGGTTTCAGAAAATATTTCAAGAGGTTGGGGATTTGTTAATTCTG 19791.CDS17.II-2
1315 GATAATATTGGGGATGATTTAGAAATGGTTTCAGAAAATATTTCAAGAGGTTGAGGATTTGTCAATTCTG SP10291.CDS17.II
1325 GATAATATTGGGGATGATTTAGAAATGGTTTCAGAAAATATTTCAAGAGGTTGGGGATTTGTTAATTCTG 727J.CDS17.II
1327 GATAATATTGGAGATGATTTAGAAATGGTTTCAGAAAATATTTCAAGAGGTTGAGGATTTGTCAATTCTG 942J.CDS17.II
1325 GATAATATTGGGGATGATTTAGAAATGGTTTCAGAAAATATTTCAAGAGGTTGGGGATTTGTCAATTCTG 2740.CDS17.II-1
1324 GATAATATTGGGGATGATTTAGAAATGGTTTCAGAAAATATTTCAAGAGGTTGAGGATTTGTCAATTCTG 2740.CDS17.II-2
1328 GATAATATTGGGGATGATTTAGAAATGGTTTCAGAAAATATTTCAAGAGGTTGGGGATTTGTCAATTCTG 7447VA CDS17.II
1320 GATAATATTGGGGATGATTTAGAAATGGTTTGA--AAATATTTCAAGAGGTTGGGGATTTGTCAATTC-G 10936VA.CDS17.II
AATTAAACGATAAAACACCATTATTATTTGGCTTTGATATGACAACTGATTCACCTTTATTTTTGGATAT Majority
1410 1420 1430 1440 1450 1460 1470
1397 AATTAAACGATAAAACACCATTATTATTTGGCTTTGATATGACAACTGATTCACCTTTATTTTTGGATAT 12256U.CDS17.II-1
1397 AATTAAACGATAAAACACCATTATTATTTGGCTTTGATATGACAACTGATTCACCTTTATTTTTGGATAT 12256U.CDS17.II-2
1394 AATTAAATGATAAAACACCATTATTATTTGGCTTTGATATGACAACTGATTCACCTTTATTTTTGGATAT 14352VA.CDS17.II
1389 AATTAAACGATAAAACCCCATTATTATTTGGCTTTGATATGACAACCGATTCGCCTTTATTTTTG-ATAT 16753.CDS17.II-1
1389 AATTAAACGATAAAACCCCATTATTATTTGGCTTTGATATGACAACCGATTCGCCTTTATTTTTGGATAT 16753.CDS17.II-2
1399 AATTAAACGATAAAACACCATTATTATTTGGCTTTGATATGACAACTGATTCACCTTTATTTTTGGATAT 19791.CDS17.II-1
1398 AATTAAACGATAAAACACCATTATTATTTGGCTTTGATATGACAACTGATTCACCTTTATTTTTGGATAT 19791.CDS17.II-2
1385 AATTAAACGATAAAACCCCATTACTATTTGGTTTTGATATGACAACTGATTCACCTTTATTTTTGGATAT SP10291.CDS17.II
1395 AATTAAACGATAAAACACCATTATTATTTGGCTTTGATATGACAACTGATTCACCTTTATTTTTGGATAT 727J.CDS17.II
1397 AATTAAACGATAAAACACCATTATTATTTGGCTTTGATATGACAACTGATTCACCTTTATTTTTGGATAT 942J.CDS17.II
1395 AATTAAACGATAAAACCCCCATTATTATTTGGCTTTGATATGACAACTGATTCGCCTTTATTTTTGGATAT 2740.CDS17.II-1
1394 AATTAAACGATAAAACCCCATTATTATTTGGCTTTGATATGACAACTGATTCGCCTTTATTTTTGGATAT 2740.CDS17.II-2
1398 AATTAAACGATAAAACACCATTATTATTTGGCTTTGATATGACAACTGATTCACCTTTATTTTTGGATAT 7447VA CDS17.II
1387 AATTAAACGATAAAACCCCATTATTATTTGGCTTTGATATGACAACTGATTCGCCTTTATTTTTGGATAT 10936VA.CDS17.II
AAAAACAAAAAATTCGCAAAGAGTTTATTCAAATATGCTAATTACTGGAACACCAGGTTCAGGCAAATCA Majority
1480 1490 1500 1510 1520 1530 1540
1467 AAAAACAAAAAATTCGCAAAGAGTTTATTCAAATATGCTAATTACTGGAACACCAGGTTCAGGCAAATCA 12256U.CDS17.II-1
1467 AAAAACAAAAAATTCGCAAAGAGTTTATTCAAATATGCTAATTACTGGAACACCAGGTTCAGGCAAATCA 12256U.CDS17.II-2
1464 AAAAACAAAAAATTCGCAAAGAGTTTATTCAAATATGCTAATTACTGGAACACCAG-TTCAGGCAAATCA 14352VA.CDS17.II
1458 AAAAACAAAAA-TTCACAAAGAGTTTATTCAAATATGCTAATTAATGGAACACCAGTTCAGG-CAAATCA 16753.CDS17.II-1
1459 AAAAACAAAAAATTCACAAAGAGTTTATTCAAATATGCTAAT---TGGAACACCGTGTTCGG-CAAATCA 16753.CDS17.II-2
1469 AAAAACAAAAAATTCGCAAAGAGTTTATTCAAATATGCTAATTACTGGAACACCAGGTTCAGGCAAATCA 19791.CDS17.II-1
1468 AAAAACAAAAAATTCGCAAAGAGTTTATTCAAATATGCTAATTACTGGAACACCAGGTTCAGGCAAATCA 19791.CDS17.II-2
1455 AAAAACAAAAA-TTCGCAAAGAGTTTATTCGAATATGCTAATTACTGGAACACCAGGTTCAGGCAAATCG SP10291.CDS17.II
1465 AAAAACAAAAAATTCGCAAAGAGTTTATTCAAATATGCTAATTACTGGAACACCAGGTTCAGGCAAATCA 727J.CDS17.II
1467 AAAAACAAAAAATTCGCAAAGAGTTTATTCAAATATGCTAATTACTGGAACACCAGGTTCAGGCAAATCA 942J.CDS17.II
1465 AAAAACAAAAA-TTCAACAAAGAGTTTATTCAAATATGCTAATTACTGGAACACCAGGTTCAGGCAAATCA 2740.CDS17.II-1
1464 AAAAACAAAAA-TTCACAAAGAGTTTATTCAAATATGCTAATTACTGGAACACCAGGTTCAGGCAAATCA 2740.CDS17.II-2
1468 AAAAACAAAAAATTCGCAAAGAGTTTATTCAAATATGCTGATTACTGGGACACCAGGTTCAGGCAAATCA 7447VA CDS17.II
1457 AAAAACAAAAAATTCACAAAGAGTTTATTCAAATATGCTAATTCTTGGAACACCGAGTTCGGGCAAATCA 10936VA.CDS17.II
ACACTTATGAAAAAAATGGTATTGCATTATTTAATTTATGGCACTGAAATCATTATTTTAGACCCTCAAA Majority
1550 1560 1570 1580 1590 1600 1610
1537 ACACTTATGAAAAAAATGGTATTGCATTATTTAATTTATGGCACTGAAATCATTATTTTAGACCCTCAAA 12256U.CDS17.II-1
1537 ACACTTATGAAAAAAATGGTATTGCATTATTTAATTTATGGCACTGAAATCATTATTTTAGACCCTCAAA 12256U.CDS17.II-2
1533 ACACTTATGAAAAAAATGGTATTGCATTATTTAATTTATGGCACTGAAATCATTATTTTAGACCCTCAAA 14352VA.CDS17.II
1526 ACACTTATGAAAAAA-TGGTATTGCATTATTTAATTTATGGCACTGAAATCATTATTTTAGACCCTCAAA 16753.CDS17.II-1
1525 ACACTTATGAAAAAAATGGTATTGCATTATTTAATTTATGGCA-TCAAATCATTATTTTAGACC-TCAAA 16753.CDS17.II-2
1539 ACACTTATGAAAAAAATGGTATTGCATTATTTAATTTATGGCACTGAAATCATTATTTTAGACCGTCAAA 19791.CDS17.II-1
1538 ACACTTATGAAAAAAATGGTATTGCATTATTTAATTTATGGCACTGAAATCATTATTTTAGACC-TCAAA 19791.CDS17.II-2
1524 ACACTTATGAAAAAA-TGGTATTGCATTATTTAATTTATGGCACTGAAATCATTATTTTAGACCCTCAAA SP10291.CDS17.II
1535 ACACTTATGAAAAAA-TGGTATTGCATTATTTAATTTATGGCACTGAAATCATTATTTTAGACCCTCAAA 727J.CDS17.II
1537 ACACTTATGAAAAAAATGGTATTGCATTATTTAATTTATGGAACTGAAATCATTATTTTAGACCCTCAAA 942J.CDS17.II
1534 ACACTTATGAAAAAAATGGTATTGCATTATTTAATTTATGGCACTGAAATCATTATTTTAGACCCTCAAA 2740.CDS17.II-1
1533 ACACTTATGAAAAAA-TGGTATTGCATTATTTAATTTATGGCACTGAAATCATTATTTTAGACCCTCAAA 2740.CDS17.II-2
1538 ACACTTATGAAAAAAATGGTATTGCATTATTTAATTTATGGCACTGAAATCATTATTTTAGACCCTCAAA 7447VA CDS17.II
1527 ACACTTATGAAAAAAATGGTATTGCATTATTTAATTTATGGCACTGAAATCATTATTTTAGACCCTCAAA 10936VA.CDS17.II
GGGAATATACAAAATTTGCAAAATTATTTGATGGCGAAGTTTTTGAAATGGGAACAGGAATTAACACGTT Majority
1620 1630 1640 1650 1660 1670 1680
1607 GGGAATATACAAAATTTGCAAAATTATTTGATGGCGAAGTTTTTGAAATGGGAACAGGAATTAACACGTT 12256U.CDS17.II-1
1607 GGGAATATACAAAATTTGCAAAATTATTTGATGGCGAAGTTTTTGAAATGGGAACAGGAATTAACACGTT 12256U.CDS17.II-2
1603 GGGAATATACAAAATTTGCAAAATTATTTGATGGCGAAGTTTTTGAAATGGGAACAGGAATCAACACGTT 14352VA.CDS17.II
1595 GGGAATATACAAAATTTGCAAAATTATTTGATGGCGAAGTTTTTGAAATGGGAACAGGAATTAACACGTT 16753.CDS17.II-1
1593 GGGAATATACAAAATTTGCAAAATTATTTGATGGCGAAGTTTTTGAAATGGGAACAGGAATTAACACGTT 16753.CDS17.II-2
1609 GGGAATATACAAAATTTGCAAAATTATTTGATGGCGAAGTTTTTGAAATGGGAACAGGAATTAACACGTT 19791.CDS17.II-1
1607 GGGAATATACAAAATTTGCAAAATTATTTGATGGCGAAGTTTTTGAAATGGGAACAGGAATTAACACGTT 19791.CDS17.II-2
1593 GGGAATATACAAAATTTATAAAATTATTTGATGGCGAAGTTTTTGAAATGGGAACAGGAATTAACACGTT SP10291.CDS17.II
1604 GGGAATATACAAAATTTGCAAAATTATTTGATGGCGAAGTTTTTGAAATGGGAACAGGAATCAACACGTT 727J.CDS17.II
1607 GGGAATATACAAAATTTGCAAAATTATTTGATGGCGAAGTTTTTGAAATGGGAACAGGAATTAACACGTT 942J.CDS17.II
1604 GGGAATATACAAAATTTGCAAAATTATTTGATGGCGAAGTTTTTGAAATGGGAACAGGAATTAACACGTT 2740.CDS17.II-1
1602 GG-AATATACAAAATTTGCAAAATTATTTGATGGCGAAGTTTTTGAAATGGGAACAGGAATTAACACGTT 2740.CDS17.II-2
1608 GGGAATATACAAAATTTGCAAAATTATTTGATGGCGAAGTTTTTGAAATGGGAACAGGAATTAACACGTT 7447VA CDS17.II
1597 GGGAATATACAAAATTTGCAAAATTATTTGATGGCGAAGTTTTTGAAATGGGAACAGGAATTAACACGTT 10936VA.CDS17.II


Majority
12256U.CDS17.II-1
12256U.CDS17.II-2
14352VA.CDS17.II
16753.CDS17.II-1
16753.CDS17.II-2
19791.CDS17.II-1
19791.CDS17.II-2
SP10291.CDS17.II
727J.CDS17.II
942J.CDS17.II
2740.CDS17.II-1
2740.CDS17.II-2
7447VA CDS17.II
10936VA.CDS17.II


TATAGATACTTATAATCTTTCAACAAAAGATGATTC-GCCTGCTTCTAAGGCTGGATTATTCTTGATATT Majority
2110 2120 2130 2140 2150 2160 2170
2097 TATAGATACTTATAATCTTTCAACAAAAGATGATTC-ACCTGCTTCTAAGGCTGGATTATTCTTGATATT 12256U.CDS17.II-1
2097 TATAGATACTTATAATCTTTCAACAAAAGATGATTC-ACCTGCTTCTAAGGCTGGATTATTCTTGATATT 12256U.CDS17.II-2
2091 TATAGATACTTATAATCTTTCAACAAAAGATGATTC-ACCTGCTTCTAAGGCCGGATTATTCTTAATATT 14352VA.CDS17.II
2081 TATAGATACTTATAATCTTTCAACAAAAGATGATTC-GCCTGCTTCTAAGGCTGGATTATTCTTGATATT 16753.CDS17.II-1
2080 TATAGATACTTATAATCTTTCAACAAAAGATGATTC-GCCTGCTTCTAAGGCTGGATTATTCTTGATATT 16753.CDS17.II-2
2098 TATAGATACTTATAATCTTTCAACAAAAGATGATTC-ACCTGCTTCTAAGGCTGGATTATTCTTGATATT 19791.CDS17.II-1
2097 TATAGATACTTATAATCTTTCAACAAAAGATGATTC-ACCTGCTTCTAAGGCTGGATTATTCTTGATATT 19791.CDS17.II-2
2082 TATAGATACTTATAATCTTTGACAAAAGATGATTCTGCCTGCTTCTAAGGCTGGATTATTCTTGATATT SP10291.CDS17.II
2093 TATAGATACTTATAATCTTTCAACAAAAGATGATTC-ACCTGCTTCTAAGGCCGGATTATTCTTAATATT 727J.CDS17.II
2096 TATAGATACTTATAATCTTTCAACAAAAGATGATTC-GCCTGCTTCTAAGGCTGGATTATTCTTGATATT 942J.CDS17.II
2093 TATAGATACTTATAATCTTTCAACAAAAGATGATTC-GCCTGCTTCTAAGGCTGGATTATTCTTGATATT 2740.CDS17.II-1
2090 TATAGATACTTATAATCTTTCAACAAAAGATGATTC-GCCTGCTTCTAAGGCTGGATTATTCTTGATATT 2740.CDS17.II-2
2097 TATAGATACTTATAATCTTTCAACAAAAGATGATTC-ACCCGCTTCTAAGGCAGGATTATTCTTGATATT 7447VA CDS17.II
2083 TATAGATACTTATAATCTTTCAACAAAAGATGATTC-GCCC-GCTTCTAAGGTTGGATTATTCTTGATATT 10936VA.CDS17.II
ATCTTTTATTCAAAACAGAATTTCTAATAATTACTTTTCAAATCCAGAAGGGAAAAATTGAATTATGTTA Majority
2180 2190 2200 2210 2220 2230 2240
2166 ATCTTTTATTCAAAACAGAATTTCTAATAATTACTTTTCAAATCCAGAAGGGAAAAATTGAATTATGTTA 12256U.CDS17.II-1
2166 ATCTTTTATTCAAAACAGAATTTCTAATAATTACTTTTCAAATCCAGAAGGGAAAAATTGAATTATGTTA 12256U.CDS17.II-2
2160 ATCATTTATTCAAAA--GAATTTCCAATAATTACTTTTCAAATCCGGAAGGGAAAAATTGAATTATGTTA 14352VA.CDS17.II
2150 ATCTTTTATTCAAAACAGAATTTCTAATAATTACTTTTCAAATCC-GAAGGGAAAAATTGAATTATGTTA 16753.CDS17.II-1
2149 ATCTTTTATTCAAAAT--GAATTTCTAATAATTACTTTTCAAATCC-GAAGGGAAAAATTGAATTATGTTA 16753.CDS17.II-2
2167 ATCTTTTATTCAAAACAGAATTTCTAATAATTACTTTTCAAATCCAGAAGGGAAAAATTGAATTATGTTA 19791.CDS17.II-1
2166 ATCTTTTATTCAAAACAGAATTTCTAATAATTACTTTTCAAATCCAGAAGGGAAAAATTGAATTATGTTA 19791.CDS17.II-2
2152 ATCTTTTATTCAAAACAAAATTTCTAATAATTACTTTTCAAATCCAGAAGGGAAAAATTGAATTATGTTA SP10291.CDS17.II
2162 ATCATTTATTCAAAACAGAATTTCCAATAATTACTTTTCAAATCCGGAAGG-AAAAATTGAATTATGTTA 727J.CDS17.II
2165 ATCTTTTATTCAAAACAGAATTTCTAATAATTACTTTTCAAATCCAGAAGGGAAAAATTGAATTATGTTA 942J.CDS17.II
2162 ATCTTTTATTCAAAACAGAATTTCTAATAATTACTTTTCAAATCCAGAAGGGAAAAATTGAATTATGTTA 2740.CDS17.II-1
2159 ATCTTTTATTCAAAACAGAATTTCTAATAATTACTTTTCAAATCCAGAAGGGAAAAATTGAATTATGTTA 2740.CDS17.II-2
2166 ATCATTTATTCAAAACAGAATTTCCAATAATTACTTTTCAAATCCAGAAGGTAAAAATTGAATTATGTTA 7447VA CDS17.II
2151 ATCTTTTATTCAAAA--GAATTTCTAATAATTACTTTTCAAATCC-GAAGG-AAAAATTGAATTATGTTA 10936VA.CDS17.II
GTAATTGATGAAGCGCACAAATTTATTGACCCAATAAATCCGATAGCATTAGATTTTGTTTGAGATACAG Majority
2250 2260 2270 2280 2290 2300 2310
2236 GTAATTGATGAAGCGCACAAATTTATTGACCCAATAAATCCGATAGCATTAGATTTTGTTTGAGATACAG 12256U.CDS17.II-1
2236 GTAATTGATGAAGCGCACAAATTTATTGACCCAATAAATCCGATAGCATTAGATTTTGTTTGAGATACAG 12256U.CDS17.II-2
2228 GTAATTGATGAAGCACATAAATTTATTGACCCAATAAATCCGATAGCGTTAGATTTTGTTTGAGATACAG 14352VA.CDS17.II
2219 GTAATTGATGAAGCGCACAAATTTATTGACCCAATAAATCCGATAGCATTAGATTTTGTTTGAGATACAG 16753.CDS17.II-1
2217 GTAATTGATGAAGCGCACAAATTTATTGACCCAATAAATCCGATAGCATTAGATTTTGTTTGAGATACAG 16753.CDS17.II-2
2237 GTAATTGATGAAGCGCACAAATTTATTGACCCAATAAATCCGATAGCATTAGATTTTGTTTGAGATACAG 19791.CDS17.II-1
2236 GTAATTGATGAAGCGCACAAATTTATTGACCCAATAAATCCGATAGCATTAGATTTTGTTTGAGATACAG 19791.CDS17.II-2
2222 GTAATTGATGAAGCGCACAAATTTATTGACCCAATAAATCCGATAGCATTAGATTTTGTTTGAGATACAG SP10291.CDS17.II
2231 GTAATTGATGAAGCACATAAATTTATTGACCCAATAAATCCGATAGCGTTAGATTTTGTTTGAGATACAG 727J.CDS17.II
2235 GTAATTGATGAAGCGCACAAATTTATTGACCCAATAAATCCGATAGCATTAGATTTTGTTTGAGATACAG 942J.CDS17.II
2232 GTAATTGATGAAGCGCACAAATTTATTGACCCAATAAATCCGATAGCATTAGATTTTGTTTGAGATACAG 2740.CDS17.II-1
2229 GTAATTGATGAAGCGCACAAATTTATTGACCCAATAAATCCGATAGCATTAGATTTTGTTTGAGATACAG 2740.CDS17.II-2
2236 GTAATTGATGAAGCGCACAAATTTATTGACCCAATAAATCCCATAGCATTAGATTTTGTTTGAGATACAG 7447VA CDS17.II
2217 GTAATTGATGAAGCGCACAAATTTATTGACCCAATAAATCCGATAGCATTAGATTTTGTTTGAGATACGGG 10936VA.CDS17.II
CTAAAACAATAAGAAAATATCGAGGAATGTTAGTGTTGGGAACGCAAAATTTTATGGATTTTAATCAAAA Majority
2320 2330 2340 2350 2360 2370 2380
2306 CTAAAACAATAAGAAAATATCGAGGAATGTTAGTGTTGGGAACGCAAAATTTTATGGATTTTAATCAAAA 12256U.CDS17.II-1
2306 CTAAAACAATAAGAAAATATCGAGGAATGTTAGTGTTGGGAACGCAAAATTTTATGGATTTTAATCAAAA 12256U.CDS17.II-2
2298 CTAAAACAATAAGAAAATATCGAGGAATGTTAGTGTTGGGAACGCAAAATTTTATGGATTTCAATCAAAA 14352VA.CDS17.II
2289 CTAAAACAATAAGAAAATATCGAGGAATGTTAGTGTTGGGAACGCAAAATTTTATGGATTTTAATCAAAA 16753.CDS17.II-1
2287 CTAAAACAATAAGAAAATATCGAGGAATGTTAGTGTTGGGAACGCAAAATTTTATGGATTTTAATCAAAA 16753.CDS17.II-2
2307 CTAAAACAATAAGAAAATATCGAKGAATGTTAGTGTTGGGAACGCAAAATTTTATGGATTTTAATCAAAA 19791.CDS17.II-1
2306 CTAAAACAATAAGAAAATATCGAGGAATGTTAGTGTTGGGAACGCAAAATTTTATGGATTTTAATCAAAA 19791.CDS17.II-2
2292 CTAAAACAATAAGAAAATATCGAGGAATGTTAGTGTTGGGAACGCAAAATTTTATGGATTTTAATCAAAA SP10291.CDS17.II
2301 CTAAAACAATAAGAAAATATCGAGGAATGTTAGTGTTGGGAACGCAAAATTTTATGGATTTCAATCAAAA 727J.CDS17.II
2305 CTAAAACAATAAGAAAATATCGAGGAATTTTAGTGTTGGGAACGCAAAATTTTATGGATTTTAATCAAAA 942J.CDS17.II
2302 CTAAAACAATAAGAAAATATCGAGGAATGTTAGTGTTGGGAACGCAAAATTTTATGGATTTTAATCAAAA 2740.CDS17.II-1
2299 CTAAAACAATAAGAAAATATCGAGGAATGTTAGTGTTGGGAACGCAAAATTTTATGGATTTTAATCAAAA 2740.CDS17.II-2
2306 CTAAAACAATAAGAAAATATCGAGGAATGTTAGTGTTGGGAACGCAAAATTTTATGGATTTTAATCAAAA 7447VA CDS17.II
2287 CTAAAACAATAAGAAAATATCGAGGAATGTTAGTGTTGGGAACGCAAAATTTTATGGATTTTAATCAAAA 10936VA.CDS17.II
TCAATTAGTTCAAACTAAATCTGCGGGGGATTCTAGAAAATATGCAATATTCAATTACTCTAAGATCTAAT Majority
2390 2400 2410 2420 2430 2440 2450
2376 TCAATTAGTTCAAACTAAATCTGCGGGGGATTCTAGAAAATATGCAATATTCAATTACTCTAAGATCTAAT 12256U.CDS17.II-1
2376 TCAATTAGTTCAAACTAAATCTGCGGGGGATTCTAGAAAATATGCAATATTCAATTACTCTAAGATCTAAT 12256U.CDS17.II-2
2368 TCAATTAGTTCAAACTAAATC----GGGGGATTCTAGAAAATATGCAATATTCAATTACTCTAAGATCTAAT 14352VA.CDS17.II
2359 TCAATTAGTTCAAACTAAATC-ATAGG-ATTCTAGAAAATATGCAATATTCAATTACTCTAAGATCTAAT 16753.CDS17.II-1
2357 TCAATTAGTTCAAACTAAATC-ATGGG-ATTCTAGAAAATATGCAATATTCAATTACTCTAAGATCTAAT 16753.CDS17.II-2
2377 TCAATTAGTTCAAACTAAATCTGCGGGGATTCTAGAAAATATGCAATATTCAATTACTCTAAGATCTAAT 19791.CDS17.II-1
2376 TCAATTAGTTCAAACTAAATCTGCGGGGATTCTAGAAAATATGCAATATTCAATTACTCTAAGATCTAAT 19791.CDS17.II-2
2362 TCAATTAGTTCAAACTAAATCTGCGGGGATTCTAGAAAATATGCAATATTCAATAACTCTAAGATCTAAT SP10291.CDS17.II
2371 TCAATTAGTTCAAACTAAATCTGCGGGGATTCTAGAAAATATGCAATATTCAATTACTCTAAGATCTAAT 727J.CDS17.II
2375 TCAATTAGTTCAAACTAAATCTGCGGGGATTCTAGAAAATATGCAATATTCAATAACTCTAAGATCTAAT 942J.CDS17.II
2372 TCAATTAGTTCAAACTAAATCTGCAGGGATTCTAGAAAATATGCAATATTCAATTACTCTAAGATCTAAT 2740.CDS17.II-1
2369 TCAATTAGTTCAAACTAAATCTGCAGGGATTCTAGAAAATATGCAATATTCAATTACTCTAAGATCTAAT 2740.CDS17.II-2
2376 TCAGTTAGTTCAAACTAAATCTGCGGGAATTCTGGAAAATATGCAATATTCAATTACTCTAAGATCTAAT 7447VA CDS17.II
2357 TCAATTAGTTCAAACTAAATCTGCAGG-ATTCTAGAAAATATGCAATATTCAATTACTCTAAGATCTAAT 10936VA.CDS17.II
TATCAAGATATAGAAGCATTAAAAACTCTATTTGAAAATAGAATGCCTTTAACAGAACAAGAATTGCAAT Majority
2460 2470 2480 2490 2500 2510 2520
2446 TATCAAGATATAGAAGCATTAAAAACTCTATTCGAAAATAGAATGCCTTTAACAGAACAAGAATTGCAAT 12256U.CDS17.II-1
2446 TATCAAGATATAGAAGCATTAAAAACTCTATTCGAAAATAGAATGCCTTTAACAGAACAAGAATTGCAAT 12256U.CDS17.II-2
2435 TATCAAGATATAGAAGCATTAAAAACTCTATTTGAAAATAGAATGCCTTTAAG-GAACAAGAATTGCAAT 14352VA.CDS17.II
2427 TATCAAGATATAGAAGCATTAAAAACTCTATTTGAAAATAGAATGCCTTTAATGTAACAAGAATTGCAAT 16753.CDS17.II-1
2425 TATCAAGATATAGAAGCATTAAAAACTCTATTTGAAAATAGAATGCCTTTAATG-AACAAGAATTGCAAT 16753.CDS17.II-2
2447 TATCAAGATATAGAAGCATTAAAAACTCTATTCGAAAATAGAATGCCTTTAACAGAACAAGAATTGCAAT 19791.CDS17.II-1
2446 TATCAAGATATAGAAGCATTAAAAACTCTATTCGAAAATAGAATGCCTTTAACAGAACAAGAATTGCAAT 19791.CDS17.II-2
2432 TATCAAGATATAGAAGCATTAAAAACTCTATTCGAAAATAGAATGCCTTTAACAGAACAAGAATTGCAAT SP10291.CDS17.II
2441 TATCAAGATATAGAAGCATTAAAAACTCTATTTGAAAATAGAATGCCTTTAACAGAACAAGAATTGCAAT 727J.CDS17.II
2445 TATCAAGATATAGAAGCATTAAAAACTCTATTCGAAAATAGAATGCCTTTAACAGAACAAGAATTGCAAT 942J.CDS17.II
2442 TATCAAGATATAGAAGCATTAAAAACTCTATTTGAAAATAGAATGCCTTTAACAGAACAAGAATTGCAAT 2740.CDS17.II-1
2439 TATCAAGATATAGAAGCATTAAAAACTCTATTTGAAAATAGAATGCCTTTAACAGAACAAGAATTGCAAT 2740.CDS17.II-2
2446 TATCAAGATATAGAAGCATTAAAAACTCTATTTGAAAATAGAATGCCTTTAACAGAACAAGAATTGCAAT 7447VA CDS17.II
2426 TATCAAGATATAGAAGCATTAAAAACTCTATTTGAAAATAGAATGCCTTTAAGA--ACAAGAATTGCAAT 10936VA.CDS17.II

