



등록특허 10-2518750



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년04월07일
(11) 등록번호 10-2518750
(24) 등록일자 2023년04월03일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12Q 1/42 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C12Q 1/42 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2021-0042531
- (22) 출원일자 2021년04월01일
심사청구일자 2021년04월01일
- (65) 공개번호 10-2021-0137381
- (43) 공개일자 2021년11월17일
- (30) 우선권주장
1020200055355 2020년05월08일 대한민국(KR)
- (56) 선행기술조사문헌
Jessica L. Chitty 등, Journal of Biological Chemistry, 292(7), 페이지3049-3059, 2017.*
Kyung-Tae Lee 등, Eukaryotic Cell, 13(6), 페이지 796-812. 2014.*
KR1020180057559 A
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌
- (73) 특허권자
연세대학교 산학협력단
서울특별시 서대문구 연세로 50 (신촌동, 연세대학교)
- (72) 발명자
반용선
서울특별시 송파구 올림픽로47길 9, 101동 301호 (풍납동, 쌍용아파트)
- 정은지
서울특별시 양천구 목동동로 33, 부영그린타운 1차아파트 801호
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
특허법인 피씨알

전체 청구항 수 : 총 3 항

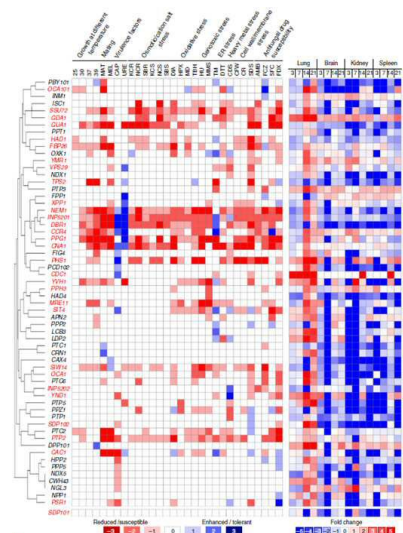
심사관 : 이재영

(54) 발명의 명칭 크립토코커스 네오포르만스의 펠라닌 생산을 조절하는 포스파타아제 및 이를 이용한 항진균제 스크리닝 방법

(57) 요약

MRE11, *VPS29*, *YVH1*, *FBP26*, *INP5201*, *DBR1*, *NEM1* 및 *GUA1*은 크립토코커스 네오포르만스의 병원성과의 관련성 및 펠라닌 생산을 조절하는 기능이 새롭게 규명된 포스파타아제 유전자로써, 이들 유전자를 타겟으로 하는 새로운 항진균제 스크리닝에 이용될 수 있다.

대표도 - 도1



(72) 발명자

진재형

서울특별시 서대문구 성산로18길 18-5, 2층

이경태

서울특별시 금천구 시흥대로59길 35, 건영아파트
A동 301호

이동기

서울특별시 송파구 송이로24길 18, 202호

김진영

경기도 수원시 권선구 권선로 397, 울트라참누리
아파트 201동 603호

이승현

경기도 안양시 부림로 80, 초원한양아파트 609동
605

홍주현

서울특별시 서대문구 성산로17길 7-17, 오이코스
504호

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호

1545021042

과제번호

918012043SB010

부처명

농림축산식품부

과제관리(전문)기관명

농림식품기술기획평가원

연구사업명

포스트게놈신산업육성을위한다부처유전체사업(R&D)(농림부)

연구과제명

다중오믹스 분석 기반 동물 진균 유전자 기능 통합 네트워크 맵 구축 및 유용 유전

자

기 여 율

1/3

과제수행기관명

연세대학교 산학협력단

연구기간

2020.01.01 ~ 2020.12.31

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호

1711097612

과제번호

2016R1E1A1A01943365

부처명

과학기술정보통신부

과제관리(전문)기관명

한국연구재단

연구사업명

개인기초연구(과기정통부)(R&D)

연구과제명

뇌수막염 유발 진균의 뇌 감염 경로와 이를 조절하는 kinase 네트워크의 시스템수준

규명

기 여 율

1/3

과제수행기관명

연세대학교

연구기간

2019.08.01 ~ 2020.05.31

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호

1711111252

과제번호

2018R1A5A1025077

부처명

과학기술정보통신부

과제관리(전문)기관명

한국연구재단

연구사업명

집단연구지원(R&D)

연구과제명

미생물 생존 시스템 연구센터(중앙대학교)

기 여 율

1/3

과제수행기관명

연세대학교

연구기간

2020.03.01 ~ 2021.02.28

공지에의적용 : 있음

명세서

청구범위

청구항 1

크립토크스 네오포르만스에 후보물질을 접촉시키는 단계;

크립토크스 네오포르만스의 멜라닌 생산을 조절하는 포스파타아제를 발현하는 유전자인 *FBP26*; 및 *MRE11*, *VPS29*, *YVH1*, *INP5201*, *DBR1*, *NEM1* 및 *GUA1*으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 유전자의 mRNA 또는 이로부터 발현된 단백질의 발현수준을 측정하거나, 또는 단백질의 활성을 측정하는 단계; 및

상기 측정된 발현수준 또는 활성이 후보물질과 접촉하지 않은 대조군보다 유의하게 감소한 경우 상기 후보물질을 항진균 활성이 있는 것으로 결정하는 단계를 포함하는, 크립토크스 네오포르만스에 대한 항진균제 스크리닝 방법.

청구항 2

삭제

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 mRNA 발현 수준의 측정은 역전사 중합효소반응(RT-PCR), 경쟁적 역전사 중합효소 반응, 실시간 역전사 중합효소반응, RNase 보호 분석법(RPA), 노던 블롯팅, DNA 칩(Microarray) 또는 RNA sequencing 분석으로 수행하는 것인,

항진균제 스크리닝 방법.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 단백질의 발현 수준 측정은 웨스턴 블랏, ELISA (enzyme linked immunosorbent assay), 방사선면역분석(RIA: Radioimmunoassay), 방사 면역 확산법(radioimmunodiffusion), 조직면역 염색, 면역침전 분석법(Immunoprecipitation Assay), 보체 고정 분석법(Complement Fixation Assay), 유세포분석(Fluorescence Activated Cell Sorter, FACS), 또는 단백질 칩(protein chip) 으로 수행하는 것인,

항진균제 스크리닝 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 크립토크스 네오포르만스의 멜라닌 생산을 조절하는 포스파타아제 및 이를 이용한 항진균제 스크리닝 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 모든 살아있는 유기체는 변화하는 환경에 대해 동적으로 반응(dynamic response)하며, 이러한 반응은 복잡한 신호 전달 경로에 의해 이루어진다. 환경 신호(environmental cue)가 발생하면 유기체는 수용체 단백질과 같은 센서를 통해 신호를 수신하고, 이어지는 스트레스에 대응하기 위해 하위인자(downstream effector)들을 활성화한다. 환경 신호가 소멸하거나 유기체가 환경에 적응하면 해당 신호전달경로는 일반적으로 적시에 비활성화되고(desensitized) 추후 재활성화될 수 있다. 이러한 신호전달경로의 활성화 및 비활성화 과정은 많은 경우 키나아제(kinase)에 의한 인산화(phosphorylation) 및 포스파타아제(phosphatase)에 의한 탈인산화

(dephosphorylation)에 의해 이루어지며, 이는 신호 전달을 온-오프하는 번역 후 변형(post-translational modification)이다. 따라서 신호전달경로에서 키나아제 및 포스파타아제의 조절은 세포 항상성을 유지하는데 중요하다.

- [0003] 병원성 곰팡이는 이러한 신호전달경로를 활용하여 숙주 내의 다양한 조직에서 감염(infection), 군집화(colonization), 증식(proliferation), 및 파종성 감염(dissemination) 중에 발생하는 환경 변화에 적응한다.
- [0004] 크립토크커스 네오포르만스(*Cryptococcus neoformans*)는 면역이 저하된 환자에서 뇌수막염을 유발하며 전세계적으로 매년 18만 이상의 사망을 초래한다. 크립토크커스 네오포르만스의 전사인자(transcription factor; TF) 및 키나아제에 대한 대규모 기능 분석에 의해 178개의 TF 및 183개의 키나아제가 확인되었다. 이 중 155개의 TF 및 129개의 키나아제가 in vitro 및 in vivo에서 기능적 특징이 규명되었고(functionally characterized), 45개의 TF 및 63개의 키나아제가 병원성에 관여하는 것으로 알려졌다. 그럼에도 불구하고 신호 구성 요소(signaling component)들이 어떻게 조절되고 합동(coordination)되어 병원성을 나타내는지는 명확히 규명되지 않았다.
- [0005] TF 및 키나아제 네트워크를 명확히 규명하기 위해서는 이들에 대응되는 포스파타아제 네트워크의 공동 분석이 필수적이다. 종래에는 기질 특이성이 높은 키나아제가 약물의 표적으로 더 적절하다고 여겨졌기 때문에 포스파타아제는 주목받지 못했다.
- [0006] 그러나, 최근 여러 종류의 병원성 진균에서 밝혀진 기능성 포스파톰(phosphatome) 데이터에 의하면, 포스파타아제가 진균의 성장, 세포주기, 분화, 스트레스 반응 및 대사를 조절함으로써 항상성을 유지하는데 중요한 역할을 한다는 점이 밝혀졌다.
- [0007] 자낭균(ascomycete)에서는, 유전자 다형 해석(genome-wide analyses)에 의해 아스페르길루스 푸미가투스(*Aspergillus fumigatus*)의 32개의 포스파타아제를 동정하고(identify) 이 중 24개를 기능적으로 특성화하였으며, 이들 대부분이 스트레스 반응, 철 동화(iron assimilation), 독소 생성(toxin production), 및 저항(resistance)에 기여함이 규명되었다.
- [0008] 또한 밀곰팡이병(wheat scab)을 일으키는 푸사리움 그라미네아룸(*Fusarium graminearum*)에서 82개의 포스파타아제 유전자를 확인하였으며 이 중 71개를 파괴하고 15 종의 표현형 특성을 통해 기능적으로 분석한 결과 25개의 포스파타아제가 식물 병원성 진균의 병독성(virulence)에 관여함을 확인하였다.(Yun, Y. et al. Functional analysis of the *Fusarium graminearum* phosphatome. *New Phytol.* 207, 119-134 (2015).)
- [0009] 그러나 크립토크커스 네오포르만스에서 병원성과 연관된 포스파타아제에 일부 소수의 유전자를 제외하고는 게놈 수준에서는 알려진 바가 없다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0010] (특허문헌 0001) (비특허문헌 0001) Yun, Y. et al. Functional analysis of the *Fusarium graminearum* phosphatome. *New Phytol.* 207, 119-134 (2015).

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0011] 일 구체예에 따르면 크립토크커스 네오포르만스의 멜라닌 생산을 조절하는 포스파타아제로서 병원성과의 관련성이 새롭게 규명된 포스파타아제 유전자 및 이를 이용한 항진균제 스크리닝 방법을 제공한다.

과제의 해결 수단

- [0012] 일 양상은, 크립토크커스속 진균의 멜라닌 생산을 조절하는 포스파타아제를 발현하는 유전자인 *MRE11*, *VPS29*, *YVH1*, *FBP26*, *INP5201*, *DBR1*, *NEM1* 및 *GUA1*으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 유전자의 mRNA 또는 이로부터 발현된 단백질을 후보물질과 접촉시키는 단계; 상기 mRNA 또는 단백질의 발현 수준을 측정하거나, 또는 단백질의 활성을 측정하는 단계; 및 상기 측정된 발현수준 또는 활성이 대조군보다 유의하게 감소한 경우 상기 후보물질을 항진균 활성이 있는 것으로 결정하는 단계를 포함하는 항진균제 스크리닝 방법을 제공한다.

[0013] 본 발명자는 병원성 진균인 크립토크커스 네오포르만스의 139개 후보 포스파타아제 유전자 중에서 불활성화시켰을 때 *Galleria mellonella* 유충에 대한 병독성이 감소하거나, 또는 무린에 대한 감염성이 감소한 31개 유전자를 선별하고, 이 중에서 병원성과 관련된 7종류의 표현형(*O*-당사슬 형성, 세포막 안정성, DNA 손상반응, 혈액뇌장벽 통과, 캡슐 형성, 멜라닌 생합성, 고온 저항성)에서 변화를 나타낸 21개의 포스파타아제를 선별하였다. 최종 선별된 유전자는 크립토크커스 네오포르만스의 병독성 및 감염성과 밀접하게 관련된 표현 형질을 조절하는 것으로 새롭게 규명된 포스파타아제 유전자이며, 항진균제의 신규한 타겟이 될 수 있다. 최종 선별된 21개의 포스파타아제 유전자는 하기 표 1에 개시되어 있다.

표 1

SEQ ID	H99 ID	Name
1	00182	VPS29
2	00390	YMR1
3	01054	SSU72
4	01177	NEM1
5	01203	YVH1
6	01254	OCA101
7	01436	SIT4
8	01877	GUA1
9	02109	INP5201
10	02487	PHS1
11	02490	MRE11
12	03222	DBR1
13	03296	SIW14
14	03893	SDP102
15	03963	OCA1
16	03996	GDA1
17	04221	FBP26
18	04224	PSR1
19	06647	CDC1
20	07317	INP5202
21	07692	YND1

[0015] 상기 크립토크커스속 진균은 예를 들면 병원성 진균으로써 크립토크커스 네오포르만스(*Cryptococcus neoformans*), 크립토크커스 가티(*Cryptococcus gattii*), 크립토크커스 알비두스(*Cryptococcus albidus*), 또는 크립토크커스 유니구툴라투스(*Cryptococcus uniguttulatus*)일 수 있다.

[0016] 상기 항진균 활성은 크립토크커스속 진균 또는 병원성 크립토크커스속 진균에 대한 활성일 수 있다.

[0017] 상기 MRE11 유전자는 서열번호 11의 아미노산 서열로 이루어진 포스파타아제를 암호화하는 유전자, 또는 서열번호 32의 염기 서열로 이루어진 유전자일 수 있다.

[0018] 상기 VPS29 유전자는 서열번호 1의 아미노산 서열로 이루어진 포스파타아제를 암호화하는 유전자, 또는 서열번호 22의 염기 서열로 이루어진 유전자일 수 있다.

[0019] 상기 YVH1 유전자는 서열번호 5의 아미노산 서열로 이루어진 포스파타아제를 암호화하는 유전자, 또는 서열번호 26의 염기 서열로 이루어진 유전자일 수 있다.

[0020] 상기 FBP26 유전자는 서열번호 17의 아미노산 서열로 이루어진 포스파타아제를 암호화하는 유전자, 또는 서열번호 38의 염기 서열로 이루어진 유전자일 수 있다.

[0021] 상기 INP5201 유전자는 서열번호 9의 아미노산 서열로 이루어진 포스파타아제를 암호화하는 유전자, 또는 서열번호 30의 염기 서열로 이루어진 유전자일 수 있다.

[0022] 상기 DBR1 유전자는 서열번호 12의 아미노산 서열로 이루어진 포스파타아제를 암호화하는 유전자, 또는 서열번호

호 33의 염기 서열로 이루어진 유전자일 수 있다.

- [0023] 상기 *NEM1* 유전자는 서열번호 4의 아미노산 서열로 이루어진 포스파타아제를 암호화하는 유전자, 또는 서열번호 25의 염기 서열로 이루어진 유전자일 수 있다.
- [0024] 상기 *GUA1* 유전자는 서열번호 8의 아미노산 서열로 이루어진 포스파타아제를 암호화하는 유전자, 또는 서열번호 29의 염기 서열로 이루어진 유전자일 수 있다.
- [0025] 상기 발현 감소 후보 물질은 저분자 화합물, 항체, 안티센스 뉴클레오티드, siRNA, dsRNA, 핵산, 단백질, 펩티드, 추출물, 또는 천연물을 포함할 수 있으나 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0026] 상기 접촉시키는 단계는 분리된 mRNA, 단백질을 후보물질과 접촉시키거나, 또는 상기 유전자를 발현하는 크립토코커스속 진균을 후보물질과 접촉시키는 것일 수 있다. 크립토코커스속 진균과 후보 물질을 접촉시키는 경우, 후보물질이 진균 내로 침투하기에 충분한 시간 동안 배양시켜 수행할 수 있다. 상기 접촉시키는 단계는 in vitro에서 수행되는 것일 수 있다.
- [0027] 상기 mRNA 발현 수준의 측정은 통상기술자에게 잘 알려진 방법으로 수행될 수 있으며, 예를 들면 역전사 중합효소반응(RT-PCR), 경쟁적 역전사 중합효소 반응, 실시간 역전사 중합효소반응, RNase 보호 분석법(RPA), 노던 블롯팅, DNA 칩(Microarray) 또는 RNA sequencing 분석에 의해 수행될 수 있다.
- [0028] 상기 단백질의 발현 수준 측정은 통상기술자에게 잘 알려진 방법으로 수행될 수 있으며, 예를 들면 웨스턴 블랏, ELISA (enzyme linked immunosorbent assay), 방사선면역분석(RIA: Radioimmunoassay), 방사 면역 확산법(radioimmunodiffusion), 조직면역 염색, 면역침전 분석법(Immunoprecipitation Assay), 보체 고정 분석법(Complement Fixation Assay), 유세포분석(Fluorescence Activated Cell Sorter, FACS), 또는 단백질 칩(protein chip) 으로 수행될 수 있다.
- [0029] 상기 활성 억제 후보물질은 저분자 화합물, 항체, 안티센스 뉴클레오티드, siRNA, dsRNA, 핵산, 단백질, 펩티드, 추출물, 또는 천연물을 포함할 수 있으나 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0030] 상기 단백질의 활성 측정은 통상의 기술자에게 알려진 효소 활성 측정 방법이 사용될 수 있으며, 예를 들면 표지된 인산을 이용해 포스파타아제의 기질에 대한 인산화 정도를 측정하거나, 기질의 인산화 자리에 특이적인 항체의 결합 정도를 정량분석하는 방법을 사용할 수 있다.

발명의 효과

- [0032] 일 구체예에 따른 스크리닝 방법은 크립토코커스 네오포르만스의 병원성과의 관련성이 새롭게 규명된 포스파타아제 유전자를 이용하므로 새로운 항진균제를 스크리닝 할 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0033] 도 1은 C. 네오포르만스의 포스파타아제 결실에 의한 in vitro 상의 클러스터별 표현형 변화 및 in vivo 발현 프로파일링을 나타낸 것이다. 도 1에 사용된 약어는 다음과 같다. 25: 25℃; 30: 30℃; 37: 37℃; 39: 39℃; CAP: capsule production; MEL: melanin production; URE: urease production; MAT: mating; HPX: hydrogen peroxide; TBH: tert-butyl hydroperoxide; MD: menadione; DIA: diamide; MMS: methyl methanesulphonate; HU: hydroxyurea; 5FC: 5-fluorocytosine; AMB: amphotericin B; FCZ: fluconazole; FDX: fludioxonil; TM: tunicamycin; DTT: dithiothreitol; CDS: cadmium sulfate; SDS: sodium dodecyl sulfate; CR: Congo red; CFW: calcofluor white; KCR: YPD + 1.5M KCl; NCR: YPD + 1.5M NaCl; SBR: YPD + 2M sorbitol; KCS: YP + 1M KCl; NCS: YP + 1M NaCl; SBS: YP + 2M sorbitol.

도 2는 *Galleria mellonella* 곤충 치사 분석에 의한 병독성 조절 포스파타아제의 동정 결과를 나타낸 것이다. (n ≥ 15)

도 3은 STM 기반 무린 감염 모델에 의한 감염성 조절 포스파타아제의 동정 결과를 나타낸 것이다.

도 4는 포스파타아제 변이체의 30℃ 및 37℃에서의 성장 속도를 나타낸 것이다.

도 5는 3가지 다른 멜라닌 유도 배지(Niger seed, dopamine, epinephrine 배지)를 이용하여 변이체의 멜라닌 생산을 측정할 결과를 나타낸 것이다.

도 6은 영양 과다 조건(R) 및 결핍 조건(S)에서 멜라닌 발현 조절 유전자인 LAC1의 유전자 발현 정도를 확인한

결과이다.

도 7은 영양 과다 조건(R) 및 결핍 조건(S)에서 멜라닌 발현과 관련된 유전자인 BZP4 및 HOB1의 유전자 발현 정도를 확인한 결과이다.

도 8은 캡슐 유도 배지(FBS agar medium)을 이용하여 캡슐 생산 분석을 수행한 결과이다. 캡슐의 두께(thickness, 전체 직경 - cell body 직경)는 WT 세포(n=50) 및 각 포스파타아제 변이체(n=50)로 측정하였다.

도 9는 레트로머 복합체 관련 유전자 돌연변이들의 표현형 히트맵을 나타낸 것이다. 결실 유전자 및 균주는 *vps29Δ* (YSB4881, YSB4882), *vps26Δ* (YSB5671, YSB5672), *vps35Δ* (YSB5615, YSB5616), *vps5Δ* (YSB5683, YSB5684), 및 *vps17Δ* (YSB5724)이다.

도 10은 레트로머 복합체 돌연변이의 곤충 치사 분석 결과이다.

도 11은 레트로머 복합체 돌연변이의 STM 기반 뮤린 감염 분석 결과이다.

도 12는 C. 네오포르만스 야생형(WT), *gda1Δ* (YSB4750), *ynd1Δ* (YSB4856)의 세포벽 만노단백질(mannoprotein)에 결합된 O-linked 글리칸의 HPLC 프로파일을 나타낸 것이다.

도 13은 C. 네오포르만스 야생형(WT), *gda1Δ* (YSB4750), *ynd1Δ* (YSB4856)의 O-글리칸 성분을 나타낸 것이다.

도 14는 실험결과로부터 예상되는 Gda1p 및 Ynd1p의 기능을 도식화한 것이다.

도 15는 in vitro Blood-Brain Barrier-통과 분석(BBB-crossing assay)에서 C. 네오포르만스 야생형 및 변이체들의 BBB 이동(migration) 능력을 나타낸 것이다.

도 16은 인간 뇌 미세혈관 내피세포주(hCMEC/D3 세포주)를 이용한 BBB-adhesion assay 결과를 나타낸 것이다.

도 17은 C. 네오포르만스의 야생형 및 포스파타아제 변이체들에서 숙주모방조건(host-mimic condition; HMC)으로 발현이 유도된 뇌 감염 관련 유전자의 발현 정도를 나타낸 것이다.

도 18은 C. 네오포르만스에 의한 뇌 감염과 관련된 신호 네트워크를 통합적으로 이해하기 위해 STRING 분석에 의한 기능적 단백질 연관 네트워크(functional protein association network)를 생성한 결과이다.

도 19는 병원성 진균들의 병원성 연관 포스파타아제를 분석한 결과이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0034] 이하 하나 이상의 구체예를 실시예를 통해 보다 상세하게 설명한다. 그러나, 이들 실시예는 하나 이상의 구체예를 예시적으로 설명하기 위한 것으로 본 발명의 범위가 이들 실시예에 한정되는 것은 아니다.

[0036] 본 발명자는 크립토코커스 네오포르만스(*Cryptococcus neoformans*)에서 포스파타아제로 추정되는(putative) 139개의 유전자 중 109개를 대상으로 219 종류의 시그니처 태그 유전자 결실 돌연변이 균주(signature-tagged gene-deletion mutant strain) 라이브러리를 구축하였다. 여기에 종전 연구(Jung, K. W. et al. Systematic functional profiling of transcription factor networks in *Cryptococcus neoformans*. Nat. Commun. 6, 6757 (2015).)에서 구축한 6개의 포스파타아제에 대한 11개의 시그니처 태그 돌연변이체도 이용하였다. 총 114개의 포스파타아제를 대상으로 구축된 230 종류의 시그니처 태그 돌연변이체를 사용하여, 30 종류의 in vitro 조건에서 그들의 표현형을 분석하고, 2 가지 실험모델(곤충 및 murine)을 사용하여 독성 분석을 수행했다. 포스파타아제 현상 데이터(Phosphatase Phenome Data) 세트들은 Phosphatase Phenome Database (<http://phosphatase.cryptococcus.org>)에 공개하였다.