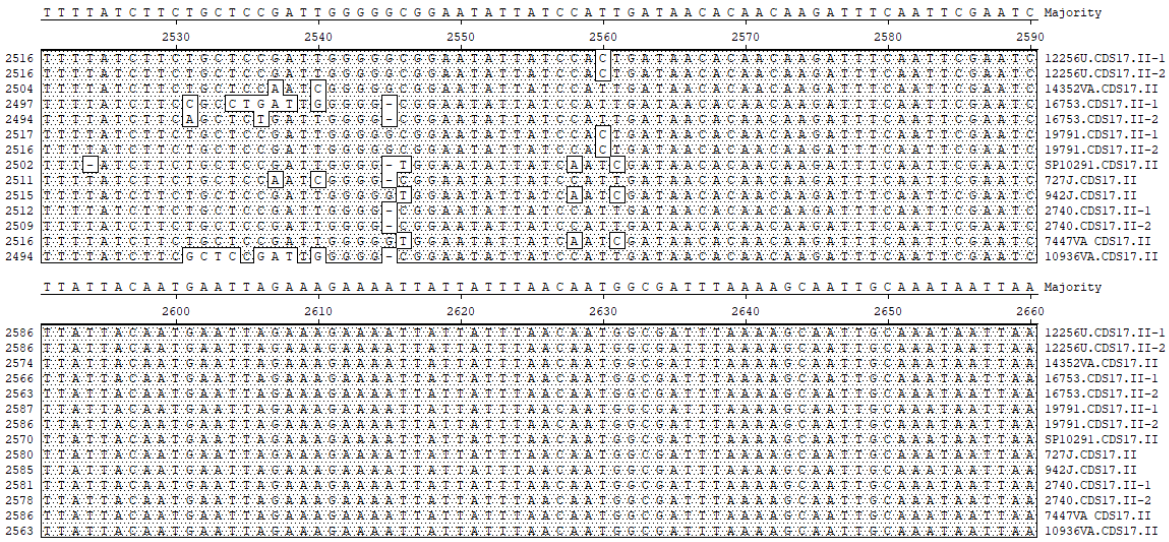
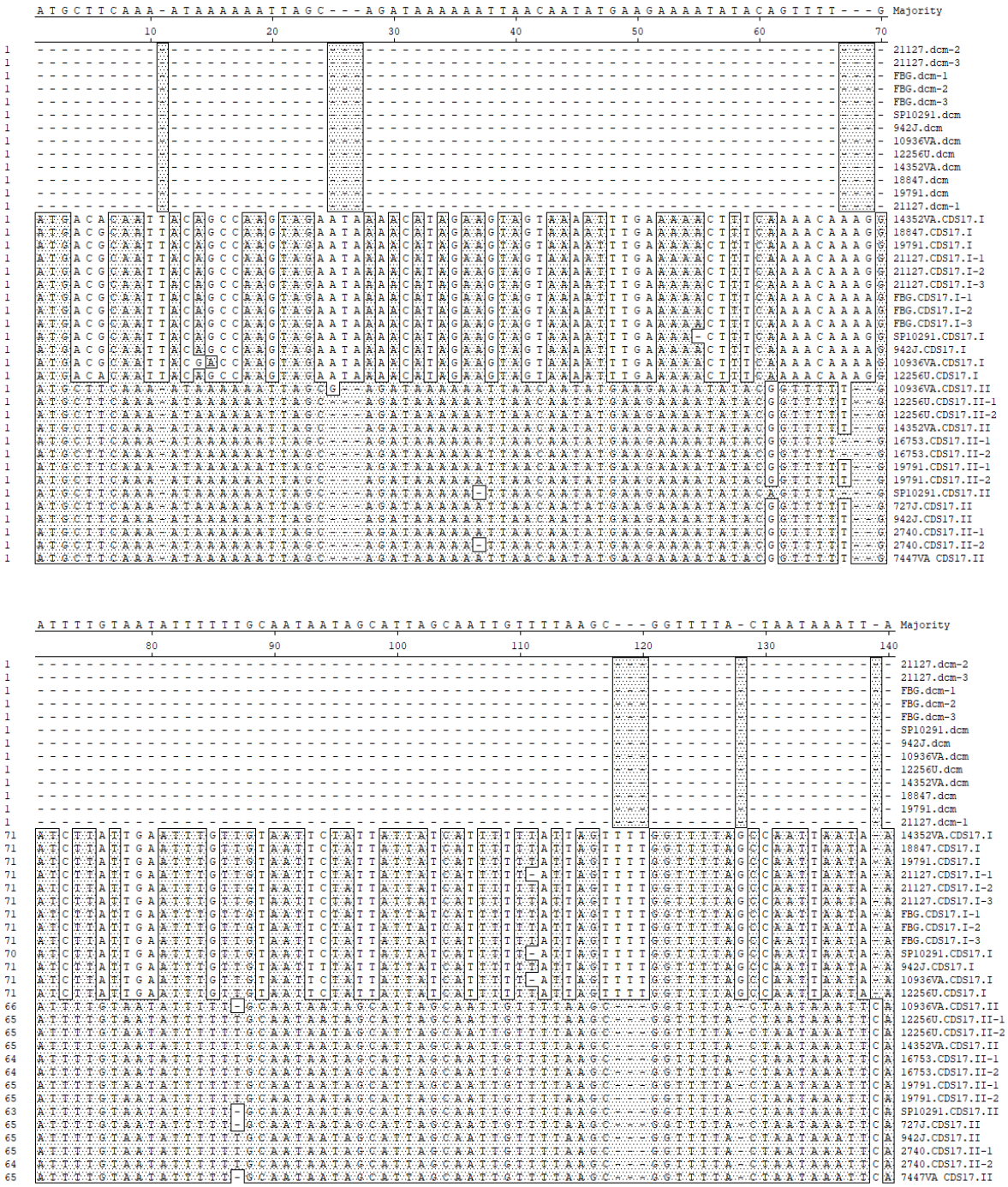
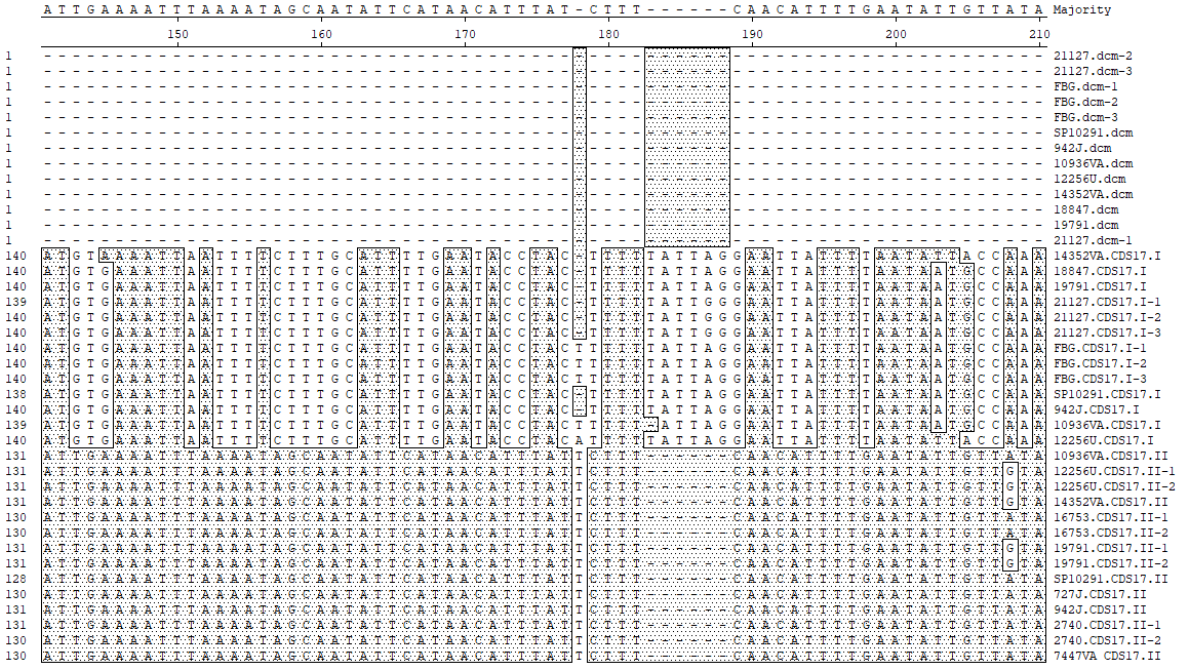
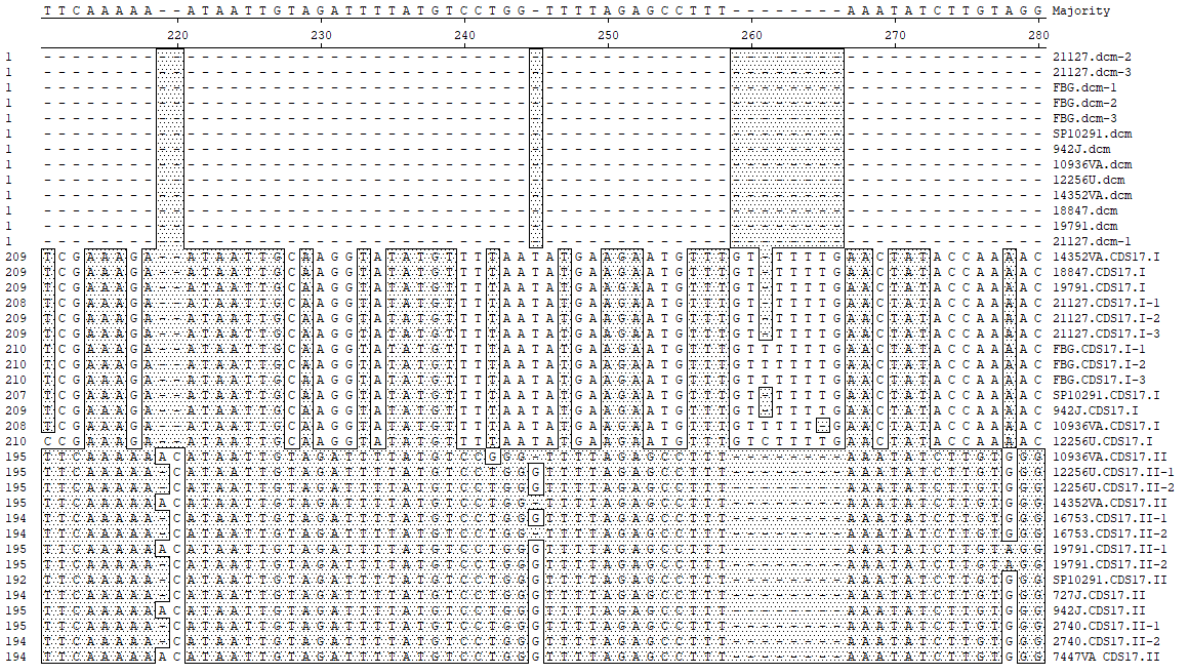
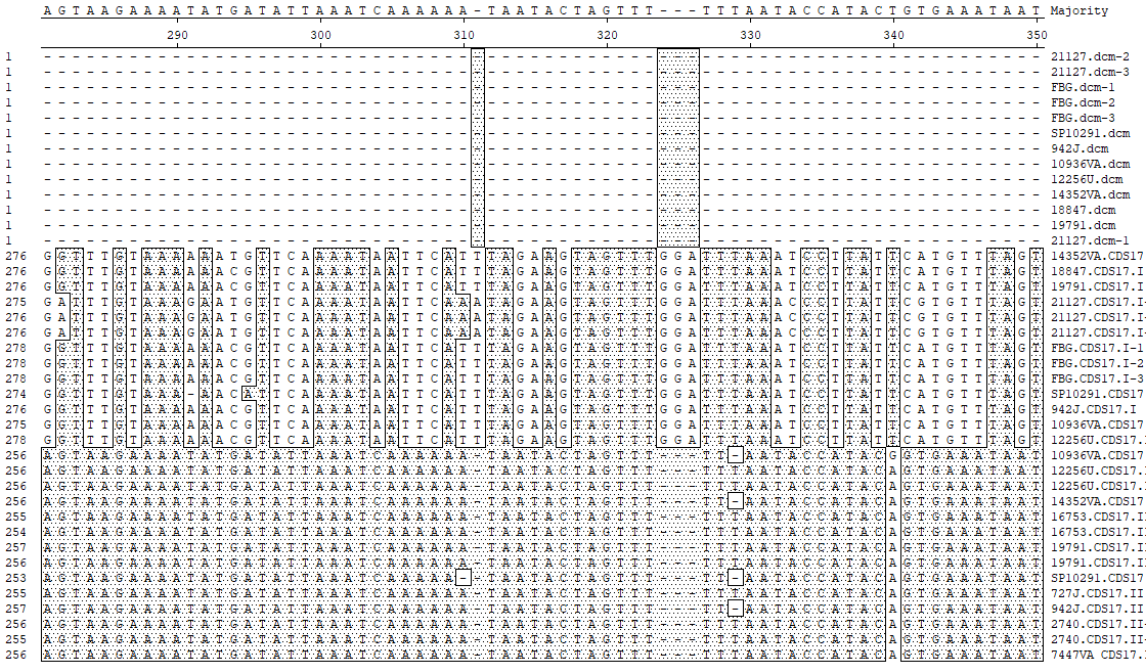

TTTTATCTTCTGCTCCGATTGGGGGGCGGAATATTATCCATTGATAACACAACAAGATTTCAATTCGAATC Majority
2530
2540
2550
2560
2570
2580
2590
2516 12256U.CDS17.II-1
2516 12256U.CDS17.II-2
2504 14352VA.CDS17.II
2497 16753.CDS17.II-1
2494 16753.CDS17.II-2
2517 19791.CDS17.II-1
2516 19791.CDS17.II-2
2502 SP10291.CDS17.II
2511 727J.CDS17.II
2515 942J.CDS17.II
2512 2740.CDS17.II-1
2509 2740.CDS17.II-2
2516 7447VA CDS17.II
2494 10936VA.CDS17.II
TTATTACAATGAATTAGAAAGAAAATTATTATTTAACAATGGCGATTTAAAAGCAATTGCAAATAATTAA Majority
2600
2610
2620
2630
2640
2650
2660
2586 12256U.CDS17.II-1
2586 12256U.CDS17.II-2
2574 14352VA.CDS17.II
2566 16753.CDS17.II-1
2563 16753.CDS17.II-2
2587 19791.CDS17.II-1
2586 19791.CDS17.II-2
2570 SP10291.CDS17.II
2580 727J.CDS17.II
2585 942J.CDS17.II
2581 2740.CDS17.II-1
2578 2740.CDS17.II-2
2586 7447VA CDS17.II
2563 10936VA.CDS17.II

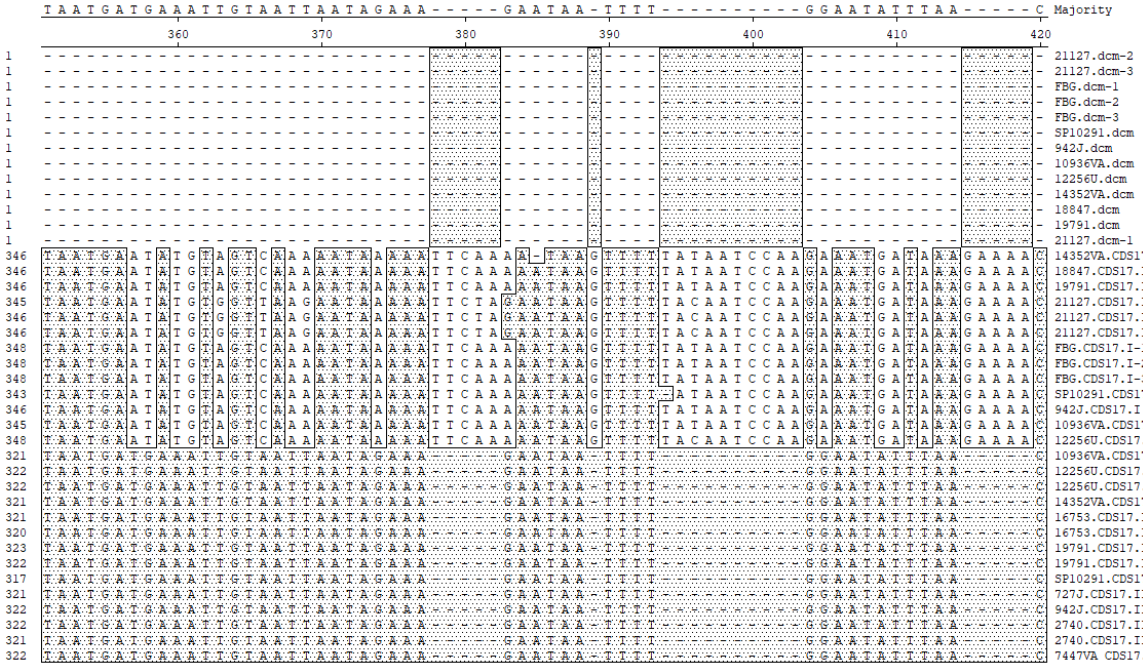
Tabelle 16: Sequenzalignment der *dcm*-homologen Gene und der CDS17.I- und CDS17.II-Gene der ICEHo-I- und/oder ICEHo-II-positiven *M. hominis*-Isolate.

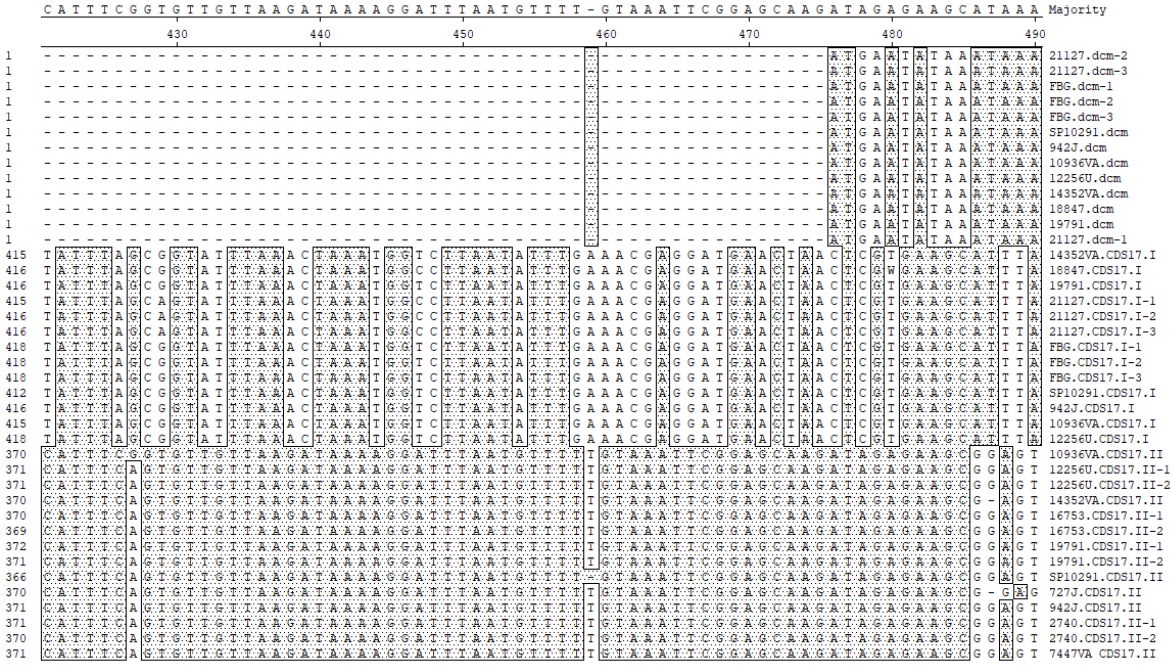


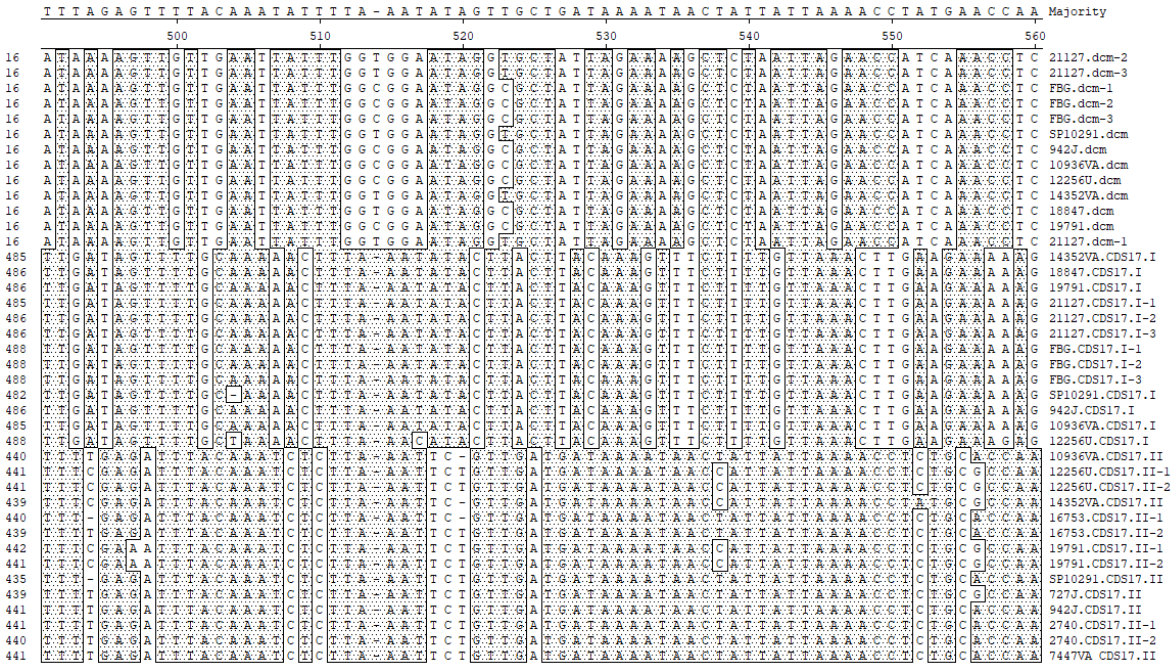

ATTGAAAATTTAAAATAGCAATATTCATAACATTTAT-CTTT------CAACATTTTGAATATTGTTATA Majority
150
160
170
180
190
200
210
21127.dcm-2
21127.dcm-3
FBG.dcm-1
FBG.dcm-2
FBG.dcm-3
SP10291.dcm
942J.dcm
10936VA.dcm
12256U.dcm
14352VA.dcm
18847.dcm
19791.dcm
21127.dcm-1
14352VA.CDS17.I
18847.CDS17.I
19791.CDS17.I
21127.CDS17.I-1
21127.CDS17.I-2
21127.CDS17.I-3
FBG.CDS17.I-1
FBG.CDS17.I-2
FBG.CDS17.I-3
SP10291.CDS17.I
942J.CDS17.I
10936VA.CDS17.I
12256U.CDS17.I
10936VA.CDS17.II
12256U.CDS17.II-1
12256U.CDS17.II-2
14352VA.CDS17.II
16753.CDS17.II-1
16753.CDS17.II-2
19791.CDS17.II-1
19791.CDS17.II-2
SP10291.CDS17.II
727J.CDS17.II
942J.CDS17.II
2740.CDS17.II-1
2740.CDS17.II-2
7447VA CDS17.II