[0039] 실험방법

[0040] 1. 연구 윤리 규정 준수 (Ethnic statement)

[0041] 동물 보호 및 모든 실험은 연세대학교의 동물실험윤리위원회(Institutional Animal Care and Use Committee, IACUC)의 윤리 지침에 따라 수행되었다.

[0043] 2. C. 네오포르만스 포스파타아제 및 레트로머 돌연변이 구축

[0044] NAT-split 마커 및 double joint PCR(DJ-PCR), 및 노르세오트리신 저항성 마커 (nourseothricin acetyl transferase; NAT)를 포함하는 유전자 파괴 카세트(gene disruption cassette)를 사용한 상동 재조합을 통해

C. 네오포르만스 혈청형 A H99S 균주로부터 포스파타아제 및 레트로머 돌연변이 균주를 구축했다.

- [0045] 포스파타아제 및 레트로머 돌연변이 균주 제작에 사용된 프라이머들, 예를 들면 각 유전자에 대한 L1 Primer(5' flanking region primer 1), L2 Primer(5' flanking region primer 2), R1 Primer(3' flanking region primer 1), R2 Primer(3' flanking region primer 2), SO primer(diagnostic screening primer, pairing with B79), PO primer(Southern blot probe primer), STM primer, STM common primer에 대한 정보는 서열번호 43 내지 서열번호 211에 개시되어 있다.
- [0046] 그 외 프라이머들, B1026 (M13 Forward extended), B1027 (M13 Reverse extended), B79 (Screening primer), B1454 (NAT split marker primer 1), B1455 (NAT split marker primer 2), B1886 (NEO split marker primer 1), B1887 (NEO split marker primer 2), B679 (qRT-PCR primer for ACT1), B680 qRT-PCR primer for ACT1), B8953 (qRT-PCR primer for LAC1), B8954 (qRT-PCR primer for LAC1), B3737 (qRT-PCR primer for BZP4), B8521 (qRT-PCR primer for BZP4), B6394 (qRT-PCR primer for HOB1), B8519 (qRT-PCR primer for HOB1), B8654 (qRT-PCR primer for ITR1A), B8655 (qRT-PCR primer for ITR1A), B8658 (qRT-PCR primer for ITR3C), B8659 (qRT-PCR primer for ITR3C), B8656 (qRT-PCR primer for MPR1), B8657 (qRT-PCR primer for MPR1), B8598 (qRT-PCR primer for FZC31), B4951 (qRT-PCR primer for FZC31), B9243 (qRT-PCR primer for GAT201), B9422 (qRT-PCR primer for GAT201), B9061 (qRT-PCR primer for PDR802), B4913 (qRT-PCR primer for PDR802)는 서열번호 212 내지 서열번호 238에 개시되어 있다.
- [0047] 상기 프라이머 및 프로브들에 대한 상세한 정보는 본 발명자의 논문 Genome-wide functional analysis of phosphatases in the pathogenic fungus *Cryptococcus neoformans*, Bahn YS et al., Nature Communications volume 11, Article number: 4212 (2020)의 supplementary data 4를 참고할 수 있다. (<https://www.nature.com/articles/s41467-020-18028-0#Sec28>)
- [0048] H99S 유전체 DNA로부터 L1/L2(5' flanking region primer set) 및 R1/R2(3' flanking region primer set) 프라이머쌍으로 PCR을 실시하여 표적 유전자의 5' flanking 영역 및 3' flanking 영역을 증폭했다.
- [0049] 시그니처 태그된 NAT 마커는 각각의 고유한 시그니처 태그 서열을 갖는 NAT 유전자를 포함하는 pNAT-STM 플라스미드로부터의 프라이머 M13Fe(M13 forward extended) 및 M13Re (M13 reverse extended)를 사용한 PCR을 실시하여 증폭하였다.
- [0050] 1차 PCR에서 5' flanking 영역, 3' flanking 영역, 및 NAT 마커를 증폭하여 주형 DNA를 생성하고, 2차 PCR에서는 각각 프라이머쌍 L1/NSL(B1455 NAT split marker primer 2) 및 R2/NSR(B1454 NAT split marker primer 1)으로 NAT-split 유전자파괴(gene-disruption) 카세트의 5'-영역 및 3'-영역을 구축하였다.
- [0051] NAT 유전자파괴 카세트를 도입하는 생물학적 형질전환(Biolistic transformation)은 다음 방법으로 실시하였다. H99S 균주를 50ml YPD 배지에서 30℃로 16시간 동안 배양하고 스피ندا운(spin-down)을 실시하였다. 5ml 증류수에서 재현탁하고 1M 소르비톨이 포함된 YPD 한천 배지에 도포하고 30℃에서 3시간 동안 추가 배양하였다. 유전자 파괴 카세트를 600 μ g의 0.6 μ m 금 마이크로캐리어 비드 (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, USA)와 결합하고 입자 전달 시스템 (PDS-100, Bio-Rad)을 사용하여 세포에 도입했다. 세포막 완전성을 회복하기 위해 30℃에서 4시간 동안 배양한 후 세포를 스크랩하고, 노르세오트리신(100 μ g/ml)을 포함하는 YPD 한천 배지에 도말(spread)하였다. 진단 PCR(Diagnostic PCR)로 NAT-양성 형질 전환체를 확인했다. 서던 블롯 분석으로 스크리닝된 각 형질전환체의 유전자형을 확인했다. 각 포스파타아제 유전자에 대해 적어도 두 개의 독립적인 돌연변이 균주를 구축했다.
- [0053] 3. nCounter in vivo 유전자 발현 프로파일링 분석.
- [0054] 이전 연구에서 보고된 RNA 샘플(Lee, K. T. et al. Fungal kinases and transcription factors regulating brain infection in *Cryptococcus neoformans*. Nat. Commun. 11, 1521 (2020))을 사용하여 nCounter 유전자 발현 분석 (NanoString)을 수행하여 139개의 포스파타아제의 생체 내 발현 수준을 정량화했다.
- [0055] 전체 RNA 샘플은 비강 흡입을 통해 5×10^5 세포로 감염된 6 주령 암컷 A / J 마우스로부터 얻었다. 3 마리의 마우스 그룹은 각각 3, 7, 14, 21 dpi(day post-infection)에 희생시키고, 폐, 뇌, 비강 및 신장을 수득하고 동결 건조시켰다. 건조된 장기를 균질화하고 상용 RNA 추출 키트(easy-BLUE, Intron Biotechnology)로 total RNA를 추출했다.
- [0056] In vitro 기저(basal) 조건 (30℃; YPD 배지)에서 성장한 C. 네오포르만스로부터 분리한 전체 RNA 10ng 또는

C. 네오포르만스 감염 마우스 조직에서 분리한 전체 RNA 10 μ g을 포함하는 샘플을 nCounter 멀티 플렉스 플랫폼 (NanoString, Seattle, WA, USA)의 제조업체 표준 프로토콜에 따라 설정하고 맞춤형(custom) 프로브 코드 세트 로 반응 시켰다. 고해상도(600 fields) 옵션의 디지털 분석기로 스캔하였으며 nSolver 소프트웨어(NanoString)로 정규화하였다(normalized).

[0057] 8 개의 하우스 키팅(house-keeping) 유전자(mitochondrial protein, CNAG_00279; microtubule-binding protein, CNAG_00816; aldose reductase, CNAG_02722; cofilin, CNAG_02991; actin, CNAG_00483; tubulin β chain, CNAG_01840; tubulin α -1A chain, CNAG_03787; histone H3, CNAG_04828)는 표현 정규화(expression normalization)에 사용되었다.

[0058] 폴드-변화(fold-change)를 표현하기 위해 정규화된 데이터를 log₂ 점수로 변환하고 Morpheus(Broad Institute, Cambridge, MA, USA, <http://software.broadinstitute.org/morpheus>)에 의한 평균 연결(average linkage) 및 one minus Pearson 상관관계(correlation)를 사용하여 클러스터링을 수행했다.

[0060] 4. 성장 및 화학적 감수성 테스트

[0061] 시험관 내 스트레스 조건에 대한 각 포스파타아제 돌연변이의 감수성을 분석하기 위해, C. 네오포르만스를 30℃에서 16시간 동안 성장시키고, 연속적으로 10배(1-10⁴) 희석하고, 하기 환경 스트레스 유도 화학물질을 포함하는 YPD 한천 배지에 스팟 접종하였다. (Jung, K. W. et al. Systematic functional profiling of transcription factor networks in *Cryptococcus neoformans*. Nat. Commun. 6, 6757 (2015) 방법 참고)

[0062] [환경 스트레스 유도 화학물질]

[0063] 포도당 과다(YPD) 또는 포도당 결핍(효모 추출물-펩톤; YP) 조건 하에서 삼투압 스트레스(소르비톨) 및 양이온/염 스트레스 (NaCl 및 KCl);

[0064] 산화 스트레스 [과산화수소(H₂O₂), tert-butyl hydroperoxide(유기 과산화물), menadione(superoxide anion generator), diamide(thiol-specific oxidant)];

[0065] 독성 중금속 스트레스 [황산 카드뮴 (CdSO₄)]; genotoxic 스트레스 (methyl methanesulphonate 및 hydroxyurea);

[0066] 막 불안정화 스트레스 [sodium dodecyl sulfate (SDS)];

[0067] 세포벽 불안정화 스트레스 (calcofluor white 및 Congo red);

[0068] ER 스트레스 [tunicamycin 및 dithiothreitol(DTT)];

[0069] 및 항진균제 감수성(fludioxonil, fluconazole, amphotericin B, 및 flucytosine).

[0070] 세포를 30℃에서 1일 내지 5일간 배양하고 매일 사진을 찍었다. 다양한 온도에서 C. 네오포르만스 균주의 성장을 조사하기 위해 YPD 한천 배지에서 연속 희석된 세포를 스팟 접종하고 25℃, 37℃ 및 39℃에서 배양하고 매일 배양 사진을 찍었다. 포스파타아제 돌연변이체의 성장 속도를 정량적으로 조사하기 위해 WT 균주 (H99S) 및 포스파타아제 돌연변이체를 30℃에서 밤새 배양하고 신선한 액체 YPD 배지에 계대 배양했다[광학밀도 OD₆₀₀ = 0.2]. 세포는 다중 채널 생물 반응기(Biosan Laboratories, Inc., Warren, MI, USA)에서 30℃ 또는 37℃에서 배양하였으며 OD 600nm는 40 내지 90 시간 동안 자동 측정하였다.

[0072] 5. 교배 분석 (mating assay)

[0073] 일방 교배 효율(unilateral mating efficiency)을 측정하기 위해, H99S 균주 및 MATa KN99a 균주로 구축된 각 혈청형 A MATa 포스파타아제 돌연변이를 YPD 배지에서 30℃로 16시간 동안 배양하고, PBS로 2회 세척하였다. 세포를 동일한 농도 (10⁷ cells/ml)로 혼합하고, V8 mating 배지(pH 5)에 스팟 접종한 후 7 내지 14 일 동안 암실에서 25℃로 배양하였다. 매주 필라멘트 성장(filamentous growth)을 관찰하고 사진을 촬영하였다.

[0075] 6. In vitro 병독성 인자 생산 분석

[0076] 캡슐 생산 효율성을 테스트하기 위해, 각 돌연변이를 30℃에서 배양하고, Dulbecco's modified Eagle agar 배지에 스팟 접종하고 37℃에서 2일간 배양하였다. 배양된 세포를 스크랩하고, 증류수로 세척하고, 10% 포르말린으로 고정시키고 증류수로 다시 세척하였다. 고정된 세포를 3×10⁸ cells/ml 농도로 조정하고 세포 현탁액 50 μ l

를 microhaematocrit capillary tube(Kimble Chase, Rockwood, TN, USA)에 주입했다. 중력으로 세포를 농축(pack)시키기 위해 Capillary tube를 10일 동안 수직으로 배치하였다. 농축된 세포(packed cell)의 부피 비율(packed cell phase/total phase)를 측정하고, 야생형 H99S 균주의 농축세포용적(packed cell volume)으로 각 비율을 정규화하여 각 돌연변이체의 상대적인 농축세포용적(packed cell volume)를 계산하였다. 상대적인 농축된 세포 부피 비율의 통계적 차이는 Prism 8 (GraphPad, San Diego, USA)의 Bonferroni's multiple comparison test를 사용한 일원배치 분산 분석(one-way analysis of variance, ANOVA)에 의해 결정되었다.

[0077] 다른 배지에서 캡슐 생산 효율을 측정하기 위해, 각 배양액 5 μ l를 Littman's agar medium 및 FBS agar medium(10% foetal bovine serum 및 90% PBS)에 스팟 접종하고, 37 $^{\circ}$ C에서 2일간 배양하고, 세포를 스크랩하고, 증류수로 재현탁하였다. 재현탁한 세포는 India ink (BactiDrop; Remel, San Diego, CA, USA)로 염색하고 DIC (Differential Interference Contrast) 현미경(BX51, Olympus, Tokyo, Japan)으로 관찰했다. 캡슐 두께는 캡슐 직경에서 세포 직경을 빼서 측정했다(총 직경-세포체 직경). 캡슐 두께의 정량적 측정을 위해 H99S 균주 및 각 포스파타아제 돌연변이체 50 개의 세포를 측정했다.

[0078] 멜라닌 생산 효율을 조사하기 위해 각 포스파타아제 돌연변이를 YPD 배지에서 30 $^{\circ}$ C로 16시간 동안 배양하고 PBS로 세척한 다음 0.1% 또는 0.2% 포도당을 포함하는 Niger seed, dopamine, 또는 epinephrine 배지(리터당 1g L- 아스파라긴, 3g KH₂PO₄, 250mg MgSO₄, 1mg thiamine, 5 μ g biotin, 100mg L-DOPA 또는 epinephrine hydrochloride)에 3 μ l를 스팟 접종하였다. 스팟 접종된 세포를 37 $^{\circ}$ C에서 배양하고 1일 내지 3 일 후에 사진을 찍었다. 37 $^{\circ}$ C에서 성장 결함이 있는 포스파타아제 돌연변이체는 30 $^{\circ}$ C에서 멜라닌 및 캡슐 생산 효율을 조사했다.

[0079] 우레아제(Urease) 생산을 확인하기 위해 각 포스파타아제 돌연변이체를 30 $^{\circ}$ C에서 16시간 배양하고 PBS로 세척한 후, 10ml 의료용 튜브(SPL Life Sciences, 경기도, 대한민국)에 담긴 액체 Christensen's media에 접종(세포 10⁶ 개)한 다음 진탕 배양기에서 30 $^{\circ}$ C로 1 내지 3 일 동안 배양하고 매일 사진을 찍었다.

[0081] 7. 발현 분석

[0082] 멜라닌 조절 유전자 (*LAC1*, *HOB1*, *MBS1*, *BZP4*)의 발현 수준을 측정하기 위해 H99S 균주 및 포스파타아제 돌연변이체(*mre11 Δ* , *ccr4 Δ* , *vps29 Δ* , *yvh1 Δ* , *fbp26 Δ* , *inp5201 Δ* , *cac1 Δ* , *ptp2 Δ* , *ptc2 Δ* , *dbr1 Δ* , *ppg1 Δ* , *nem1 Δ* 및 *gual1 Δ*)를 YPD 액체 배지에서 30 $^{\circ}$ C로 16시간 동안 배양하고, 신선한 액체 YPD 배지로 서브컬처하였다 (OD₆₀₀ = 0.2).

[0083] 세포가 초기 로그 단계(logarithmic phase)(OD₆₀₀ = 0.6 내지 0.8)에 도달하면 세포 배양의 절반을 샘플링하여 기본 샘플을 준비했다. 나머지 세포 배양물을 PBS로 3회 세척하고 영양 결핍 조건(글루코스가 없는 황산암모늄이 포함된 YNB 배지)에서 2시간 동안 배양한 다음, 즉시 액체 질소로 펠릿화하고 동결 건조했다.

[0084] BBB 통과 관련 유전자(BBB crossing-related gene: *ITR1A*, *ITR3C*, *MPR1*, *FZC31*, *GAT201* 및 *PDR802*)의 발현 수준을 측정하기 위해, H99S 균주 및 포스파타아제 돌연변이[*sit4 Δ* (YSB4094), *siw14 Δ* (YSB4570), *ssu72 Δ* (YSB4242), *gda1 Δ* (YSB4750) 및 *xpp1 Δ* (YSB5941)]를 30 $^{\circ}$ C로 16시간 동안 YPD 브로스에서 배양하고, 50ml의 신선한 YPD 브로스에서 서브컬처하고, OD₆₀₀이 0.8에 도달할 때까지 추가 배양하였다. 그 다음 배양액을 25ml 튜브 2개에 분리하고 원심 분리한 다음 멸균 증류수로 3 회 세척하였다.

[0085] 하나의 튜브는 기본 발현 수준을 모니터링하기 위해 액체 질소에 보관되었고, 다른 튜브는 10% FBS를 포함하는 동일한 부피의 RPMI1640 배지에 재현탁되었다. 120 rpm으로 수평 진탕(horizontal shaking)하는 CO₂ 배양기에서 37 $^{\circ}$ C로 3시간 배양한 후, 세포를 원심 분리하고 밤새 동결 건조시켰다. 시판되는 RNA 추출 키트(easy-BLUE, iNtRON Biotechnology, Gyeonggi, Korea)를 사용하여 각 샘플에서 Total RNA를 추출하고, RTase(Thermo Scientific, Waltham, MA, USA)를 사용하여 cDNA를 합성했다. 서열번호 219 내지 238의 표적 유전자 특이적 프라이머쌍을 사용하여 qRT-PCR(Quantitative reverse transcription-PCR)을 수행했다. 상기 표적 유전자 특이적 프라이머쌍은 Genome-wide functional analysis of phosphatases in the pathogenic fungus *Cryptococcus neoformans*, Bahn YS et al., Nature Communications volume 11, Article number: 4212 (2020)를 참고할 수 있다.

[0087] 8. cwMPs (cell wall mannoproteins) O-linked 글리칸의 HPLC 분석

[0088] cwMP에서 O-linked 글리칸의 분석은 Thak, E. J., Kim, J., Lee, D. J., Kim, J. Y. & Kang, H. A.

Structural analysis of N-/O-glycans assembled on proteins in yeasts. J. Microbiol. 56, 11-23 (2018)에 기재된 방법으로 수행하였다.

- [0089] O-linked 올리고사카라이드(oligosaccharide)는 개질된(modified) 하이드라진분해(hydrazinolysis)에 의해 정제된 cwMP로부터 방출되었다. 건조된 cwMP (50 μ g)를 hydrazine monohydrate에 재현탁하고 60 $^{\circ}$ C로 4시간 동안 배양했다. 반응물을 냉각 및 건조(desiccation)시키고, 펠렛을 NaHCO₃에 용해시키고, (CH₃CO)₂O와 혼합하고, 얼음 위에서 30분 동안 배양하였다.
- [0090] O-글리칸을 Dowex 50WX8-400 resins (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA)로 정제하고 2-AA로 표지했다(labelled). 정제된 O-글리칸은 90% solvent A(아세트 니트릴 중 2% 아세트산 및 1% tetrahydrofuran) 및 10% solvent B (물에서 5% 아세트산, 3% triethylamine 및 1% tetrahydrofuran)을 사용하여 TSKgel Amide-80 컬럼(0.46 \times 25cm, Tosoh Corp., Tokyo, Japan)에서 HPLC를 사용하여 분석하였다. 샘플 주입 후에, solvent B의 비율을 1.0 ml/min의 유속에서 60 분에 걸쳐 90 %로 증가시키고 O-글리칸을 형광검출기(2475, Waters Corp., Milford, MA, USA)로 검출했다. 여기 파장 및 방출 파장은 각각 360 nm 및 425 nm이다. 크로마토그래피 소프트웨어 (Empower 2, Waters)를 사용하여 데이터를 분석했다.
- [0092] 9. 곤충모델 기반 in vivo 병독성 분석
- [0093] 체중이 200 내지 300mg에 이르고 종령 유충기에 있는(final larval instar) 최소 15 개의 *G. mellonella* 애벌레(Vanderhorst Wholesale, Inc., Saint Marys, OH, USA)를 사용했다. 각각의 포스파타아제 변이체 및 야생형 H99S 균주를 30 $^{\circ}$ C에서 밤새 인큐베이션하고, 펠릿화하고, PBS로 3 회 세척하고, 10⁶ cells/ml의 농도로 PBS에 재현탁시켰다. 각 유충마다 4000 개의 C. 네오포르만스 세포를 10 μ l 바늘 및 반복 디스펜서가 장착된 100 μ l 실린지(PB600-1, Hamilton Company, Reno, NV, USA)를 사용하여 두 번째에서 마지막 전각(proleg) 사이에 주입했다. 음성 대조군 *G. mellonella*는 PBS 만 주입했다. 감염된 유충을 페트리 접시에 놓고 가습 환경에서 37 $^{\circ}$ C로 배양하면서 매일 모니터링했다. 애벌레는 검게 변하고 만졌을 때 아무런 움직임도 보이지 않는 상태에 이르면 사망한 것으로 판정하였다. 실험 중에 번데기화된(pupate) 유충은 통계 분석을 위해 검열하였다. Prism 8 (GraphPad, San Diego, CA, USA)을 사용하여 생존 곡선을 설명하고 로그 순위 테스트(Mantel-Cox)로 분석했다. 각 포스파타아제 돌연변이마다 두 개의 독립적인 균주를 조사했다.
- [0095] 10. STM-기반 쥐과(murine) 감염성 분석
- [0096] 41 개의 고유한 시그니처-태그 NAT 선별 마커(signature-tagged NAT selection marker)가 있는 포스파타아제 돌연변이체 세트를 30 $^{\circ}$ C에서 16 시간 동안 배양했다. *ste50* Δ (STM # 282) 및 *ire1* Δ (STM # 169) 돌연변이체는 각각 독성(virulent) 및 무독성(avirulent) 대조군 균주로 사용되었다.
- [0097] 돌연변이체와 대조군 균주를 펠릿화하고, PBS로 3 회 세척하고, PBS에 재현 탁한 다음 동일한 양(5 x 10⁵ cells)으로 풀링(pool)하였다.
- [0098] 7 주령 암컷 A/J 마우스 (Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME, USA) Avertin (2,2,2-tribromoethanol, T48402, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA)의 복강 내 주사로 마취됨)를 비강 내 흡입(intranasal inhalation)을 통해 세포수 5 x 10⁵의 풀링된(pooled) 돌연변이체(50 μ l PBS)로 감염시켰다.
- [0099] 투입 포스파타아제 게놈 DNA 라이브러리(input phosphatase genomic DNA library)를 준비하기 위해, 풀링된 균주 200 μ l를 100 μ g/ml chloramphenicol이 포함된 YPD 배지에 도말(spread)하고 30 $^{\circ}$ C에서 3 일 동안 배양한 다음 스크래핑하여 수집했다.
- [0100] 감염된 마우스들은 14 dpi에 이르렀을 때 인도적 실험 종결을 위해 과량의 마취제 투여 (Avertin) 로 희생시켰다. 감염된 마우스의 폐와 뇌를 회수하고 5ml의 PBS로 균질화하였다. 그 다음 균질화 된 조직을 100 μ g /ml 클로람페니콜을 함유하는 YPD 배지에 도말(spread)하고 30 $^{\circ}$ C에서 3 일 동안 배양한 다음 스크래핑하여 수집했다. CTAB(cetyl trimethylammonium bromide) 방법을 사용하여 수집된 투입(input) 및 산출(output) 세포에서 게놈 DNA를 추출했다.
- [0101] qRT-PCR 시스템(CFX96, Bio-Rad, Hercules, CA, USA)을 사용하여 태그 특이 적 프라이머로 Quantitative PCR을 수행했다. STM 점수는 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 방법을 사용하여 계산되었으며, 게놈 DNA 양의 상대적 변화를 계산하였다. 투입(input) 대 산출(output) 샘플의 평균 폴드-변화는 로그 점수 ($\log_2 2^{-(Ct, Target-Ct, Actin) output - (Ct, Target-Ct,$

Actin)로 계산되었다.

[0103] 11. In vitro BBB 통과(BBB-crossing) 및 BBB 부착(BBB-adhesion) 분석

[0104] 인간 뇌 미세혈관 내피세포(hCMEC/D3 세포주, Merck & Co., Kenilworth, NJ, USA)는 기존에 알려진 방법을 기반으로 다음과 같이 배양되었다.