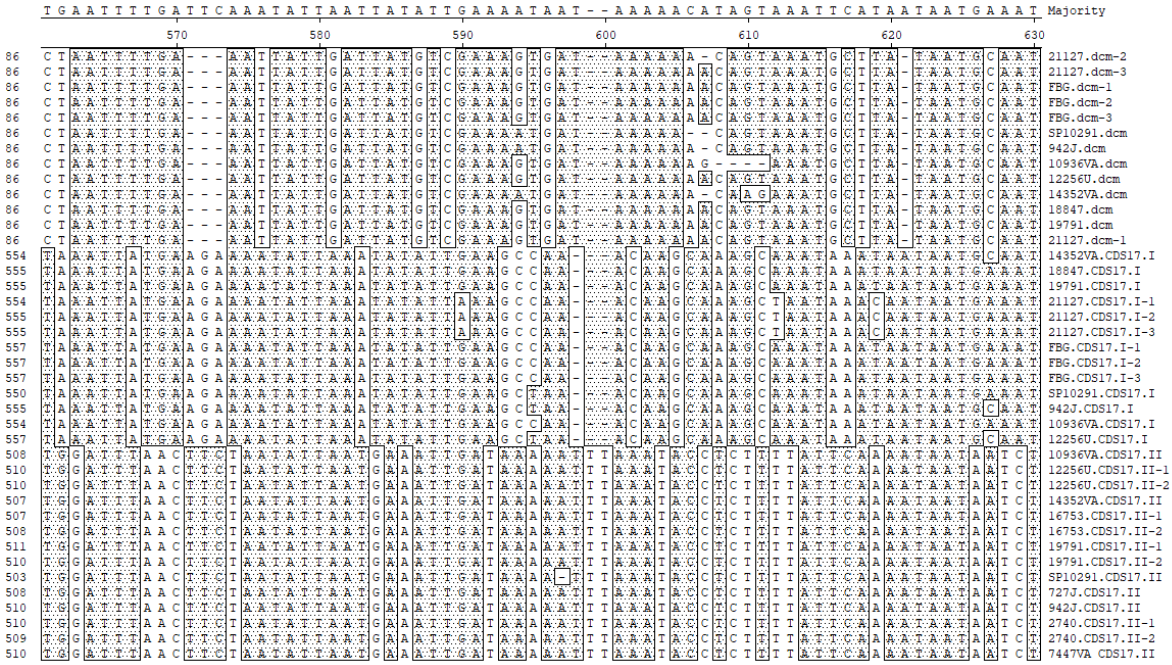

TTCAAAAA--ATAATTGTAGATTTTATGTCCTGG-TTTTAGAGCCTTT--------AAATATCTTGTAGG Majority
220
230
240
250
260
270
280
21127.dcm-2
21127.dcm-3
FBG.dcm-1
FBG.dcm-2
FBG.dcm-3
SP10291.dcm
942J.dcm
10936VA.dcm
12256U.dcm
14352VA.dcm
18847.dcm
19791.dcm
21127.dcm-1
14352VA.CDS17.I
18847.CDS17.I
21127.CDS17.I-1
21127.CDS17.I-2
21127.CDS17.I-3
FBG.CDS17.I-1
FBG.CDS17.I-2
FBG.CDS17.I-3
942J.CDS17.I
10936VA.CDS17.I
12256U.CDS17.I
10936VA.CDS17.II
12256U.CDS17.II-1
12256U.CDS17.II-2
14352VA.CDS17.II
16753.CDS17.II-1
16753.CDS17.II-2
19791.CDS17.II-1
19791.CDS17.II-2
SP10291.CDS17.II
727J.CDS17.II
942J.CDS17.II
2740.CDS17.II-1
2740.CDS17.II-2
7447VA CDS17.II

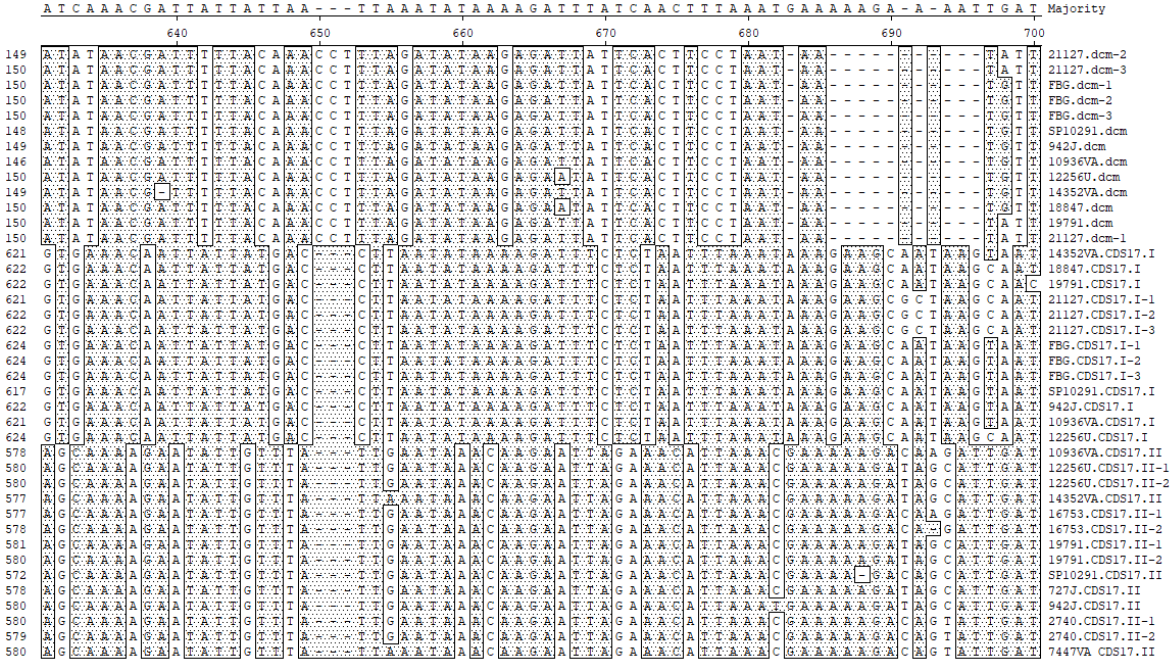

Majority
290
300
310
320
330
340
350
21127.dcm-2
21127.dcm-3
FBG.dcm-1
FBG.dcm-2
FBG.dcm-3
SP10291.dcm
942J.dcm
10936VA.dcm
12256U.dcm
14352VA.dcm
18847.dcm
19791.dcm
21127.dcm-1
14352VA.CDS17.I
18847.CDS17.I
19791.CDS17.I
21127.CDS17.I-1
21127.CDS17.I-2
21127.CDS17.I-3
FBG.CDS17.I-1
FBG.CDS17.I-2
FBG.CDS17.I-3
SP10291.CDS17.I
942J.CDS17.I
10936VA.CDS17.I
12256U.CDS17.I
10936VA.CDS17.II
12256U.CDS17.II-1
12256U.CDS17.II-2
14352VA.CDS17.II
16753.CDS17.II-1
16753.CDS17.II-2
19791.CDS17.II-1
19791.CDS17.II-2
SP10291.CDS17.II
727J.CDS17.II
942J.CDS17.II
2740.CDS17.II-1
2740.CDS17.II-2
7447VA CDS17.II

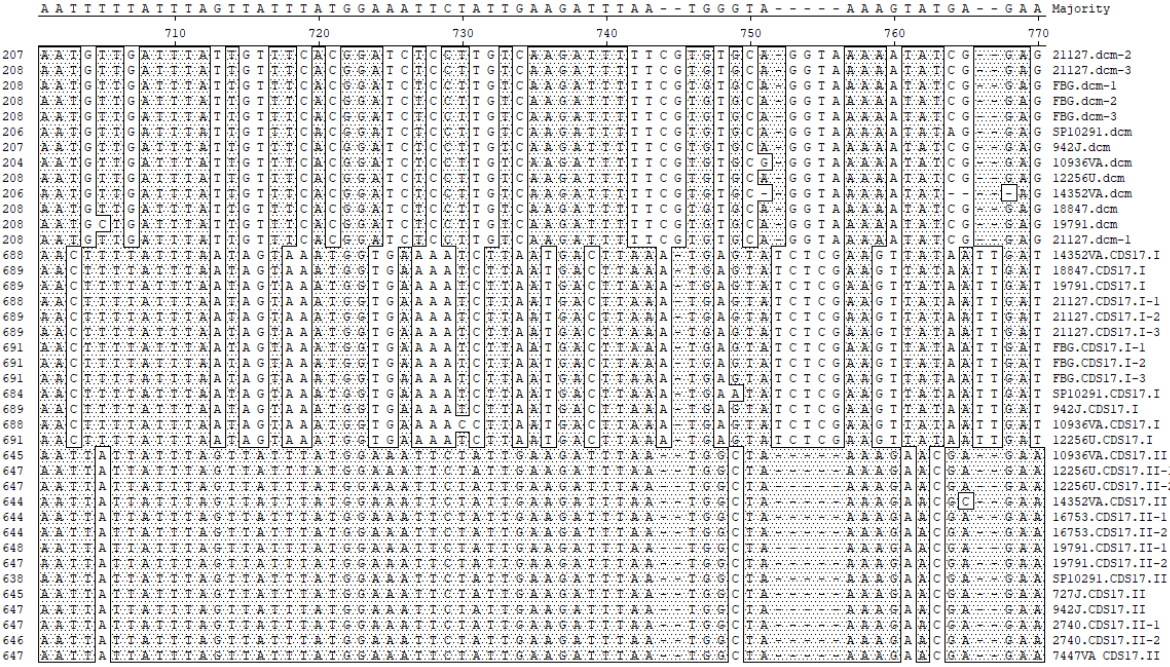

Majority
360
370
380
390
400
410
420
21127.dcm-2
21127.dcm-3
FBG.dcm-1
FBG.dcm-2
FBG.dcm-3
SP10291.dcm
942J.dcm
10936VA.dcm
12256U.dcm
14352VA.dcm
18847.dcm
19791.dcm
21127.dcm-1
14352VA.CDS17.I
18847.CDS17.I
19791.CDS17.I
21127.CDS17.I-1
21127.CDS17.I-2
21127.CDS17.I-3
FBG.CDS17.I-1
FBG.CDS17.I-2
FBG.CDS17.I-3
SP10291.CDS17.I
942J.CDS17.I
10936VA.CDS17.I
12256U.CDS17.I
10936VA.CDS17.II
12256U.CDS17.II-1
12256U.CDS17.II-2
14352VA.CDS17.II
16753.CDS17.II-1
16753.CDS17.II-2
19791.CDS17.II-1
19791.CDS17.II-2
SP10291.CDS17.II
727J.CDS17.II
942J.CDS17.II
2740.CDS17.II-1
2740.CDS17.II-2
7447VA CDS17.II

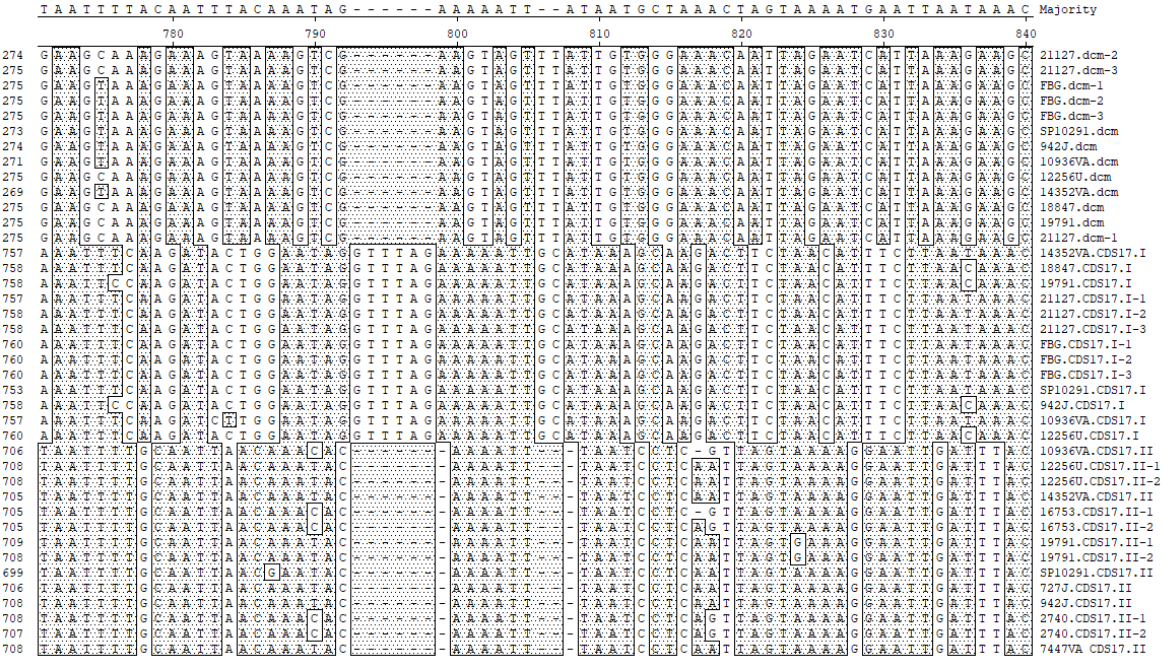

CATTTCGGTGTTGTTAAGATAAAAGGATTTAATGTTTT-GTAAATTCGGAGCAAGATAGAGAAGCATAAA Majority
430
440
450
460
470
480
490
21127.dcm-2
21127.dcm-3
FBG.dcm-1
FBG.dcm-2
FBG.dcm-3
SP10291.dcm
942J.dcm
10936VA.dcm
12256U.dcm
14352VA.dcm
18847.dcm
19791.dcm
21127.dcm-1
14352VA.CDS17.I
18847.CDS17.I
19791.CDS17.I
21127.CDS17.I-1
21127.CDS17.I-2
21127.CDS17.I-3
FBG.CDS17.I-1
FBG.CDS17.I-2
FBG.CDS17.I-3
SP10291.CDS17.I
942J.CDS17.I
10936VA.CDS17.I
12256U.CDS17.I
10936VA.CDS17.II
12256U.CDS17.II-1
12256U.CDS17.II-2
14352VA.CDS17.II
16753.CDS17.II-1
16753.CDS17.II-2
19791.CDS17.II-1
19791.CDS17.II-2
SP10291.CDS17.II
727J.CDS17.II
942J.CDS17.II
2740.CDS17.II-1
2740.CDS17.II-2
7447VA CDS17.II

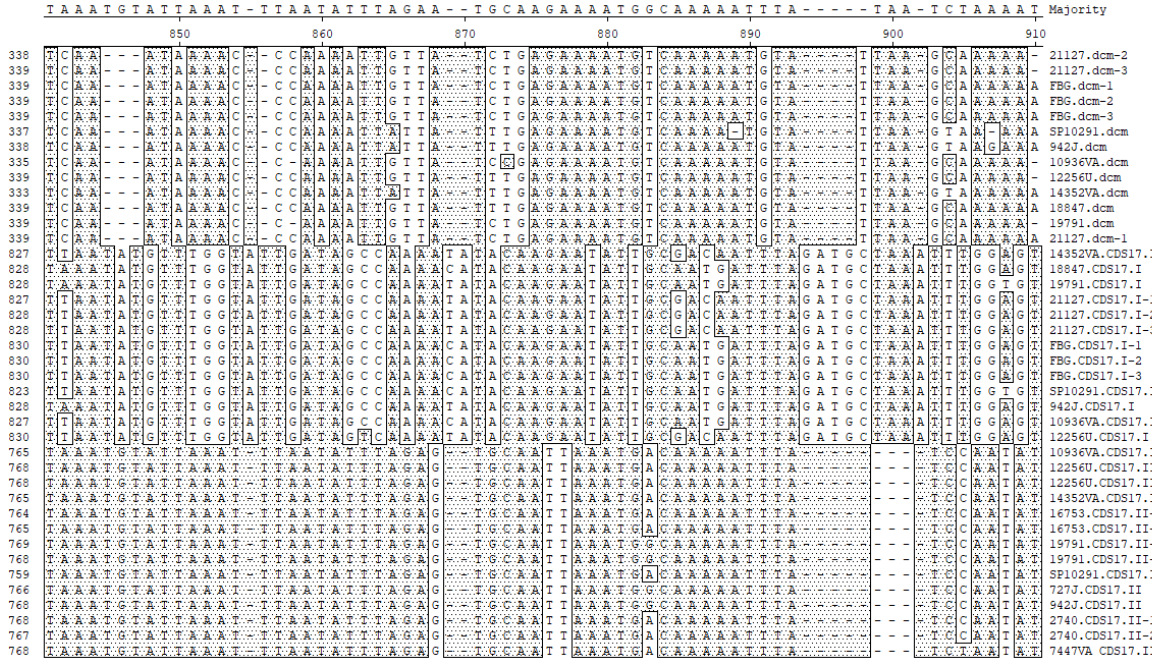

TTTAGAGTTTTACAAATATTTTA-AATATAGTTGCTGATAAAATAACTATTATTAAAACCTATGAACCAA Majority
500
510
520
530
540
550
560
21127.dcm-2
21127.dcm-3
FBG.dcm-1
FBG.dcm-2
FBG.dcm-3
SP10291.dcm
942J.dcm
10936VA.dcm
12256U.dcm
14352VA.dcm
18847.dcm
19791.dcm
21127.dcm-1
14352VA.CDS17.I
18847.CDS17.I
19791.CDS17.I
21127.CDS17.I-1
21127.CDS17.I-2
21127.CDS17.I-3
FBG.CDS17.I-1
FBG.CDS17.I-2
FBG.CDS17.I-3
SP10291.CDS17.I
942J.CDS17.I
10936VA.CDS17.I
12256U.CDS17.I
10936VA.CDS17.II
12256U.CDS17.II-1
12256U.CDS17.II-2
14352VA.CDS17.II
16753.CDS17.II-1
16753.CDS17.II-2
19791.CDS17.II-1
19791.CDS17.II-2
SP10291.CDS17.II
727J.CDS17.II
942J.CDS17.II
2740.CDS17.II-1
2740.CDS17.II-2
7447VA CDS17.II

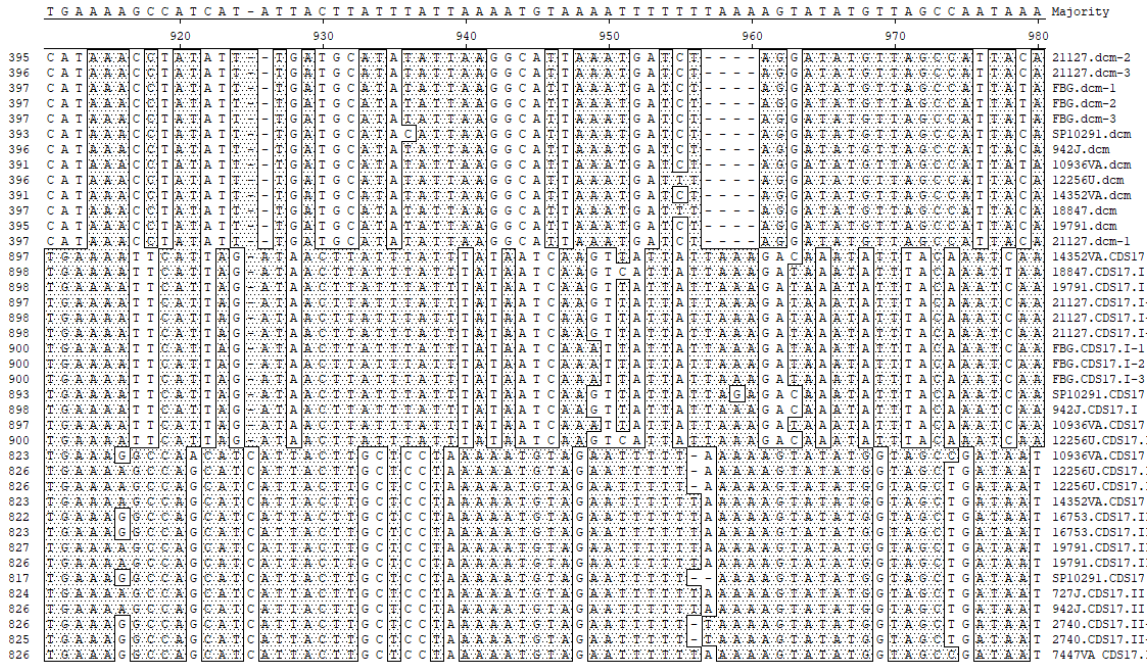

Majority
570
580
590
600
610
620
630
21127.dcm-2
21127.dcm-3
FBG.dcm-1
FBG.dcm-2
FBG.dcm-3
SP10291.dcm
942J.dcm
10936VA.dcm
12256U.dcm
14352VA.dcm
18847.dcm
19791.dcm
21127.dcm-1
14352VA.CDS17.I
18847.CDS17.I
19791.CDS17.I
21127.CDS17.I-1
21127.CDS17.I-2
21127.CDS17.I-3
FBG.CDS17.I-1
FBG.CDS17.I-2
FBG.CDS17.I-3
SP10291.CDS17.I
942J.CDS17.I
12256U.CDS17.I
10936VA.CDS17.II
12256U.CDS17.II-1
12256U.CDS17.II-2
14352VA.CDS17.II
16753.CDS17.II-1
16753.CDS17.II-2
19791.CDS17.II-1
19791.CDS17.II-2
SP10291.CDS17.II
727J.CDS17.II
942J.CDS17.II
2740.CDS17.II-1
2740.CDS17.II-2
7447VA CDS17.II

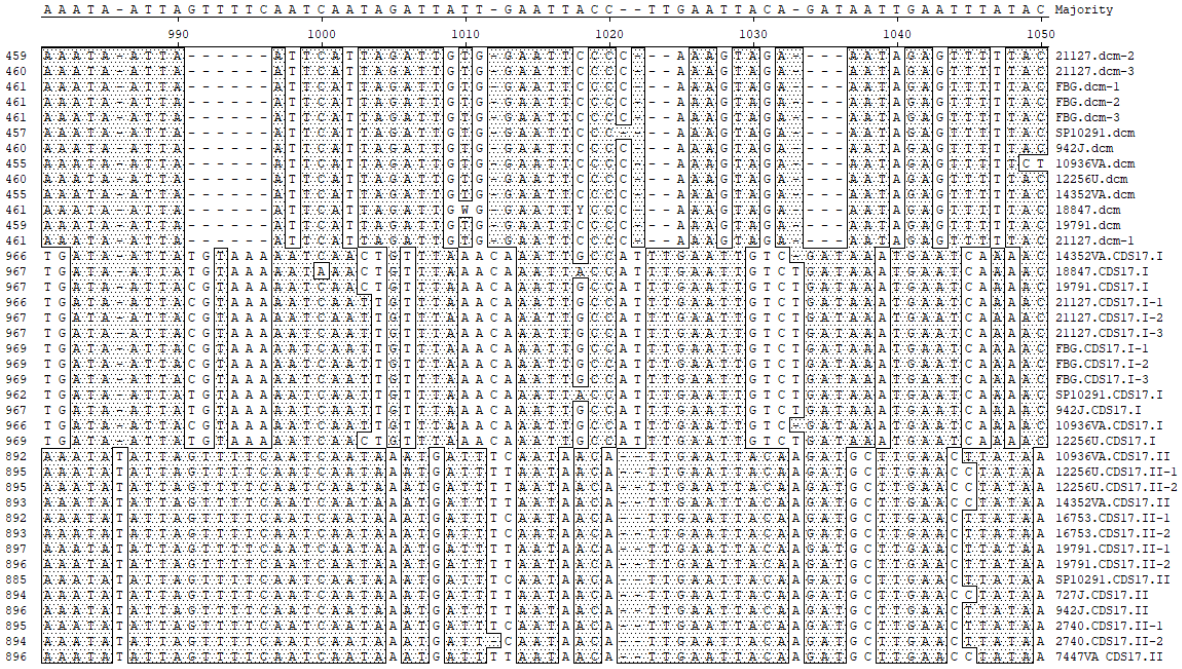

Majority
640
650
660
670
680
690
700
21127.dcm-2
21127.dcm-3
FBG.dcm-1
FBG.dcm-2
FBG.dcm-3
SP10291.dcm
942J.dcm
10936VA.dcm
12256U.dcm
14352VA.dcm
18847.dcm
19791.dcm
21127.dcm-1
14352VA.CDS17.I
18847.CDS17.I
19791.CDS17.I
21127.CDS17.I-1
21127.CDS17.I-2
21127.CDS17.I-3
FBG.CDS17.I-1
FBG.CDS17.I-2
FBG.CDS17.I-3
SP10291.CDS17.I
942J.CDS17.I
12256U.CDS17.I
10936VA.CDS17.II
12256U.CDS17.II-1
12256U.CDS17.II-2
14352VA.CDS17.II
16753.CDS17.II-1
16753.CDS17.II-2
19791.CDS17.II-1
19791.CDS17.II-2
SP10291.CDS17.II
727J.CDS17.II
942J.CDS17.II
2740.CDS17.II-1
2740.CDS17.II-2
7447VA CDS17.II

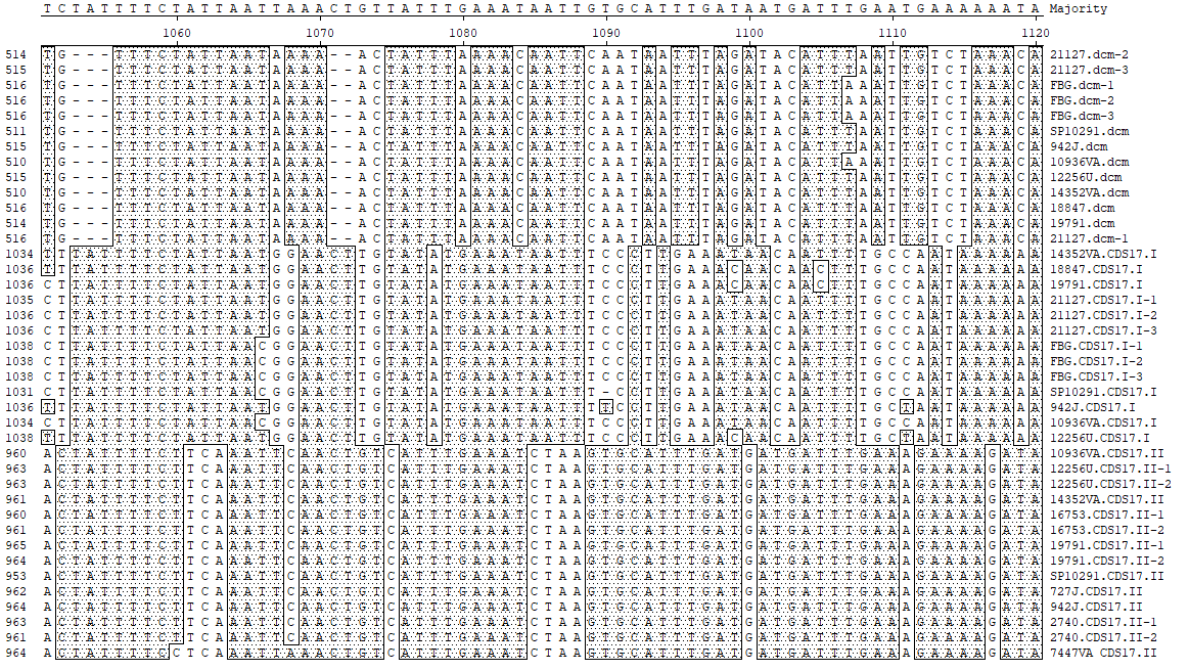

Majority
21127.dcm-2
21127.dcm-3
FBG.dcm-1
FBG.dcm-2
FBG.dcm-3
SP10291.dcm
942J.dcm
10936VA.dcm
12256U.dcm
14352VA.dcm
18847.dcm
19791.dcm
21127.dcm-1
14352VA.CDS17.I
18847.CDS17.I
19791.CDS17.I
21127.CDS17.I-1
21127.CDS17.I-2
21127.CDS17.I-3
FBG.CDS17.I-1
FBG.CDS17.I-2
FBG.CDS17.I-3
SP10291.CDS17.I
942J.CDS17.I
10936VA.CDS17.I
12256U.CDS17.I
10936VA.CDS17.II
12256U.CDS17.II-1
12256U.CDS17.II-2
14352VA.CDS17.II
16753.CDS17.II-1
16753.CDS17.II-2
19791.CDS17.II-1
19791.CDS17.II-2
SP10291.CDS17.II
727J.CDS17.II
942J.CDS17.II
2740.CDS17.II-1
2740.CDS17.II-2
7447VA CDS17.II