[0105] 요약하면, EGM-2 배지(Lonza Group, Basel, Switzerland)에서 5×10^4 hCMEC/D3 세포를 준비하고, BBB-통과 분석을 위해 콜라겐(Corning, Inc.)으로 코팅된 $8\mu\text{m}$ 다공성막(BD Biosciences)에 파종(seeding)하고, BBB-접착 분석을 위해 12웰 플레이트(BD Biosciences)에 파종했다. 파종 다음날, 2.5% 인간 혈청이 보충된 EGM-2 배지로 교체하고 4 일 동안 추가로 배양하였다. C. 네오포르만스 접종 하루 전, 배지를 0.5x 희석된 EGM-2 배지로 교체하고 세포를 37°C 및 5% CO_2 에서 유지하였다. 세포 사이 밀착연접(tight junction)의 무결성(integrity)은 epithelial volt/ohm meter(EVOM2 device, World Precision Instruments)에 의해 $\sim 200 \Omega/\text{cm}^2$ 의 TEER(trans-endothelial electrical resistance)가 측정됨을 확인함으로써 검증되었다.

[0106] BBB-통과 분석을 위해, C. 네오포르만스 WT (H99), *mpr1Δ* 돌연변이 및 포스파타아제 결실 돌연변이의 5×10^5 세포를 PBS $500 \mu\text{L}$ 에 첨가하고 다공성막에 접종하였다. 5% CO_2 및 37°C 에서 24시간 배양한 후 CFU를 계수하여 다공성막을 통과하는 세포수를 측정했다. 세포 접종 전후에는 전술한 바와 같이 TEER에 의해 tight junction 무결성을 측정하였다. BBB 이동 비율(BBB migration ratio)은 각 테스트 군주의 output CFU를 WT의 input CFU로 나누어 계산했다.

[0107] BBB 부착 분석을 위해, 5×10^5 세포를 포함하는 $100\mu\text{L}$ PBS를 12웰 플레이트에서 성장한 hCMEC/D3 세포의 단층(monolayer)에 접종하고 5% CO_2 및 37°C 조건에서 24시간 동안 배양했다. 배양 후, 배양물을 PBS로 3 회 세척하고, 37°C 에서 30분 동안 멸균 증류수로 인큐베이션하여 숙주 세포를 용해(burst)시키고 수집하여 CFU 정량화를 실시하였다. BBB-부착율(BBB-adhesion ratio)은 각 테스트 군주의 부착된 CFU를 WT C. 네오포르만스의 CFU로 나누어 계산하였다.

[0109] 12. C. 네오포르만스 포스파타아제 데이터에 대한 데이터베이스 구축

[0110] C. 네오포르만스 포스파타아제 돌연변이 라이브러리의 표현형 및 게놈 데이터 (phenomic and genomic data)에 대한 접근을 용이하게하기 위해 *Cryptococcus neoformans* Phosphatase Phenome Database (<http://phosphatase.cryptococcus.org>) 및 *Cryptococcus neoformans* Phenome Gateway Database (<http://www.cryptococcus.org/>)를 개발했다.

[0112] 13. 통계분석

[0113] GraphPad Prism 버전 8을 사용하여 통계 분석을 수행했다. 캡슐 생산 분석 및 발현 분석을 위해 Bonferroni의 다중 비교 테스트가 포함된 ANOVA가 사용되었다. 살충 분석의 통계 분석은 로그 순위(Mantel-Cox) 테스트를 사용했다. 뮌헨 STM 분석에서 *ste50Δ* (양성 대조군)와 돌연변이체간의 통계적 유의성은 Bonferroni의 다중 비교 테스트와 함께 일원 분산 분석에 의해 계산되었다.

[0115] 실시예 1: C. neoformans의 포스파타아제 유전자 동정

[0116] FungiDB C. 네오포르만스(H99 군주) 게놈 데이터베이스 (<http://fungidb.org/fungidb>)에서 포스파타아제로 주석표시된 유전자를 조사하고, 이들의 단백질 서열을 분석하여 포스파타아제 관련 도메인의 존재를 검증하였다. 이를 통해 C. 네오포르만스의 139개 추정 포스파타아제 유전자를 선별하였다. (하기 표 2 참고)

표 2

[0117]

number	H99 ID	Gene name	number	H99 ID	Gene name
1	CNAG_00057	<i>FPP1</i>	71	CNAG_03262	<i>INM101</i>
2	CNAG_01519	<i>EEP1</i>	72	CNAG_03296	<i>SIW14</i>
3	CNAG_02681	<i>APH3</i>	73	CNAG_03396	<i>NPY1</i>
4	CNAG_02944	<i>APH1</i>	74	CNAG_03491	<i>NDX3</i>
5	CNAG_03673	<i>PPZ1</i>	75	CNAG_03541	<i>PTC7</i>
6	CNAG_04354	<i>XPP1</i>	76	CNAG_03657	<i>LDP1</i>

7	CNAG_04453	<i>IPC1</i>	77	CNAG_03679	<i>ACY1</i>
8	CNAG_04782	<i>PPU1</i>	78	CNAG_03706	<i>GLC7</i>
9	CNAG_06115	<i>APH4</i>	79	CNAG_03765	<i>TPS2</i>
10	CNAG_06967	<i>APH2</i>	80	CNAG_03871	<i>LTP1</i>
11	CNAG_07629	<i>EPP1</i>	81	CNAG_03893	<i>SDP102</i>
12	CNAG_00076	<i>NDX6</i>	82	CNAG_03949	<i>PHO13</i>
13	CNAG_00146	<i>PBY101</i>	83	CNAG_03957	-
14	CNAG_00175	-	84	CNAG_03963	<i>OCA1</i>
15	CNAG_00182	<i>VPS29</i>	85	CNAG_03984	<i>YCH1</i>
16	CNAG_00263	<i>PTP4</i>	86	CNAG_03996	<i>GDA1</i>
17	CNAG_00265	<i>IDI1</i>	87	CNAG_04049	<i>PPP5</i>
18	CNAG_00316	<i>HAM1</i>	88	CNAG_04104	<i>AKP3</i>
19	CNAG_00390	<i>YMR1</i>	89	CNAG_04113	<i>PTP3</i>
20	CNAG_00408	<i>PPH3</i>	90	CNAG_04120	<i>FCP1</i>
21	CNAG_00427	<i>PTC5</i>	91	CNAG_04221	<i>FBP26</i>
22	CNAG_00498	<i>CDC14</i>	92	CNAG_04224	<i>PSR1</i>
23	CNAG_00500	<i>PTC1</i>	93	CNAG_04236	-
24	CNAG_00533	<i>TIM50</i>	94	CNAG_04268	<i>APN2</i>
25	CNAG_00554	<i>ISC1</i>	95	CNAG_04475	<i>HPP3</i>
26	CNAG_00790	<i>DPP1</i>	96	CNAG_04718	<i>PCD101</i>
27	CNAG_00810	<i>HAD4</i>	97	CNAG_04731	<i>PCD102</i>
28	CNAG_01054	<i>SSU72</i>	98	CNAG_04732	<i>PCD1</i>
29	CNAG_01177	<i>NEM1</i>	99	CNAG_04796	<i>CNA1</i>
30	CNAG_01203	<i>YVH1</i>	100	CNAG_04833	<i>TEP1</i>
31	CNAG_01254	<i>OCA101</i>	101	CNAG_04852	<i>NDX4</i>
32	CNAG_01314	<i>PPP1</i>	102	CNAG_05080	<i>CWH43</i>
33	CNAG_01346	<i>HPP2</i>	103	CNAG_05155	<i>PTP2</i>
34	CNAG_01357	<i>SDP101</i>	104	CNAG_05286	<i>LDP2</i>
35	CNAG_01412	<i>PAH1</i>	105	CNAG_05301	<i>CRN1</i>
36	CNAG_01436	<i>SIT4</i>	106	CNAG_05306	<i>PTC701</i>
37	CNAG_01496	<i>PPT1</i>	107	CNAG_05529	<i>HAD5</i>
38	CNAG_01498	<i>AKP2</i>	108	CNAG_05567	<i>PPP3</i>
39	CNAG_01518	<i>PMU1</i>	109	CNAG_05568	<i>PRY1</i>
40	CNAG_01532	<i>INP52</i>	110	CNAG_05617	<i>GPI13</i>
41	CNAG_01572	<i>CDC25</i>	111	CNAG_05639	<i>PPS1</i>
42	CNAG_01604	-	112	CNAG_05692	<i>LCB3</i>
43	CNAG_01744	<i>HAD1</i>	113	CNAG_05892	<i>SHB17</i>
44	CNAG_01823	<i>INM1</i>	114	CNAG_06064	<i>PTP1</i>
45	CNAG_01864	<i>NDX5</i>	115	CNAG_06065	<i>SAC101</i>
46	CNAG_01877	<i>GUA1</i>	116	CNAG_06080	<i>SAC1</i>
47	CNAG_01900	<i>NDX1</i>	117	CNAG_06122	<i>HAD6</i>
48	CNAG_01901	<i>NDX2</i>	118	CNAG_06132	<i>HAD8</i>
49	CNAG_02001	<i>INP5203</i>	119	CNAG_06141	<i>DUT101</i>
50	CNAG_02109	<i>INP5201</i>	120	CNAG_06232	<i>HPP1</i>
51	CNAG_02161	<i>ASP1</i>	121	CNAG_06236	<i>NGL3</i>
52	CNAG_02177	<i>PPH22</i>	122	CNAG_06251	<i>PPP4</i>
53	CNAG_02236	<i>PPG1</i>	123	CNAG_06418	<i>PTC6</i>
54	CNAG_02375	<i>FIG4</i>	124	CNAG_06499	<i>DPP101</i>
55	CNAG_02453	<i>PTP5</i>	125	CNAG_06549	<i>CET1</i>
56	CNAG_02470	<i>PPP2</i>	126	CNAG_06587	<i>OCA2</i>
57	CNAG_02487	<i>PHS1</i>	127	CNAG_06617	-

58	CNAG_02490	<i>MRE11</i>	128	CNAG_06647	<i>CDC1</i>
59	CNAG_02545	<i>IPP1</i>	129	CNAG_06698	<i>HAD9</i>
60	CNAG_02740	<i>RPP1</i>	130	CNAG_06900	-
61	CNAG_02772	<i>PMU101</i>	131	CNAG_06966	<i>AKP1</i>
62	CNAG_02861	<i>HIS2</i>	132	CNAG_06969	<i>HAD7</i>
63	CNAG_02878	<i>GEP4</i>	133	CNAG_07317	<i>INP5202</i>
64	CNAG_02986	<i>YSA1</i>	134	CNAG_07354	<i>MET22</i>
65	CNAG_03014	<i>CAX4</i>	135	CNAG_07372	<i>OXX1</i>
66	CNAG_03052	<i>PTC2</i>	136	CNAG_07434	<i>HAD3</i>
67	CNAG_03078	<i>NPP1</i>	137	CNAG_07547	<i>GPM1</i>
68	CNAG_03190	<i>CCR4</i>	138	CNAG_07692	<i>YND1</i>
69	CNAG_03202	<i>CAC1</i>	139	CNAG_07740	<i>HAD2</i>
70	CNAG_03222	<i>DBR1</i>			

[0118] C. 네오포르만스의 포스파타아제 유전자 분석 결과 다음 3가지 사실을 발견하였다. (1) C. 네오포르만스의 포스파타아제의 보존 정도는 키나아제보다는 낮지만 전사인자(TF)보다는 높다, (2) C. 네오포르만스의 티로신 키나아제의 종류는 3개에 불과하여 부족함에도 불구하고 21개의 단백질 티로신 포스파타아제(PTP)가 포함되어 있다, (3) C. 네오포르만스는 다른 진균류와 유사한 수의 추정 포스파타아제 유전자를 포함하고 있다.

[0119] **실시예 2: C. 네오포르만스 포스파타아제 돌연변이 라이브러리 구축**

[0120] 상기 실시예 1의 139개 추정 포스파타아제 유전자에 대한 결실 돌연변이체를 제작하고 in vitro 및 in vivo 표현형 특징(phenotypic trait)을 분석하였다.

[0121] 139 개의 추정 포스파타아제 유전자 중 15 개(*PTP1*, *PTP2*, *YSA1*, *CNA1*, *CAC1*, *TPS2*, *CCR4*, *HAD1*, *EPP1*, *XPP1*, *APH1*, *ASP1*, *ISC1*, *PPG1*, *PPH3*)는 이전 연구에서 기능적으로 특성화되었다. 또한 이전 연구에서 키나아제 돌연변이 라이브러리 구축을 위해 키나아제 도메인이 있는 2개의 포스파타아제 유전자(*OXX1* 및 *FBP26*) 결실 균주를 제작하였고, TF 돌연변이 라이브러리 구축을 위해 DNA 결합 도메인이 있는 포스파타아제 유전자(*APN2*) 결실 균주를 제작하였다.

[0122] 종전 연구에서 구축한 11개의 시그니처 태그 돌연변이 균주(*PTP1*, *PTP2*, *OXX1*, *FBP26*, 및 *APN2*에 대해 각각 2개; *CAC1*에 대해 1개) 외에, 일련의 고유 올리고뉴클레오타이드 시그니처 태그를 포함하는 노르세오트리신 저항성 마커(nourseothricin resistance marker)를 사용하여 대규모 상동성 재조합 기반 유전자 결실(large-scale homologous recombination-based gene deletion)을 수행했다. 고품질의 포스파타아제 돌연변이 라이브러리를 구축하기 위해 각 유전자에 대해 2개 이상의 독립적인 돌연변이를 제작하고 진단 PCR(diagnostic PCR) 및 Southern blot 분석을 통해 유전자형을 확인하였다.

[0123] 그 결과 109개의 포스파타아제를 대표하는 219개의 돌연변이 균주가 새롭게 제작되었다. 이전에 제작된 11개 변이 균주와 더불어 114개의 포스파타아제를 대표하는 230개의 돌연변이 균주에 대한 분석이 수행되었다. (25개는 제외되었으며 이유는 후술함) 하기 표 3에서, 3741 및 2744는 control이며, 4341, 4342, 1429, 1430, 4288, 4289, 275, 277, 1704, 1705, 42는 종전 연구에서 제작된 11개 균주이고, 나머지는 새롭게 제작된 219개 변이 균주이다.

표 3

[0124]

Gene ID	Gene name	Strain names (YSB #)	Genotypes	Parents
CNAG_07507	<i>STE50</i>	3741	<i>MATα ste50Δ::NAT-STM#234</i> (STM positive control)	H99S
CNAG_03670	<i>IRE1</i>	2744	<i>MATα ire1Δ::NAT-STM#169</i> (STM negative control)	H99S
CNAG_04221	<i>FBP26</i>	4341, 4342	<i>MATα fbp26Δ::NAT-STM#146</i> (previously constructed)	H99S
CNAG_04268	<i>APN2</i>	1429, 1430	<i>MATα apn2Δ::NAT-STM#102</i> (previously constructed)	H99S

CNAG_07372	<i>OXK1</i>	4288, 4289	<i>MAT</i> α <i>oxk1</i> Δ ::NAT-STM#122 (previously constructed)	H99S
CNAG_05155	<i>PTP2</i>	275, 277	<i>MAT</i> α <i>ptp2</i> Δ ::NAT-STM#184 (previously constructed)	H99S
CNAG_06064	<i>PTP1</i>	1704, 1705	<i>MAT</i> α <i>ptp1</i> Δ ::NAT-STM#125(previously constructed)	H99S
CNAG_03202	<i>CAC1</i>	42	<i>MAT</i> α <i>cac1</i> Δ ::NAT-STM#159(previously constructed)	H99S
CNAG_02986	<i>YSA1</i>	5013, 5014	<i>MAT</i> α <i>ysa1</i> Δ ::NAT-STM#116	H99S
CNAG_00057	<i>FPP1</i>	4596, 4597	<i>MAT</i> α <i>fpp1</i> Δ ::NAT-STM#184	H99S
CNAG_01519	<i>EEP1</i>	4659, 4662	<i>MAT</i> α <i>eepl</i> Δ ::NAT-STM#191	H99S
CNAG_02681	<i>APH3</i>	4051, 4052	<i>MAT</i> α <i>aph3</i> Δ ::NAT-STM#150	H99S
CNAG_02944	<i>APH1</i>	3478, 3479	<i>MAT</i> α <i>aph1</i> Δ ::NAT-STM#191	H99S
CNAG_03673	<i>PPZ1</i>	5788, 5789	<i>MAT</i> α <i>ppz1</i> Δ ::NAT-STM#295	H99S
CNAG_04354	<i>XPP1</i>	5941, 5942, 6628	<i>MAT</i> α <i>xpp1</i> Δ ::NAT-STM#234	H99S
CNAG_04782	<i>PPU1</i>	6630, 6631	<i>MAT</i> α <i>ppu1</i> Δ ::NAT-STM#212	H99S
CNAG_06967	<i>APH2</i>	3484, 3485	<i>MAT</i> α <i>aph2</i> Δ ::NAT-STM#159	H99S
CNAG_07629	<i>EPP1</i>	4922, 4924	<i>MAT</i> α <i>epp1</i> Δ ::NAT-STM#240	H99S
CNAG_00076	<i>NDX6</i>	5140, 5141	<i>MAT</i> α <i>ndx6</i> Δ ::NAT-STM#159	H99S
CNAG_00146	<i>PBY101</i>	5153, 5154	<i>MAT</i> α <i>pby101</i> Δ ::NAT-STM#5	H99S
CNAG_00182	<i>VPS29</i>	4881, 4882	<i>MAT</i> α <i>vps29</i> Δ ::NAT-STM#295	H99S
CNAG_00263	<i>PTP4</i>	5387, 5388	<i>MAT</i> α <i>ptp4</i> Δ ::NAT-STM#123	H99S
CNAG_00316	<i>HAM1</i>	5184, 5186	<i>MAT</i> α <i>ham1</i> Δ ::NAT-STM#212	H99S
CNAG_00390	<i>YMR1</i>	4262, 4554	<i>MAT</i> α <i>ymr1</i> Δ ::NAT-STM#5	H99S
CNAG_00408	<i>PPH3</i>	3776, 3778	<i>MAT</i> α <i>pph3</i> Δ ::NAT-STM#146	H99S
CNAG_00427	<i>PTC5</i>	5943, 5944	<i>MAT</i> α <i>ptc5</i> Δ ::NAT-STM#43	H99S
CNAG_00498	<i>CDC14</i>	3620, 5359	<i>MAT</i> α <i>cdc14</i> Δ ::NAT-STM#116	H99S
CNAG_00500	<i>PTC1</i>	289, 290	<i>MAT</i> α <i>ptc1</i> Δ ::NAT-STM#146	H99S
CNAG_00554	<i>ISC1</i>	4264, 4265	<i>MAT</i> α <i>isc1</i> Δ ::NAT-STM#43	H99S
CNAG_00810	<i>HAD4</i>	4194, 4197	<i>MAT</i> α <i>had4</i> Δ ::NAT-STM#116	H99S
CNAG_01054	<i>SSU72</i>	4242, 4243	<i>MAT</i> α <i>ssu72</i> Δ ::NAT-STM#119	H99S
CNAG_01177	<i>NEM1</i>	4771, 4772	<i>MAT</i> α <i>nem1</i> Δ ::NAT-STM#177	H99S
CNAG_01203	<i>YVH1</i>	4590, 4591	<i>MAT</i> α <i>yvh1</i> Δ ::NAT-STM#5	H99S
CNAG_01254	<i>OCA101</i>	4075, 4077	<i>MAT</i> α <i>oca101</i> Δ ::NAT-STM#210	H99S
CNAG_01314	<i>PPP1</i>	5058, 5059	<i>MAT</i> α <i>ppp1</i> Δ ::NAT-STM#184	H99S
CNAG_01346	<i>HPP2</i>	4728, 4730	<i>MAT</i> α <i>hpp2</i> Δ ::NAT-STM#204	H99S
CNAG_01357	<i>SDP101</i>	3613, 3614	<i>MAT</i> α <i>sdp101</i> Δ ::NAT-STM#6	H99S
CNAG_01436	<i>SIT4</i>	4094, 4095	<i>MAT</i> α <i>sit4</i> Δ ::NAT-STM#232	H99S
CNAG_01496	<i>PPT1</i>	5554, 5555	<i>MAT</i> α <i>ppt1</i> Δ ::NAT-STM#184	H99S
CNAG_01498	<i>AKP2</i>	5064, 5069	<i>MAT</i> α <i>akp2</i> Δ ::NAT-STM#6	H99S
CNAG_01518	<i>PMU1</i>	4026, 4027	<i>MAT</i> α <i>pmu1</i> Δ ::NAT-STM#205	H99S
CNAG_01532	<i>INP52</i>	4793, 4794	<i>MAT</i> α <i>inp52</i> Δ ::NAT-STM#201	H99S
CNAG_01744	<i>HAD1</i>	4665, 4666	<i>MAT</i> α <i>had1</i> Δ ::NAT-STM#204	H99S
CNAG_01823	<i>INM1</i>	4608, 4609	<i>MAT</i> α <i>inm1</i> Δ ::NAT-STM#191	H99S
CNAG_01864	<i>NDX5</i>	5466, 5467	<i>MAT</i> α <i>ndx5</i> Δ ::NAT-STM#150	H99S
CNAG_01877	<i>GUA1</i>	6161, 6163	<i>MAT</i> α <i>gual</i> Δ ::NAT-STM#213	H99S
CNAG_01900	<i>NDX1</i>	5248, 5249	<i>MAT</i> α <i>ndx1</i> Δ ::NAT-STM#210	H99S
CNAG_01901	<i>NDX2</i>	5504, 5505	<i>MAT</i> α <i>ndx2</i> Δ ::NAT-STM#211	H99S
CNAG_02001	<i>INP5203</i>	4692, 4693	<i>MAT</i> α <i>inp5203</i> Δ ::NAT-STM#205	H99S
CNAG_02109	<i>INP5201</i>	4607, 4929	<i>MAT</i> α <i>inp5201</i> Δ ::NAT-STM#122	H99S
CNAG_02161	<i>ASP1</i>	5250, 5251	<i>MAT</i> α <i>asp1</i> Δ ::NAT-STM#240	H99S
CNAG_02236	<i>PPG1</i>	5772, 5940	<i>MAT</i> α <i>ppg1</i> Δ ::NAT-STM#123	H99S

CNAG_02375	<i>FIG4</i>	4574, 4575	<i>MATα fig4Δ::NAT-STM#150</i>	H99S
CNAG_02453	<i>PTP5</i>	5469, 5470	<i>MATα ptp5Δ::NAT-STM#191</i>	H99S
CNAG_02470	<i>PPP2</i>	4819, 4822	<i>MATα ppp2Δ::NAT-STM#290</i>	H99S
CNAG_02487	<i>PHS1</i>	4022, 4023	<i>MATα phs1Δ::NAT-STM#225</i>	H99S
CNAG_02490	<i>MRE11</i>	4694, 5050	<i>MATα mre11Δ::NAT-STM#242</i>	H99S
CNAG_02772	<i>PMU101</i>	4670, 4671	<i>MATα pmu101Δ::NAT-STM#208</i>	H99S
CNAG_03014	<i>CAX4</i>	4790, 4791	<i>MATα cax4Δ::NAT-STM#211</i>	H99S
CNAG_03052	<i>PTC2</i>	1772, 1773	<i>MATα ptc2Δ::NAT-STM#224</i>	H99S
CNAG_03078	<i>NPP1</i>	5019, 5021	<i>MATα npp1Δ::NAT-STM#119</i>	H99S
CNAG_03190	<i>CCR4</i>	5591, 5594	<i>MATα ccr4Δ::NAT-STM#210</i>	H99S
CNAG_03202	<i>CAC1</i>	5650	<i>MATα cac1Δ::NAT-STM#159</i>	H99S
CNAG_03222	<i>DBR1</i>	4963, 4964	<i>MATα dbr1Δ::NAT-STM#288</i>	H99S
CNAG_03262	<i>INM101</i>	4529, 4530	<i>MATα inm101Δ::NAT-STM#201</i>	H99S
CNAG_03296	<i>SIW14</i>	4570, 4571	<i>MATα siw14Δ::NAT-STM#225</i>	H99S
CNAG_03396	<i>NPY1</i>	5105, 5107	<i>MATα npy1Δ::NAT-STM#122</i>	H99S
CNAG_03491	<i>NDX3</i>	5192, 5193	<i>MATα ndx3Δ::NAT-STM#201</i>	H99S
CNAG_03541	<i>PTC7</i>	1860, 1861	<i>MATα ptc71Δ::NAT-STM#53</i>	H99S
CNAG_03657	<i>LDP1</i>	4382, 4383	<i>MATα ldp1Δ::NAT-STM#231</i>	H99S
CNAG_03679	<i>ACY1</i>	5838, 5839	<i>MATα acy1Δ::NAT-STM#43</i>	H99S
CNAG_03765	<i>TPS2</i>	4373, 4433	<i>MATα tps2Δ::NAT-STM#232</i>	H99S
CNAG_03871	<i>LTP1</i>	4044, 4045	<i>MATα ltp1Δ::NAT-STM#230</i>	H99S
CNAG_03893	<i>SDP102</i>	3467, 3468	<i>MATα sdp102Δ::NAT-STM#119</i>	H99S
CNAG_03949	<i>PHO13</i>	4374, 4376	<i>MATα pho13Δ::NAT-STM#234</i>	H99S
CNAG_03963	<i>OCA1</i>	4054, 4055	<i>MATα oca1Δ::NAT-STM#230</i>	H99S
CNAG_03984	<i>YCH1</i>	4637, 4638	<i>MATα ych1Δ::NAT-STM#208</i>	H99S
CNAG_03996	<i>GDA1</i>	4750, 5821	<i>MATα gda1Δ::NAT-STM#6</i>	H99S
CNAG_04049	<i>PPP5</i>	4298, 4299	<i>MATα ppp5Δ::NAT-STM#288</i>	H99S
CNAG_04104	<i>AKP3</i>	5484, 5485	<i>MATα akp3Δ::NAT-STM#58</i>	H99S
CNAG_04113	<i>PTP3</i>	4680, 4754	<i>MATα ptp3Δ::NAT-STM#231</i>	H99S
CNAG_04224	<i>PSR1</i>	5003, 5005	<i>MATα psr1Δ::NAT-STM#125</i>	H99S
CNAG_04475	<i>HPP3</i>	4003, 4004	<i>MATα hpp3Δ::NAT-STM#211</i>	H99S
CNAG_04718	<i>PCD101</i>	5416, 5417	<i>MATα pcd101Δ::NAT-STM#146</i>	H99S
CNAG_04731	<i>PCD102</i>	5422, 5424	<i>MATα pcd102Δ::NAT-STM#125</i>	H99S
CNAG_04732	<i>PCD1</i>	5045, 5053	<i>MATα pcd1Δ::NAT-STM#123</i>	H99S
CNAG_04796	<i>CNA1</i>	4067, 4068	<i>MATα cna1Δ::NAT-STM#290</i>	H99S
CNAG_04833	<i>TEP1</i>	4622, 4623	<i>MATα tep1Δ::NAT-STM#205</i>	H99S
CNAG_04852	<i>NDX4</i>	5046, 5047	<i>MATα ndx4Δ::NAT-STM#204</i>	H99S
CNAG_05080	<i>CWH43</i>	4508, 4509	<i>MATα cwh43Δ::NAT-STM#213</i>	H99S
CNAG_05286	<i>LDP2</i>	4721, 4722	<i>MATα ldp2Δ::NAT-STM#218</i>	H99S
CNAG_05301	<i>CRN1</i>	5095, 5096	<i>MATα crn1Δ::NAT-STM#218</i>	H99S
CNAG_05306	<i>PTC701</i>	1867, 1868	<i>MATα ptc701Δ::NAT-STM#58</i>	H99S
CNAG_05529	<i>HAD5</i>	5098, 5099	<i>MATα had5Δ::NAT-STM#205</i>	H99S
CNAG_05567	<i>PPP3</i>	4396, 4399	<i>MATα ppp3Δ::NAT-STM#288</i>	H99S
CNAG_05568	<i>PRY1</i>	5101, 5102	<i>MATα pry1Δ::NAT-STM#211</i>	H99S
CNAG_05692	<i>LCB3</i>	4755, 5051, 5052	<i>MATα lcb3Δ::NAT-STM#219</i>	H99S
CNAG_05892	<i>SHB17</i>	4060, 4061	<i>MATα shb17Δ::NAT-STM#212</i>	H99S
CNAG_06065	<i>SAC101</i>	4470, 4718	<i>MATα sac101Δ::NAT-STM#220</i>	H99S
CNAG_06122	<i>HAD6</i>	5476, 5477	<i>MATα had6Δ::NAT-STM#219</i>	H99S
CNAG_06132	<i>HAD8</i>	4464, 4475	<i>MATα had8Δ::NAT-STM#242</i>	H99S
CNAG_06141	<i>DUT101</i>	5112, 5128	<i>MATα dut101Δ::NAT-STM#208</i>	H99S
CNAG_06232	<i>HPP1</i>	4092, 4093	<i>MATα hpp1Δ::NAT-STM#213</i>	H99S

CNAG_06236	<i>NGL3</i>	4459, 4472	<i>MATα ngl3Δ ::NAT-STM#273</i>	H99S
CNAG_06251	<i>PPP4</i>	4784, 4785	<i>MATα ppp4Δ ::NAT-STM#296</i>	H99S
CNAG_06418	<i>PTC6</i>	1875, 1876	<i>MATα ptc6Δ ::NAT-STM#102</i>	H99S
CNAG_06499	<i>DPP101</i>	4479, 4480	<i>MATα dpp101Δ ::NAT-STM#290</i>	H99S
CNAG_06587	<i>OCA2</i>	4841, 4842	<i>MATα oca2Δ ::NAT-STM#231</i>	H99S
CNAG_06647	<i>CDC1</i>	5542, 5574	<i>MATα cdc1Δ ::NAT-STM#296</i>	H99S
CNAG_06698	<i>HAD9</i>	4485, 4486	<i>MATα had9Δ ::NAT-STM#58</i>	H99S
CNAG_06966	<i>AKP1</i>	4892, 4893	<i>MATα akp1Δ ::NAT-STM#150</i>	H99S
CNAG_06969	<i>HAD7</i>	4688, 4946	<i>MATα had7Δ ::NAT-STM#220</i>	H99S
CNAG_07317	<i>INP5202</i>	4511, 4538	<i>MATα inp5202Δ ::NAT-STM#102</i>	H99S
CNAG_07434	<i>HAD3</i>	4624, 4626	<i>MATα had3Δ ::NAT-STM#116</i>	H99S
CNAG_07547	<i>GPM1</i>	4089, 4090	<i>MATα gpm1Δ ::NAT-STM#219</i>	H99S
CNAG_07692	<i>YND1</i>	4856, 6157	<i>MATα ynd1Δ ::NAT-STM#119</i>	H99S
CNAG_07740	<i>HAD2</i>	4506, 4507	<i>MATα had2Δ ::NAT-STM#123</i>	H99S
CNAG_00508	<i>VPS17</i>	5724	<i>MATα vps17Δ ::NAT-STM#220</i>	H99S
CNAG_01315	<i>VPS5</i>	5683, 5684	<i>MATα vps5Δ ::NAT-STM#221</i>	H99S
CNAG_01426	<i>VPS26</i>	5671, 5672	<i>MATα vps26Δ ::NAT-STM#5</i>	H99S
CNAG_01837	<i>VPS35</i>	5615, 5616	<i>MATα vps35Δ ::NAT-STM#210</i>	H99S
Double KO	<i>OCA101, OCA1</i>	6634, 6635	<i>MATα oca101Δ ::NAT oca1Δ ::NEO</i>	YSB4075

[0125] 파괴 전략(disruption strategies), 프라이머 서열, southern blot 결과, 및 돌연변이 현상 데이터는 본 발명자가 구축한 *Cryptococcus neoformans* Phosphatase Phenome Database (<http://phosphatase.cryptococcus.org>)에서 확인할 수 있다. 나머지 25개(H99 ID/Gene name으로서 01572/*CDC25*, 06080/*SAC1*, 04120/*FCP1*, 04453/*IPC1*, 06549/*CET1*, 03706/*GLC7*, 00533/*TIM50*, 00265/*IDI1*, 02545/*IPP1*, 02740/*RPP1*, 02861/*HIS2*, 07354/*MET22*, 01412/*PAH1*, 05617/*GPI13*, 05639/*PPS1*, 00790/*DPP1*, 03957/-, 02177/*PPH22*, 02878/*GEP4*, 01604/-, 06900/-, 06617/-, 00175/-, 06115/*APH4*, 04236/-)의 포스파타아제 유전자의 경우, 생존 가능한 형질 전환체를 얻지 못하거나, 야생형과 돌연변이체 대립 유전자를 모두 보유하는 잠재적 이상배수체(potential aneuploidy) 돌연변이체만이 획득되었다. 이는 나머지 25개 유전자가 생존에 필수적인 유전자일 수 있음을 시사한다.

[0127] 실시예 3: 포스파툼의 표현형 및 in vivo 발현 프로파일링

[0128] 실시예 2에서 준비한 114개 유전자에 대한 230 개의 *C. 네오포르만스*의 포스파타아제 결실 변이체를 이용하여 30 종류의 in vitro 조건에서 표현형을 조사하였다. 30 종류의 조건은 다양한 온도(25, 30, 37 및 39°C)에서 성장, 교배 효율, 독성 인자 생성(캡슐, 멜라닌 및 우레아제), 스트레스 반응(삼투/양이온 염, 산화, 유전 독성, ER, 세포막/벽 및 중금속 스트레스) 및 항진균제 감수성이다. (하기 표 4 참고)

표 4

[0129]

		Abb.	Description	Tested condition
1	Growth at different temperature	25	incubated at 25°C	Cells were incubated at 25°C for 1-6 days.
2		30	incubated at 30°C	Cells were incubated at 30°C for 1-6 days.
3		37	incubated at 37°C	Cells were incubated at 37°C for 1-6 days.
4		39	incubated at 39°C	Cells were incubated at 39°C for 1-6 days.
5	Mating	MAT	Mating	Cells were incubated with opposite mating type cells onto the V8 media in the dark for 15 days.

6	Virulence factors	MEL	Melanin	Cells were spotted onto the Niger seed media containing glucose and further incubated at 37°C for 1-4 days.
7		CAP	Capsule	Cells were incubated onto the solid-agar DME media and relative packed cell volume was measured
8		URE	Urease	Cells were spotted onto the Christensen's agar media and further incubated at 30°C for 1-4 days.
9	Osmotic/cation salt stress	NCR	NaCl treatment under glucose-rich condition	Cells were spotted onto the YPD media containing 1.5 M NaCl for 1-6 days.
10		KCR	KCl treatment under glucose-rich condition	Cells were spotted onto the YPD media containing 1.5 M KCl for 1-6 days.
11		SBR	Sorbitol treatment under glucose-rich condition	Cells were spotted onto the YPD media containing 2 M sorbitol for 1-6 days.
12		NCS	NaCl treatment under glucose-starved condition	Cells were spotted onto the YP media containing 1 M NaCl for 1-6 days.
13		KCS	KCl treatment under glucose-starved condition	Cells were spotted onto the YP media containing 1 M KCl for 1-6 days.
14		SBS	Sorbitol treatment under glucose-starved condition	Cells were spotted onto the YP media containing 2 M sorbitol for 1-6 days.
15	Oxidative stress	HPX	Hydrogen peroxide	Cells were spotted onto the YPD media containing 2.5 ~ 3.5 mM concentration of hydrogen peroxide for 1-6 days.
16		TBH	Tert-butyl hydroperoxide	Cells were spotted onto the YPD media containing 0.6 ~ 0.8 mM concentration of tert-butyl hydroperoxide for 1-6 days.
17		MD	Menadione	Cells were spotted onto the YPD media containing 0.01 ~ 0.03 mM concentration of menadione for 1-6 days.
18		DIA	Diamide	Cells were spotted onto the YPD media containing 2 ~ 3.5 mM concentration of diamide for 1-6 days.
19	Genotoxic stress	MMS	Methyl methanesulfonate	Cells were spotted onto the YPD media containing 0.02 ~ 0.06% MMS for 1-6 days.
20		HU	Hydroxyurea	Cells were spotted onto the YPD media containing 90 ~ 110 mM concentration of HU for 1-6 days.
21	ER Stress	TM	Tunicamycin	Cells were spotted onto the YPD media containing 0.2 ~ 0.4 µg/ml concentration of TM for 1-6 days.
22		DTT	Dithiothreitol	Cells were spotted onto the YPD media containing 15 ~ 20 mM concentration of DTT for 1-6 days.
23	Heavy metal stress	CDS	CdSO ₄	Cells were spotted onto the YPD media containing 20 ~ 35 µM concentration of for CdSO ₄ 1-6 days.

24	Cell wall/membrane stress	CR	Congo-red	Cells were spotted onto the YPD media containing 0.8 ~ 1% congo-red for 1-6 days.
25		CFW	Calcofluor white	Cells were spotted onto the YPD media containing 3 ~ 5 mg/ml concentration of CFW for 1-6 days.
26		SDS	Sodium dodecyl sulfate	Cells were spotted onto the YPD media containing 0.03 ~ 0.05% SDS for 1-6 days.
27	Antifungal drug susceptibility	5FC	Flucytosine	Cells were spotted onto the YPD media containing 300 ~ 500 µg/ml concentration of flucytosine for 1-6 days.
28		AMB	Amphotericin B	Cells were spotted onto the YPD media containing 0.8 ~ 1.8 µg/ml concentration of Amphotericin B for 1-6 days.
29		FCZ	Fluconazole	Cells were spotted onto the YPD media containing 10 ~ 18 µg/ml concentration of fluconazole for 1-6 days.
30		FDX	Fludioxonil	Cells were spotted onto the YPD media containing 0.5 ~ 5 µg/ml concentration of fludioxonil for 1-6 days.

[0130]

도 1은 C. 네오포르만스의 포스파타아제 결실에 의한 in vitro 상의 클러스터별 표현형 변화 및 in vivo 발현 프로파일링을 나타낸 것이다. 하기 표 5 내지 표 10는 30가지 표현형에 대한 데이터를 클러스터별로 구체적으로 나타낸 것이다. 도 1 및 표 5 내지 10에서, 각 수치는 -3 : 강한 감소/감수성, -2 : 약간(moderately) 감소/감수성, -1 : 약한(weakly) 감소/감수성, 0 : 야생형 유사, +1 약한 증가/내성, +2 : 약간 증가/내성, +3 : 강한 증가/내성이다. 하기 표 5는 각 유전자의 결실이 25, 30, 37 및 39℃에서의 성장에 미치는 영향을 확인한 결과이다.

표 5

[0131]

H99 ID	Name	Growth at different temperature			
		25	30	37	39
00057	FPP1	0	0	0	0
00076	NDX6	0	0	0	0
00146	PBY101	0	0	0	1
00182	VPS29	0	0	0	0
00263	PTP4	0	0	0	0
00316	HAM1	0	0	0	0
00390	YMR1	0	0	0	0
00408	PPH3	0	0	0	0
00427	PTC5	0	0	0	0
00498	CDC14	0	0	0	0
00500	PTC1	0	0	0	0
00554	ISC1	0	0	0	0
00810	HAD4	0	0	0	0
01054	SSU72	0	0	-1	-1
01177	NEM1	0	-1	-2	-3
01203	YVH1	0	-2	-1	-1
01254	OCA101	-1	-1	0	0
01314	PPP1	0	0	0	0
01346	HPP2	0	0	0	0
01357	SDP101	0	0	0	0

01436	<i>SIT4</i>	0	0	0	0
01496	<i>PPT1</i>	0	0	0	0
01498	<i>AKP2</i>	0	0	0	0
01518	<i>PMU1</i>	0	0	0	0
01519	<i>EEP1</i>	0	0	0	0
01532	<i>INP52</i>	0	0	0	0
01744	<i>HAD1</i>	-1	0	0	0
01823	<i>INM1</i>	0	0	0	0
01864	<i>NDX5</i>	0	0	0	0
01877	<i>GUA1</i>	0	-2	-1	-2
01900	<i>NDX1</i>	0	0	0	0
01901	<i>NDX2</i>	0	0	0	0
02001	<i>INP5203</i>	0	0	0	0
02109	<i>INP5201</i>	0	-1	-1	-2
02161	<i>ASP1</i>	0	0	0	0
02236	<i>PPG1</i>	0	-2	-3	-3
02375	<i>FIG4</i>	0	0	0	-2
02453	<i>PTP5</i>	0	0	0	0
02470	<i>PPP2</i>	0	0	0	-1
02487	<i>PHS1</i>	0	0	-1	-1
02490	<i>MRE11</i>	0	0	-2	-2
02681	<i>APH3</i>	0	0	0	0
02772	<i>PMU101</i>	0	0	0	0
02944	<i>APH1</i>	0	0	0	0
02986	<i>YSA1</i>	0	0	0	0
03014	<i>CAX4</i>	0	0	0	0
03052	<i>PTC2</i>	-1	-1	0	0
03078	<i>NPP1</i>	0	0	0	0
03190	<i>CCR4</i>	0	-1	-2	-3
03202	<i>CAC1</i>	0	0	0	0
03222	<i>DBR1</i>	0	-2	-1	-2
03262	<i>INM101</i>	0	0	0	0
03296	<i>SIW14</i>	0	-1	-1	-1
03396	<i>NPY1</i>	0	0	0	0
03491	<i>NDX3</i>	0	0	0	0
03541	<i>PTC7</i>	0	0	0	0
03657	<i>LDP1</i>	0	0	0	0
03673	<i>PPZ1</i>	0	0	0	0
03679	<i>ACY1</i>	0	0	0	0
03765	<i>TPS2</i>	0	0	-3	-3
03871	<i>LTP1</i>	0	0	0	0
03893	<i>SDP102</i>	0	0	0	0
03949	<i>PHO13</i>	0	0	0	0
03963	<i>OCA1</i>	0	0	0	0
03984	<i>YCH1</i>	0	0	0	0
03996	<i>GDA1</i>	0	0	0	0
04049	<i>PPP5</i>	0	0	0	0
04104	<i>AKP3</i>	0	0	0	0
04113	<i>PTP3</i>	0	0	0	0
04221	<i>FBP26</i>	-1	-1	-1	-1
04224	<i>PSR1</i>	0	0	0	0

04268	<i>APN2</i>	0	0	0	-1
04354	<i>XPP1</i>	0	0	0	0
04475	<i>HPP3</i>	0	0	0	0
04718	<i>PCD101</i>	0	0	0	0
04731	<i>PCD102</i>	0	0	0	0
04732	<i>PCD1</i>	0	0	0	0
04782	<i>PPU1</i>	0	0	0	0
04796	<i>CNA1</i>	0	0	-2	-3
04833	<i>TEP1</i>	0	0	0	0
04852	<i>NDX4</i>	0	0	0	0
05080	<i>CWH43</i>	0	0	0	0
05155	<i>PTP2</i>	0	-1	0	0
05286	<i>LDP2</i>	0	0	0	0
05301	<i>CRN1</i>	0	0	0	0
05306	<i>PTC701</i>	0	0	0	0
05529	<i>HAD5</i>	0	0	0	0
05567	<i>PPP3</i>	0	0	0	0
05568	<i>PRY1</i>	0	0	0	0
05892	<i>SHB17</i>	0	0	0	0
06064	<i>PTP1</i>	0	0	0	0
06065	<i>SAC101</i>	0	0	0	0
06122	<i>HAD6</i>	0	0	0	0
06132	<i>HAD8</i>	0	0	0	0
06141	<i>DUT101</i>	0	0	0	0
06232	<i>HPP1</i>	0	0	0	0
06236	<i>NGL3</i>	0	0	0	0
06251	<i>PPP4</i>	0	0	0	0
06418	<i>PTC6</i>	0	0	0	0
06499	<i>DPP101</i>	0	0	0	2
06587	<i>OCA2</i>	0	0	0	0
06647	<i>CDC1</i>	0	0	0	0
06698	<i>HAD9</i>	0	0	0	0
06966	<i>AKP1</i>	0	0	0	0
06967	<i>APH2</i>	0	0	0	0
06969	<i>HAD7</i>	0	0	0	0
07317	<i>INP5202</i>	0	0	0	0
07372	<i>OXK1</i>	0	0	-1	0
07434	<i>HAD3</i>	0	0	0	0
07547	<i>GPM1</i>	0	0	0	0
07629	<i>EPP1</i>	0	0	0	0
07692	<i>YND1</i>	0	0	0	0
07740	<i>HAD2</i>	0	0	0	0

[0132] 하기 표 6은 각 유전자의 결실이 교배 효율 및 독성 인자에 미치는 영향을 나타낸 것이다.

표 6

[0133]

		Mating	Virulence factors		
H99 ID	Name	MAT	MEL	CAP	URE
00057	<i>FPP1</i>	0	0	0	3
00076	<i>NDX6</i>	0	0	0	0

00146	PBY101	-2	0	0	0
00182	VPS29	0	-1	0	2
00263	PTP4	0	0	0	0
00316	HAM1	0	0	0	0
00390	YMR1	0	0	0	0
00408	PPH3	0	0	0	0
00427	PTC5	0	0	0	0
00498	CDC14	0	0	0	0
00500	PTC1	1	0	0	0
00554	ISC1	0	0	0	0
00810	HAD4	0	0	0	0
01054	SSU72	-3	-1	0	0
01177	NEM1	-3	-2	1	3
01203	YVH1	-2	-1	0	-3
01254	OCA101	-3	0	0	0
01314	PPP1	0	0	0	0
01346	HPP2	0	0	-2	0
01357	SDP101	0	0	0	0
01436	SIT4	0	0	2	0
01496	PPT1	0	0	0	0
01498	AKP2	0	0	0	0
01518	PMU1	0	0	0	0
01519	EEP1	0	0	0	0
01532	INP52	0	0	0	0
01744	HAD1	-2	0	0	0
01823	INM1	0	0	0	0
01864	NDX5	0	0	-1	0
01877	GUA1	-3	-3	0	-3
01900	NDX1	0	0	0	0
01901	NDX2	0	0	0	0
02001	INP5203	0	0	0	0
02109	INP5201	-3	-3	3	3
02161	ASP1	0	0	0	0
02236	PPG1	-3	-3	0	3
02375	FIG4	0	0	1	0
02453	PTP5	0	0	0	-2
02470	PPP2	0	0	0	0
02487	PHS1	0	0	3	0
02490	MRE11	0	-1	0	0
02681	APH3	0	0	0	0
02772	PMU101	0	0	0	0
02944	APH1	0	0	0	0
02986	YSA1	0	0	0	0
03014	CAX4	0	1	0	0
03052	PTC2	-3	-3	0	0
03078	NPP1	0	0	0	0
03190	CCR4	-2	-1	2	3
03202	CAC1	-3	-3	-3	1
03222	DBR1	-3	-3	3	3
03262	INM101	0	0	0	0
03296	SIW14	-2	1	0	-1

03396	<i>NPY1</i>	0	0	0	0
03491	<i>NDX3</i>	0	0	0	0
03541	<i>PTC7</i>	0	0	0	0
03657	<i>LDP1</i>	0	0	0	0
03673	<i>PPZ1</i>	0	0	0	0
03679	<i>ACY1</i>	0	0	0	0
03765	<i>TPS2</i>	0	-2	0	1
03871	<i>LTP1</i>	0	0	0	0
03893	<i>SDP102</i>	0	0	-1	0
03949	<i>PHO13</i>	0	0	0	0
03963	<i>OCA1</i>	0	0	-1	0
03984	<i>YCH1</i>	0	0	0	0
03996	<i>GDA1</i>	-1	0	0	0
04049	<i>PPP5</i>	0	0	-1	0
04104	<i>AKP3</i>	0	0	0	0
04113	<i>PTP3</i>	0	0	0	0
04221	<i>FBP26</i>	-3	-3	0	0
04224	<i>PSR1</i>	0	-1	-2	0
04268	<i>APN2</i>	0	0	0	0
04354	<i>XPP1</i>	0	-1	0	2
04475	<i>HPP3</i>	0	0	0	0
04718	<i>PCD101</i>	0	0	0	0
04731	<i>PCD102</i>	0	0	1	0
04732	<i>PCD1</i>	0	0	0	0
04782	<i>PPU1</i>	0	0	0	0
04796	<i>CNA1</i>	-2	-3	2	2
04833	<i>TEP1</i>	0	0	0	0
04852	<i>NDX4</i>	0	0	0	0
05080	<i>CWH43</i>	0	0	-1	0
05155	<i>PTP2</i>	-3	-3	-2	0
05286	<i>LDP2</i>	0	0	0	0
05301	<i>CRN1</i>	2	0	0	0
05306	<i>PTC701</i>	0	0	0	0
05529	<i>HAD5</i>	0	0	0	0
05567	<i>PPP3</i>	0	0	0	0
05568	<i>PRY1</i>	0	0	0	0
05892	<i>SHB17</i>	0	0	0	0
06064	<i>PTP1</i>	0	0	0	0
06065	<i>SAC101</i>	0	0	0	0
06122	<i>HAD6</i>	0	0	0	0
06132	<i>HAD8</i>	0	0	0	0
06141	<i>DUT101</i>	0	0	0	0
06232	<i>HPP1</i>	0	0	0	0
06236	<i>NGL3</i>	0	0	-1	0
06251	<i>PPP4</i>	0	0	0	0
06418	<i>PTC6</i>	-1	0	0	0
06499	<i>DPP101</i>	0	0	0	0
06587	<i>OCA2</i>	0	0	0	0
06647	<i>CDC1</i>	0	0	2	0
06698	<i>HAD9</i>	0	0	0	0
06966	<i>AKP1</i>	0	0	0	0

06967	APH2	0	0	0	0
06969	HAD7	0	0	0	0
07317	INP5202	0	0	0	0
07372	OXX1	0	-2	0	0
07434	HAD3	0	0	0	0
07547	GPM1	0	0	0	0
07629	EPP1	0	0	0	0
07692	YND1	0	0	-2	0
07740	HAD2	0	0	0	0

[0134] 하기 표 7은 각 유전자의 결실이 삼투 스트레스에 미치는 영향을 확인한 결과이다.