Majority
21127.dcm-2
21127.dcm-3
FBG.dcm-1
FBG.dcm-2
FBG.dcm-3
SP10291.dcm
942J.dcm
10936VA.dcm
12256U.dcm
14352VA.dcm
18847.dcm
19791.dcm
21127.dcm-1
14352VA.CDS17.I
18847.CDS17.I
19791.CDS17.I
21127.CDS17.I-1
21127.CDS17.I-2
21127.CDS17.I-3
FBG.CDS17.I-1
FBG.CDS17.I-2
FBG.CDS17.I-3
SP10291.CDS17.I
942J.CDS17.I
10936VA.CDS17.I
12256U.CDS17.I
10936VA.CDS17.II
12256U.CDS17.II-1
12256U.CDS17.II-2
14352VA.CDS17.II
16753.CDS17.II-1
16753.CDS17.II-2
19791.CDS17.II-1
19791.CDS17.II-2
SP10291.CDS17.II
727J.CDS17.II
942J.CDS17.II
2740.CDS17.II-1
2740.CDS17.II-2
7447VA CDS17.II

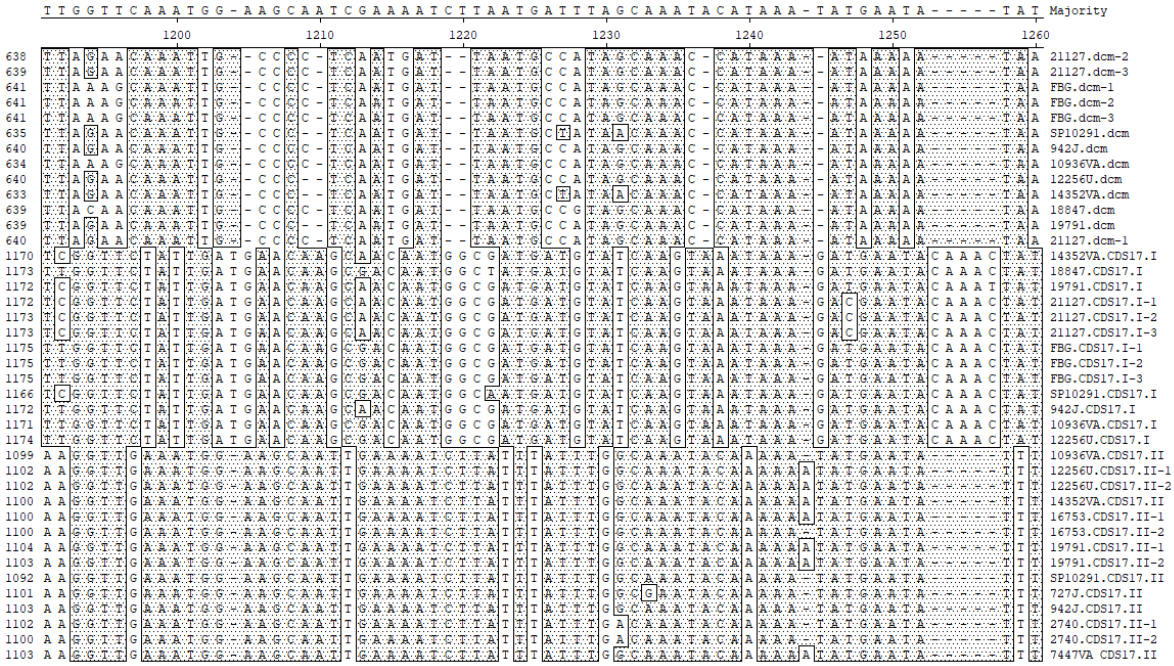

Majority
850
860
870
880
890
900
910
21127.dcm-2
21127.dcm-3
FBG.dcm-1
FBG.dcm-2
FBG.dcm-3
SP10291.dcm
942J.dcm
10936VA.dcm
12256U.dcm
14352VA.dcm
18847.dcm
19791.dcm
21127.dcm-1
14352VA.CDS17.I
18847.CDS17.I
19791.CDS17.I
21127.CDS17.I-1
21127.CDS17.I-2
21127.CDS17.I-3
FBG.CDS17.I-1
FBG.CDS17.I-2
FBG.CDS17.I-3
SP10291.CDS17.I
942J.CDS17.I
10936VA.CDS17.I
12256U.CDS17.I
10936VA.CDS17.II
12256U.CDS17.II-1
12256U.CDS17.II-2
14352VA.CDS17.II
16753.CDS17.II-1
16753.CDS17.II-2
19791.CDS17.II-1
19791.CDS17.II-2
SP10291.CDS17.II
727J.CDS17.II
942J.CDS17.II
2740.CDS17.II-1
2740.CDS17.II-2
7447VA CDS17.II

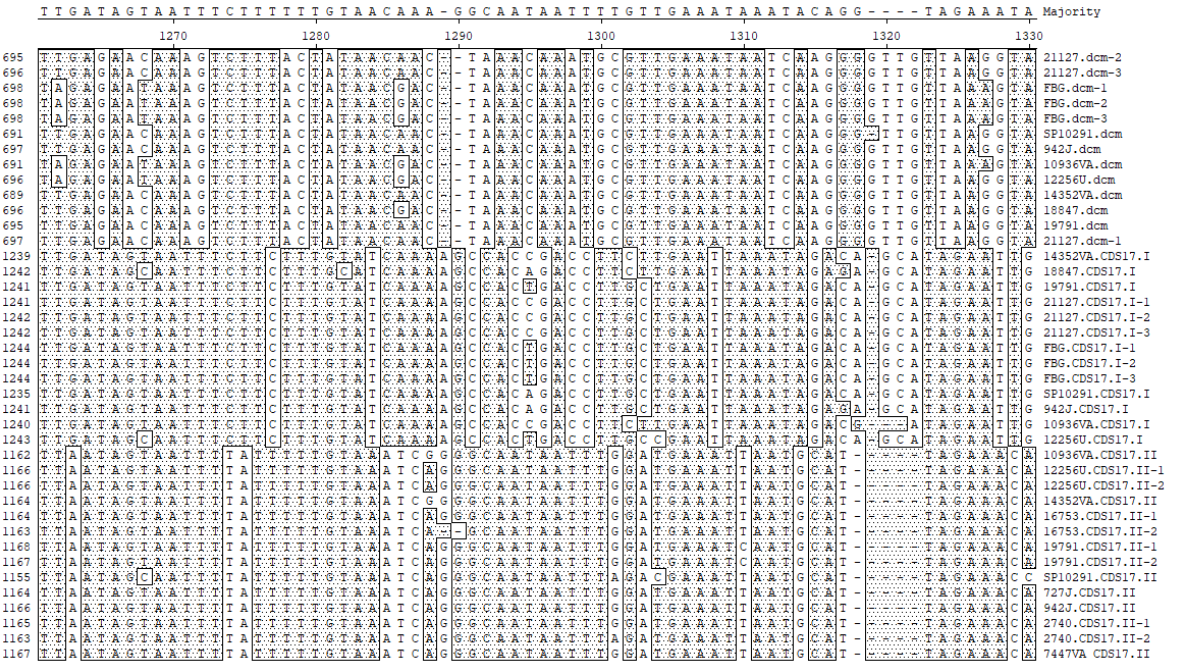

Majority
920
930
940
950
960
970
980
14352VA.CDS17.I
18847.CDS17.I
19791.CDS17.I
21127.CDS17.I-1
21127.CDS17.I-2
21127.CDS17.I-3
FBG.CDS17.I-1
FBG.CDS17.I-2
FBG.CDS17.I-3
SP10291.CDS17.I
942J.CDS17.I
10936VA.CDS17.I
12256U.CDS17.I
10936VA.CDS17.II
12256U.CDS17.II-1
12256U.CDS17.II-2
14352VA.CDS17.II
16753.CDS17.II-1
16753.CDS17.II-2
19791.CDS17.II-1
19791.CDS17.II-2
SP10291.CDS17.II
727J.CDS17.II
942J.CDS17.II
2740.CDS17.II-1
2740.CDS17.II-2
7447VA CDS17.II

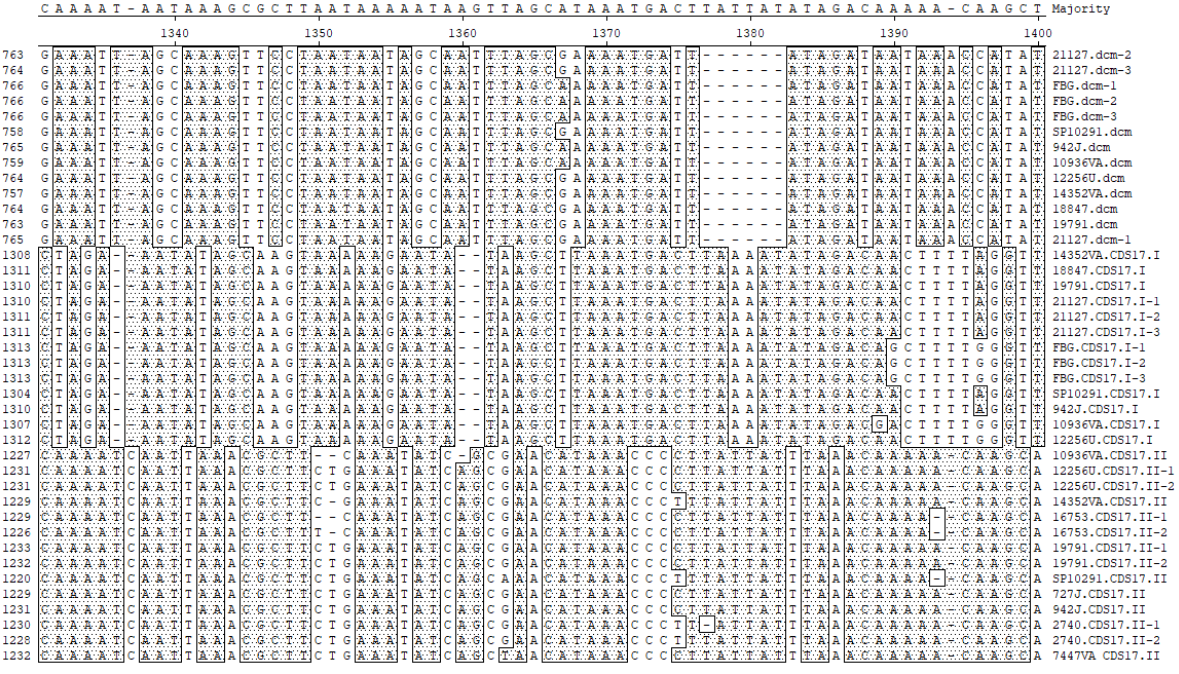

AAATA-ATTAGTTTTCAATCAATAGATTATT-GAATTACC--TTGAATTACA-GATAATTGAATTTATAC Majority
990
1000
1010
1020
1030
1040
1050
21127.dcm-2
21127.dcm-3
FBG.dcm-1
FBG.dcm-2
FBG.dcm-3
SP10291.dcm
942J.dcm
10936VA.dcm
12256U.dcm
14352VA.dcm
18847.dcm
19791.dcm
21127.dcm-1
14352VA.CDS17.I
18847.CDS17.I
19791.CDS17.I
21127.CDS17.I-1
21127.CDS17.I-2
21127.CDS17.I-3
FBG.CDS17.I-1
FBG.CDS17.I-2
FBG.CDS17.I-3
SP10291.CDS17.I
942J.CDS17.I
10936VA.CDS17.I
12256U.CDS17.I
10936VA.CDS17.II
12256U.CDS17.II-1
12256U.CDS17.II-2
14352VA.CDS17.II
16753.CDS17.II-1
16753.CDS17.II-2
19791.CDS17.II-1
19791.CDS17.II-2
SP10291.CDS17.II
727J.CDS17.II
942J.CDS17.II
2740.CDS17.II-1
2740.CDS17.II-2
7447VA CDS17.II

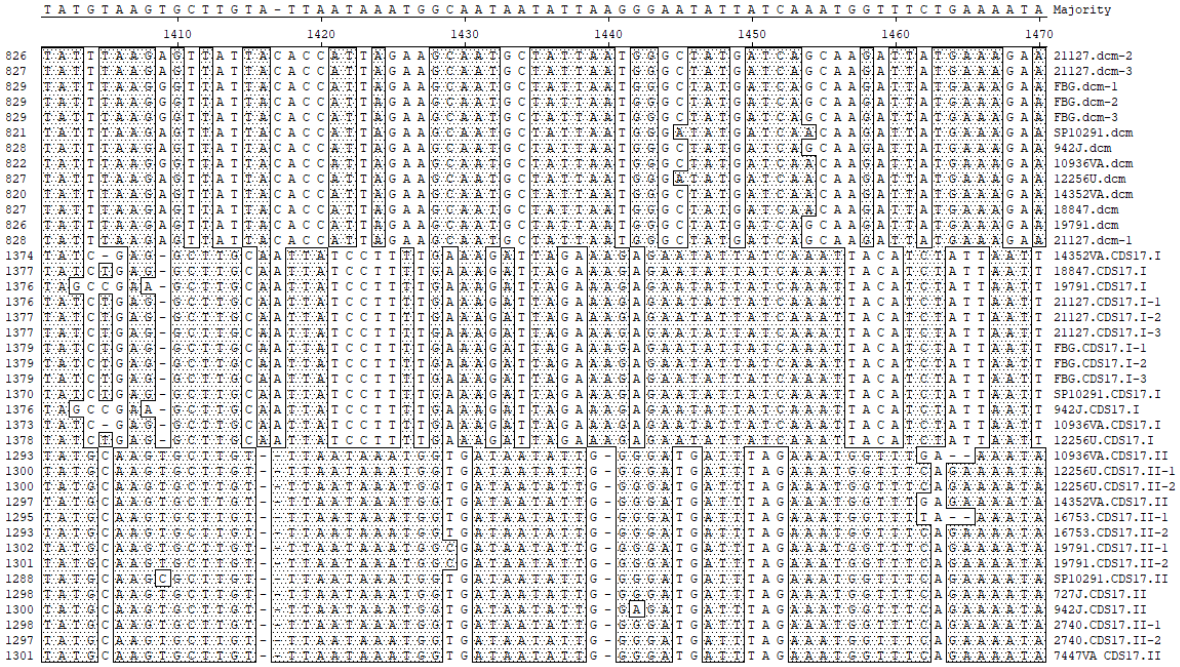

TCTATTTTCTATTAATTAAACTGTTATTTGAAATAATTGTGCATTTGATAATGATTTGAATGAAAAAATA Majority
1060
1070
1080
1090
1100
1110
1120
21127.dcm-2
21127.dcm-3
FBG.dcm-1
FBG.dcm-2
FBG.dcm-3
SP10291.dcm
942J.dcm
10936VA.dcm
12256U.dcm
14352VA.dcm
18847.dcm
19791.dcm
21127.dcm-1
14352VA.CDS17.I
18847.CDS17.I
19791.CDS17.I
21127.CDS17.I-1
21127.CDS17.I-2
21127.CDS17.I-3
FBG.CDS17.I-1
FBG.CDS17.I-2
FBG.CDS17.I-3
SP10291.CDS17.I
942J.CDS17.I
10936VA.CDS17.I
12256U.CDS17.I
10936VA.CDS17.II
12256U.CDS17.II-1
12256U.CDS17.II-2
14352VA.CDS17.II
16753.CDS17.II-1
16753.CDS17.II-2
19791.CDS17.II-1
19791.CDS17.II-2
SP10291.CDS17.II
727J.CDS17.II
942J.CDS17.II
2740.CDS17.II-1
2740.CDS17.II-2
7447VA CDS17.II

Majority
1130
1140
1150
1160
1170
1180
1190
21127.dcm-2
21127.dcm-3
FBG.dcm-1
FBG.dcm-2
FBG.dcm-3
SP10291.dcm
942J.dcm
10936VA.dcm
12256U.dcm
14352VA.dcm
18847.dcm
19791.dcm
21127.dcm-1
14352VA.CDS17.I
18847.CDS17.I
19791.CDS17.I
21127.CDS17.I-1
21127.CDS17.I-2
21127.CDS17.I-3
FBG.CDS17.I-1
FBG.CDS17.I-2
FBG.CDS17.I-3
942J.CDS17.I
10936VA.CDS17.I
12256U.CDS17.I
10936VA.CDS17.II
12256U.CDS17.II-1
12256U.CDS17.II-2
14352VA.CDS17.II
16753.CDS17.II-1
16753.CDS17.II-2
19791.CDS17.II-1
19791.CDS17.II-2
SP10291.CDS17.II
727J.CDS17.II
942J.CDS17.II
2740.CDS17.II-1
2740.CDS17.II-2
7447VA CDS17.II

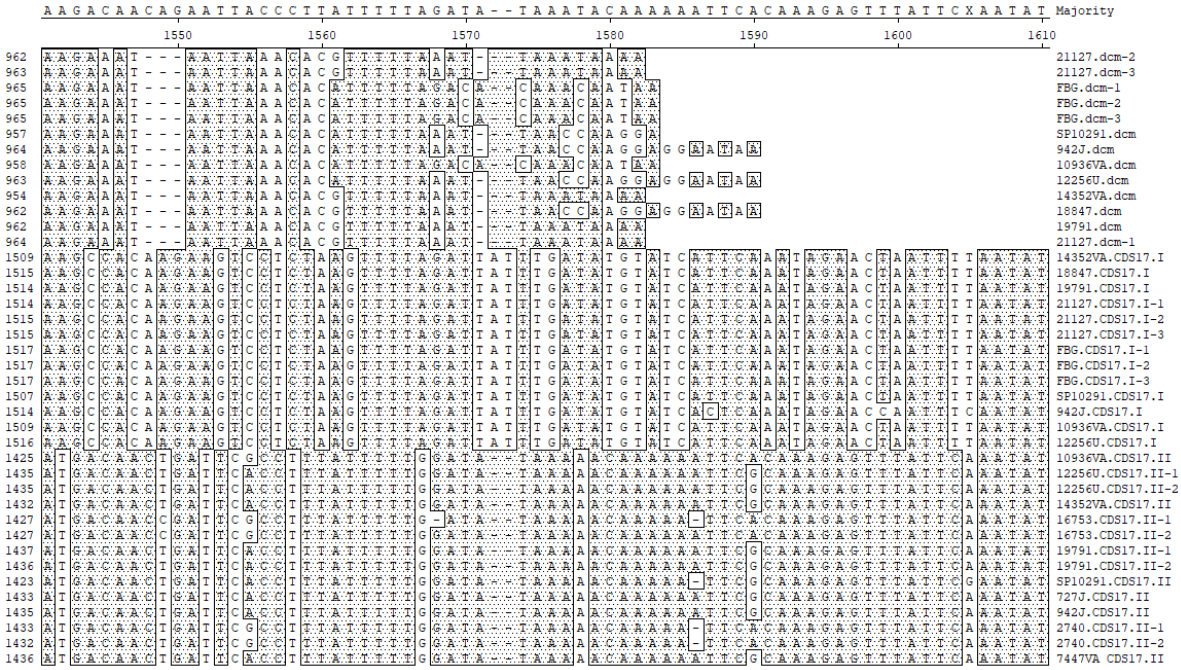

Majority
1200
1210
1220
1230
1240
1250
1260
14352VA.CDS17.I
18847.CDS17.I
19791.CDS17.I
21127.CDS17.I-1
21127.CDS17.I-2
21127.CDS17.I-3
FBG.CDS17.I-1
FBG.CDS17.I-2
FBG.CDS17.I-3
SP10291.CDS17.I
942J.CDS17.I
10936VA.CDS17.I
12256U.CDS17.I
10936VA.CDS17.II
12256U.CDS17.II-1
12256U.CDS17.II-2
14352VA.CDS17.II
16753.CDS17.II-1
16753.CDS17.II-2
19791.CDS17.II-1
19791.CDS17.II-2
SP10291.CDS17.II
727J.CDS17.II
942J.CDS17.II
2740.CDS17.II-1
2740.CDS17.II-2
7447VA CDS17.II

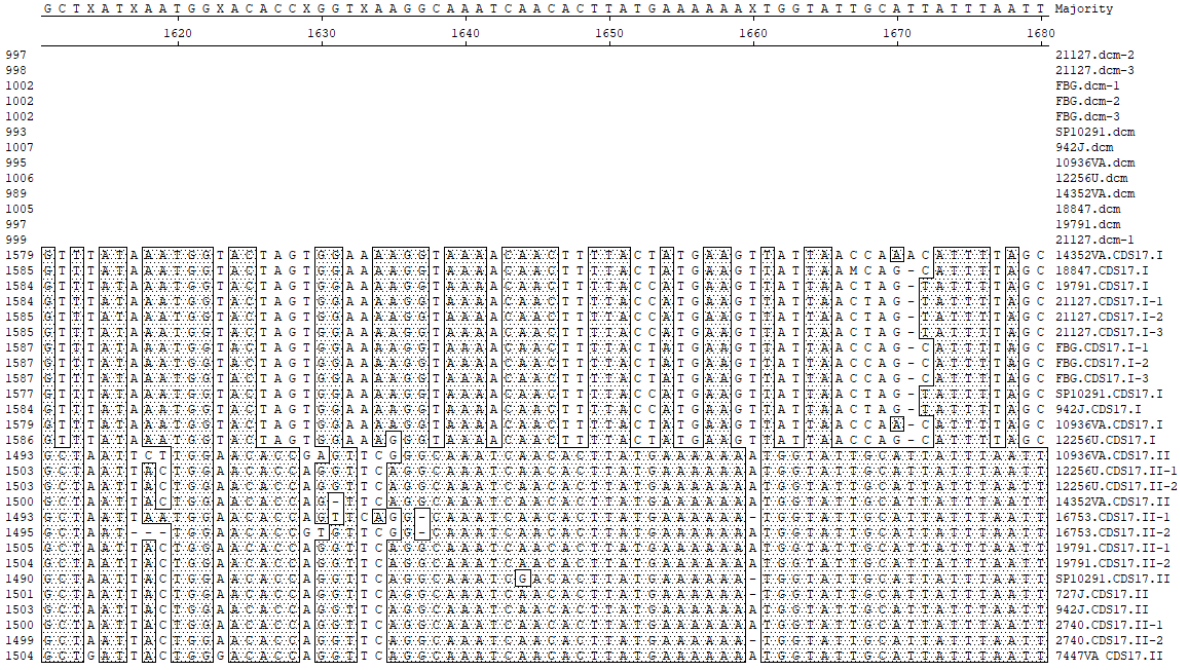

TTGATAGTAATTTCTTTTTTGTAACAAA-GGCAATAATTTTGTTGAAATAAATACAGG----TAGAAATA Majority
1270
1280
1290
1300
1310
1320
1330
695 21127.dcm-2
696 21127.dcm-3
698 FBG.dcm-1
698 FBG.dcm-2
698 FBG.dcm-3
691 SP10291.dcm
697 942J.dcm
691 10936VA.dcm
696 12256U.dcm
689 14352VA.dcm
696 18847.dcm
695 19791.dcm
697 21127.dcm-1
1239 14352VA.CDS17.I
1242 18847.CDS17.I
1241 19791.CDS17.I
1241 21127.CDS17.I-1
1242 21127.CDS17.I-2
1242 21127.CDS17.I-3
1244 FBG.CDS17.I-1
1244 FBG.CDS17.I-2
1244 FBG.CDS17.I-3
1235 SP10291.CDS17.I
1241 942J.CDS17.I
1240 10936VA.CDS17.I
1243 12256U.CDS17.I
1162 10936VA.CDS17.II
1166 12256U.CDS17.II-1
1166 12256U.CDS17.II-2
1164 14352VA.CDS17.II
1164 16753.CDS17.II-1
1163 16753.CDS17.II-2
1168 19791.CDS17.II-1
1167 19791.CDS17.II-2
1155 SP10291.CDS17.II
1164 727J.CDS17.II
1166 942J.CDS17.II
1165 2740.CDS17.II-1
1163 2740.CDS17.II-2
1167 7447VA CDS17.II

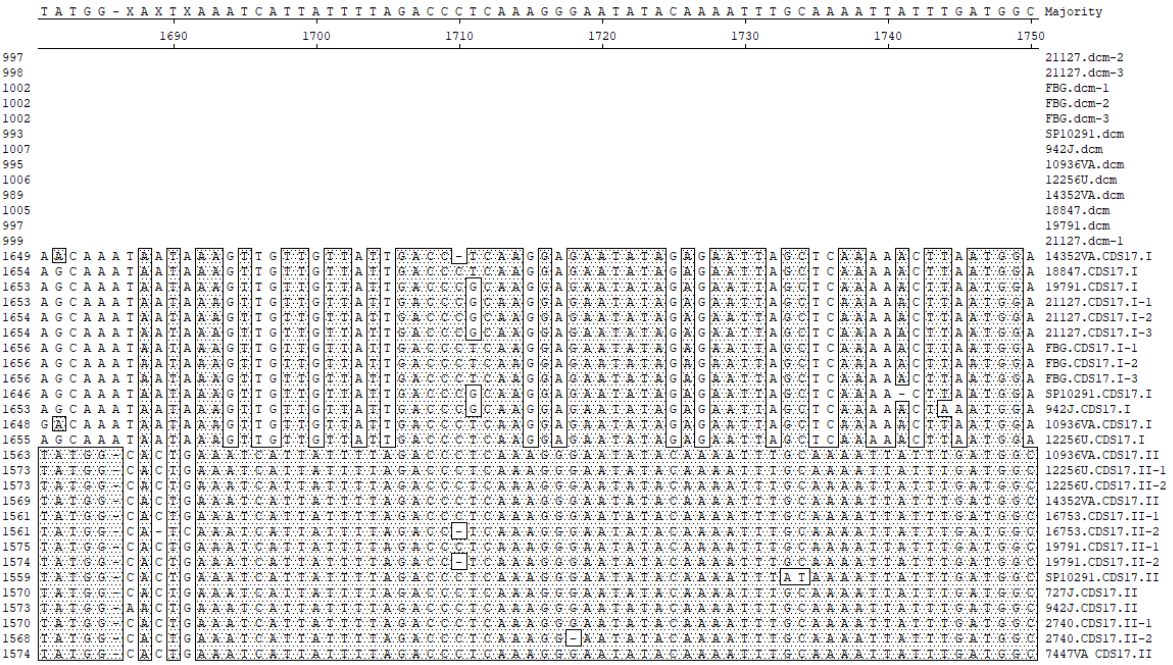

CAAAAT-AATAAAGCGCTTAATAAAAATAAGTTAGCATAAATGACTTATTATATAGACAAAAA-CAAGCT Majority
1340
1350
1360
1370
1380
1390
1400
763 21127.dcm-2
764 21127.dcm-3
766 FBG.dcm-1
766 FBG.dcm-2
766 FBG.dcm-3
758 SP10291.dcm
765 942J.dcm
759 10936VA.dcm
764 12256U.dcm
757 14352VA.dcm
764 18847.dcm
763 19791.dcm
765 21127.dcm-1
1308 14352VA.CDS17.I
1311 18847.CDS17.I
1310 19791.CDS17.I
1310 21127.CDS17.I-1
1311 21127.CDS17.I-2
1311 21127.CDS17.I-3
1313 FBG.CDS17.I-1
1313 FBG.CDS17.I-2
1313 FBG.CDS17.I-3
1304 SP10291.CDS17.I
1310 942J.CDS17.I
1307 10936VA.CDS17.I
1312 12256U.CDS17.I
1227 10936VA.CDS17.II
1231 12256U.CDS17.II-1
1231 12256U.CDS17.II-2
1229 14352VA.CDS17.II
1229 16753.CDS17.II-1
1226 16753.CDS17.II-2
1233 19791.CDS17.II-1
1232 19791.CDS17.II-2
1220 SP10291.CDS17.II
1229 727J.CDS17.II
1231 942J.CDS17.II
1230 2740.CDS17.II-1
1228 2740.CDS17.II-2
1232 7447VA CDS17.II

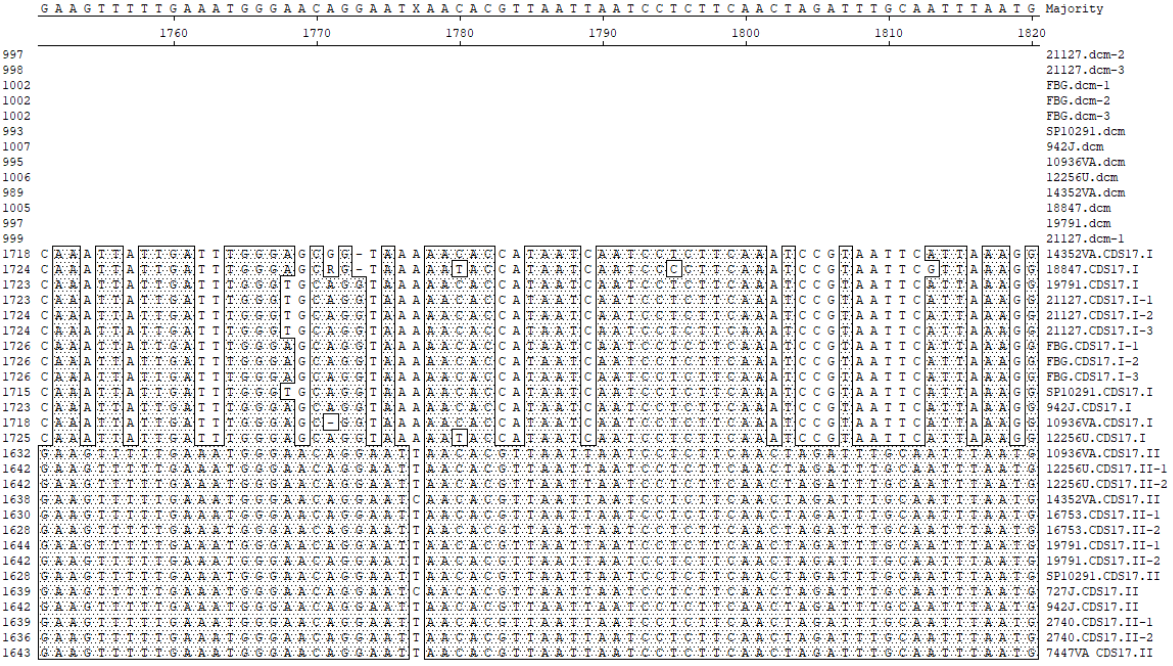

TATGTAAGTGCTTGTA-TTAATAAATGGCAATAATATTAAGGGAATATTATCAAATGGTTTCTGAAAATA Majority
1410
1420
1430
1440
1450
1460
1470
826 TATTTTAAGAGTTATTACACCATTAGAAGCAATGCTATTAATGGGCTATGATCAGCAAGATTATGAAAGAA 21127.dcm-2
827 TATTTTAAGAGTTATTACACCATTAGAAGCAATGCTATTAATGGGCTATGATCAGCAAGATTATGAAAGAA 21127.dcm-3
829 TATTTTAAGGGTTATTACACCATTAGAAGCAATGCTATTAATGGGCTATGATCAGCAAGATTATGAAAGAA FBG.dcm-1
829 TATTTTAAGGGTTATTACACCATTAGAAGCAATGCTATTAATGGGCTATGATCAGCAAGATTATGAAAGAA FBG.dcm-2
829 TATTTTAAGGGTTATTACACCATTAGAAGCAATGCTATTAATGGGCTATGATCAGCAAGATTATGAAAGAA FBG.dcm-3
821 TATTTTAAGAGTTATTACACCATTAGAAGCAATGCTATTAATGGGATATGATCAACAAGATTATGAAAGAA SP10291.dcm
828 TATTTTAAGAGTTATTACACCATTAGAAGCAATGCTATTAATGGGCTATGATCAGCAAGATTATGAAAGAA 942J.dcm
822 TATTTTAAGGGTTATTACACCATTAGAAGCAATGCTATTAATGGGCTATGATCAACAAGATTATGAAAGAA 10936VA.dcm
827 TATTTTAAGAGTTATTACACCATTAGAAGCAATGCTATTAATGGGATATGATCAACAAGATTATGAAAGAA 12256U.dcm
820 TATTTTAAGAGTTATTACACCATTAGAAGCAATGCTATTAATGGGCTATGATCAACAAGATTATGAAAGAA 14352VA.dcm
827 TATTTTAAGAGTTATTACACCATTAGAAGCAATGCTATTAATGGGCTATGATCAACAAGATTATGAAAGAA 18847.dcm
826 TATTTTAAGAGTTATTACACCATTAGAAGCAATGCTATTAATGGGCTATGATCAGCAAGATTATGAAAGAA 19791.dcm
828 TATTTTAAGAGTTATTACACCATTAGAAGCAATGCTATTAATGGGCTATGATCAGCAAGATTATGAAAGAA 21127.dcm-1
1374 TATC-GAG-GCTTGCAATTATCCTTTTGAAAGATTAGAAAGAGAATATTATCAAATTACATCTATTAATT 14352VA.CDS17.I
1377 TATCTGAG-GCTTGCAATTATCCTTTTGAAAGATTAGAAAGAGAATATTATCAAATTACATCTATTAATT 18847.CDS17.I
1376 TAGCCGAA-GCTTGCAATTATCCTTTTGAAAGATTAGAAAGAGAATATTATCAAATTACATCTATTAATT 19791.CDS17.I
1376 TATCTGAG-GCTTGCAATTATCCTTTTGAAAGATTAGAAAGAGAATATTATCAAATTACATCTATTAATT 21127.CDS17.I-1
1377 TATCTGAG-GCTTGCAATTATCCTTTTGAAAGATTAGAAAGAGAATATTATCAAATTACATCTATTAATT 21127.CDS17.I-2
1377 TATCTGAG-GCTTGCAATTATCCTTTTGAAAGATTAGAAAGAGAATATTATCAAATTACATCTATTAATT 21127.CDS17.I-3
1379 TATCTGAG-GCTTGCAATTATCCTTTTGAAAGATTAGAAAGAGAATATTATCAAATTACATCTATTAATT FBG.CDS17.I-1
1379 TATCTGAG-GCTTGCAATTATCCTTTTGAAAGATTAGAAAGAGAATATTATCAAATTACATCTATTAATT FBG.CDS17.I-2
1379 TATCTGAG-GCTTGCAATTATCCTTTTGAAAGATTAGAAAGAGAATATTATCAAATTACATCTATTAATT FBG.CDS17.I-3
1370 TATCTGAG-GCTTGCAATTATCCTTTTGAAAGATTAGAAAGAGAATATTATCAAATTACATCTATTAATT SP10291.CDS17.I
1376 TAGCCGAA-GCTTGCAATTATCCTTTTGAAAGATTAGAAAGAGAATATTATCAAATTACATCTATTAATT 942J.CDS17.I
1373 TATC-GAG-GCTTGCAATTATCCTTTTGAAAGATTAGAAAGAGAATATTATCAAATTACATCTATTAATT 10936VA.CDS17.I
1378 TATCTGAG-GCTTGCAATTATCCTTTTGAAAGATTAGAAAGAGAATATTATCAAATTACATCTATTAATT 12256U.CDS17.I
1293 TATGCAAGTGCTTGT--TTAATAAATGGTGATAATATTG-GGGATGATTTAGAAATGGTTTCGA--AAATA 10936VA.CDS17.II
1300 TATGCAAGTGCTTGT--TTAATAAATGGTGATAATATTG-GGGATGATTTAGAAATGGTTTCAGAAAATA 12256U.CDS17.II-1
1300 TATGCAAGTGCTTGT--TTAATAAATGGTGATAATATTG-GGGATGATTTAGAAATGGTTTCAGAAAATA 12256U.CDS17.II-2
1297 TATGCAAGTGCTTGT--TTAATAAATGGTGATAATATTG-GGGATGATTTAGAAATGGTTTGAGAAAATA 14352VA.CDS17.II
1295 TATGCAAGTGCTTGT--TTAATAAATGGTGATAATATTG-GGGATGATTTAGAAATGGTTTIA--AAATA 16753.CDS17.II-1
1293 TATGCAAGTGCTTGT--TTAATAAATGGTGATAATATTG-GGGATGATTTAGAAATGGTTTCAGAAAATA 16753.CDS17.II-2
1302 TATGCAAGTGCTTGT--TTAATAAATGGCGATAATATTG-GGGATGATTTAGAAATGGTTTCAGAAAATA 19791.CDS17.II-1
1301 TATGCAAGTGCTTGT--TTAATAAATGGCGATAATATTG-GGGATGATTTAGAAATGGTTTCAGAAAATA 19791.CDS17.II-2
1288 TATGCAAGCGCTTGT--TTAATAAATGGTGATAATATTG-GGGATGATTTAGAAATGGTTTCAGAAAATA SP10291.CDS17.II
1298 TATGCAAGTGCTTGT--TTAATAAATGGTGATAATATTG-GGGATGATTTAGAAATGGTTTCAGAAAATA 727J.CDS17.II
1300 TATGCAAGTGCTTGT--TTAATAAATGGTGATAATATTG-GAGATGATTTAGAAATGGTTTCAGAAAATA 942J.CDS17.II
1298 TATGCAAGTGCTTGT--TTAATAAATGGTGATAATATTG-GGGATGATTTAGAAATGGTTTCAGAAAATA 2740.CDS17.II-1
1297 TATGCAAGTGCTTGT--TTAATAAATGGTGATAATATTG-GGGATGATTTAGAAATGGTTTCAGAAAATA 2740.CDS17.II-2
1301 TATGCAAGTGCTTGT--TTAATAAATGGTGATAATATTG-GGGATGATTTAGAAATGGTTTCAGAAAATA 7447VA CDS17.II

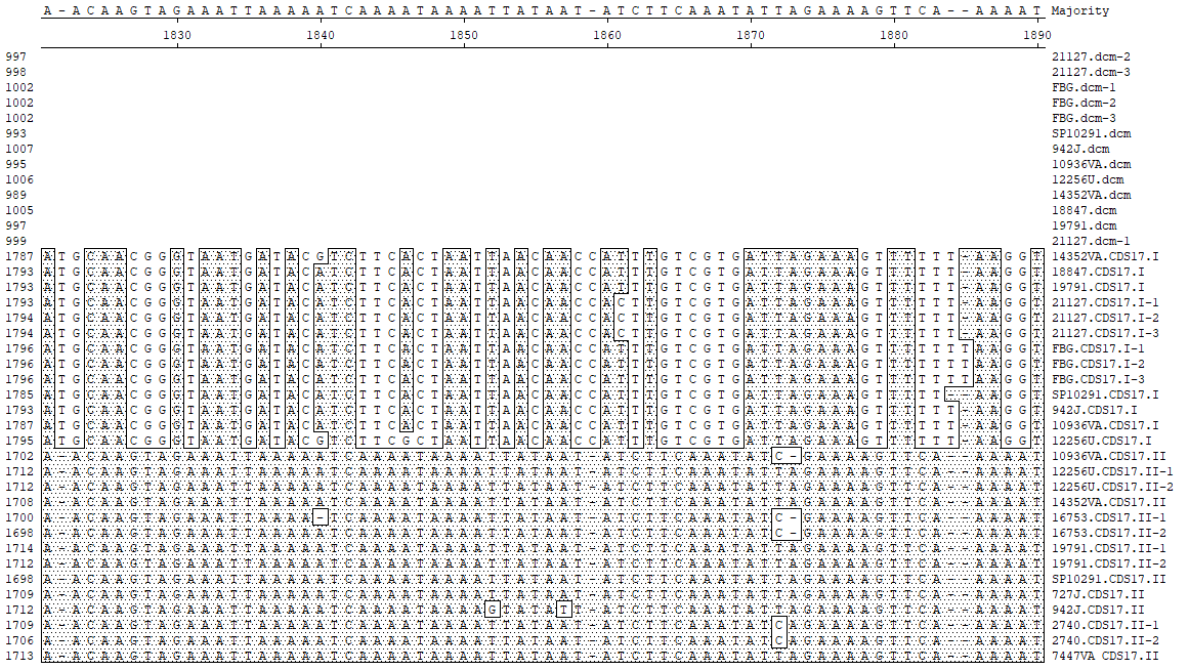
TTTCAAGAGGTTGGGGGTTTTGA-AATTCAGAATTATAATGATAAAACTCCATTATTATTAGGCTATTGAT Majority
1480
1490
1500
1510
1520
1530
1540
896 TTAAGAATTTCTGTGATAGTCA-AATTTATAAGTTTGCTGG--AAATTCTATTGTTGTTAATGTATTA-C 21127.dcm-2
897 TTAAGAATTTCTGTGATAGTCA-AATTTATAAGTTTGCTGG--AAATTCTATTGTTGTTAATGTATTA-C 21127.dcm-3
899 TTAAGAATTTCTGTGATAGTCA-AATTTATAAGTTTGCTGG--AAATTCTATTGTTGTTAATGTATTG-C FBG.dcm-1
899 TTAAGAATTTCTGTGATAGTCA-AATTTATAAGTTTGCTGG--AAATTCTATTGTTGTTAATGTATTG-C FBG.dcm-2
899 TTAAGAATTTCTGTGATAGTCA-AATTTATAAGTTTGCTGG--AAATTCTATTGTTGTTAATGTATTG-C FBG.dcm-3
891 TTAAGAATTTCTGTGATAGTCA-AATTTATAAGTTTGCTGG--AAATTCTATTGTTGTTAATGTATTG-C SP10291.dcm
898 TTAAGAATTTTGTGATAGTCA-AATTTATAAGTTTGCTGG--AAATTCTATTGTTGTTAATGTATTG-C 942J.dcm
892 TTAAGAATTTACGTGATAGTCA-AATTTATAAGTTTCTTGG--AAATTCTATTGTTGTTAATGTATTG-C 10936VA.dcm
897 TTAAGAATTTCTGTGATAGTCA-AATTTATAAGTTTGCCGG--AAATTCTATTGTTGTTAATGTATTA-C 12256U.dcm
890 TTAAGAATTTC-GTGATAGTCA-AATTTATAAGTTTGTCG---AAATTCTATTGTTGTTAATGTATTA-C 14352VA.dcm
897 TTAAGAATTTC-GTGATAGTCA-AATTTATAAGTTTSTTK--AAATTCTATTGTTGTTAATGTATTG-C 18847.dcm
896 TTAAGAATTTCTGTGATAGTCA-AATTTATAAGTTTGCTGG--AAATTCTATTGTTGTTAATGTATTA-C 19791.dcm
898 TTAAGAATTTCTGTGATAGTCA-AATTTATAAGTTTGCTGG--AAATTCTATTGTTGTTAATGTATTA-C 21127.dcm-1
1442 TAGCTTTGGGATGGCCTTTTGA-AACGAAAATCATAATGATTCAAATAATTTACTTCTAGGCTACTCC-G 14352VA.CDS17.I
1446 TAGCTTTGGGATGGCCTTTTGA-AACCGAAAACCACAATGATTCAAATAATTTACTTCTAGGCTACTCAG 18847.CDS17.I
1445 TAGCTTTGGGATGGCCTTTTGA-AACTGAAAATCACAATGATTCAAATAATTTACTTCTAGGCTATTCAG 19791.CDS17.I
1445 TAGCTTTGGGATGGCCTTTTGA-AACTGAAAATCACAATGATTCAAATAATTTACTTCTAGGCTATTCAG 21127.CDS17.I-1
1446 TAGCTTTGGGATGGCCTTTTGA-AACTGAAAATCACAATGATTCAAATAATTTACTTCTAGGCTATTCAG 21127.CDS17.I-2
1446 TAGCTTTGGGATGGCCTTTTGA-AACTGAAAATCACAATGATTCAAATAATTTACTTCTAGGCTATTCAG 21127.CDS17.I-3
1448 TAGCTTTGGGATGGCCTTTTGA-AACCGAAAACCACAATGATTCAAATAATTTACTTCTAGGTTACTCAG FBG.CDS17.I-1
1448 TAGCTTTGGGATGGCCTTTTGA-AACCGAAAACCACAATGATTCAAATAATTTACTTCTAGGTTACTCAG FBG.CDS17.I-2
1448 TAGCTTTGGGATGGCCTTTTGA-AACCGAAAACCACAATGATTCGAATAATTTACTTCTAGGTTACTCAG FBG.CDS17.I-3
1439 TAGCTTTGGGATGGCCTTTTGA-AACCGAAAATCACAATGATT-GAATAATTTACTTCTAGGCTACTCAG SP10291.CDS17.I
1445 TAGCTTTGGGATGGCCTTTTGA-AACTGAAAATCACAATGATTCAAATAATTTACTTCTAGGCTACTCAG 942J.CDS17.I
1441 TAGCTTTGGGATGGCCTTTTGA-AACCGAAAACCACAATGATTCAAATAATTTACTTCTAGGTTACTC-G 10936VA.CDS17.I
1447 TAGCTTTGGGATGGCCTTTTGA-AACCGAAAACCACAATGATTCGAATAATTTACTTCTAGGCTACTCAG 12256U.CDS17.I
1358 TTTCAAGAGGTTGGGGGATTTGTCAATTC-GAATTA-AACGATAAAACCCCATTATTATTTGGCCT-TTGAT 10936VA.CDS17.II
1367 TTTCAAGAGGTTGGGGGATTTGTTAATTCTGAATTA-AACGATAAAACACCATTATTATTTGGCCT-TTGAT 12256U.CDS17.II-1
1367 TTTCAAGAGGTTGGGGGATTTGTTAATTCTGAATTA-AACGATAAAACACCATTATTATTTGGCCT-TTGAT 12256U.CDS17.II-2
1364 TTTCAAGAGGTTGGGGGATTTGTCAATTCTGAATTA-AATGATAAAACACCATTATTATTTGGCCT-TTGAT 14352VA.CDS17.II
1360 TTTCAAGAGGTTGGGGGATTTGTCAATTC-GAATTA-AACGATAAAACCCCATTATTATTTGGCCT-TTGAT 16753.CDS17.II-1
1360 TTTCAAGAGGTTGGGGGATTTGTCAATTC-GAATTA-AACGATAAAACCCCATTATTATTTGGCCT-TTGAT 16753.CDS17.II-2
1369 TTTCAAGAGGTTGGGGGATTTGTTAATTCTGAATTA-AACGATAAAACACCATTATTATTTGGCCT-TTGAT 19791.CDS17.II-1
1368 TTTCAAGAGGTTGGGGGATTTGTTAATTCTGAATTA-AACGATAAAACACCATTATTATTTGGCCT-TTGAT 19791.CDS17.II-2
1355 TTTCAAGAGGTTGAGGGATTTGTCAATTCTGAATTA-AACGATAAAACCCCATTACTATTTGGTT-TTGAT SP10291.CDS17.II
1365 TTTCAAGAGGTTGGGGGATTTGTTAATTCTGAATTA-AACGATAAAACACCATTATTATTTGGCCT-TTGAT 727J.CDS17.II
1367 TTTCAAGAGGTTGAGGGATTTGTCAATTCTGAATTA-AACGATAAAACCCCATTATTATTTGGCCT-TTGAT 942J.CDS17.II
1365 TTTCAAGAGGTTGGGGGATTTGTCAATTCTGAATTA-AACGATAAAACCCCATTATTATTTGGCCT-TTGAT 2740.CDS17.II-1
1364 TTTCAAGAGGTTGAGGGATTTGTCAATTCTGAATTA-AACGATAAAACCCCATTATTATTTGGCCT-TTGAT 2740.CDS17.II-2
1368 TTTCAAGAGGTTGGGGGATTTGTCAATTCTGAATTA-AACGATAAAACACCATTATTATTTGGCCT-TTGAT 7447VA CDS17.II

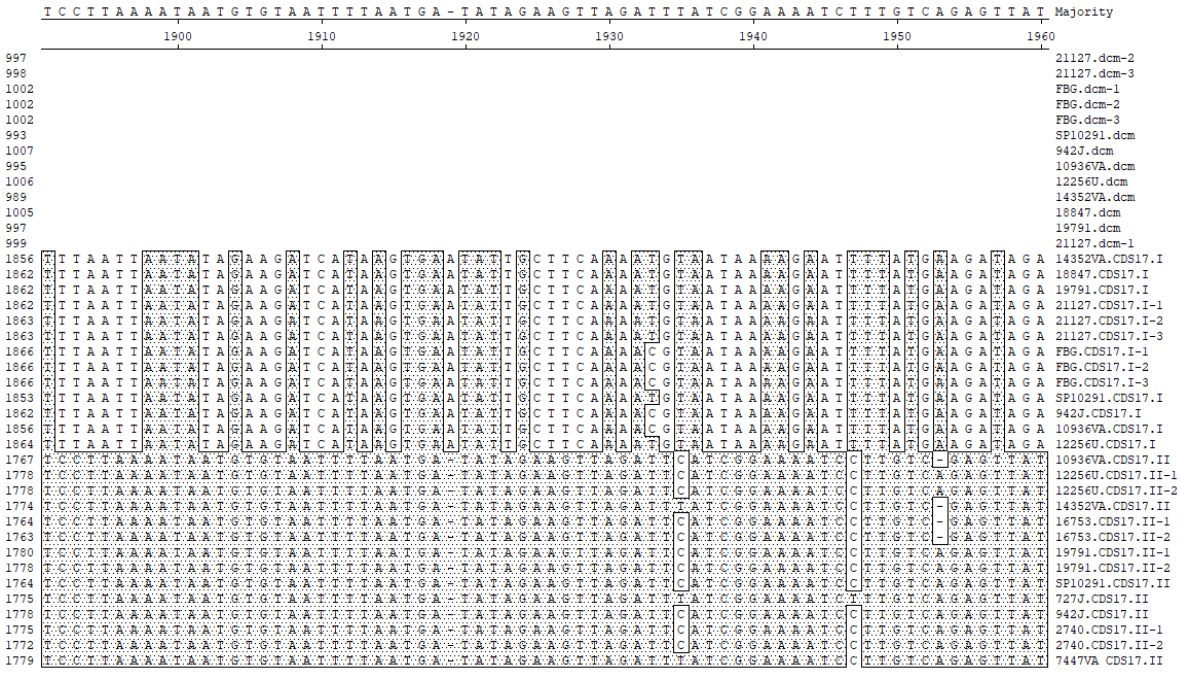

AAGACAACAGAATTACCCTTATTTTTAGATA--TAAATACAAAAAATTCACAAAGAGTTTATTCXAATAT Majority
1550
1560
1570
1580
1590
1600
1610
962 21127.dcm-2
963 21127.dcm-3
965 FBG.dcm-1
965 FBG.dcm-2
965 FBG.dcm-3
957 SP10291.dcm
964 942J.dcm
958 10936VA.dcm
963 12256U.dcm
954 14352VA.dcm
962 18847.dcm
962 19791.dcm
964 21127.dcm-1
1509 14352VA.CDS17.I
1515 18847.CDS17.I
1514 19791.CDS17.I
1514 21127.CDS17.I-1
1515 21127.CDS17.I-2
1515 21127.CDS17.I-3
1517 FBG.CDS17.I-1
1517 FBG.CDS17.I-2
1517 FBG.CDS17.I-3
1507 SP10291.CDS17.I
1514 942J.CDS17.I
1509 10936VA.CDS17.I
1516 12256U.CDS17.I
1425 10936VA.CDS17.II
1435 12256U.CDS17.II-1
1435 12256U.CDS17.II-2
1432 14352VA.CDS17.II
1427 16753.CDS17.II-1
1427 16753.CDS17.II-2
1437 19791.CDS17.II-1
1436 19791.CDS17.II-2
1423 SP10291.CDS17.II
1433 727J.CDS17.II
1435 942J.CDS17.II
1433 2740.CDS17.II-1
1432 2740.CDS17.II-2
1436 7447VA CDS17.II