표 7

[0135]

H99 ID	Name	Osmotic/cation salt stress					
		KCR	NCR	SBR	KCS	NCS	SBS
00057	FPP1	0	0	0	0	0	0
00076	NDX6	0	0	0	0	0	0
00146	PBY101	0	0	0	0	0	0
00182	VPS29	0	0	0	0	0	0
00263	PTP4	0	0	0	0	0	0
00316	HAM1	0	0	0	0	0	0
00390	YMR1	0	0	0	0	0	0
00408	PPH3	0	0	0	0	0	0
00427	PTC5	0	0	0	0	0	0
00498	CDC14	0	0	0	0	0	0
00500	PTC1	0	0	0	0	0	0
00554	ISC1	0	-3	0	0	-3	0
00810	HAD4	0	0	0	0	0	0
01054	SSU72	-2	-3	-2	-1	-2	-1
01177	NEM1	-1	-3	-1	-1	-1	-1
01203	YVH1	0	0	0	0	0	0
01254	OCA101	0	0	0	0	0	0
01314	PPP1	0	0	0	0	0	0
01346	HPP2	0	0	0	0	0	0
01357	SDP101	0	0	0	0	0	0
01436	SIT4	0	0	0	0	0	0
01496	PPT1	0	0	0	0	0	0
01498	AKP2	0	0	0	0	0	0
01518	PMU1	0	0	0	0	0	0
01519	EEP1	0	0	0	0	0	0
01532	INP52	0	0	0	0	0	0
01744	HAD1	-1	-1	-1	0	0	0
01823	INM1	0	0	0	0	0	0
01864	NDX5	0	0	0	0	0	0
01877	GUA1	-3	-3	-3	-2	-2	-2
01900	NDX1	0	0	0	0	0	0
01901	NDX2	0	0	0	0	0	0
02001	INP5203	0	0	0	0	0	0
02109	INP5201	-2	-3	-1	-2	-2	-2
02161	ASP1	0	0	0	0	0	0

02236	<i>PPG1</i>	-1	-3	-1	0	-3	0
02375	<i>FIG4</i>	0	0	0	0	0	0
02453	<i>PTP5</i>	0	0	0	0	0	0
02470	<i>PPP2</i>	0	0	0	0	0	0
02487	<i>PHS1</i>	-2	-2	0	-2	-2	0
02490	<i>MRE11</i>	0	0	0	0	0	0
02681	<i>APH3</i>	0	0	0	0	0	0
02772	<i>PMU101</i>	0	0	0	0	0	0
02944	<i>APH1</i>	0	0	0	0	0	0
02986	<i>YSA1</i>	0	0	0	0	0	0
03014	<i>CAX4</i>	0	0	0	0	0	0
03052	<i>PTC2</i>	0	0	-1	0	0	0
03078	<i>NPP1</i>	0	0	0	0	0	0
03190	<i>CCR4</i>	0	0	0	0	0	0
03202	<i>CAC1</i>	0	0	0	0	0	0
03222	<i>DBR1</i>	-2	-2	-2	-2	-3	-2
03262	<i>INM101</i>	0	0	0	0	0	0
03296	<i>SIW14</i>	-1	-1	0	-1	-1	0
03396	<i>NPY1</i>	0	0	0	0	0	0
03491	<i>NDX3</i>	0	0	0	0	0	0
03541	<i>PTC7</i>	0	0	0	0	0	0
03657	<i>LDP1</i>	0	0	0	0	0	0
03673	<i>PPZ1</i>	0	-2	0	0	0	0
03679	<i>ACY1</i>	0	0	0	0	0	0
03765	<i>TPS2</i>	0	0	0	0	0	0
03871	<i>LTP1</i>	0	0	0	0	0	0
03893	<i>SDP102</i>	0	0	0	0	0	0
03949	<i>PHO13</i>	0	0	0	0	0	0
03963	<i>OCA1</i>	0	0	0	0	0	0
03984	<i>YCH1</i>	0	0	0	0	0	0
03996	<i>GDA1</i>	0	-2	-2	0	-3	-1
04049	<i>PPP5</i>	0	0	0	0	0	0
04104	<i>AKP3</i>	0	0	0	0	0	0
04113	<i>PTP3</i>	0	0	0	0	0	0
04221	<i>FBP26</i>	0	-1	-1	0	-1	-1
04224	<i>PSR1</i>	0	0	0	0	0	0
04268	<i>APN2</i>	0	0	0	0	0	0
04354	<i>XPP1</i>	0	0	0	0	0	0
04475	<i>HPP3</i>	0	0	0	0	0	0
04718	<i>PCD101</i>	0	0	0	0	0	0
04731	<i>PCD102</i>	0	0	0	0	0	0
04732	<i>PCD1</i>	0	0	0	0	0	0
04782	<i>PPU1</i>	0	0	0	0	0	0
04796	<i>CNA1</i>	-2	-3	-2	-1	-2	-2
04833	<i>TEP1</i>	0	0	0	0	0	0
04852	<i>NDX4</i>	0	0	0	0	0	0
05080	<i>CWH43</i>	0	0	0	0	0	0
05155	<i>PTP2</i>	-1	-1	-1	-1	-1	-1
05286	<i>LDP2</i>	0	0	0	0	0	0
05301	<i>CRN1</i>	0	0	0	0	0	0
05306	<i>PTC701</i>	0	0	0	0	0	0

05529	<i>HAD5</i>	0	0	0	0	0	0
05567	<i>PPP3</i>	0	0	0	0	0	0
05568	<i>PRY1</i>	0	0	0	0	0	0
05892	<i>SHB17</i>	0	0	0	0	0	0
06064	<i>PTP1</i>	0	0	0	0	0	0
06065	<i>SAC101</i>	0	0	0	0	0	0
06122	<i>HAD6</i>	0	0	0	0	0	0
06132	<i>HAD8</i>	0	0	0	0	0	0
06141	<i>DUT101</i>	0	0	0	0	0	0
06232	<i>HPP1</i>	0	0	0	0	0	0
06236	<i>NGL3</i>	0	0	0	0	0	0
06251	<i>PPP4</i>	0	0	0	0	0	0
06418	<i>PTC6</i>	0	-2	0	0	0	0
06499	<i>DPP101</i>	0	0	0	0	0	0
06587	<i>OCA2</i>	0	0	0	0	0	0
06647	<i>CDC1</i>	0	0	0	0	0	0
06698	<i>HAD9</i>	0	0	0	0	0	0
06966	<i>AKP1</i>	0	0	0	0	0	0
06967	<i>APH2</i>	0	0	0	0	0	0
06969	<i>HAD7</i>	0	0	0	0	0	0
07317	<i>INP5202</i>	0	0	0	0	0	0
07372	<i>OXK1</i>	1	0	0	0	0	0
07434	<i>HAD3</i>	0	0	0	0	0	0
07547	<i>GPM1</i>	0	0	0	0	0	0
07629	<i>EPP1</i>	0	0	0	0	0	0
07692	<i>YND1</i>	0	0	0	0	0	0
07740	<i>HAD2</i>	0	0	0	0	0	0

[0136] 하기 표 8은 각 유전자의 결실이 산화 스트레스에 미치는 영향을 확인한 결과이다.

표 8

[0137]

H99 ID	Name	Oxidative stress			
		DIA	HPX	MD	TBH
00057	<i>FPP1</i>	0	0	0	0
00076	<i>NDX6</i>	0	0	0	0
00146	<i>PBY101</i>	0	0	0	0
00182	<i>VPS29</i>	0	0	0	0
00263	<i>PTP4</i>	0	0	0	0
00316	<i>HAM1</i>	0	0	0	0
00390	<i>YMR1</i>	0	0	0	0
00408	<i>PPH3</i>	-1	0	0	0
00427	<i>PTC5</i>	0	0	0	0
00498	<i>CDC14</i>	0	0	0	0
00500	<i>PTC1</i>	0	0	0	0
00554	<i>ISC1</i>	-2	0	0	-1
00810	<i>HAD4</i>	0	0	0	0
01054	<i>SSU72</i>	-2	-1	-1	-1
01177	<i>NEM1</i>	-2	-2	-1	-3
01203	<i>YVH1</i>	0	-1	-1	-1
01254	<i>OCA101</i>	0	0	1	-1

01314	<i>PPP1</i>	0	0	0	0
01346	<i>HPP2</i>	0	0	0	0
01357	<i>SDP101</i>	0	0	0	0
01436	<i>SIT4</i>	-1	-1	-1	-1
01496	<i>PPT1</i>	-1	0	0	0
01498	<i>AKP2</i>	0	0	0	0
01518	<i>PMU1</i>	0	0	0	0
01519	<i>EEP1</i>	0	0	0	0
01532	<i>INP52</i>	0	0	0	0
01744	<i>HAD1</i>	-1	0	-1	0
01823	<i>INM1</i>	0	0	0	0
01864	<i>NDX5</i>	0	0	0	0
01877	<i>GUA1</i>	0	-2	-1	-1
01900	<i>NDX1</i>	0	0	0	0
01901	<i>NDX2</i>	0	0	0	0
02001	<i>INP5203</i>	0	0	0	0
02109	<i>INP5201</i>	-2	-2	-2	-2
02161	<i>ASP1</i>	0	0	0	0
02236	<i>PPG1</i>	-3	-1	-1	-1
02375	<i>FIG4</i>	0	0	0	0
02453	<i>PTP5</i>	0	-2	0	0
02470	<i>PPP2</i>	0	0	0	0
02487	<i>PHS1</i>	-3	-1	0	-3
02490	<i>MRE11</i>	-1	-2	0	-1
02681	<i>APH3</i>	0	0	0	0
02772	<i>PMU101</i>	0	0	0	0
02944	<i>APH1</i>	0	0	0	0
02986	<i>YSA1</i>	0	0	0	0
03014	<i>CAX4</i>	0	0	0	0
03052	<i>PTC2</i>	-1	0	-1	-1
03078	<i>NPP1</i>	0	0	0	0
03190	<i>CCR4</i>	-1	-1	0	-2
03202	<i>CAC1</i>	1	-1	0	-1
03222	<i>DBR1</i>	-1	-1	-1	-2
03262	<i>INM101</i>	0	0	0	0
03296	<i>SIW14</i>	-1	0	0	-2
03396	<i>NPY1</i>	0	0	0	0
03491	<i>NDX3</i>	0	0	0	0
03541	<i>PTC7</i>	0	0	0	0
03657	<i>LDP1</i>	0	0	0	0
03673	<i>PPZ1</i>	1	-2	0	-1
03679	<i>ACY1</i>	0	0	0	0
03765	<i>TPS2</i>	0	0	0	1
03871	<i>LTP1</i>	0	0	0	0
03893	<i>SDP102</i>	0	0	0	0
03949	<i>PHO13</i>	0	0	0	0
03963	<i>OCA1</i>	-1	0	0	-2
03984	<i>YCH1</i>	0	0	0	0
03996	<i>GDA1</i>	-1	0	0	0
04049	<i>PPP5</i>	0	0	0	0
04104	<i>AKP3</i>	0	0	0	0

04113	<i>PTP3</i>	0	0	0	0
04221	<i>FBP26</i>	-3	0	-2	0
04224	<i>PSR1</i>	-1	0	0	0
04268	<i>APN2</i>	0	0	0	0
04354	<i>XPP1</i>	0	0	0	0
04475	<i>HPP3</i>	0	0	0	0
04718	<i>PCD101</i>	0	0	0	0
04731	<i>PCD102</i>	0	0	0	0
04732	<i>PCD1</i>	0	0	0	0
04782	<i>PPU1</i>	0	0	0	0
04796	<i>CNA1</i>	-3	0	0	-1
04833	<i>TEP1</i>	0	0	0	0
04852	<i>NDX4</i>	0	0	0	0
05080	<i>CWH43</i>	0	0	0	0
05155	<i>PTP2</i>	-3	0	-1	-1
05286	<i>LDP2</i>	0	0	0	0
05301	<i>CRN1</i>	0	0	0	0
05306	<i>PTC701</i>	0	0	0	0
05529	<i>HAD5</i>	0	0	0	0
05567	<i>PPP3</i>	0	0	0	0
05568	<i>PRY1</i>	0	0	0	0
05892	<i>SHB17</i>	0	0	0	0
06064	<i>PTP1</i>	0	0	0	0
06065	<i>SAC101</i>	0	0	0	0
06122	<i>HAD6</i>	0	0	0	0
06132	<i>HAD8</i>	0	0	0	0
06141	<i>DUT101</i>	0	0	0	0
06232	<i>HPP1</i>	0	0	0	0
06236	<i>NGL3</i>	0	0	0	0
06251	<i>PPP4</i>	0	0	0	0
06418	<i>PTC6</i>	-1	0	0	-1
06499	<i>DPP101</i>	0	0	0	0
06587	<i>OCA2</i>	0	0	0	0
06647	<i>CDC1</i>	0	0	0	0
06698	<i>HAD9</i>	0	0	0	0
06966	<i>AKP1</i>	0	0	0	0
06967	<i>APH2</i>	0	0	0	0
06969	<i>HAD7</i>	0	0	0	0
07317	<i>INP5202</i>	0	0	0	0
07372	<i>OXK1</i>	-2	0	-1	0
07434	<i>HAD3</i>	0	0	0	0
07547	<i>GPM1</i>	0	0	0	0
07629	<i>EPP1</i>	0	0	0	0
07692	<i>YND1</i>	0	0	0	0
07740	<i>HAD2</i>	0	0	0	0

[0138] 하기 표 9는 유전자 결실이 유전독성, ER 스트레스, 중금속 스트레스, 세포벽/막 스트레스에 미치는 영향을 확인한 결과이다.

표 9

[0139]

		Genotoxic stress		ER stress		Heavy metal	Cell wall/membrane stress		
H99 ID	Name	HU	MMS	TM	DTT	CDS	CFW	CR	SDS
00057	FPP1	0	0	0	0	0	0	0	0
00076	NDX6	0	0	0	0	0	0	0	0
00146	PBY101	0	0	1	0	0	0	0	0
00182	VPS29	0	0	-1	-1	-2	0	0	-2
00263	PTP4	0	0	0	0	0	0	0	0
00316	HAM1	0	0	0	0	0	0	0	0
00390	YMR1	0	0	0	0	-1	0	0	-1
00408	PPH3	0	-2	0	0	0	0	0	0
00427	PTC5	0	0	0	0	0	0	0	0
00498	CDC14	0	0	0	0	0	0	0	0
00500	PTC1	0	0	0	0	0	0	0	0
00554	ISC1	-1	0	0	-1	-1	0	0	0
00810	HAD4	0	-2	0	0	0	0	0	0
01054	SSU72	-3	-1	0	-3	-1	-1	-1	-2
01177	NEM1	-3	-3	0	-2	-1	-2	-2	-2
01203	YVH1	-2	-3	1	-1	0	0	0	-2
01254	OCA101	-1	0	0	-2	1	0	0	0
01314	PPP1	0	0	0	0	0	0	0	0
01346	HPP2	0	0	0	0	0	0	0	0
01357	SDP101	0	0	0	0	0	0	0	0
01436	SIT4	-2	-1	2	0	1	-1	-1	1
01496	PPT1	0	0	0	0	0	0	0	0
01498	AKP2	0	0	0	0	0	0	0	0
01518	PMU1	0	0	0	0	0	0	0	0
01519	EEP1	0	0	0	0	0	0	0	0
01532	INP52	0	0	0	0	0	0	0	0
01744	HAD1	0	0	1	0	0	-1	-1	-3
01823	INM1	0	0	0	0	0	0	0	0
01864	NDX5	0	0	0	0	0	0	0	0
01877	GUA1	0	0	0	-1	0	0	0	-3
01900	NDX1	0	0	0	0	-1	0	0	-1
01901	NDX2	0	0	0	0	0	0	0	0
02001	INP5203	0	0	0	0	0	0	0	0
02109	INP5201	-2	-2	2	-1	1	-2	-2	-2
02161	ASP1	0	0	0	0	0	0	0	0
02236	PPG1	-3	-3	-3	0	0	-2	-2	-3
02375	FIG4	0	0	0	0	-1	0	0	0
02453	PTP5	0	0	0	0	-1	0	0	0
02470	PPP2	0	0	1	0	0	0	0	1
02487	PHS1	-3	0	0	-2	-1	-3	-3	-2
02490	MRE11	-3	-3	-1	-1	-1	0	0	0
02681	APH3	0	0	0	0	0	0	0	0
02772	PMU101	0	0	0	0	0	0	0	0
02944	APH1	0	0	0	0	0	0	0	0
02986	YSA1	0	0	0	0	0	0	0	0
03014	CAX4	0	0	0	0	0	0	0	0

03052	<i>PTC2</i>	-1	-2	0	-1	-1	0	0	1
03078	<i>NPP1</i>	0	0	0	0	0	0	0	0
03190	<i>CCR4</i>	-2	0	3	-1	0	0	0	-1
03202	<i>CAC1</i>	-1	0	2	-1	0	0	0	1
03222	<i>DBR1</i>	-2	-2	2	0	-2	-1	-1	-3
03262	<i>INM101</i>	0	0	0	0	0	0	0	0
03296	<i>SIW14</i>	-3	-2	-1	-1	0	-1	-1	-2
03396	<i>NPY1</i>	0	0	0	0	0	0	0	0
03491	<i>NDX3</i>	0	0	0	0	0	0	0	0
03541	<i>PTC7</i>	0	0	0	0	0	0	0	0
03657	<i>LDP1</i>	0	0	0	0	0	0	0	0
03673	<i>PPZ1</i>	-1	-1	0	0	-2	0	-1	1
03679	<i>ACY1</i>	0	0	0	0	0	0	0	0
03765	<i>TPS2</i>	0	0	-3	0	0	0	0	-3
03871	<i>LTP1</i>	0	0	0	0	0	0	0	0
03893	<i>SDP102</i>	0	0	0	0	0	0	0	1
03949	<i>PHO13</i>	0	0	0	0	0	0	0	0
03963	<i>OCA1</i>	-2	0	-1	0	0	0	0	-1
03984	<i>YCH1</i>	0	0	0	0	0	0	0	0
03996	<i>GDA1</i>	-1	0	-2	-2	-1	0	0	-2
04049	<i>PPP5</i>	0	0	0	0	0	0	0	0
04104	<i>AKP3</i>	0	0	0	0	0	0	0	0
04113	<i>PTP3</i>	0	0	-2	0	0	0	0	-1
04221	<i>FBP26</i>	-1	0	0	-1	0	-1	-1	-3
04224	<i>PSR1</i>	0	0	0	0	1	0	0	-2
04268	<i>APN2</i>	0	-1	0	-1	0	0	0	0
04354	<i>XPP1</i>	0	-1	0	0	0	-1	-1	-1
04475	<i>HPP3</i>	0	0	0	0	0	0	0	0
04718	<i>PCD101</i>	0	0	0	0	0	0	0	0
04731	<i>PCD102</i>	0	0	0	0	0	0	0	0
04732	<i>PCD1</i>	0	0	0	0	0	0	0	0
04782	<i>PPU1</i>	0	0	0	0	0	0	0	0
04796	<i>CNA1</i>	-3	0	-3	-3	-1	-3	-3	-3
04833	<i>TEP1</i>	0	0	0	0	0	0	0	0
04852	<i>NDX4</i>	0	0	0	0	0	0	0	0
05080	<i>CWH43</i>	0	0	0	0	0	0	0	0
05155	<i>PTP2</i>	-2	-1	-2	-1	-2	-1	-2	0
05286	<i>LDP2</i>	0	0	1	-2	1	0	0	0
05301	<i>CRN1</i>	0	0	0	0	0	0	0	0
05306	<i>PTC701</i>	0	0	0	0	0	0	0	0
05529	<i>HAD5</i>	0	0	0	0	0	0	0	0
05567	<i>PPP3</i>	0	0	0	0	0	0	0	0
05568	<i>PRY1</i>	0	0	0	0	0	0	0	0
05892	<i>SHB17</i>	0	0	0	0	0	0	0	0
06064	<i>PTP1</i>	0	0	0	0	-2	0	0	1
06065	<i>SAC101</i>	0	0	0	0	0	0	0	0
06122	<i>HAD6</i>	0	0	0	0	0	0	0	0
06132	<i>HAD8</i>	0	0	0	0	0	0	0	0
06141	<i>DUT101</i>	0	0	0	0	0	0	0	0
06232	<i>HPP1</i>	0	0	0	0	0	0	0	0
06236	<i>NGL3</i>	0	0	0	0	0	0	0	0

06251	<i>PPP4</i>	0	0	0	0	0	0	0	0
06418	<i>PTC6</i>	0	0	0	0	0	0	0	-1
06499	<i>DPP101</i>	0	0	0	0	0	0	0	0
06587	<i>OCA2</i>	0	0	0	0	0	0	0	0
06647	<i>CDC1</i>	0	0	-1	0	0	0	0	-1
06698	<i>HAD9</i>	0	0	0	0	0	0	0	0
06966	<i>AKP1</i>	0	0	0	0	0	0	0	0
06967	<i>APH2</i>	0	0	0	0	0	0	0	0
06969	<i>HAD7</i>	0	0	0	0	0	0	0	0
07317	<i>INP5202</i>	0	0	0	0	2	0	0	-1
07372	<i>OXK1</i>	0	1	2	-1	1	0	0	-1
07434	<i>HAD3</i>	0	0	0	0	0	0	0	0
07547	<i>GPM1</i>	0	0	0	0	0	0	0	0
07629	<i>EPP1</i>	0	0	0	0	0	0	0	0
07692	<i>YND1</i>	0	0	-1	0	3	0	0	-1
07740	<i>HAD2</i>	0	0	0	0	0	0	0	0

[0140] 하기 표 10은 유전자 결실이 항진균제 감수성에 미치는 영향을 확인한 결과이다.

표 10

[0141]

		Antifungal drugs susceptibility			
H99 ID	Name	AMB	FCZ	5FC	FDX
00057	<i>FPP1</i>	0	1	0	0
00076	<i>NDX6</i>	0	0	0	0
00146	<i>PBY101</i>	0	1	0	0
00182	<i>VPS29</i>	0	0	0	0
00263	<i>PTP4</i>	0	0	0	0
00316	<i>HAM1</i>	0	0	0	0
00390	<i>YMR1</i>	-1	0	0	-1
00408	<i>PPH3</i>	0	-1	0	0
00427	<i>PTC5</i>	0	0	0	0
00498	<i>CDC14</i>	0	0	0	0
00500	<i>PTC1</i>	0	-1	0	0
00554	<i>ISC1</i>	-2	0	0	-2
00810	<i>HAD4</i>	0	0	0	0
01054	<i>SSU72</i>	-1	0	-1	-3
01177	<i>NEM1</i>	-1	-3	-2	-3
01203	<i>YVH1</i>	0	0	0	-2
01254	<i>OCA101</i>	0	3	0	-1
01314	<i>PPP1</i>	0	0	0	0
01346	<i>HPP2</i>	0	1	0	1
01357	<i>SDP101</i>	0	0	0	0
01436	<i>SIT4</i>	-1	0	-3	-2
01496	<i>PPT1</i>	0	0	0	0
01498	<i>AKP2</i>	0	0	0	0
01518	<i>PMU1</i>	0	0	0	0
01519	<i>EEP1</i>	0	0	0	0
01532	<i>INP52</i>	0	0	0	0
01744	<i>HAD1</i>	-1	0	-1	0
01823	<i>INM1</i>	0	1	0	0

01864	<i>NDX5</i>	0	0	0	0
01877	<i>GUA1</i>	-3	0	-3	-3
01900	<i>NDX1</i>	0	0	0	0
01901	<i>NDX2</i>	0	0	0	0
02001	<i>INP5203</i>	0	0	0	0
02109	<i>INP5201</i>	-2	-2	-2	-2
02161	<i>ASP1</i>	0	0	0	0
02236	<i>PPG1</i>	-1	-2	-3	-3
02375	<i>FIG4</i>	0	0	0	0
02453	<i>PTP5</i>	0	0	0	0
02470	<i>PPP2</i>	0	0	1	0
02487	<i>PHS1</i>	-3	-3	0	-1
02490	<i>MRE11</i>	0	-1	-1	0
02681	<i>APH3</i>	0	0	0	0
02772	<i>PMU101</i>	0	0	0	0
02944	<i>APH1</i>	0	0	0	0
02986	<i>YSA1</i>	0	0	0	0
03014	<i>CAX4</i>	0	0	0	0
03052	<i>PTC2</i>	0	0	-2	-3
03078	<i>NPP1</i>	0	0	0	1
03190	<i>CCR4</i>	-2	-1	3	-1
03202	<i>CAC1</i>	0	-1	0	1
03222	<i>DBR1</i>	-2	-1	-2	0
03262	<i>INM101</i>	0	0	0	0
03296	<i>SIW14</i>	0	-3	0	-1
03396	<i>NPY1</i>	0	0	0	0
03491	<i>NDX3</i>	0	0	0	0
03541	<i>PTC7</i>	0	0	0	0
03657	<i>LDP1</i>	0	0	0	0
03673	<i>PPZ1</i>	0	0	1	-2
03679	<i>ACY1</i>	0	0	0	0
03765	<i>TPS2</i>	0	0	-1	1
03871	<i>LTP1</i>	0	0	0	0
03893	<i>SDP102</i>	0	0	0	-1
03949	<i>PHO13</i>	0	0	0	0
03963	<i>OCA1</i>	0	-2	0	-2
03984	<i>YCH1</i>	0	0	0	0
03996	<i>GDA1</i>	-1	0	-3	-2
04049	<i>PPP5</i>	0	0	0	1
04104	<i>AKP3</i>	0	0	0	0
04113	<i>PTP3</i>	0	-2	0	0
04221	<i>FBP26</i>	-2	1	-1	-1
04224	<i>PSR1</i>	0	0	0	3
04268	<i>APN2</i>	0	0	-2	0
04354	<i>XPP1</i>	0	0	0	1
04475	<i>HPP3</i>	0	0	0	0
04718	<i>PCD101</i>	0	0	0	0
04731	<i>PCD102</i>	0	0	0	0
04732	<i>PCD1</i>	0	0	0	0
04782	<i>PPU1</i>	0	0	0	0
04796	<i>CNA1</i>	0	-2	-3	-2

04833	<i>TEP1</i>	0	0	0	0
04852	<i>NDX4</i>	0	0	0	0
05080	<i>CWH43</i>	0	0	0	0
05155	<i>PTP2</i>	0	-2	-2	-3
05286	<i>LDP2</i>	0	0	0	0
05301	<i>CRN1</i>	0	0	0	0
05306	<i>PTC701</i>	0	0	0	0
05529	<i>HAD5</i>	0	0	0	0
05567	<i>PPP3</i>	0	0	0	0
05568	<i>PRY1</i>	0	0	0	0
05892	<i>SHB17</i>	0	0	0	0
06064	<i>PTP1</i>	0	0	0	0
06065	<i>SAC101</i>	0	0	0	0
06122	<i>HAD6</i>	0	0	0	0
06132	<i>HAD8</i>	0	0	0	0
06141	<i>DUT101</i>	0	0	0	0
06232	<i>HPP1</i>	0	0	0	0
06236	<i>NGL3</i>	0	0	0	0
06251	<i>PPP4</i>	0	0	0	0
06418	<i>PTC6</i>	0	-2	0	-2
06499	<i>DPP101</i>	0	0	0	0
06587	<i>OCA2</i>	0	0	0	0
06647	<i>CDC1</i>	0	0	0	-1
06698	<i>HAD9</i>	0	0	0	0
06966	<i>AKP1</i>	0	0	0	0
06967	<i>APH2</i>	0	0	0	0
06969	<i>HAD7</i>	0	0	0	0
07317	<i>INP5202</i>	-2	-1	0	-1
07372	<i>OXK1</i>	0	0	0	-1
07434	<i>HAD3</i>	0	0	0	0
07547	<i>GPM1</i>	0	0	0	0
07629	<i>EPP1</i>	0	0	0	0
07692	<i>YND1</i>	0	0	-1	-2
07740	<i>HAD2</i>	0	0	0	0

[0142] 표현형 분석에 따르면 114개 유전자 중 60개의 유전자 변이(약 53%, 60/114)에서 적어도 하나의 식별가능한 표현형을 나타내었다. 표현형 변화를 나타내는 포스파타아제 중 43개 유전자(약 72%, 43/60)는 종전에 기능적으로 분석된 바가 없었다. 포스파타아제 현상 데이터들 해당 BLAST 매트릭스 데이터와 비교한 결과, 실시예 2에서 파쇄(disruption)할 수 없었던 25개의 추정 필수 포스파타아제와 복수 표현형 특성(multiple phenotypic traits)을 나타내는 포스파타아제는 진화적 보존 정도가 상대적으로 더 높다는 점을 발견했다. 또한, 야생형 C. 네오포르만스 균주 H99S에 의한 감염 3일, 7일, 14일 및 21 일 후(days post-infection, dpi) 수득된 조직들(폐, 뇌, 비장 및 신장)에서 각 포스파타아제 유전자의 발현 수준을 평가하여 무린모델 감염 동안 139 개의 포스파타아제 유전자 각각의 전사 조절 양상을 모니터링했다. 전사 양상 모니터링을 위해 139개의 새로운 포스파타아제 프로브 및 nCounter 유전자 발현 프로파일이 사용되었다. 각 포스파타아제의 생체 내 발현 수준은 8 개의 하우스 키팅 유전자의 평균 생체 내 발현 수준으로 정규화되었고 기초 성장 조건 하의 수준과 비교되었다.

[0143] 균주 H99S에 의한 초기 감염 동안(감염 3 내지 7일 후, 3-7 dpi) 폐, 뇌, 신장 및 비장에서 많은 수의 포스파타아제 유전자의 생체 내 발현이 증가하였고, 표현 형질에 관여하는 포스파타아제의 유전자 각각의 생체 내 발현도 변화하였다. 일반적으로 비장 내 흡입 감염 모델의 초기 감염 단계에서는 기존의 곰팡이 부담 분석(fungal burden assay)의 검출 한계로 인해 cryptococcal CFU가 폐를 제외한 뇌 및 기타 기관에서 거의 검출되지 않는다. 그러나 본 연구에서는 증폭없이 단일 유전자 전사체를 검출할 수 있는 Nanostring nCounter 플랫폼을

사용했다. 따라서, 초기 감염 기간 동안 적은 수의 *C. neoformans* 세포가 폐에서 다른 기관으로 혈류 적으로 전파되면 phosphatase 전사체가 감염 후 3 내지 7일(dpi)에 검출될 수 있다.

[0145] **실시예 4: C. 네오포르만스의 병원성을 지배하는 포스파타아제**

[0146] *C. 네오포르만스*의 병원성에 필요한 포스파타아제를 확인하기 위해 *Galleria mellonella* 유충 모델을 이용한 병독성(virulence) 분석 및 (2) 시그니처 태그 돌연변이유발(signature-tagged mutagenesis, STM)에 기반한 쥐과(murine) 흡입 감염 모델의 폐 및 뇌에 대한 감염성 분석을 수행하여 대규모 감염성 및 독성 분석을 실시했다.

[0147] 곤충에 대한 병독성 분석 결과 23개의 포스파타아제 유전자(*CNA1*, *TPS2*, *CAC1*, *PTP2*, *VPS29*, *PPH3*, *GDA1*, *YVH1*, *SSU72*, *PHS1*, *SIW14*, *DBR1*, *PSR1*, *YND1*, *INP5201*, *INP5202*, *HAD1*, *SIT4*, *PPG1*, *GUA1*, *NEM1*, *FBP26*, *OCA101*)가 결실되면 치사율이 감소하였다. 따라서 이들 유전자는 병독성과 관련된 것으로 확인되었다. (도 2 참고)

[0148] STM 기반 쥐의 폐 및 뇌 감염성 분석 결과 24개의 포스파타아제 유전자(*TPS2*, *CNA1*, *VPS29*, *PHS1*, *SIW14*, *CAC1*, *SSU72*, *PPG1*, *INP5201*, *CCR4*, *DBR1*, *GUA1*, *YMR1*, *NEM1*, *OCA1*, *PTP2*, *FBP26*, *PSR1*, *MRE11*, *CDC1*, *XPP1*, *SDP102*, *SDP101*, *OCA101*)가 폐와 뇌에서 *ste50* 보다 STM score가 낮아졌으므로 감염성과 관련된 것으로 확인되었으며, 이 중 67% (16/24, *TPS2*, *CNA1*, *VPS29*, *PHS1*, *SIW14*, *CAC1*, *SSU72*, *PPG1*, *INP5201*, *DBR1*, *GUA1*, *NEM1*, *PTP2*, *FBP26*, *PSR1*, *OCA101*)는 곤충 모델의 병독성 분석에서 확인된 유전자와 중복되었다. (도 3 참고, *Ire1*은 감염성이 낮아진것에 대한 control이고, *ste50*은 WT을 대표함)

[0149] 이 중 *CNA1* (칼시뉴린의 촉매 서브 유닛), *CAC1* (adenylyl cyclase), *HAD1* (할로산 탈할로게나제) 및 *PTP2* (포스포티로신 포스파타아제)는 종전 연구에서 *C. 네오포르만스*의 병독성과 연관된 것으로 보고된 바 있기 때문에 상기 분석 결과의 신뢰성을 높여준다.

[0150] 곤충 및 쥐과 흡입 감염 모델에서 병원성을 나타낸 31개의 병원성 관련 포스파타아제 돌연변이(*CNA1*, *TPS2*, *CAC1*, *PTP2*, *VPS29*, *PPH3*, *GDA1*, *YVH1*, *SSU72*, *PHS1*, *SIW14*, *DBR1*, *PSR1*, *YND1*, *INP5201*, *INP5202*, *HAD1*, *SIT4*, *PPG1*, *GUA1*, *NEM1*, *FBP26*, *OCA101*, *CCR4*, *YMR1*, *OCA1*, *MRE11*, *CDC1*, *XPP1*, *SDP102*, *SDP101*) 중 *SDP101*을 제외한 30 개는 적어도 하나의 표현형 특성을 보였으며, 이 중 상당수는 다른 감염 조직보다 폐에서 더 높은 발현을 나타냈다.

[0151] 31개 유전자의 In vitro 표현형 확인결과는 다음과 같다. 막 완전성(membrane integrity) (26/31; 84 %), DNA 손상 반응 (20/31; 65 %), 멜라닌 생성 (18/31; 58 %), 세포벽 완전성(cell wall integrity) (13/31; 42 %) 및 37 °C에서 성장 (14/31; 45 %).

[0152] 그러나, *sdp101Δ* 변이는 in vitro 표현형을 나타내지 않았다. *SDP101*과 유사한 이중 특이성 MAPK 포스파타아제인 *SDP102*의 결실은 약간의 표현형 변경과 감염성 감소를 초래하므로, *SDP101* 및 *SDP102*는 *C. 네오포르만스*의 병원성에 중복된 역할(redundant role)을 할 수 있음을 시사한다. *SDP101* 및 *SDP102* 사이의 기능적 상관 관계를 확인하기 위해 *sdp101Δ sdp102Δ* 이중 돌연변이 균주를 제작하려고 시도했지만 성공하지 못했다.

[0153] 마찬가지로 *INP5201*은 *INP5202*와 유사하지만 *inp5201Δ inp5202Δ* 이중 돌연변이를 제작하지 못했다. 이는 *inp5201Δ* 돌연변이가 30°C에서 심각한 성장 결함을 보였기 때문일 수 있다.

[0154] 따라서 *SDP101* 및 *SDP102*의 변이, 그리고 *INP5201* 및 *INP5202*의 변이는 합성 치사 관계(synthetic lethal relationship)를 가질 수 있다.

[0155] 반대로, *OCA1*과 *OCA101*도 유사하지만, 성공적으로 *oca1Δ oca101Δ* 이중 돌연변이를 얻었다. 그러나 단일 돌연변이와 비교하여 *oca1Δ oca101Δ* 이중 돌연변이에서 부가되거나 시너지를 나타내는 표현형 특성을 찾지 못했다. 따라서 *OCA1* 및 *OCA101*은 *C. 네오포르만스*의 병원성에 독립적으로 기여할 수 있다.

[0156] 31 개의 병원성 관련 포스파타아제 중 5종(*TPS2*, *SIW14*, *HAD1*, *OCA101*, 및 *OCA1*)은 인간에서 명백한 상동체(ortholog)가 없다. 따라서 상기 5종의 병원성 관련 포스파타아제는 우수한 크립토코커스 특이적 항진균제(anti-cryptococcal) 타겟이 될 수 있다. *TPS2*, *HAD1* 및 *OCA1*은 칸디다스 알비칸스(*C. albicans*)의 병독성에도 중요한 역할을 하므로, *TPS2*, *HAD1* 및 *OCA1*를 표적으로 하는 약물은 광범위한 항진균 활성을 가질 수 있다.

[0158] **실시예 5: 포유류 체온에서의 성장에 관여하는 포스파타아제**

[0159] 실시예 4에서 선별된 31종의 *C. 네오포르만스*의 병원성 관련 포스파타아제 (*CNA1*, *TPS2*, *CAC1*, *PTP2*, *VPS29*, *PPH3*, *GDA1*, *YVH1*, *SSU72*, *PHS1*, *SIW14*, *DBR1*, *PSR1*, *YND1*, *INP5201*, *INP5202*, *HAD1*, *SIT4*, *PPG1*, *GUA1*,

NEM1, *FBP26*, *OCA101*, *CCR4*, *YMR1*, *OCA1*, *MRE11*, *CDC1*, *XPP1*, *SDP102*, *SDP101*)의 병리학적 기능을 규명하였다.

[0160] 첫번째로, 포유류 체온에 대한 내열성은 인간 곰팡이 병원체의 중요한 병독성 인자이므로 30℃ 및 37℃에서 각 돌연변이의 성장을 정량적으로 측정했다. *gualΔ*, *yvh1Δ*, *fbp26Δ*, *siw14Δ*, *dbr1Δ*, *ccr4Δ*, *ppg1Δ*, *nem1Δ* 및 *inp5201Δ* 돌연변이체는 30℃ 및 37℃ 모두 성장이 저해되었다. (상기 표 5 및 도 4 참고) *ccr4Δ*, *ppg1Δ*, *nem1Δ*, *dbr1Δ* 및 *inp5201Δ* 돌연변이체는 30℃ 보다 37℃에서 더 많은 성장 결함을 나타냈다. *ssu72Δ*, *phs1Δ*, *mre11Δ*, *tps2Δ* 및 *cna1Δ* 돌연변이체는 37℃에서 성장이 저해되었으나 30℃에서는 영향을 받지 않았다.

[0161] 총 14 개의 포스파타아제 돌연변이체(*gualΔ*, *yvh1Δ*, *phs1Δ*, *nem1Δ*, *cna1Δ*, *ppg1Δ*, *siw14Δ*, *inp5201Δ*, *ccr4Δ*, *dbr1Δ*, *ssu72Δ*, *tps2Δ*, *mre11Δ*, *fbp26Δ*)는 WT와 비교하면 37℃에서 성장이 저하되었고, 무린 감염성 또는 곤충 독성이 감소되었다. 이 중 *ppg1Δ*, *cna1Δ* 및 *tps2Δ* 돌연변이체는 37℃에서 가장 심각한 성장 결함을 나타냈고, 배양 기간을 더 연장하여도 WT 수준으로 성장하지 않았다. *ppg1Δ*, *cna1Δ* 및 *tps2Δ* 돌연변이체는 꽤 몇 너의 STM 값이 크게 감소한 것으로 나타났다. *oca101Δ* 돌연변이체는 30℃에서 다소 성장 장애를 나타냈지만 37℃에서는 성장이 저해되지 않았으므로, *Oca101*의 *C. neoformans* 내에서 병원성 관련 역할은 온도와 관련이 없음을 나타낸다. 상기 내용을 종합해볼 때, *C. 네오포르만스*의 37℃에서의 성장 능력이 병원성과 상당히 밀접한 관계가 있음을 시사한다.

[0163] 실시예 6: 멜라닌 및 캡슐 생산에 관여하는 포스파타아제

[0164] *C. 네오포르만스*는 병독성 인자로서 폴리페놀 색소인 멜라닌 및 다당류(polysaccharide) 캡슐을 가지고 있으며 둘다 항식세포(antiphagocytic) 활성에 기여한다. 이 중 멜라닌 색소는 활성산소종 소거 활성(scavenging activity)에 의해 항산화제 역할도 한다.

[0166] 6-1. 멜라닌 생산 관여 포스파타아제

[0167] Niger seed medium에서 멜라닌 생성에 결함이 있는 19 개의 포스파타아제 돌연변이체 중 13 개의 돌연변이체(*mre11Δ*, *ccr4Δ*, *vps29Δ*, *yvh1Δ*, *fbp26Δ*, *inp5201Δ*, *cac1Δ*, *ptp2Δ*, *ptc2Δ*, *dbr1Δ*, *ppg1Δ*, *nem1Δ* 및 *gualΔ*)는 L-DOPA 및 에피네프린 배지에서도 멜라닌 생성 결함을 나타냈다.(표 6 및 도 5 참고)

[0168] *ptc2Δ* 돌연변이를 제외한 나머지 돌연변이는 감염성 또는 병독성이 감소하였으며, 이는 멜라닌 생성이 병원성과 강한 상관 관계가 있음을 시사한다.

[0169] 대조적으로, *SIW14* 결실은 모든 멜라닌 유도 배지에서 멜라닌 생성을 증가 시켰지만(도 5) 오히려 병독성을 약화시켰으므로(도 2), *SIW14*가 매개하는 다른 세포 기능이 병독성을 촉진할 수 있음을 시사한다.

[0170] 다음으로 상기 포스파타아제들이 영양 결핍 조건 하에서 *C. 네오포르만스*의 멜라닌 생산을 위한 속도 제한 효소인 laccase를 코딩하는 *LAC1* 유전자 발현 유도에 직접 관여하는지 여부를 조사했다.

[0171] 도 6에 따르면, *PTP2*, *CCR4*, *INP5201*, *CAC1*, *DBR1*, *FBP26*, *GUA1*, *NEM1* 및 *PPG1*의 결실은 영양 결핍시 *LAC1* 유전자의 발현 유도 정도가 현저하게 감소되었고, 특히 *PTP2*, *CCR4*, *CAC1* 및 *PPG1*의 결실은 *LAC1* 유전자 발현 유도가 강력히 억제되었다.

[0172] *Ptp2*는 Hog1 MAPK의 음성 피드백 조절자로 보고되었다. Hog1 결실은 *LAC1* 유도 및 멜라닌 생성을 증가시킨다. 최근 본 발명자에 의해 *LAC1* 유전자의 발현 유도는 Bzp4, Usv101, Hob1 및 Mbs1 4 가지 핵심 TF에 의해 제어되는 것으로 보고되었다. 이 중 *BZP4* 및 *HOB1* 유전자의 발현은 영양 결핍에 의해 유도되고 *BZP4* 유도는 *HOB1*에 의존한다. 따라서 *LAC1* 유전자 발현 유도정도를 조절하는 포스파타아제가 *BZP4* 및 *HOB1* 유전자의 유도를 조절하는지 여부를 조사했다. 대부분의 멜라닌 결손 포스파타아제 돌연변이에서 영양 결핍에 의한 *BZP4* 유전자 발현 유도 정도가 현저하게 감소했지만, 특히 *CCR4* 결실은 *BZP4*의 발현 유도 정도를 크게 감소시켰고, 특히 영양 결핍시의 *HOB1* 발현 유도 정도를 크게 억제했다(도 7). 따라서 Ccr4-Hob1-Bzp4 의존적 신호 전달 경로는 *C. neoformans*에서 *LAC1* 유전자 발현 유도 및 멜라닌 생성에 중요한 역할을 하는 것으로 보인다.

[0174] 6-2. 캡슐 생산 관여 포스파타아제

[0175] 캡슐 생산에 관여하는 포스파타아제를 조사했다. 캡슐 생산은 농축세포용적(packed cell volume)에 의해 정량적으로 측정하였다. *Cac1*, *Ptp2*, *Psr1*, *Ndx5*, *Hpp2*, *Oca1*, *Sdp102*, *Ynd1*, *Ngl3*, *Ppp5* 및 *Cwh43*의 결실은 농축세포용적을 감소시켰으며 *Inp5201*, *Dbr1*, *Phs1*, *Cdc1*, *Cna1*, *Sit4*, *Ccr4*, *Nem1*, *Pcd102* 및 *Fig4*의 결실은 농축세포용적을 증가시켰다. (표 6 및 도 8 참고)

[0176] 이들 돌연변이체의 실제 캡슐 두께를 조사했다. 이 중 6 개 돌연변이체(*cac1Δ*, *sdp102Δ*, *ndx5Δ*, *ptp2Δ*,

ynd1Δ 및 *psr1Δ*)는 세포 부피 분석에서 표현형의 농축세포용적의 감소와 일치하는 캡슐 생산 감소를 나타냈으며, 이들 중 5 개 (*cac1Δ*, *ptp2Δ*, *sdp102Δ*, *ynd1Δ*, *psr1Δ*)는 병독성이 감소되었다. 대조적으로, *inp5201Δ* 돌연변이는 캡슐 생산이 크게 향상되었으나 병독성은 크게 감소되었는데(STM <-7), 이는 멜라닌 생산 결함에 기인한 것으로 생각된다.

[0177] 전반적으로 멜라닌과 다당류 캡슐을 생산하는 능력은 *C. 네오포르만스*의 잠재적 병원성과 높은 상관 관계를 나타내었다.

[0179] **실시예 7: 레트로머(retromer) 복합체와 *C. 네오포르만스*의 병독성**

[0180] 병독성 관련 포스포타아제 중 Vps29 (CNAG_00182)는 *S. cerevisiae*에서 처음 발견된 레트로머(retromer) 복합체의 구성 요소로 추정되고 있다.

[0181] 효모의 레트로머는 골지후 세포기관(post-Golgi organelles)으로부터 용해 구획(lytic compartment)으로의 단백질 세포내 수송을 매개하는 세포질 이중오량체 단백질 복합체(cytosolic heteropentameric protein complex)이다. 효모 레트로머는 Vps29, Vps35 및 Vps26이 포함된 CRC(Cargo-Recognition Core) 컴플렉스와 Vps5 및 Vps17이 포함된 SNX(Membrane-Deforming Sorting Nexin) 컴플렉스로 구성된다.