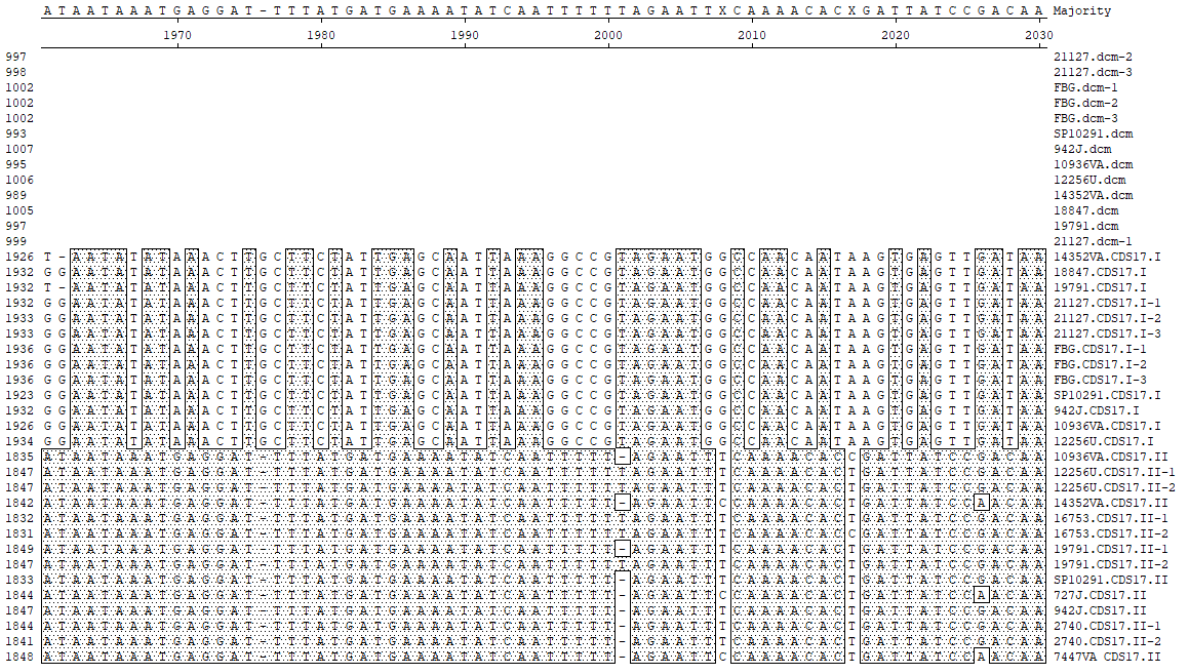

GCTXATXAATGGXACACCXGGTXAAGGCAAATCAACACTTATGAAAAAAXTGGTATTGCATTATTTAATT Majority
1620
1630
1640
1650
1660
1670
1680
997 21127.dcm-2
998 21127.dcm-3
1002 FBG.dcm-1
1002 FBG.dcm-2
1002 FBG.dcm-3
993 SP10291.dcm
1007 942J.dcm
995 10936VA.dcm
1006 12256U.dcm
989 14352VA.dcm
1005 18847.dcm
997 19791.dcm
999 21127.dcm-1
1579 14352VA.CDS17.I
1585 18847.CDS17.I
1584 19791.CDS17.I
1584 21127.CDS17.I-1
1585 21127.CDS17.I-2
1585 21127.CDS17.I-3
1587 FBG.CDS17.I-1
1587 FBG.CDS17.I-2
1587 FBG.CDS17.I-3
1577 SP10291.CDS17.I
1584 942J.CDS17.I
1579 10936VA.CDS17.I
1586 12256U.CDS17.I
1493 10936VA.CDS17.II
1503 12256U.CDS17.II-1
1503 12256U.CDS17.II-2
1500 14352VA.CDS17.II
1493 16753.CDS17.II-1
1495 16753.CDS17.II-2
1505 19791.CDS17.II-1
1504 19791.CDS17.II-2
1490 SP10291.CDS17.II
1501 727J.CDS17.II
1503 942J.CDS17.II
1500 2740.CDS17.II-1
1499 2740.CDS17.II-2
1504 7447VA CDS17.II

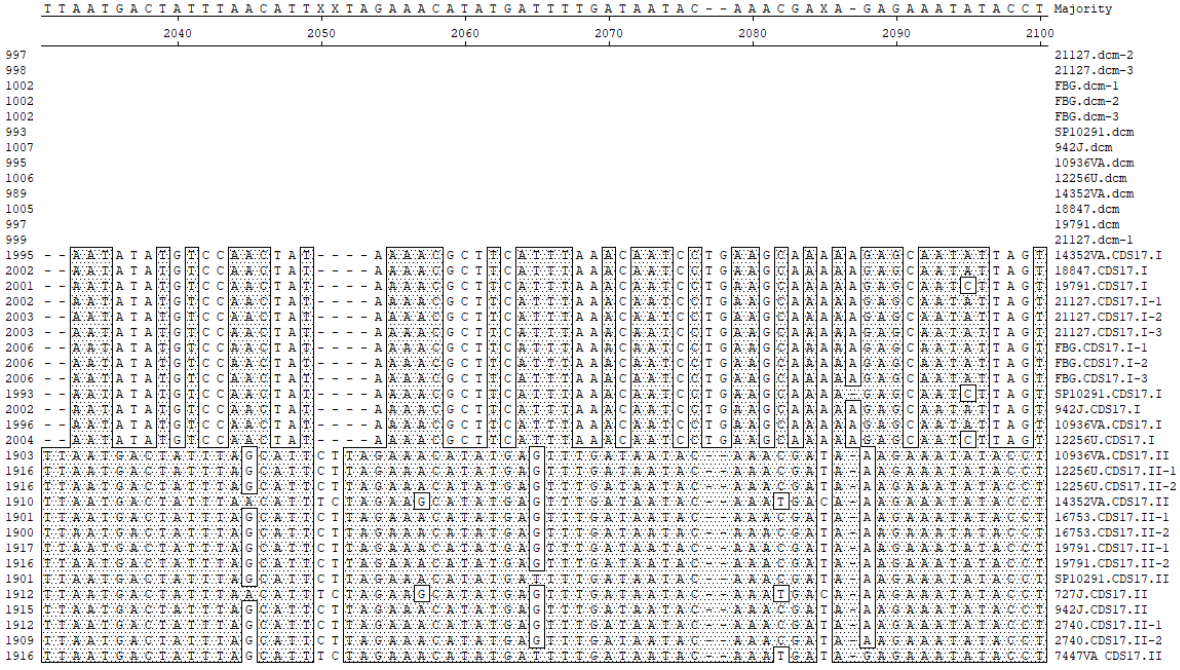

TATGG-XAXTXAAATCATTATTTTAGACCCTCAAAGGGAATATACAAAATTTGCAAAATTATTTGATGGC Majority
1690
1700
1710
1720
1730
1740
1750
997 21127.dcm-2
998 21127.dcm-3
1002 FBG.dcm-1
1002 FBG.dcm-2
1002 FBG.dcm-3
993 SP10291.dcm
1007 942J.dcm
995 10936VA.dcm
1006 12256U.dcm
989 14352VA.dcm
1005 18847.dcm
997 19791.dcm
999 21127.dcm-1
1649 14352VA.CDS17.I
1654 18847.CDS17.I
1653 19791.CDS17.I
1653 21127.CDS17.I-1
1654 21127.CDS17.I-2
1654 21127.CDS17.I-3
1656 FBG.CDS17.I-1
1656 FBG.CDS17.I-2
1656 FBG.CDS17.I-3
1646 SP10291.CDS17.I
1653 942J.CDS17.I
1648 10936VA.CDS17.I
1655 12256U.CDS17.I
1563 10936VA.CDS17.II
1573 12256U.CDS17.II-1
1573 12256U.CDS17.II-2
1569 14352VA.CDS17.II
1561 16753.CDS17.II-1
1561 16753.CDS17.II-2
1575 19791.CDS17.II-1
1574 19791.CDS17.II-2
1559 SP10291.CDS17.II
1570 727J.CDS17.II
1573 942J.CDS17.II
1570 2740.CDS17.II-1
1568 2740.CDS17.II-2
1574 7447VA CDS17.II

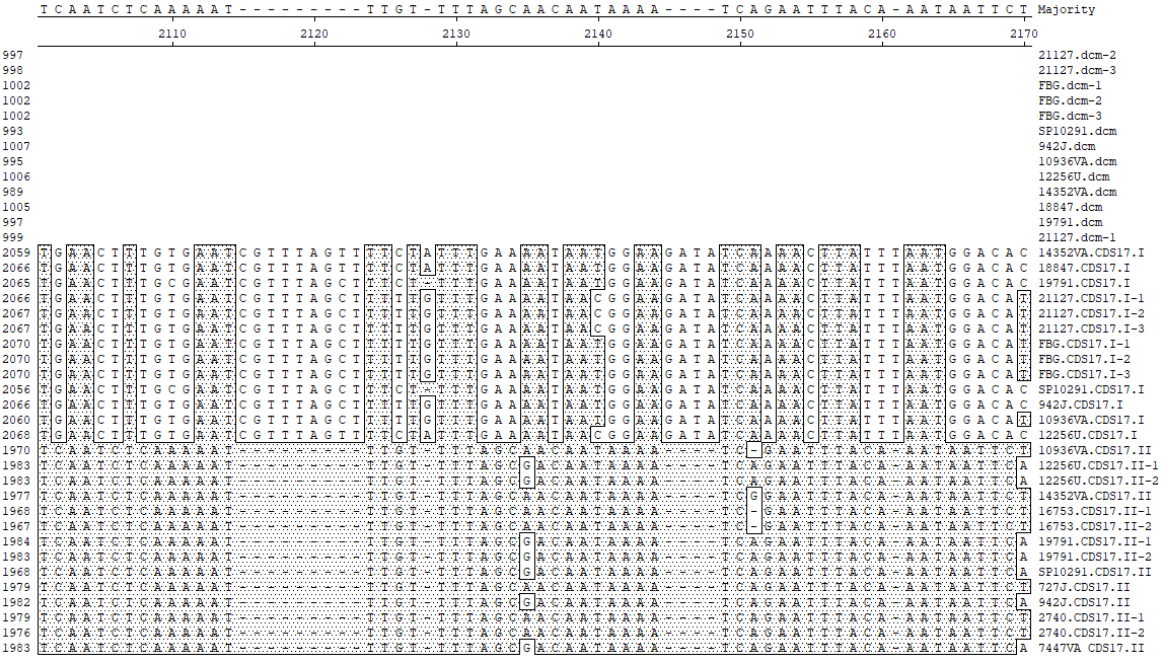

GAAGTTTTTGAAATGGGAACAGGAATXAACACGTTAATTAATCCTCTTCAACTAGATTTGCAATTTAATG Majority
1760
1770
1780
1790
1800
1810
1820
997 21127.dcm-2
998 21127.dcm-3
1002 FBG.dcm-1
1002 FBG.dcm-2
1002 FBG.dcm-3
993 SP10291.dcm
1007 942J.dcm
995 10936VA.dcm
1006 12256U.dcm
989 14352VA.dcm
1005 18847.dcm
997 19791.dcm
999 21127.dcm-1
1718 14352VA.CDS17.I
1724 18847.CDS17.I
1723 19791.CDS17.I
1723 21127.CDS17.I-1
1724 21127.CDS17.I-2
1724 21127.CDS17.I-3
1726 FBG.CDS17.I-1
1726 FBG.CDS17.I-2
1726 FBG.CDS17.I-3
1715 SP10291.CDS17.I
1723 942J.CDS17.I
1718 10936VA.CDS17.I
1725 12256U.CDS17.I
1632 10936VA.CDS17.II
1642 12256U.CDS17.II-1
1642 12256U.CDS17.II-2
1638 14352VA.CDS17.II
1630 16753.CDS17.II-1
1628 16753.CDS17.II-2
1644 19791.CDS17.II-1
1642 19791.CDS17.II-2
1628 SP10291.CDS17.II
1639 727J.CDS17.II
1642 942J.CDS17.II
1639 2740.CDS17.II-1
1636 2740.CDS17.II-2
1643 7447VA CDS17.II

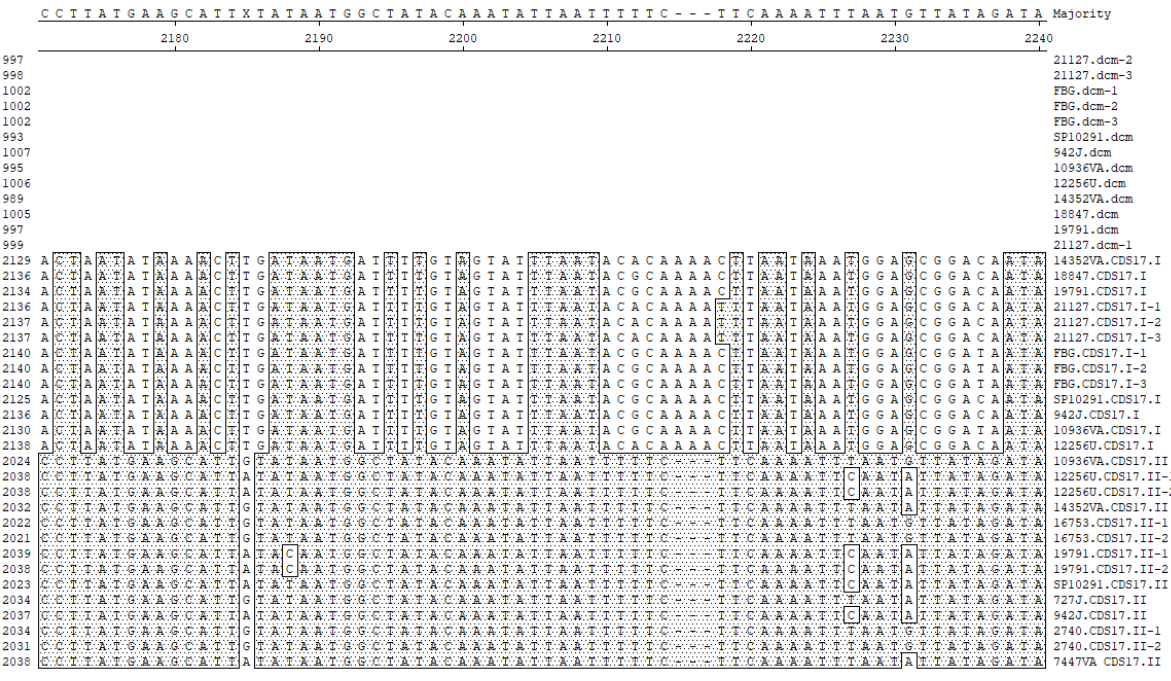

A-ACAAGTAGAAATTAAAAATCAAAATAAAATTATAAT-ATCTTCAAATATTAGAAAAGTTCA--AAAAT Majority
1830
1840
1850
1860
1870
1880
1890
997 21127.dcm-2
998 21127.dcm-3
1002 FBG.dcm-1
1002 FBG.dcm-2
1002 FBG.dcm-3
993 SP10291.dcm
1007 942J.dcm
995 10936VA.dcm
1006 12256U.dcm
989 14352VA.dcm
1005 18847.dcm
997 19791.dcm
999 21127.dcm-1
1787 14352VA.CDS17.I
1793 18847.CDS17.I
1793 19791.CDS17.I
1793 21127.CDS17.I-1
1794 21127.CDS17.I-2
1794 21127.CDS17.I-3
1796 FBG.CDS17.I-1
1796 FBG.CDS17.I-2
1796 FBG.CDS17.I-3
1785 SP10291.CDS17.I
1793 942J.CDS17.I
1787 10936VA.CDS17.I
1795 12256U.CDS17.I
1702 10936VA.CDS17.II
1712 12256U.CDS17.II-1
1712 12256U.CDS17.II-2
1708 14352VA.CDS17.II
1700 16753.CDS17.II-1
1698 16753.CDS17.II-2
1714 19791.CDS17.II-1
1712 19791.CDS17.II-2
1698 SP10291.CDS17.II
1709 727J.CDS17.II
1712 942J.CDS17.II
1709 2740.CDS17.II-1
1706 2740.CDS17.II-2
1713 7447VA CDS17.II

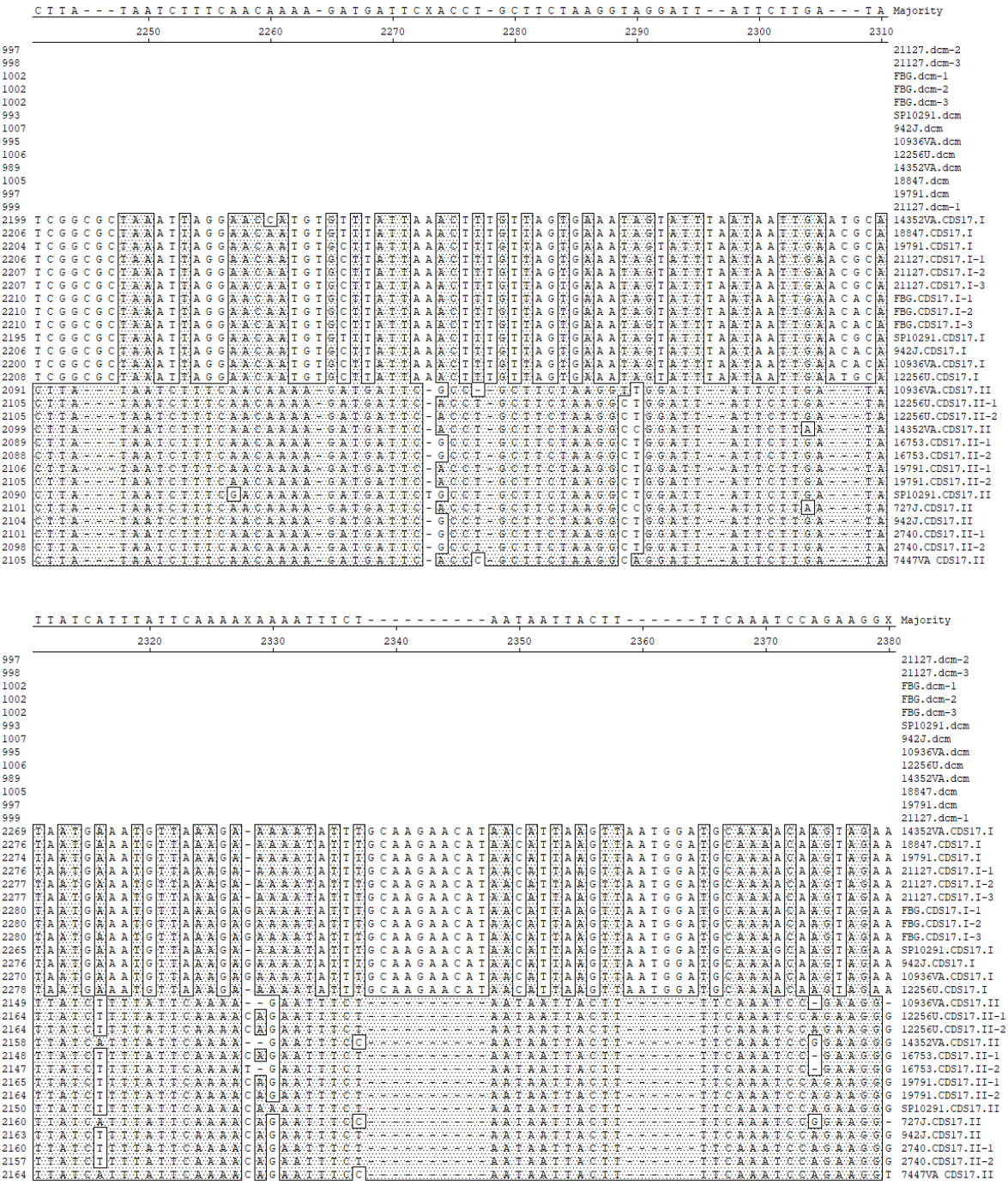

TCCTTAAAATAATGTGTAATTTTAATGA-TATAGAAGTTAGATTTATCGGAAAATCTTTGTCAGAGTTAT Majority
1900
1910
1920
1930
1940
1950
1960
997 21127.dcm-2
998 21127.dcm-3
1002 FBG.dcm-1
1002 FBG.dcm-2
1002 FBG.dcm-3
993 SP10291.dcm
1007 942J.dcm
995 10936VA.dcm
1006 12256U.dcm
989 14352VA.dcm
1005 18847.dcm
997 19791.dcm
999 21127.dcm-1
1856 14352VA.CDS17.I
1862 18847.CDS17.I
1862 19791.CDS17.I
1862 21127.CDS17.I-1
1863 21127.CDS17.I-2
1863 21127.CDS17.I-3
1866 FBG.CDS17.I-1
1866 FBG.CDS17.I-2
1866 FBG.CDS17.I-3
1853 SP10291.CDS17.I
1862 942J.CDS17.I
1856 10936VA.CDS17.I
1864 12256U.CDS17.I
1767 10936VA.CDS17.II
1778 12256U.CDS17.II-1
1778 12256U.CDS17.II-2
1774 14352VA.CDS17.II
1764 16753.CDS17.II-1
1763 16753.CDS17.II-2
1780 19791.CDS17.II-1
1778 19791.CDS17.II-2
1764 SP10291.CDS17.II
1775 727J.CDS17.II
1778 942J.CDS17.II
1775 2740.CDS17.II-1
1772 2740.CDS17.II-2
1779 7447VA CDS17.II

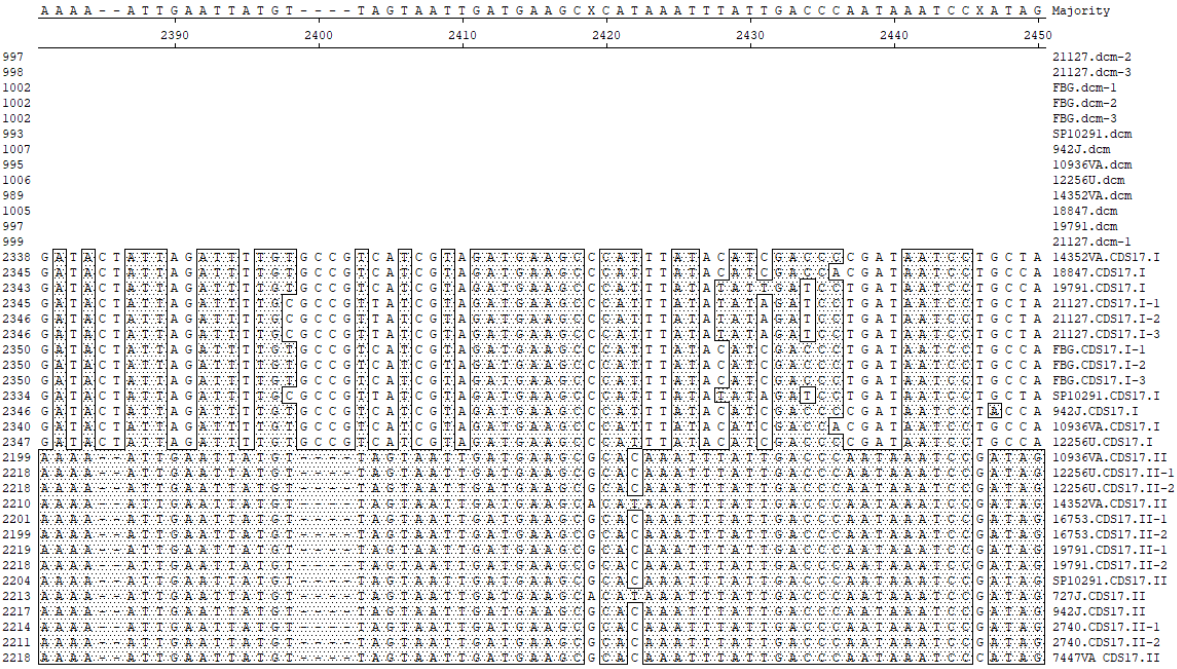

ATAATAAATGAGGAT-TTTATGATGAAAATATCAATTTTTTAGAATTXCAAAACACXGATTATCCGACAA Majority
1970
1980
1990
2000
2010
2020
2030
997 21127.dcm-2
998 21127.dcm-3
1002 FBG.dcm-1
1002 FBG.dcm-2
1002 FBG.dcm-3
993 SP10291.dcm
1007 942J.dcm
995 10936VA.dcm
1006 12256U.dcm
989 14352VA.dcm
1005 18847.dcm
997 19791.dcm
999 21127.dcm-1
1926 T-AATATTATAAACTTGCTTCTATTGAGCAATTAAAGGCCGTAGAATGGCCAACAATAAGTGAGTTGATAA 14352VA.CDS17.I
1932 GGAATATTATAAACTTGCTTCTATTGAGCAATTAAAGGCCGTAGAATGGCCAACAATAAGTGAGTTGATAA 18847.CDS17.I
1932 T-AATATTATAAACTTGCTTCTATTGAGCAATTAAAGGCCGTAGAATGGCCAACAATAAGTGAGTTGATAA 19791.CDS17.I
1932 GGAATATTATAAACTTGCTTCTATTGAGCAATTAAAGGCCGTAGAATGGCCAACAATAAGTGAGTTGATAA 21127.CDS17.I-1
1933 GGAATATTATAAACTTGCTTCTATTGAGCAATTAAAGGCCGTAGAATGGCCAACAATAAGTGAGTTGATAA 21127.CDS17.I-2
1933 GGAATATTATAAACTTGCTTCTATTGAGCAATTAAAGGCCGTAGAATGGCCAACAATAAGTGAGTTGATAA 21127.CDS17.I-3
1936 GGAATATTATAAACTTGCTTCTATTGAGCAATTAAAGGCCGTAGAATGGCCAACAATAAGTGAGTTGATAA FBG.CDS17.I-1
1936 GGAATATTATAAACTTGCTTCTATTGAGCAATTAAAGGCCGTAGAATGGCCAACAATAAGTGAGTTGATAA FBG.CDS17.I-2
1936 GGAATATTATAAACTTGCTTCTATTGAGCAATTAAAGGCCGTAGAATGGCCAACAATAAGTGAGTTGATAA FBG.CDS17.I-3
1923 GGAATATTATAAACTTGCTTCTATTGAGCAATTAAAGGCCGTAGAATGGCCAACAATAAGTGAGTTGATAA SP10291.CDS17.I
1932 GGAATATTATAAACTTGCTTCTATTGAGCAATTAAAGGCCGTAGAATGGCCAACAATAAGTGAGTTGATAA 942J.CDS17.I
1926 GGAATATTATAAACTTGCTTCTATTGAGCAATTAAAGGCCGTAGAATGGCCAACAATAAGTGAGTTGATAA 10936VA.CDS17.I
1934 GGAATATTATAAACTTGCTTCTATTGAGCAATTAAAGGCCGTAGAATGGCCAACAATAAGTGAGTTGATAA 12256U.CDS17.I
1835 ATAATAAATGAGGAT-TTTATGATGAAAATATCAATTTTT-AGAATTTCAAAACACTGATTATCCGACAA 10936VA.CDS17.II
1847 ATAATAAATGAGGAT-TTTATGATGAAAATATCAATTTTTTAGAATTTCAAAACACTGATTATCCGACAA 12256U.CDS17.II-1
1847 ATAATAAATGAGGAT-TTTATGATGAAAATATCAATTTTTTAGAATTTCAAAACACTGATTATCCGACAA 12256U.CDS17.II-2
1842 ATAATAAATGAGGAT-TTTATGATGAAAATATCAATTTTT-AGAATTCCAAAACACTGATTATCCAACAA 14352VA.CDS17.II
1832 ATAATAAATGAGGAT-TTTATGATGAAAATATCAATTTTTTAGAATTTCAAAACACTGATTATCCGACAA 16753.CDS17.II-1
1831 ATAATAAATGAGGAT-TTTATGATGAAAATATCAATTTTTTAGAATTTCAAAACACCGATTATCCGACAA 16753.CDS17.II-2
1849 ATAATAAATGAGGAT-TTTATGATGAAAATATCAATTTTT-AGAATTTCAAAACACTGATTATCCGACAA 19791.CDS17.II-1
1847 ATAATAAATGAGGAT-TTTATGATGAAAATATCAATTTTTTAGAATTTCAAAACACTGATTATCCGACAA 19791.CDS17.II-2
1833 ATAATAAATGAGGAT-TTTATGATGAAAATATCAATTTTT-AGAATTTCAAAACACTGATTATCCGACAA SP10291.CDS17.II
1844 ATAATAAATGAGGAT-TTTATGATGAAAATATCAATTTTT-AGAATTCCAAAACACTGATTATCCAACAA 727J.CDS17.II
1847 ATAATAAATGAGGAT-TTTATGATGAAAATATCAATTTTT-AGAATTTCAAAACACTGATTATCCGACAA 942J.CDS17.II
1844 ATAATAAATGAGGAT-TTTATGATGAAAATATCAATTTTT-AGAATTTCAAAACACTGATTATCCGACAA 2740.CDS17.II-1
1841 ATAATAAATGAGGAT-TTTATGATGAAAATATCAATTTTT-AGAATTTCAAAACACTGATTATCCGACAA 2740.CDS17.II-2
1848 ATAATAAATGAGGAT-TTTATGATGAAAATATCAATTTTT-AGAATTCCAAAACACTGATTATCCAACAA 7447VA CDS17.II

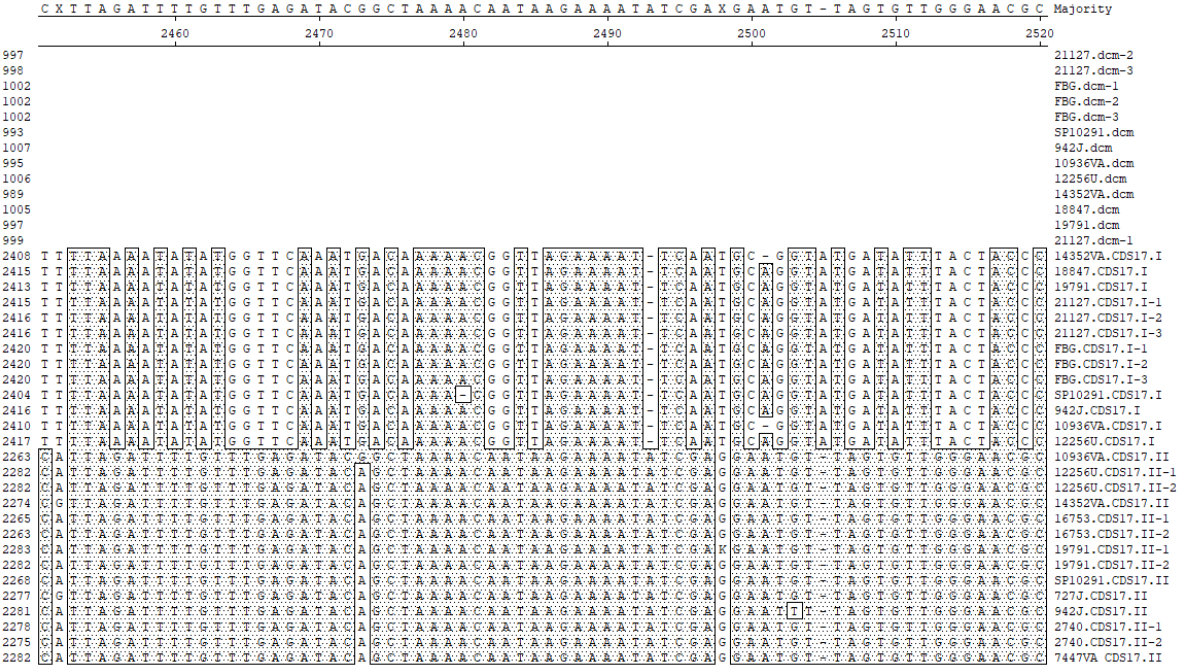

TTAATGACTATTTAACATTXXTAGAAACATATGATTTTGATAATAC--AAACGAXA-GAGAAATATACCT Majority
2040
2050
2060
2070
2080
2090
2100
997 21127.dcm-2
998 21127.dcm-3
1002 FBG.dcm-1
1002 FBG.dcm-2
1002 FBG.dcm-3
993 SP10291.dcm
1007 942J.dcm
995 10936VA.dcm
1006 12256U.dcm
989 14352VA.dcm
1005 18847.dcm
997 19791.dcm
999 21127.dcm-1
1995 --AATATATGTCCAACTATA----AAAACGCTTCATTTAACAATCCTGAAGCAAAAAAGAGCAATATTAGT 14352VA.CDS17.I
2002 --AATATATGTCCAACTATA----AAAACGCTTCATTTAACAATCCTGAAGCAAAAAAGAGCAATATTAGT 18847.CDS17.I
2001 --AATATATGTCCAACTATA----AAAACGCTTCATTTAACAATCCTGAAGCAAAAAAGAGCAATCTTAGT 19791.CDS17.I
2002 --AATATATGTCCAACTATA----AAAACGCTTCATTTAACAATCCTGAAGCAAAAAAGAGCAATATTAGT 21127.CDS17.I-1
2003 --AATATATGTCCAACTATA----AAAACGCTTCATTTAACAATCCTGAAGCAAAAAAGAGCAATATTAGT 21127.CDS17.I-2
2003 --AATATATGTCCAACTATA----AAAACGCTTCATTTAACAATCCTGAAGCAAAAAAGAGCAATATTAGT 21127.CDS17.I-3
2006 --AATATATGTCCAACTATA----AAAACGCTTCATTTAACAATCCTGAAGCAAAAAAGAGCAATATTAGT FBG.CDS17.I-1
2006 --AATATATGTCCAACTATA----AAAACGCTTCATTTAACAATCCTGAAGCAAAAAAGAGCAATATTAGT FBG.CDS17.I-2
2006 --AATATATGTCCAACTATA----AAAACGCTTCATTTAACAATCCTGAAGCAAAAAAGAGCAATATTAGT FBG.CDS17.I-3
1993 --AATATATGTCCAACTATA----AAAACGCTTCATTTAACAATCCTGAAGCAAAA--GAGCAATCTTAGT SP10291.CDS17.I
2002 --AATATATGTCCAACTATA----AAAACGCTTCATTTAACAATCCTGAAGCAAAAAGAGCAATATTAGT 942J.CDS17.I
1996 --AATATATGTCCAACTATA----AAAACGCTTCATTTAACAATCCTGAAGCAAAAAGAGCAATATTAGT 10936VA.CDS17.I
2004 --AATATATGTCCAACTATA----AAAACGCTTCATTTAACAATCCTGAAGCAAAAAGAGCAATCTTAGT 12256U.CDS17.I
1903 TTAATGACTATTTAGCATTCTTAGAAACATATGAGTTTGATAATAC----AAACGATA--AAGAAATATACCT 10936VA.CDS17.II
1916 TTAATGACTATTTAGCATTCTTAGAAACATATGAGTTTGATAATAC----AAACGATA--AAGAAATATACCT 12256U.CDS17.II-1
1916 TTAATGACTATTTAGCATTCTTAGAAACATATGAGTTTGATAATAC----AAACGATA--AAGAAATATACCT 12256U.CDS17.II-2
1910 TTAATGACTATTTAACATTTCTAGAAGCATATGAGTTTGATAATAC--AAATGACA--AAGAAATATACCT 14352VA.CDS17.II
1901 TTAATGACTATTTAGCATTCTTAGAAACATATGAGTTTGATAATAC----AAACGATA--AAGAAATATACCT 16753.CDS17.II-1
1900 TTAATGACTATTTAGCATTCTTAGAAACATATGAGTTTGATAATAC--AAACGATA--AAGAAATATACCT 16753.CDS17.II-2
1917 TTAATGACTATTTAGCATTCTTAGAAACATATGAGTTTGATAATAC--AAACGATA--AAGAAATATACCT 19791.CDS17.II-1
1916 TTAATGACTATTTAGCATTCTTAGAAACATATGAGTTTGATAATAC--AAACGATA--AAGAAATATACCT 19791.CDS17.II-2
1901 TTAATGACTATTTAGCATTCTTAGAAACATATGATTTTGATAATAC----AAACGATA--AAGAAATATACCT SP10291.CDS17.II
1912 TTAATGACTATTTACCATTTCTAGAAGCATATGAGTTTGATAATAC--AAATGACA--AAGAAATATACCT 727J.CDS17.II
1915 TTAATGACTATTTAGCATTCTTAGAAACATATGAGTTTGATAATAC--AAACGATA--AAGAAATATACCT 942J.CDS17.II
1912 TTAATGACTATTTAGCATTCTTAGAAACATATGAGTTTGATAATAC--AAACGATA--AAGAAATATACCT 2740.CDS17.II-1
1909 TTAATGACTATTTAGCATTCTTAGAAACATATGAGTTTGATAATAC----AAACGATA--AAGAAATATACCT 2740.CDS17.II-2
1916 TTAATGACTATTTAGCATTCTCTAGAAACATATGATTTTGATAATAC--AAATGAATA--GAGAAATATACCT 7447VA CDS17.II

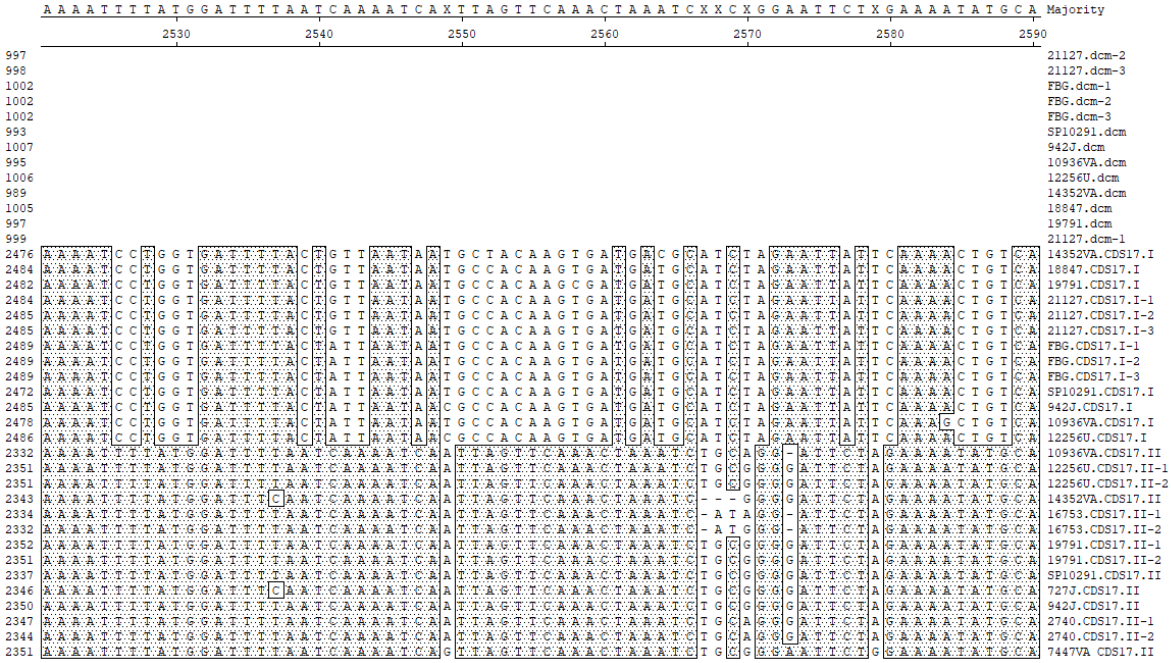

TCAATCTCAAAAAT---------TTGT-TTTAGCAACAATAAAA----TCAGAATTTACA-AATAATTCT Majority
2110
2120
2130
2140
2150
2160
2170
997 21127.dcm-2
998 21127.dcm-3
1002 FBG.dcm-1
1002 FBG.dcm-2
1002 FBG.dcm-3
993 SP10291.dcm
1007 942J.dcm
995 10936VA.dcm
1006 12256U.dcm
989 14352VA.dcm
1005 18847.dcm
997 19791.dcm
999 21127.dcm-1
2059 14352VA.CDS17.I
2066 18847.CDS17.I
2065 19791.CDS17.I
2066 21127.CDS17.I-1
2067 21127.CDS17.I-2
2067 21127.CDS17.I-3
2070 FBG.CDS17.I-1
2070 FBG.CDS17.I-2
2070 FBG.CDS17.I-3
2056 SP10291.CDS17.I
2066 942J.CDS17.I
2060 10936VA.CDS17.I
2068 12256U.CDS17.I
1970 10936VA.CDS17.II
1983 12256U.CDS17.II-1
1983 12256U.CDS17.II-2
1977 14352VA.CDS17.II
1968 16753.CDS17.II-1
1967 16753.CDS17.II-2
1984 19791.CDS17.II-1
1983 19791.CDS17.II-2
1968 SP10291.CDS17.II
1979 727J.CDS17.II
1982 942J.CDS17.II
1979 2740.CDS17.II-1
1976 2740.CDS17.II-2
1983 7447VA CDS17.II

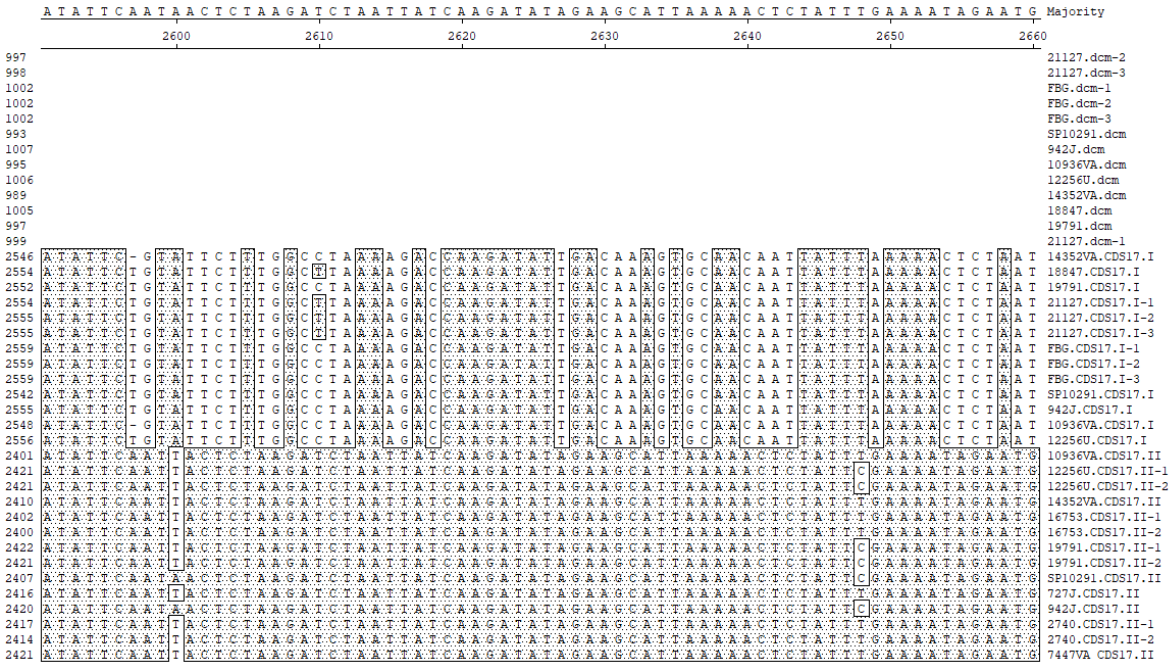

CCTTATGAAGCATTXTATAATGGCTATACAAATATTAATTTTTC---TTCAAAATTTAATGTTATAGATA Majority
2180
2190
2200
2210
2220
2230
2240
997 21127.dcm-2
998 21127.dcm-3
1002 FBG.dcm-1
1002 FBG.dcm-2
1002 FBG.dcm-3
993 SP10291.dcm
1007 942J.dcm
995 10936VA.dcm
1006 12256U.dcm
989 14352VA.dcm
1005 18847.dcm
997 19791.dcm
999 21127.dcm-1
2129 14352VA.CDS17.I
2136 18847.CDS17.I
2134 19791.CDS17.I
2136 21127.CDS17.I-1
2137 21127.CDS17.I-2
2137 21127.CDS17.I-3
2140 FBG.CDS17.I-1
2140 FBG.CDS17.I-2
2140 FBG.CDS17.I-3
2125 SP10291.CDS17.I
2136 942J.CDS17.I
2130 10936VA.CDS17.I
2138 12256U.CDS17.I
2024 10936VA.CDS17.II
2038 12256U.CDS17.II-1
2038 12256U.CDS17.II-2
2032 14352VA.CDS17.II
2022 16753.CDS17.II-1
2021 16753.CDS17.II-2
2039 19791.CDS17.II-1
2038 19791.CDS17.II-2
2023 SP10291.CDS17.II
2034 727J.CDS17.II
2037 942J.CDS17.II
2034 2740.CDS17.II-1
2031 2740.CDS17.II-2
2038 7447VA CDS17.II

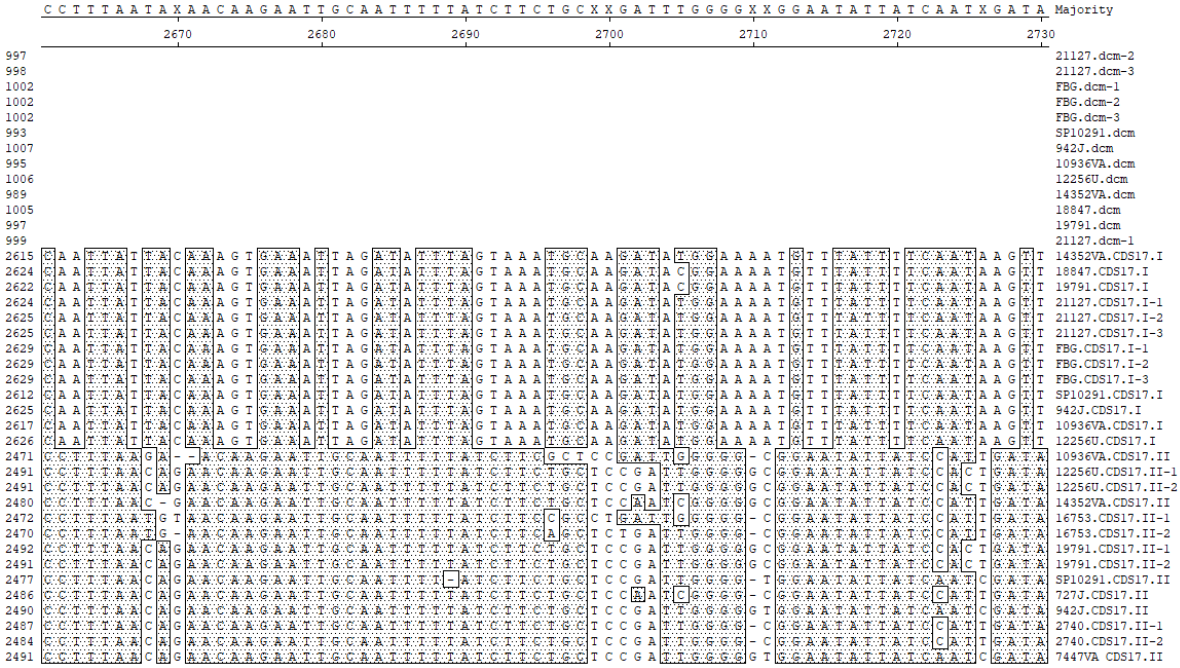

Majority
2250
2260
2270
2280
2290
2300
2310
21127.dcm-2
21127.dcm-3
FBG.dcm-1
FBG.dcm-2
FBG.dcm-3
SP10291.dcm
942J.dcm
10936VA.dcm
12256U.dcm
14352VA.dcm
18847.dcm
19791.dcm
21127.dcm-1
14352VA.CDS17.I
18847.CDS17.I
19791.CDS17.I
21127.CDS17.I-1
21127.CDS17.I-2
21127.CDS17.I-3
FBG.CDS17.I-1
FBG.CDS17.I-2
FBG.CDS17.I-3
SP10291.CDS17.I
942J.CDS17.I
10936VA.CDS17.I
12256U.CDS17.I
10936VA.CDS17.II
12256U.CDS17.II-1
12256U.CDS17.II-2
14352VA.CDS17.II
16753.CDS17.II-1
16753.CDS17.II-2
19791.CDS17.II-1
19791.CDS17.II-2
SP10291.CDS17.II
727J.CDS17.II
942J.CDS17.II
2740.CDS17.II-1
2740.CDS17.II-2
7447VA CDS17.II
Majority
2320
2330
2340
2350
2360
2370
2380
21127.dcm-2
21127.dcm-3
FBG.dcm-1
FBG.dcm-2
FBG.dcm-3
SP10291.dcm
942J.dcm
10936VA.dcm
12256U.dcm
14352VA.dcm
18847.dcm
19791.dcm
21127.dcm-1
14352VA.CDS17.I
18847.CDS17.I
19791.CDS17.I
21127.CDS17.I-1
21127.CDS17.I-2
21127.CDS17.I-3
FBG.CDS17.I-1
FBG.CDS17.I-2
FBG.CDS17.I-3
SP10291.CDS17.I
942J.CDS17.I
10936VA.CDS17.I
12256U.CDS17.I
10936VA.CDS17.II
12256U.CDS17.II-1
12256U.CDS17.II-2
14352VA.CDS17.II
16753.CDS17.II-1
16753.CDS17.II-2
19791.CDS17.II-1
19791.CDS17.II-2
SP10291.CDS17.II
727J.CDS17.II
942J.CDS17.II
2740.CDS17.II-1
2740.CDS17.II-2
7447VA CDS17.II

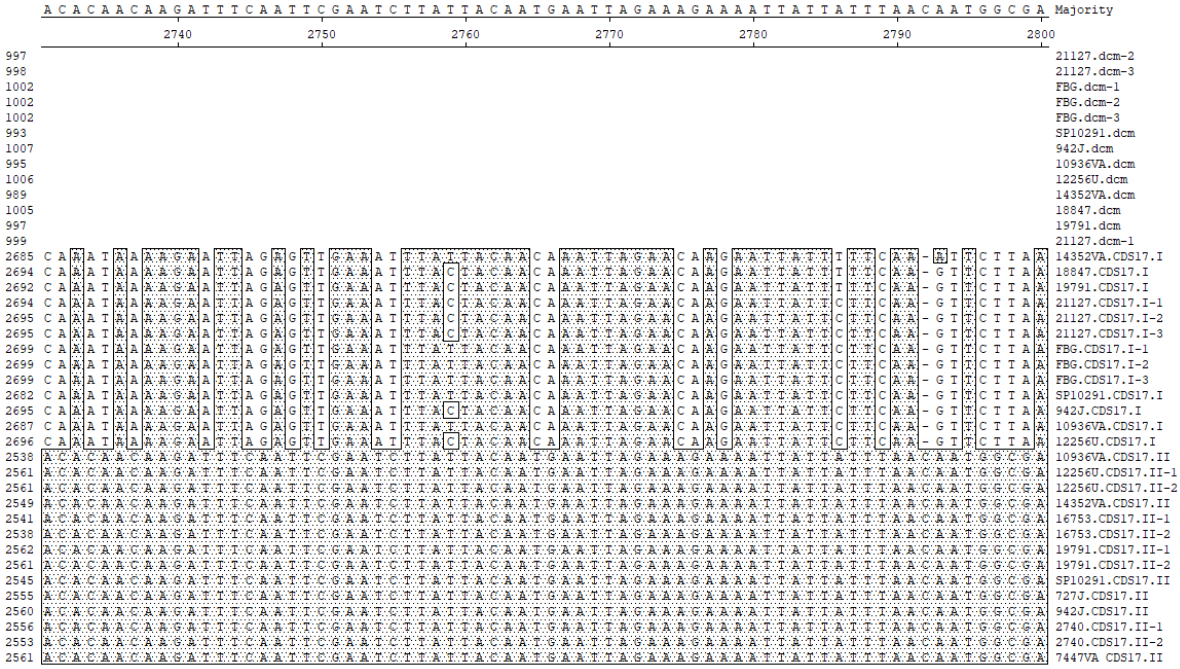

AAAA--ATTGAATTATGT----TAGTAATTGATGAAGCXCATAAATTTATTGACCCAATAAATCCXATAG Majority
2390
2400
2410
2420
2430
2440
2450
997 21127.dcm-2
998 21127.dcm-3
1002 FBG.dcm-1
1002 FBG.dcm-2
1002 FBG.dcm-3
993 SP10291.dcm
1007 942J.dcm
995 10936VA.dcm
1006 12256U.dcm
989 14352VA.dcm
1005 18847.dcm
997 19791.dcm
999 21127.dcm-1
2338 GATACTATTAGATTTTGTGCCGTCATCGTAGATGAAGCCCATTTATACATCGACCCGATAATCCTGCTA 14352VA.CDS17.I
2345 GATACTATTAGATTTTGTGCCGTCATCGTAGATGAAGCCCATTTATACATCGACCCACGATAATCCTGCCA 18847.CDS17.I
2343 GATACTATTAGATTTTGTGCCGTCATCGTAGATGAAGCCCATTTATATTTGATCCTGATAATCCTGCCA 19791.CDS17.I
2345 GATACTATTAGATTTTGCGCCGTTATCGTAGATGAAGCCCATTTATATATAGATCCTGATAATCCTGCTA 21127.CDS17.I-1
2346 GATACTATTAGATTTTGCGCCGTTATCGTAGATGAAGCCCATTTATATATAGATCCTGATAATCCTGCTA 21127.CDS17.I-2
2346 GATACTATTAGATTTTGCGCCGTTATCGTAGATGAAGCCCATTTATATATAGATCCTGATAATCCTGCTA 21127.CDS17.I-3
2350 GATACTATTAGATTTTGTGCCGTCATCGTAGATGAAGCCCATTTATACATCGACCCTGATAATCCTGCCA FBG.CDS17.I-1
2350 GATACTATTAGATTTTGTGCCGTCATCGTAGATGAAGCCCATTTATACATCGACCCTGATAATCCTGCCA FBG.CDS17.I-2
2350 GATACTATTAGATTTTGTGCCGTCATCGTAGATGAAGCCCATTTATACATCGACCCTGATAATCCTGCCA FBG.CDS17.I-3
2334 GATACTATTAGATTTTGCGCCGTTATCGTAGATGAAGCCCATTTATATTTGATCCTGATAATCCTGCTA SP10291.CDS17.I
2346 GATACTATTAGATTTTGTGCCGTCATCGTAGATGAAGCCCATTTATACATCGACCCCGATAATCCTGCCA 942J.CDS17.I
2340 GATACTATTAGATTTTGTGCCGTCATCGTAGATGAAGCCCATTTATACATCGACCACGATAATCCTGCCA 10936VA.CDS17.I
2347 GATACTATTAGATTTTGTGCCGTCATCGTAGATGAAGCCCATTTATACATCGACCCGATAATCCTGCCA 12256U.CDS17.I
2199 AAAAA--ATTGAATTATGT----TAGTAATTGATGAAGCGCACAAATTTATTGACCCAATAAATCCGATAG 10936VA.CDS17.II
2218 AAAAA--ATTGAATTATGT----TAGTAATTGATGAAGCGCACAAATTTATTGACCCAATAAATCCGATAG 12256U.CDS17.II-1
2218 AAAAA--ATTGAATTATGT----TAGTAATTGATGAAGCGCACAAATTTATTGACCCAATAAATCCGATAG 12256U.CDS17.II-2
2210 AAAAA--ATTGAATTATGT----TAGTAATTGATGAAGCACATAAATTTATTGACCCAATAAATCCGATAG 14352VA.CDS17.II
2201 AAAAA--ATTGAATTATGT----TAGTAATTGATGAAGCGCACAAATTTATTGACCCAATAAATCCGATAG 16753.CDS17.II-1
2199 AAAAA--ATTGAATTATGT----TAGTAATTGATGAAGCGCACAAATTTATTGACCCAATAAATCCGATAG 16753.CDS17.II-2
2219 AAAAA--ATTGAATTATGT----TAGTAATTGATGAAGCGCACAAATTTATTGACCCAATAAATCCGATAG 19791.CDS17.II-1
2218 AAAAA--ATTGAATTATGT----TAGTAATTGATGAAGCGCACAAATTTATTGACCCAATAAATCCGATAG 19791.CDS17.II-2
2204 AAAAA--ATTGAATTATGT----TAGTAATTGATGAAGCGCACAAATTTATTGACCCAATAAATCCGATAG SP10291.CDS17.II
2213 AAAAA--ATTGAATTATGT----TAGTAATTGATGAAGCACATAAATTTATTGACCCAATAAATCCGATAG 727J.CDS17.II
2217 AAAAA--ATTGAATTATGT----TAGTAATTGATGAAGCGCACAAATTTATTGACCCAATAAATCCGATAG 942J.CDS17.II
2214 AAAAA--ATTGAATTATGT----TAGTAATTGATGAAGCGCACAAATTTATTGACCCAATAAATCCGATAG 2740.CDS17.II-1
2211 AAAAA--ATTGAATTATGT----TAGTAATTGATGAAGCGCACAAATTTATTGACCCAATAAATCCGATAG 2740.CDS17.II-2
2218 AAAAA--ATTGAATTATGT----TAGTAATTGATGAAGCGCACAAATTTATTGACCCAATAAATCCCATAG 7447VA CDS17.II