[0182] Vps29의 기능이 레트로머 복합체의 보존된 역할에서 비롯되었는지 여부를 확인하기 위해 *C. 네오포르만스*의 다른 레트로머 구성 요소를 기능적으로 특성화했다. *C. 네오포르만스* 유전체에서 Vps35 (CNAG_01837), Vps26 (CNAG_01426), Vps5 (CNAG_01315) 및 Vps17 (CNAG_00508)와 상동성있는 단백질을 인코딩하는 나머지 레트로머 구성요소 유전자를 모두 확인했다. 이는 레트로머 복합체가 병원성 곰팡이에서 진화적으로 보존되어 있음을 시사한다.

[0183] H99 균주에서 각 유전자를 삭제하고 표현형 분석을 수행하였다. *VPS35* 및 *VPS26*의 결실은 *VPS29* 결실보다 더 극적인 표현형 변화를 가져 왔으며, 이는 Vps35 및 Vps26이 *C. 네오포르만스*에서 중요한 CRC 복합 성분임을 의미한다. 대조적으로 SNX의 구성요소인 *VPS5* 및 *VPS17* 결실은 표현형 변화가 *VPS29* 결실과 비교하면 상대적으로 크지 않았다.(도 9)

[0184] 곤충 살해 분석에서 CRC 복합체 돌연변이는 독성이 현저히 감소된 반면 SNX 복합체 돌연변이는 독성이 야생형 균주와 큰 차이가 없었다. (도 10) 그러나 쥐과(murine) 기반 STM 분석에서 CRC 복합체 돌연변이 및 SNX 복합체 돌연변이는 폐 및 뇌 감염성이 현저히 감소되었다. (도 11) 실험 결과를 종합하면, 레트로머 CRC 복합체 및 SNX 복합체 모두가 *C. 네오포르만스*의 병원성에 중요하다는 것을 의미한다.

[0187] **실시예 8: *C. 네오포르만스*의 *O*-만노실화를 조절하는 *gda1* 및 *ynd1***

[0188] *S. cerevisiae*에서 Gda1 및 Ynd1은 GDP-만노스 및 GMP 사이의 역수송 교환 비율(antiport exchange ratio)에 영향을 주어 *O*-linked 및 *N*-linked된 당단백질(glycoprotein) 및 당스핑고지질(glycosphingolipid)의 만노실화(mannosylation)를 조절하는 골지막 결합 아피라제(golgi membrane bound apyrase)이다. Gda1은 GDP에 고도로 특이적인 활성(highly specific activity)을 나타내는 반면 Ynd1은 훨씬 더 광범위한 활성 스펙트럼을 나타낸다. 따라서 *GDA1* 및 *YND1*이 이중 결실되는 경우 하나만 결실되는 것보다 더 심각한 당화 결손(glycosylation defect)을 초래한다.

[0189] *C. 네오포르만스*의 *gda1Δ* 변이 및 *ynd1Δ* 변이가 *O*-glycosylation에서 결함을 나타내는지 여부를 조사하기 위해 야생형, *gda1Δ* 균주 및 *ynd1Δ* 균주의 *O*-글리칸 프로파일을 비교했다.

[0190] *C. 네오포르만스*의 세포벽 만노단백질(cell wall mannoproteins)인 cwMPs에 결합된 *O*-결합 올리고당(*O*-linked oligosaccharides)를 하이드라진분해(hydrazinolysis)로 획득하고, 2-aminobenzoic acid (2-AA)로 표지하고, 형광 검출 기능이 있는 HPLC를 사용하여 분석하였다.

[0191] 도 12에 따르면, *C. 네오포르만스* 야생형 균주의 *O*-결합 올리고당은 주로 2 내지 4개의 만노스 잔기(Man2-Man4; M2-M4)로 구성되었으며, 약간의 자일로스(X1M2-X1M4) 포함 *O*-글리칸종(*O*-glycan species) 및 약간의 α1,2-만노트리오스(α1,2-mannotriose, M3*)종을 포함하였다. 그러나, *gda1Δ* 돌연변이의 *O*-글리칸 프로파일은 M4 피크가 극적으로 감소했으며 M1 피크는 야생형 균주에 비해 증가했다. 특히, 야생형에서는 함량이 낮았던 자일로스 함유종이 *gda1Δ* 균주의 *O*-글리칸에서 증가하였다.

[0192] 도 13에 따르면, *ynd1Δ* 돌연변이체는 M1 피크가 증가하고 M4 피크가 다소 감소했지만, 그 감소된 정도는 *gda1Δ* 돌연변이체의 M4 피크 감소에 이르지 않았다. 상기 *O*-글리칸 프로파일의 변화는 *gda1Δ* 균주 및 *ynd1Δ* 균주에

서 GDPase 활성이 감소하여 세포질에서 골지 내강(lumen of the Golgi)으로의 GDP-mannose 공급이 저하됨으로써 O-글리칸의 신장 과정에 심각한 결함이 있음을 나타낸다. (도 14 참고) 상기 실험 결과를 기초로 C. 네오포르만스의 *gda1* 및 *ynd1*은 골지 N-글리코실화 및 O-글리코실화에 필요한 막결합 아피라제(membrane bound apyrase)를 암호화하는 것으로 생각된다.

[0193] *gda1Δ*는 *ynd1Δ*보다 주요 O-글리칸이 극적으로 감소하였으며, 이는 Gda1 단백질이 주요 O-글리칸 생합성 경로에서 GDP-만노스 공급을 담당하는 주요 GDPase임을 의미한다. *ynd1Δ*의 캡슐 크기 감소는 Ynd1 단백질이 캡슐 생합성을 위한 GDP-만노스 공급에도 관여할 수 있음을 시사한다. 그러나, *gda1Δ ynd1Δ* 이중 돌연변이는 얻지 못했다. 이는 두 단백질이 C. 네오포르만스에서 합성 치사 관계임을 의미한다. 곤충 살해 분석에서 *gda1Δ* 변이 및 *ynd1Δ* 변이 모두 병독성이 감소하였기 때문에, 실험결과를 종합하면 O-만노실화가 C. 네오포르만스의 독성에 중요하다는 것을 알 수 있다.

[0195] **실시예 9: 혈액-뇌 장벽(BBB) 통과(crossing)에 관여하는 포스파타아제**

[0196] C. 네오포르만스의 인체 감염시 가장 큰 문제는 치명적인 수막뇌염을 일으키는 뇌 감염이다. 모든 포스파타아제 돌연변이체에 대한 뇌 STM 점수(brain STM score)는 일반적으로 폐 STM 점수와 유사했지만 일부는 낮은 뇌 STM 점수를 나타냈다. (도 3 참고: *TPS2*, *YMR1*, *FBP26*, *MRE11*, *CDC1* 및 *XPP1*). 그러나 비강 내 흡입(intranasal inhalation pass)을 통해 투여된 포스파타아제 돌연변이 균주는 폐를 먼저 통과하기 때문에 뇌에 도달하는 돌연변이 균주는 흡입된 돌연변이균 대비하여 분포가 균일하지 않아 폐와 뇌 STM 점수를 직접 비교하기가 어려운 문제가 있었다.

[0197] 뇌 감염에서 포스파타아제의 역할을 규명하기 위해, 37℃에서 성장이 히트맵 표기상 -2 이상으로 현저하게 감소된 변이를 제외한 나머지 병원성 관련 포스파타아제 돌연변이체를 이용하여 BBB를 통과하는(traverse) 능력을 모니터링했다.

[0198] 도 15에 따르면, 5개 변이체(*xpp1Δ*, *ssu72Δ*, *siw14Δ*, *sit4Δ* 및 *gda1Δ*)는 BBB 통과능력이 현저히 감소한 것으로 나타났다. BBB에 대한 부착(adhesion)이 효과적인 BBB 통과를 위한 전제 조건일 수 있기 때문에 BBB-adhesion assay를 실시하였다. 도 16에 따르면 *gda1Δ*을 제외한 *xpp1Δ*, *ssu72Δ*, *siw14Δ* 및 *sit4Δ* 돌연변이체는 BBB 부착이 감소된 것으로 나타났다. 실험결과에 따르면 *gda1Δ*에 의한 단백질 또는 지질의 O-만노실화 감소가 BBB 통과에 영향을 미치지만 BBB 부착에는 관여하지 않는 것으로 생각된다.

[0199] C. 네오포르만스를 in vitro BBB 통과 및 접착 분석에 사용한 조직 배양 배지에 37℃로 배양한 결과 성장이 활발하지 않음을 발견했다. 이는 낮은 포도당 농도 (0.1 % 포도당) 때문일 수 있다.

[0200] 본 발명자는 최근 논문에서 in vitro의 숙주 모방 조건(HMC(host-mimic conditions); 5 % CO₂, 37℃, 10% FBS를 포함하는 RPMI 배지)에 의해 BBB 부착을 촉진할 수 있는 TF(*PDR802*, *FZC31* 및 *GAT201*)들이 발현 유도될 수 있음을 보고하였다.

[0201] 이에 기초하여, *xpp1Δ*, *ssu72Δ*, *siw14Δ* 및 *sit4Δ* 돌연변이체에서 숙주모방조건(HMC)으로 뇌감염 관련 유전자(이노시톨 수송체 유전자(*ITR1a* 및 *ITR3c*) 및 *MPR1*) 및 상기 TF 유전자의 발현이 유도될 수 있는지를 조사했다.

[0202] 도 17에 따르면, *SSU72* 결실은 HMC 매개 *MPR1* 발현 유도를 가장 현저하게 감소시켰다. 이는 *ssu72Δ* 돌연변이의 BBB 통과 및 부착 결함이 *MPR1* 발현 유도 감소에 의해 발생할 수 있음을 시사한다. 그러나 도 16에 따르면 *ssu72Δ* 돌연변이는 *mpr1Δ* 돌연변이보다도 BBB 통과 및 부착에서 결함이 많기 때문에, *Ssu72*의 다른 세포적 기능이 BBB 통과 및 부착에 관여할 수 있다. *SIT4* 결실 및 *GDA1* 결실은 HMC 매개 *ITR3c* 발현 유도를 현저하게 감소시켰다. *GDA1* 결실은 또한 *FZC31* 유도에 영향을 미쳤다. 그러나 *GAT201* 및 *PDR802*의 발현은 *SIT4*, *SIW14*, *SSU72*, *GDA1* 또는 *XPP1*의 결실에 의해 영향을 받지 않았다.

[0203] C. 네오포르만스에 의한 뇌 감염과 관련된 신호 네트워크를 통합적으로 이해하기 위해, BBB 통과와 관련된 포스파타아제, TF, 및 키나아제에 대한 연구 데이터를 결합하고 STRING 분석을 사용하여 기능적 유전자 네트워크를 생성했다.

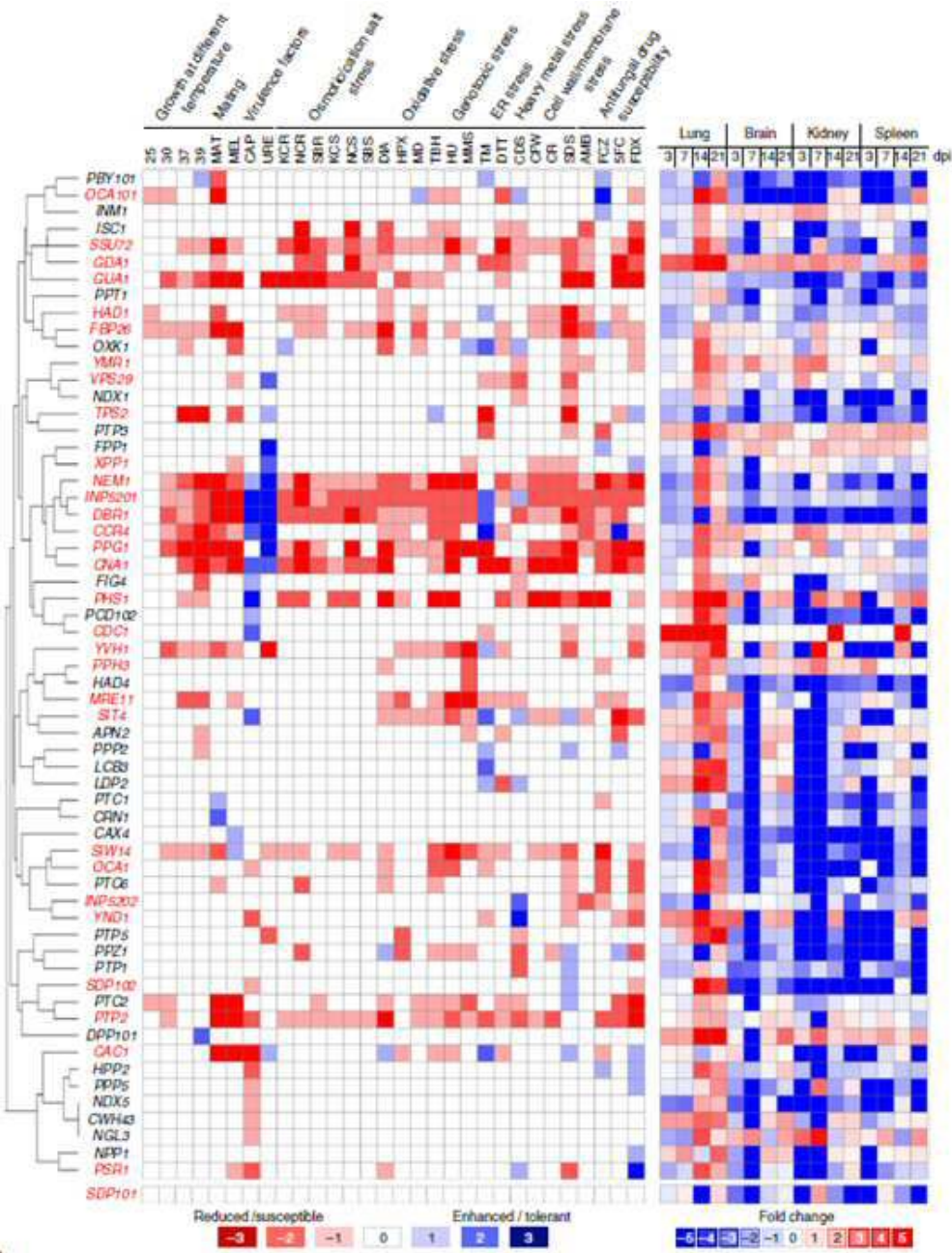
[0204] 도 18에 따르면, 글루코스 감지(*Sit4-Snf1-Gal83*), RNA 가공(RNA processing)(*Ssu72*) 및 퓨린 대사(*Xpp1-Met3*)와 관련된 유전자가 C. 네오포르만스의 BBB 통과에 중요하다는 것을 발견했다.

[0205] 상기 실험결과를 종합하면, C. 네오포르만스는 뇌 감염을 위해 복잡한 신호 네트워크를 활용함을 나타낸다.

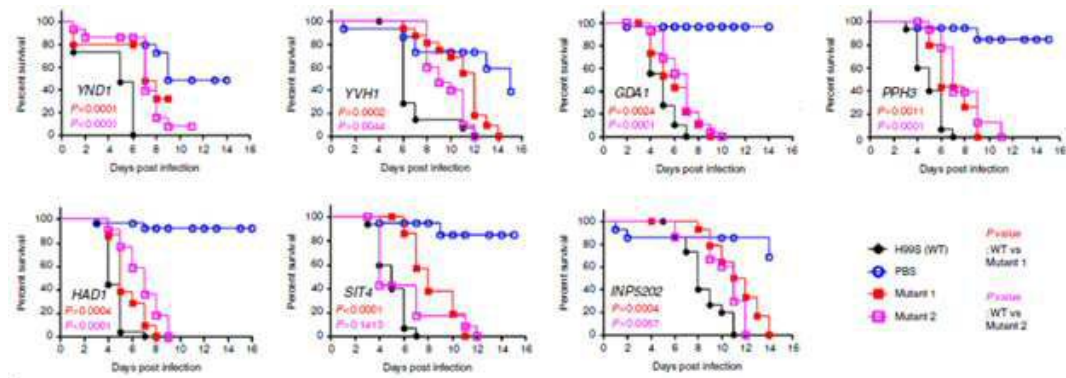
- [0207] 실시예 10: 곰팡이 병원성 관련 포스파타아제 비교
- [0208] C. 네오포르만스의 포스파타아제 돌연변이의 병독성 데이터 및 다른 식물 또는 동물 병원성 진균의 데이터와 비교하여 핵심적인 병원성 관련 포스파타아제를 선별했다.
- [0209] 도 19에 따르면, 인간 병원균인 크립토코커스 네오포르만스 및 칸디다 알비칸스(*Candida albicans*)에서 일치하는 13 개의 포스파타아제(Cna1/Cmp1, Sit4, Oca1, Yvh1, Sdp101/Cpp1, Ptp2/Ptp3, Cac1/Cyr1, Ccr4, Had1/Rhr2, Tps2, Inp5201/Inp51, Ppg1 및 Gual)는 병원성을 나타내기 위한 핵심적인 포스파타아제로 생각된다. 13 개의 포스파타아제 중 CnaA, SitA 및 Or1A(Tps2 ortholog)는 아스퍼질러스 푸미가투스(*Aspergillus fumigatus*)의 병독성에도 관여하는 것으로 확인되었다. (SitA는 A. fumigatus의 Sit4에 대한 ortholog)
- [0210] 푸사리움 그라미네아룸(*Fusarium graminearum*)의 병원성 관련 포스파타아제와 비교했을 때 동물 및 식물 곰팡이 병원균의 병독성에 8 가지 포스파타아제(Sit4, Yvh1, Sdp2 / Msg5 (Sdp101 orthologue), Ptp2, Acl1(Cac1 orthologue), Tps2, Inp53 (Inp5201 orthologue) 및 Ppg1)가 필요한 것으로 나타났다. Sit4는 TOR 경로에, Cac1은 cAMP 경로에, Ppg1과 Yvh1은 세포 성장, 영양소 감지 및 곰팡이 병원체의 스트레스 반응에 관여한다. Cna1 및 Had1 매개 칼시뉴린 경로, Tps2 매개 트레할로스 경로 및 Msg5 매개 Mpk1/Slt2 MAPK 경로는 모두 세포벽 무결성 유지에 필요하다. HOG 경로의 주요 음성 피드백 조절제인 Ptp2는 곰팡이 병원체의 적응 및 스트레스 반응에 관여한다. Inp51, Inp52 및 Inp53은 소포 수송(vesicle trafficking), 액틴 세포골격(actin cytoskeleton) 및 세포벽 무결성(cell wall integrity)을 제어하는 포스포이노시티드 신호 전달(phosphoinositide signalling)에 관여한다.
- [0211] 이러한 데이터를 기반으로, 세포 성장, 영양소 감지(nutrient sensing), 세포벽 무결성, 스트레스 반응 및 포스포이노시티드 신호 전달과 관련된 포스파타아제 및 신호 전달 경로는 곰팡이 병원성에서 중추적인 역할을 하는 것으로 판단된다.
- [0212] 그러나 *PPH3* 결실은 *C. neoformans* 및 *F. graminearum*의 병독성을 감소 시키지만 *C. albicans*의 병독성을 향상시킨다. 이와 대조적으로, *ptc2* 또는 *ptc3*의 결실은 각각 *C. albicans* 또는 *F. graminearum*의 병독성을 감소 시키지만 *C. neoformans* 병독성을 감소시키지 않는다. 따라서 포스파타아제는 곰팡이의 종류마다 병독성에 관여하는 정도의 차이가 있을 수 있다.
- [0214] 표현형의 변화를 나타내지 않은 54개의 돌연변이체는 감염성 및 병독성의 결함을 나타내지 않았다. 상기 54개의 포스파타아제는 C. 네오포르만스의 병리학적 기능에 관여하지 않는 것으로 판단된다.