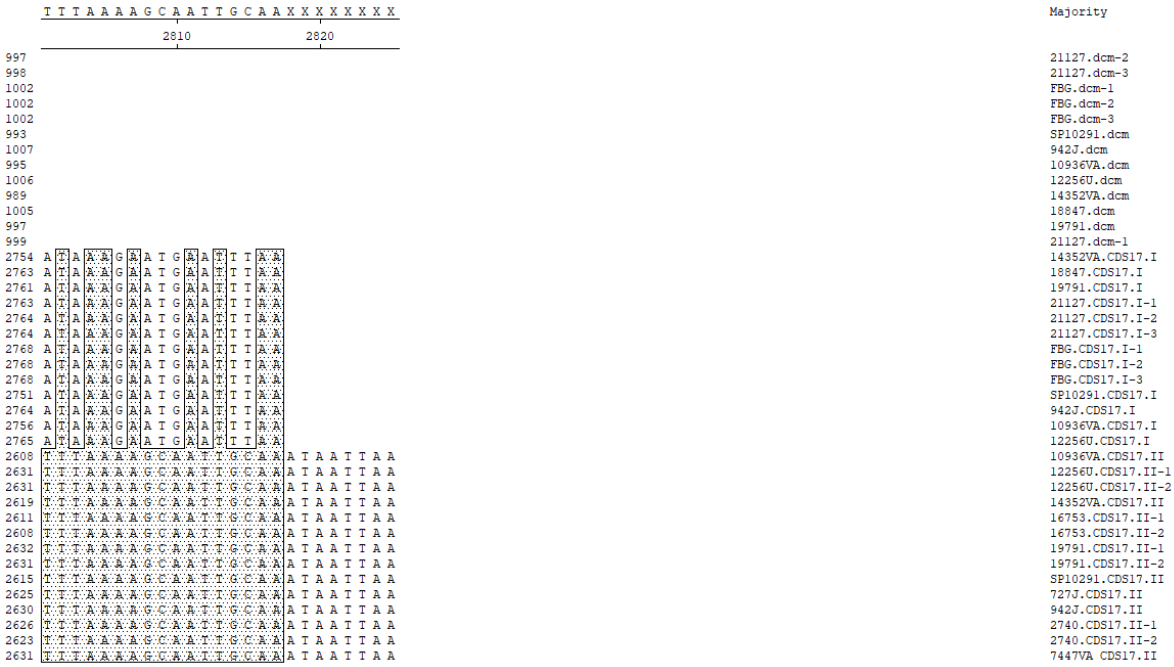

CXTTAGATTTTGTTTGAGATACGGCTAAAACAATAAGAAAATATCGAXGAATGT-TAGTGTTGGGAACGC Majority
2460
2470
2480
2490
2500
2510
2520
997 21127.dcm-2
998 21127.dcm-3
1002 FBG.dcm-1
1002 FBG.dcm-2
1002 FBG.dcm-3
993 SP10291.dcm
1007 942J.dcm
995 10936VA.dcm
1006 12256U.dcm
989 14352VA.dcm
1005 18847.dcm
997 19791.dcm
999 21127.dcm-1
2408 TTTTAAATATATATGGTTCAAATGACAAAAACGGTTAGAAAAT-TCAATGC-GGTATGATATTTACTACCC 14352VA.CDS17.I
2415 TTTTAAATATATATGGTTCAAATGACAAAAACGGTTAGAAAAT-TCAATGCAGGTATGATATTTACTACCC 18847.CDS17.I
2413 TTTTAAATATATATGGTTCAAATGACAAAAACGGTTAGAAAAT-TCAATGCAGGTATGATATTTACTACCC 19791.CDS17.I
2415 TTTTAAATATATATGGTTCAAATGACAAAAACGGTTAGAAAAT-TCAATGCAGGTATGATATTTACTACCC 21127.CDS17.I-1
2416 TTTTAAATATATATGGTTCAAATGACAAAAACGGTTAGAAAAT-TCAATGCAGGTATGATATTTACTACCC 21127.CDS17.I-2
2416 TTTTAAATATATATGGTTCAAATGACAAAAACGGTTAGAAAAT-TCAATGCAGGTATGATATTTACTACCC 21127.CDS17.I-3
2420 TTTTAAATATATATGGTTCAAATGACAAAAACGGTTAGAAAAT-TCAATGCAGGTATGATATTTACTACCC FBG.CDS17.I-1
2420 TTTTAAATATATATGGTTCAAATGACAAAAACGGTTAGAAAAT-TCAATGCAGGTATGATATTTACTACCC FBG.CDS17.I-2
2420 TTTTAAATATATATGGTTCAAATGACAAAAACGGTTAGAAAAT-TCAATGCAGGTATGATATTTACTACCC FBG.CDS17.I-3
2404 TTTTAAATATATATGGTTCAAATGACAAAA-CGGTTAGAAAAT-TCAATGCAGGTATGATATTTACTACCC SP10291.CDS17.I
2416 TTTTAAATATATATGGTTCAAATGACAAAAACGGTTAGAAAAT-TCAATGCAGGTATGATATTTACTACCC 942J.CDS17.I
2410 TTTTAAATATATATGGTTCAAATGACAAAAACGGTTAGAAAAT-TCAATGC-GGTATGATATTTACTACCC 10936VA.CDS17.I
2417 TTTTAAATATATATGGTTCAAATGACAAAAACGGTTAGAAAAT-TCAATGCAGGTATGATATTTACTACCC 12256U.CDS17.I
2263 CATTAGATTTTGTTTGAGATACAGCTAAAACAATAAGAAAATATCGAGGAATGT-TAGTGTTGGGAACGC 10936VA.CDS17.II
2282 CATTAGATTTTGTTTGAGATACAGCTAAAACAATAAGAAAATATCGAGGAATGT-TAGTGTTGGGAACGC 12256U.CDS17.II-1
2282 CATTAGATTTTGTTTGAGATACAGCTAAAACAATAAGAAAATATCGAGGAATGT-TAGTGTTGGGAACGC 12256U.CDS17.II-2
2274 CGTTAGATTTTGTTTGAGATACAGCTAAAACAATAAGAAAATATCGAGGAATGT-TAGTGTTGGGAACGC 14352VA.CDS17.II
2265 CATTAGATTTTGTTTGAGATACAGCTAAAACAATAAGAAAATATCGAGGAATGT-TAGTGTTGGGAACGC 16753.CDS17.II-1
2263 CATTAGATTTTGTTTGAGATACAGCTAAAACAATAAGAAAATATCGAGGAATGT-TAGTGTTGGGAACGC 16753.CDS17.II-2
2283 CATTAGATTTTGTTTGAGATACAGCTAAAACAATAAGAAAATATCGAKGAATGT-TAGTGTTGGGAACGC 19791.CDS17.II-1
2282 CATTAGATTTTGTTTGAGATACAGCTAAAACAATAAGAAAATATCGAGGAATGT-TAGTGTTGGGAACGC 19791.CDS17.II-2
2268 CATTAGATTTTGTTTGAGATACAGCTAAAACAATAAGAAAATATCGAGGAATGT-TAGTGTTGGGAACGC SP10291.CDS17.II
2277 CGTTAGATTTTGTTTGAGATACAGCTAAAACAATAAGAAAATATCGAGGAATGT-TAGTGTTGGGAACGC 727J.CDS17.II
2281 CATTAGATTTTGTTTGAGATACAGCTAAAACAATAAGAAAATATCGAGGAATT-TAGTGTTGGGAACGC 942J.CDS17.II
2278 CATTAGATTTTGTTTGAGATACAGCTAAAACAATAAGAAAATATCGAGGAATGT-TAGTGTTGGGAACGC 2740.CDS17.II-1
2275 CATTAGATTTTGTTTGAGATACAGCTAAAACAATAAGAAAATATCGAGGAATGT-TAGTGTTGGGAACGC 2740.CDS17.II-2
2282 CATTAGATTTTGTTTGAGATACAGCTAAAACAATAAGAAAATATCGAGGAATGT-TAGTGTTGGGAACGC 7447VA CDS17.II


AAAATTTTATGGATTTTAATCAAAAATCAXTTAGTTCAAACTAAATCXXCXGGAATTCTXGAAAAATATGCA Majority
2530
2540
2550
2560
2570
2580
2590
997 21127.dcm-2
998 21127.dcm-3
1002 FBG.dcm-1
1002 FBG.dcm-2
1002 FBG.dcm-3
993 SP10291.dcm
1007 942J.dcm
995 10936VA.dcm
1006 12256U.dcm
989 14352VA.dcm
1005 18847.dcm
997 19791.dcm
999 21127.dcm-1
2476 14352VA.CDS17.I
2484 18847.CDS17.I
2482 19791.CDS17.I
2484 21127.CDS17.I-1
2485 21127.CDS17.I-2
2485 21127.CDS17.I-3
2489 FBG.CDS17.I-1
2489 FBG.CDS17.I-2
2489 FBG.CDS17.I-3
2472 SP10291.CDS17.I
2485 942J.CDS17.I
2478 10936VA.CDS17.I
2486 12256U.CDS17.I
2332 10936VA.CDS17.II
2351 12256U.CDS17.II-1
2351 12256U.CDS17.II-2
2343 14352VA.CDS17.II
2334 16753.CDS17.II-1
2332 16753.CDS17.II-2
2352 19791.CDS17.II-1
2351 19791.CDS17.II-2
2337 SP10291.CDS17.II
2346 727J.CDS17.II
2350 942J.CDS17.II
2347 2740.CDS17.II-1
2344 2740.CDS17.II-2
2351 7447VA CDS17.II


ATATTCAATAACTCTAAGATCTAATTATCAAGATATAGAAGCATTAAAAACTCTATTTGAAAATAGAATG Majority
2600
2610
2620
2630
2640
2650
2660
997 21127.dcm-2
998 21127.dcm-3
1002 FBG.dcm-1
1002 FBG.dcm-2
1002 FBG.dcm-3
993 SP10291.dcm
1007 942J.dcm
995 10936VA.dcm
1006 12256U.dcm
989 14352VA.dcm
1005 18847.dcm
997 19791.dcm
999 21127.dcm-1
2546 14352VA.CDS17.I
2554 18847.CDS17.I
2552 19791.CDS17.I
2554 21127.CDS17.I-1
2555 21127.CDS17.I-2
2555 21127.CDS17.I-3
2559 FBG.CDS17.I-1
2559 FBG.CDS17.I-2
2559 FBG.CDS17.I-3
2542 SP10291.CDS17.I
2555 942J.CDS17.I
2548 10936VA.CDS17.I
2556 12256U.CDS17.I
2401 10936VA.CDS17.II
2421 12256U.CDS17.II-1
2421 12256U.CDS17.II-2
2410 14352VA.CDS17.II
2402 16753.CDS17.II-1
2400 16753.CDS17.II-2
2422 19791.CDS17.II-1
2421 19791.CDS17.II-2
2407 SP10291.CDS17.II
2416 727J.CDS17.II
2420 942J.CDS17.II
2417 2740.CDS17.II-1
2414 2740.CDS17.II-2
2421 7447VA CDS17.II


CCTTTAATAXAACAAGAATTGCAATTTTTATCTTCTGCXXGATTTGGGGXXGGAATATTATCAATXGATA Majority
2670
2680
2690
2700
2710
2720
2730
997 21127.dcm-2
998 21127.dcm-3
1002 FBG.dcm-1
1002 FBG.dcm-2
1002 FBG.dcm-3
993 SP10291.dcm
1007 942J.dcm
995 10936VA.dcm
1006 12256U.dcm
989 14352VA.dcm
1005 18847.dcm
997 19791.dcm
999 21127.dcm-1
2615 CAATTATTACAAAGTGAAAATTAGATATTTAGTAAATGCAAGATATGGAAAATGTTTATTTTCAATAAGTT 14352VA.CDS17.I
2624 CAATTATTACAAAGTGAAAATTAGATATTTAGTAAATGCAAGATACGGAAAATGTTTATTTTCAATAAGTT 18847.CDS17.I
2622 CAATTATTACAAAGTGAAAATTAGATATTTAGTAAATGCAAGATACGGAAAATGTTTATTTTCAATAAGTT 19791.CDS17.I
2624 CAATTATTACAAAGTGAAAATTAGATATTTAGTAAATGCAAGATATGGAAAATGTTTATTTTCAATAAGTT 21127.CDS17.I-1
2625 CAATTATTACAAAGTGAAAATTAGATATTTAGTAAATGCAAGATATGGAAAATGTTTATTTTCAATAAGTT 21127.CDS17.I-2
2625 CAATTATTACAAAGTGAAAATTAGATATTTAGTAAATGCAAGATATGGAAAATGTTTATTTTCAATAAGTT 21127.CDS17.I-3
2629 CAATTATTACAAAGTGAAAATTAGATATTTAGTAAATGCAAGATATGGAAAATGTTTATTTTCAATAAGTT FBG.CDS17.I-1
2629 CAATTATTACAAAGTGAAAATTAGATATTTAGTAAATGCAAGATATGGAAAATGTTTATTTTCAATAAGTT FBG.CDS17.I-2
2629 CAATTATTACAAAGTGAAAATTAGATATTTAGTAAATGCAAGATATGGAAAATGTTTATTTTCAATAAGTT FBG.CDS17.I-3
2612 CAATTATTACAAAGTGAAAATTAGATATTTAGTAAATGCAAGATATGGAAAATGTTTATTTTCAATAAGTT SP10291.CDS17.I
2625 CAATTATTACAAAGTGAAAATTAGATATTTAGTAAATGCAAGATATGGAAAATGTTTATTTTCAATAAGTT 942J.CDS17.I
2617 CAATTATTACAAAGTGAAAATTAGATATTTAGTAAATGCAAGATATGGAAAATGTTTATTTTCAATAAGTT 10936VA.CDS17.I
2626 CAATTATTACAAAGTGAAAATTAGATATTTAGTAAATGCAAGATATGGAAAATGTTTATTTTCAATAAGTT 12256U.CDS17.I
2471 CCTTTAAGA--ACAAGAATTGCAATTTTTATCTTCGCTCCGATTGGGGG-CGGAATATTATCCATTGATA 10936VA.CDS17.II
2491 CCTTTAACAGAACAAGAATTGCAATTTTTATCTTCTGCTCCGATTGGGGGCGGAATATTATCCACTGATA 12256U.CDS17.II-1
2491 CCTTTAACAGAACAAGAATTGCAATTTTTATCTTCTGCTCCGATTGGGGGCGGAATATTATCCACTGATA 12256U.CDS17.II-2
2480 CCTTTAAC-GAACAAGAATTGCAATTTTTATCTTCTGCTCCAATCGGGGGCGGAATATTATCCATTGATA 14352VA.CDS17.II
2472 CCTTTAATGTAACAAGAATTGCAATTTTTATCTTCCGCCTGATTGGGGG-CGGAATATTATCCATTGATA 16753.CDS17.II-1
2470 CCTTTAATG-AACAAGAATTGCAATTTTTATCTTCAGCTCTGATTGGGGG-CGGAATATTATCCATTGATA 16753.CDS17.II-2
2492 CCTTTAACAGAACAAGAATTGCAATTTTTATCTTCTACTCCGATTGGGGGCGGAAATATTATCCACTGATA 19791.CDS17.II-1
2491 CCTTTAACAGAACAAGAATTGCAATTTTTATCTTCTGCTCCGATTGGGGGCGGAAATATTATCCACTGATA 19791.CDS17.II-2
2477 CCTTTAACAGAACAAGAATTGCAATTTT-ATCTTCTGCTCCGATTGGGGG-TGGAATATTATCAATCGATA SP10291.CDS17.II
2486 CCTTTAACAGAACAAGAATTGCAATTTTTATCTTCTGCTCCATCGGGGG-CGGAATATTATCCATTGATA 727J.CDS17.II
2490 CCTTTAACAGAACAAGAATTGCAATTTTTATCTTCTGCTCCGATTGGGGGTGGAATATTATCAATCGATA 942J.CDS17.II
2487 CCTTTAACAGAACAAGAATTGCAATTTTTATCTTCTGCTCCGATTGGGGG-CGGAATATTATCCATTGATA 2740.CDS17.II-1
2484 CCTTTAACAGAACAAGAATTGCAATTTTTATCTTCTGCTCCGATTGGGGG-CGGAATATTATCCATTGATA 2740.CDS17.II-2
2491 CCTTTAACAGAACAAGAATTGCAATTTTTATCTTCTGCTCCGATTGGGGGTGGAATATTATCAATCGATA 7447VA CDS17.II


ACACAACAAGATTTCAATTCGAATCTTATTACAATGAATTAGAAAGAAAATTATTATTTAACAATGGCGA Majority
2740
2750
2760
2770
2780
2790
2800
997 21127.dcm-2
998 21127.dcm-3
1002 FBG.dcm-1
1002 FBG.dcm-2
1002 FBG.dcm-3
993 SP10291.dcm
1007 942J.dcm
995 10936VA.dcm
1006 12256U.dcm
989 14352VA.dcm
1005 18847.dcm
997 19791.dcm
999 21127.dcm-1
2685 CAATAAAAGAATTAGAGTTGAAATTTATTACAACAAATTAGAACAAGAATTATTTTCAA-ATTCTTAA 14352VA.CDS17.I
2694 CAAATAAAGAATTAGAGTTGAAATTTACTACAACAAATTAGAACAAGAATTATTTTCAA-GTTCTTAA 18847.CDS17.I
2692 CAAATAAAGAATTAGAGTTGAAATTTACTACAACAAATTAGAACAAGAATTATTTTCAA-GTTCTTAA 19791.CDS17.I
2694 CAAATAAAGAATTAGAGTTGAAATTTACTACAACAAATTAGAACAAGAATTATTCTTCAA-GTTCTTAA 21127.CDS17.I-1
2695 CAAATAAAGAATTAGAGTTGAAATTTACTACAACAAATTAGAACAAGAATTATTCTTCAA-GTTCTTAA 21127.CDS17.I-2
2695 CAAATAAAGAATTAGAGTTGAAATTTACTACAACAAATTAGAACAAGAATTATTCTTCAA-GTTCTTAA 21127.CDS17.I-3
2699 CAAATAAAGAATTAGAGTTGAAATTTATTACAACAAATTAGAACAAGAATTATTCTTCAA-GTTCTTAA FBG.CDS17.I-1
2699 CAAATAAAGAATTAGAGTTGAAATTTATTACAACAAATTAGAACAAGAATTATTCTTCAA-GTTCTTAA FBG.CDS17.I-2
2699 CAAATAAAGAATTAGAGTTGAAATTTATTACAACAAATTAGAACAAGAATTATTCTTCAA-GTTCTTAA FBG.CDS17.I-3
2682 CAAATAAAGAATTAGAGTTGAAATTTATTACAACAAATTAGAACAAGAATTATTCTTCAA-GTTCTTAA SP10291.CDS17.I
2695 CAAATAAAGAATTAGAGTTGAAATTTACTACAACAAATTAGAACAAGAATTATTCTTCAA-GTTCTTAA 942J.CDS17.I
2687 CAAATAAAGAATTAGAGTTGAAATTTATTACAACAAATTAGAACAAGAATTATTCTTCAA-GTTCTTAA 10936VA.CDS17.I
2696 CAAATAAAGAATTAGAGTTGAAATTTACTACAACAAATTAGAACAAGAATTATTCTTCAA-GTTCTTAA 12256U.CDS17.I
2538 ACACAACAAGATTTCAATTCGAATCTTATTACAATGAATTAGAAAGAAAATTATTATTTAACAATGGCGA 10936VA.CDS17.II
2561 ACACAACAAGATTTCAATTCGAATCTTATTACAATGAATTAGAAAGAAAATTATTATTTAACAATGGCGA 12256U.CDS17.II-1
2561 ACACAACAAGATTTCAATTCGAATCTTATTACAATGAATTAGAAAGAAAATTATTATTTAACAATGGCGA 12256U.CDS17.II-2
2549 ACACAACAAGATTTCAATTCGAATCTTATTACAATGAATTAGAAAGAAAATTATTATTTAACAATGGCGA 14352VA.CDS17.II
2541 ACACAACAAGATTTCAATTCGAATCTTATTACAATGAATTAGAAAGAAAATTATTATTTAACAATGGCGA 16753.CDS17.II-1
2538 ACACAACAAGATTTCAATTCGAATCTTATTACAATGAATTAGAAAGAAAATTATTATTTAACAATGGCGA 16753.CDS17.II-2
2562 ACACAACAAGATTTCAATTCGAATCTTATTACAATGAATTAGAAAGAAAATTATTATTTAACAATGGCGA 19791.CDS17.II-1
2561 ACACAACAAGATTTCAATTCGAATCTTATTACAATGAATTAGAAAGAAAATTATTATTTAACAATGGCGA 19791.CDS17.II-2
2545 ACACAACAAGATTTCAATTCGAATCTTATTACAATGAATTAGAAAGAAAATTATTATTTAACAATGGCGA SP10291.CDS17.II
2555 ACACAACAAGATTTCAATTCGAATCTTATTACAATGAATTAGAAAGAAAATTATTATTTAACAATGGCGA 727J.CDS17.II
2560 ACACAACAAGATTTCAATTCGAATCTTATTACAATGAATTAGAAAGAAAATTATTATTTAACAATGGCGA 942J.CDS17.II
2556 ACACAACAAGATTTCAATTCGAATCTTATTACAATGAATTAGAAAGAAAATTATTATTTAACAATGGCGA 2740.CDS17.II-1
2553 ACACAACAAGATTTCAATTCGAATCTTATTACAATGAATTAGAAAGAAAATTATTATTTAACAATGGCGA 2740.CDS17.II-2
2561 ACACAACAAGATTTCAATTCGAATCTTATTACAATGAATTAGAAAGAAAATTATTATTTAACAATGGCGA 7447VA CDS17.II



Decoration 'Decoration #1': Box residues that match the Consensus exactly.

Decoration 'Decoration #2': Shade (with black at 10% fill) residues that match the Consensus exactly.

Decoration 'Decoration #3': Box residues that match the Consensus exactly.

Danksagung

Ich bedanke mich an dieser Stelle bei allen, die mich im Rahmen meiner Promotion sowohl fachlich als auch persönlich unterstützten und damit die Erstellung der Dissertation ermöglichten.

Mein besonderer Dank gilt meiner Doktormutter Prof. Dr. rer. nat. Birgit Henrich für die Überlassung des Themas und die umfassende Betreuung, die stete Diskussionsbereitschaft sowie Anregungen und konstruktive Kritik. Auch für das Korrekturlesen bedanke ich mich.

Prof. Dr. med. Ortwin Adams danke ich für seine Bereitschaft, das Zweitgutachten zu übernehmen.

Ich danke Prof. Dr. med. Klaus Pfeffer als Direktor für die Möglichkeit, meine Promotion am Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf durchzuführen.

Neben dem gesamten Team des Institutes danke ich insbesondere Dr. Sebastian Scharf für die wissenschaftliche und labortechnische Unterstützung und vor allem für seine uneingeschränkte Hilfsbereitschaft und Zuverlässigkeit. Stets ansprechbar stand er mir während der experimentellen Arbeiten zur Seite. Außerdem danke ich Dana Belik für die Einarbeitung im Labor.

Des Weiteren danke ich Diana Haberhausen für die wichtigen Vorarbeiten.

Herzlich bedanke ich mich bei meinen Eltern und Geschwistern, die immer an mich glaubten.

Mein Freund und Ehemann Linus bot mir während meines gesamten Studiums und der Zeit der Promotion bedingungslosen Rückhalt. Lieber Linus, du hast mich ermutigt, die Dissertation zu beginnen, hast mich bei der Erstellung der Abbildungen unterstützt – und zusammen mit unserem Sohn Konrad Joan wart ihr mir eine große Motivation die Arbeit zu vollenden. Danke!