도면

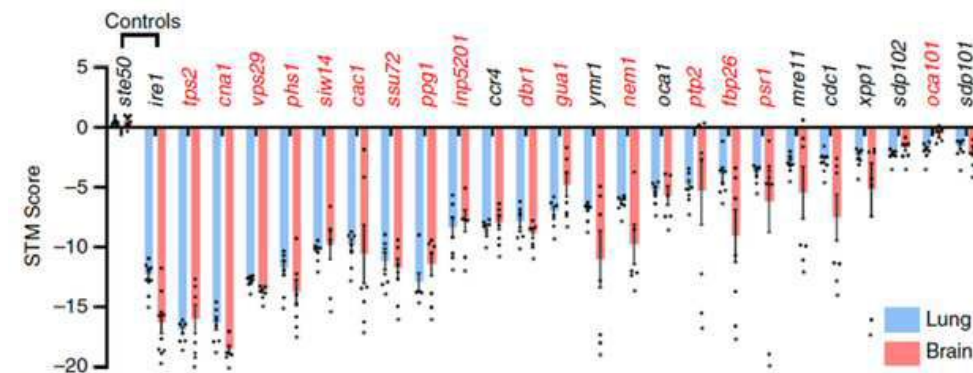
도면1



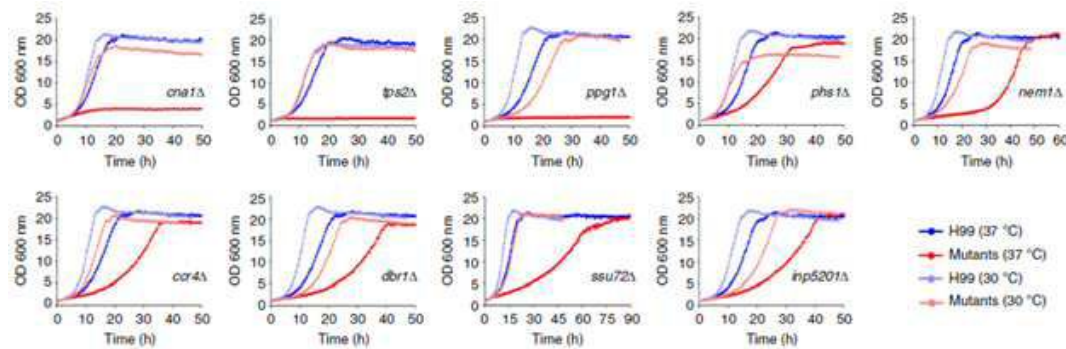
도면2



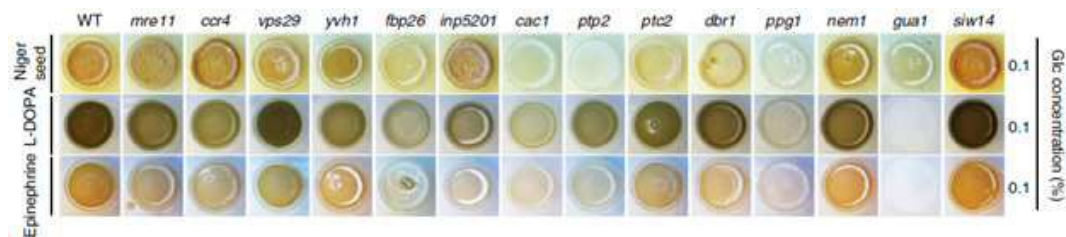
도면3



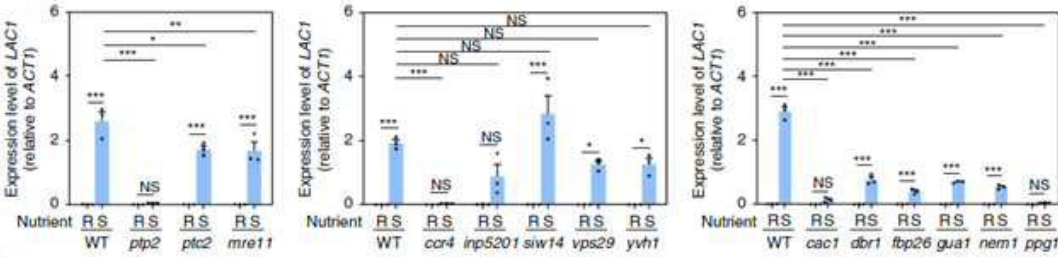
도면4



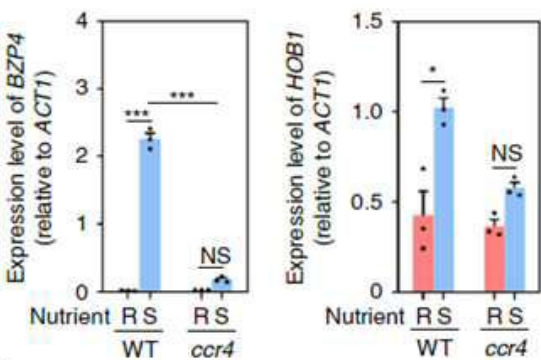
도면5



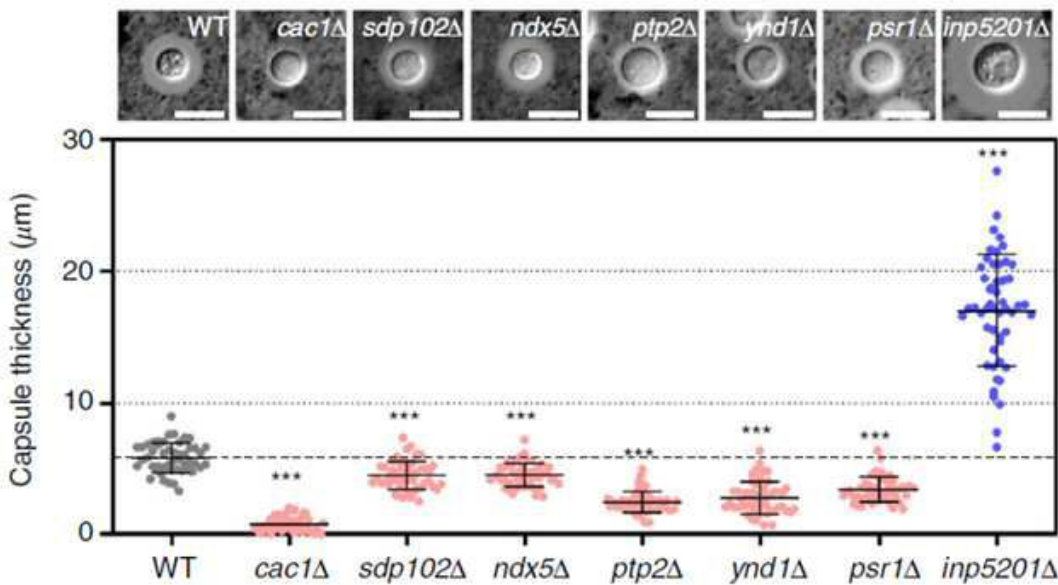
도면6



도면7



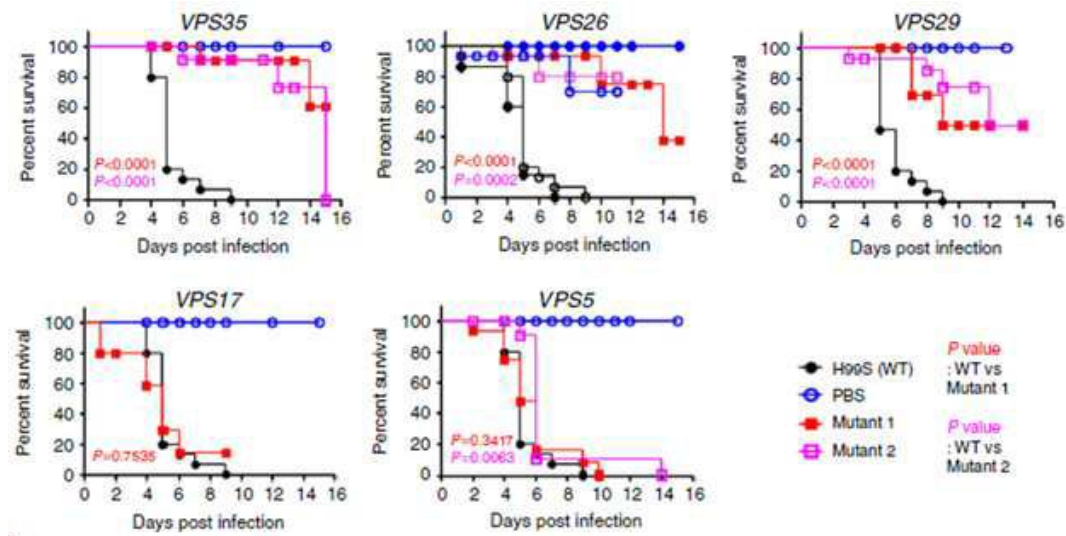
도면8



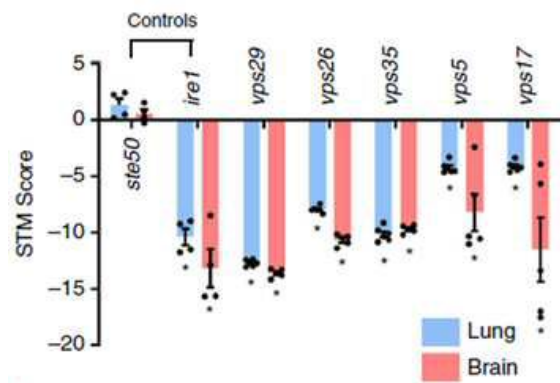
도면9



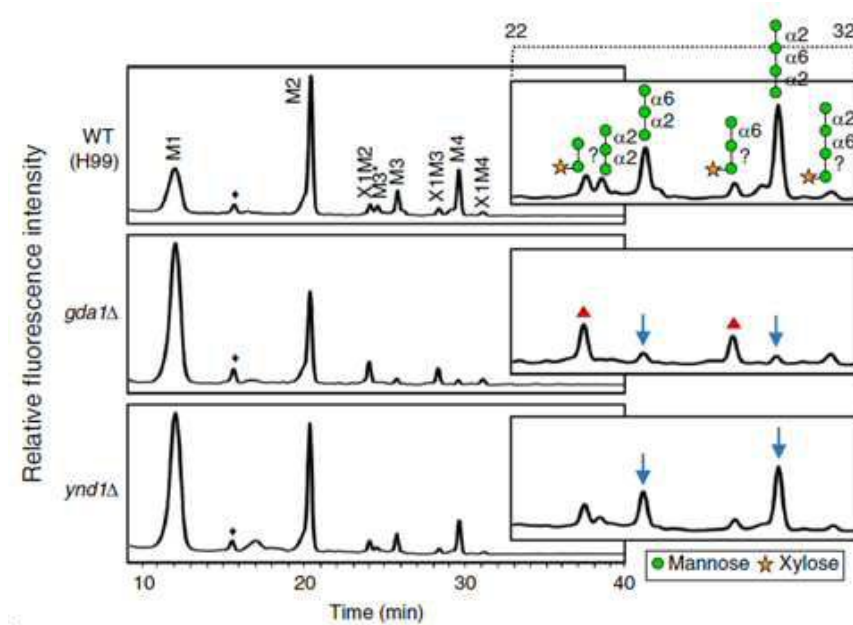
도면10



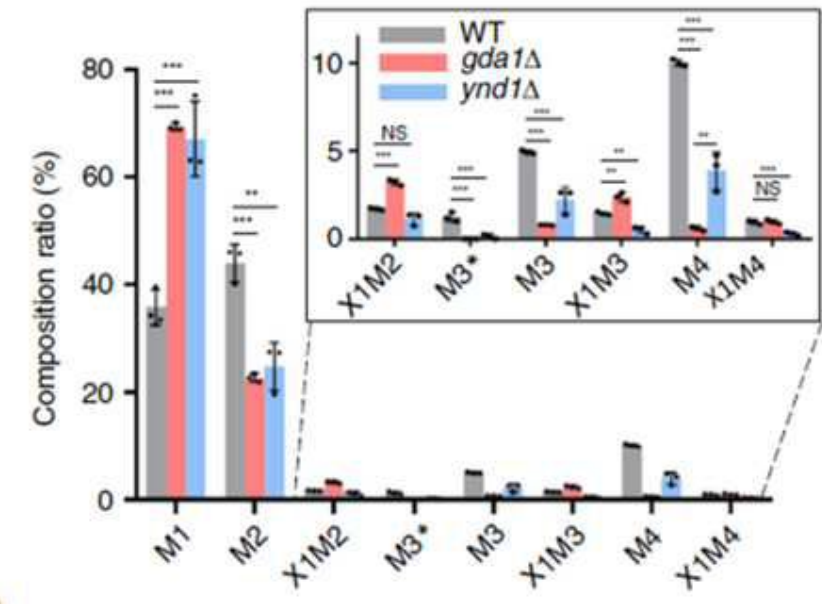
도면11



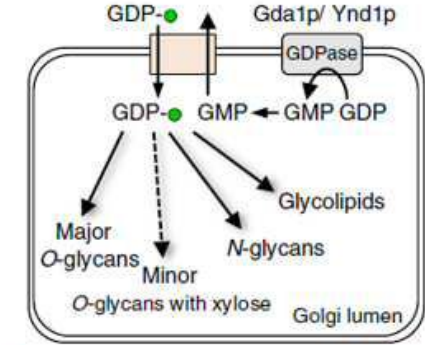
도면12



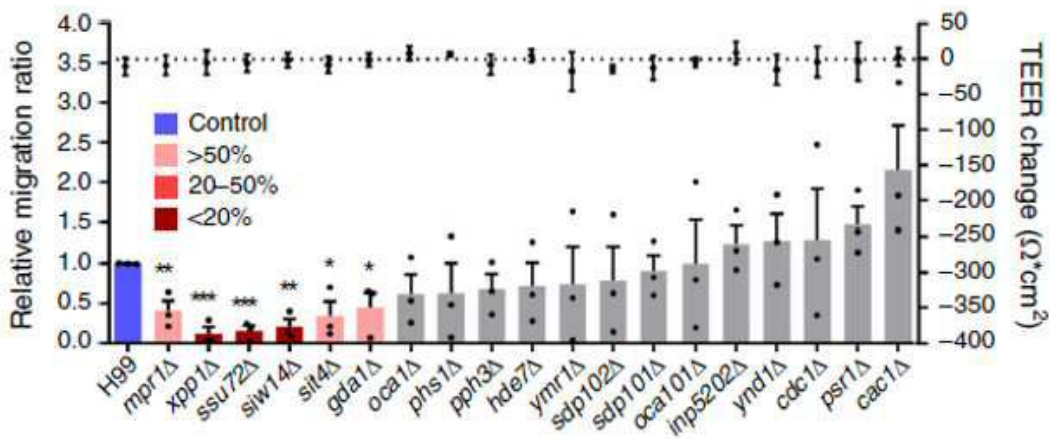
도면13



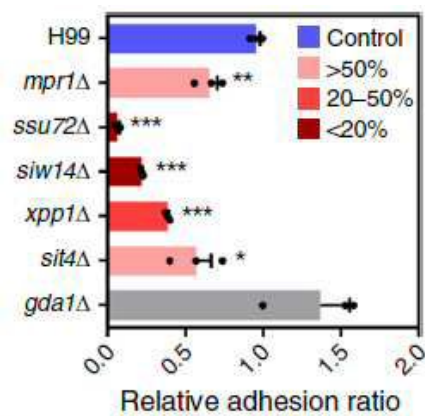
도면14



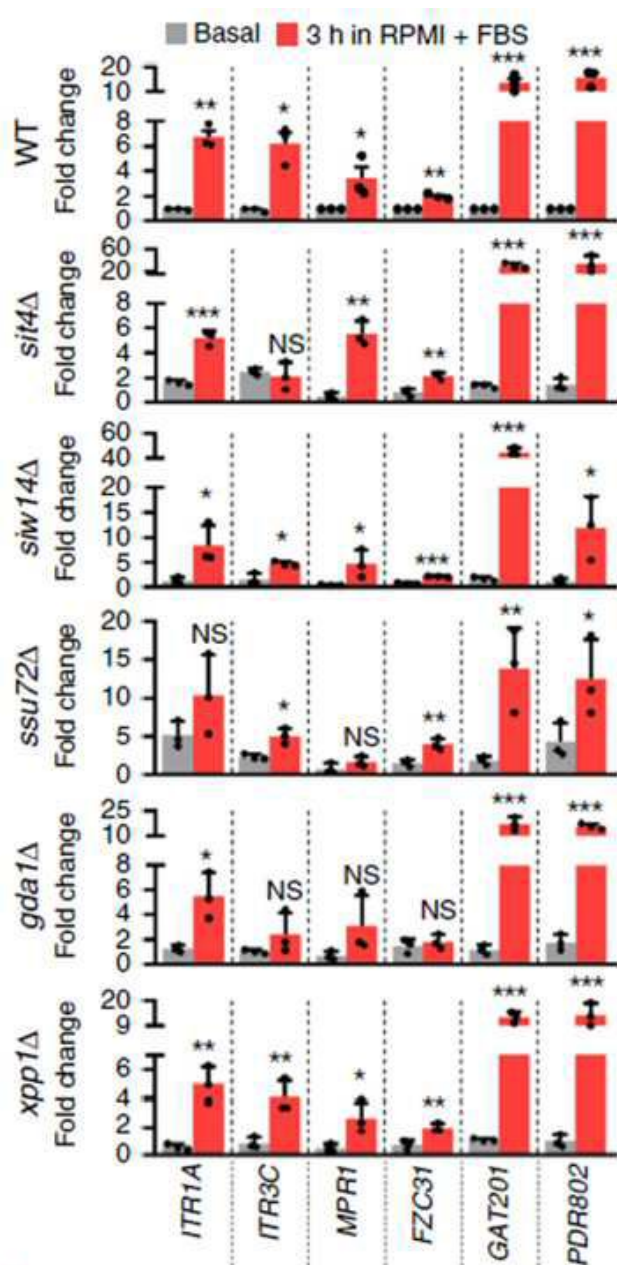
도면15



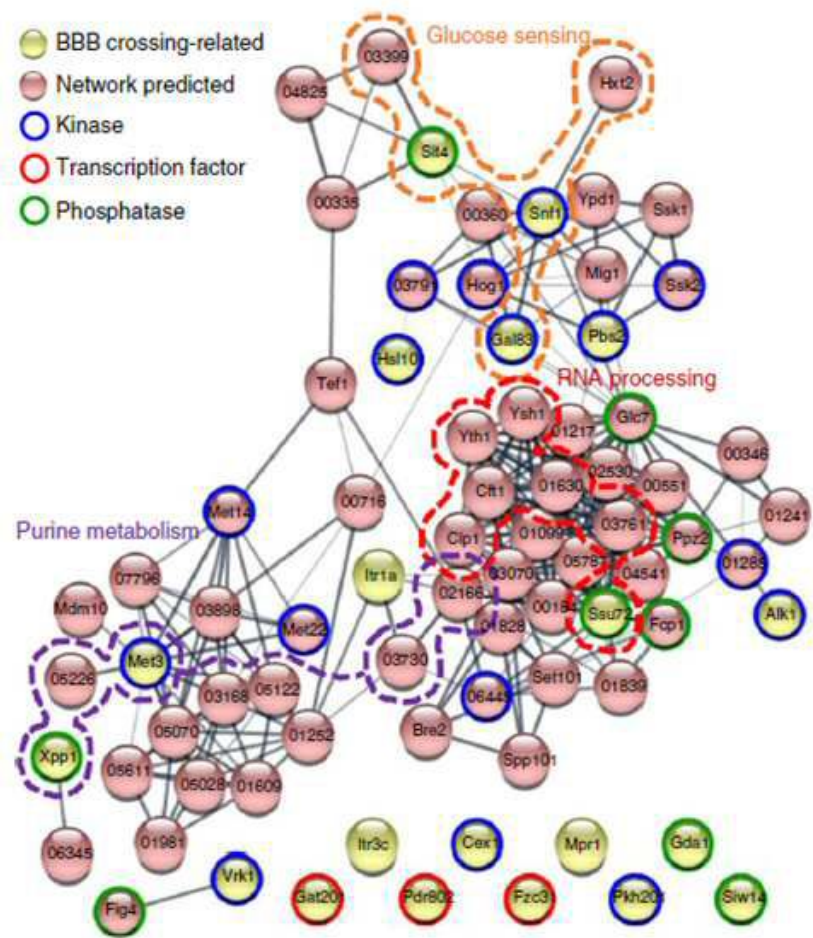
도면16



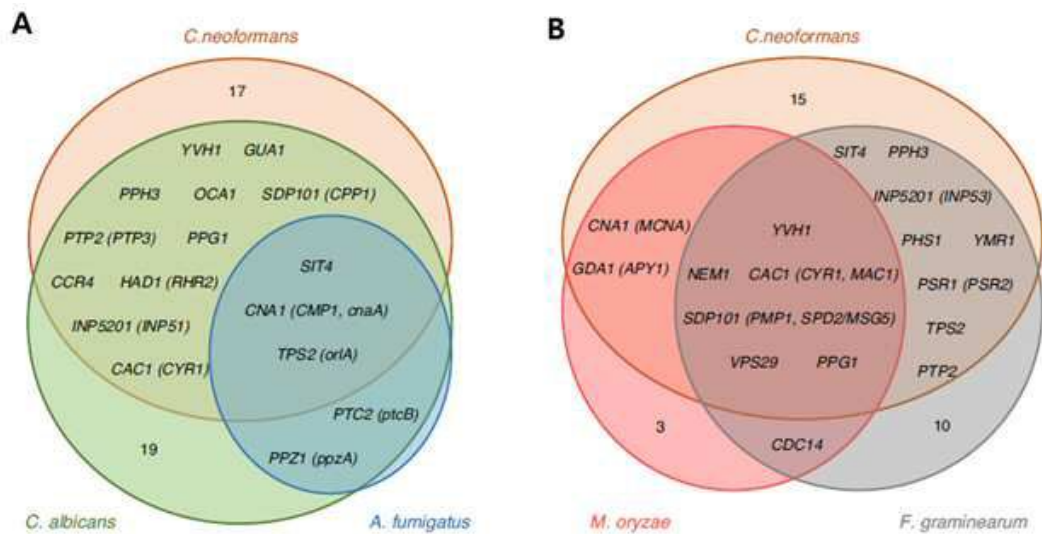
도면17



도면18



도면19



서열 목록

- <110> Industry-Academic Cooperation Foundation, Yonsei University
- <120> Phosphatase that modulates melanin production of Cryptococcus

neoformans, and method for screening antifungal agents using the same

<130> PN200402-P2

<150> KR 10-2020-0055355

<151> 2020-05-08

<160> 238

<170> KoPatentIn 3.0

<210> 1

<211> 204

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> vps29 >CNAG_00182 Transcript 1

<400> 1

Met Val Leu Val Leu Val Ile Gly Asp Leu His Ile Pro Asn Leu Val

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

Leu Arg Ile Gly Val Val His Gly Gln Gln Val Val Pro Ala Gly Asp			
85	90	95	
Pro Asp Met Leu Ala Ala Leu Ala Arg Gln Met Asp Val Asp Val Leu			
100	105	110	
Ile Ser Gly Gly Thr His Arg Phe Glu Ser Phe Glu Phe Glu Gly Arg			
115	120	125	
Phe Phe Val Asn Pro Gly Ser Ala Thr Gly Ala Trp Ser Ser Leu Trp			
130	135	140	
Asn Gly Glu Val Thr Pro Ser Phe Ala Leu Met Asp Ile Gln Gly Pro			

145 150 155 160
 Val Ile Val Thr Tyr Val Tyr Gln Leu Val Asp Gly Glu Val Lys Val
 165 170 175
 Asp Lys Val Glu Tyr Arg Lys Pro Asp Leu Thr Ser Glu Thr Gln Ser
 180 185 190
 Gln Ser Thr Arg Ser Glu Val Ala Ala Arg Trp ***
 195 200
 <210> 2
 <211> 785
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> YMR1 >CNAG_00390 Transcript 1

 <400> 2
 Met Asp Ala Leu Arg Val Ala Arg Val Asp Asn Val Thr Ile Gln Tyr
 1 5 10 15
 Phe Leu Pro Pro Thr Ala Pro Asp Gln Lys Pro Thr Pro Leu Thr Gln
 20 25 30
 Ile Gly Gln Leu His Leu Thr Pro His His Leu Ile Phe Ser His Thr
 35 40 45
 Pro Ser Thr Ala Tyr Glu Pro Glu Ile Trp Ile Pro Tyr Pro Leu Ile
 50 55 60
 Thr Arg Leu Thr Arg Leu Pro Gln Thr Ile Asn Gly Leu Tyr Pro Leu

 65 70 75 80
 Gln Val Glu Thr Lys Thr Phe Glu Ser Tyr Val Leu Leu Phe Thr Lys
 85 90 95
 Asp Arg Asp Asp Gly Ala Glu Glu Val Trp Gln Ser Val Lys Asp Cys
 100 105 110
 Ser Val Lys Ser Ser Val Glu Gln Leu Tyr Ala Phe Phe Tyr Val Pro
 115 120 125
 Pro Ser Pro Gly Thr Gly Trp Thr Val Phe Asn His Arg Thr Glu Phe
 130 135 140

 Ala Arg Gln Gly Leu Gly Thr Arg Thr Lys Ala Trp Arg Phe Thr Asp

145 150 155 160
 Ile Asn Lys Asp Tyr Ser Phe Ser Pro Thr Tyr Pro Ser Lys Leu Val
 165 170 175
 Val Pro Ser Arg Ile Ser Asp Ser Thr Leu Met Tyr Ala Gly Lys Tyr
 180 185 190
 Arg Ser Lys Ala Arg Ile Pro Ala Leu Thr Tyr Leu His Trp Ala Asn
 195 200 205
 Asn Ala Ser Ile Thr Arg Ser Ser Gln Pro Met Val Gly Ile Lys Asn

 210 215 220
 Ser Arg Ser Ser Gln Asp Glu Arg Leu Val Glu Cys Ile Phe Ser Ser
 225 230 235 240
 His Met Phe Leu Asp Asn Ala Tyr Ser Ser Ala Pro Ile Phe Gly Ala
 245 250 255
 Thr Ser Thr Asn Leu Ile Ile Asp Ala Arg Pro Thr Thr Asn Ala Met
 260 265 270
 Ala Asn Val Ala Met Gly Ala Gly Thr Glu Asn Met Glu Asn Tyr Lys
 275 280 285

 Leu Gly Lys Lys Ala Tyr Leu Gly Ile Asp Asn Ile His Val Met Arg
 290 295 300
 Asn Ser Leu Lys Thr Val Ala Glu Ala Ile Arg Glu Ala Asn Leu Arg
 305 310 315 320
 Pro Ser Val Pro Leu Asn Arg Ala Leu Leu Arg Lys Ser Asn Trp Leu
 325 330 335
 Arg His Ile Ser Thr Ile Leu Asp Gly Ala Leu Ile Ile Val Arg Asn
 340 345 350
 Ile His Leu Asn Ala Ser His Val Leu Ile His Cys Ser Asp Gly Trp

 355 360 365
 Asp Arg Thr Gly Gln Leu Ser Ala Val Ala Gln Ile Cys Leu Asp Pro
 370 375 380
 Tyr Tyr Arg Thr Phe Asp Gly Phe Lys Val Leu Val Glu Lys Asp Trp
 385 390 395 400
 Leu Ala Phe Gly His Lys Phe Leu Asp Arg Ser Gly His Leu Ser Ser

405 410 415
 Glu Lys Tyr Phe Met Val Thr Glu Asn Asp Asp Asp Met Glu Glu Glu
 420 425 430

 Gly Val Ser Ala Gln Arg Ala Ala Gln Ala Phe Phe Ala Thr Val Gln
 435 440 445
 Lys Gln Phe Thr Ser Thr Ser His Leu Lys Glu Ile Ser Pro Val Phe
 450 455 460
 His Gln Phe Leu Asp Cys Val Arg Gln Ile Gln Arg Gln Phe Pro Glu
 465 470 475 480
 Arg Phe Glu Phe Asn Glu Gln Tyr Leu Leu Asp Ile Tyr Arg His Leu
 485 490 495
 Tyr Thr Cys Gln Phe Gly Thr Phe Leu Phe Asn Asn Glu Arg Glu Arg

 500 505 510
 Gln Glu Ser Ala Ser Pro Ser Arg Lys Ser Phe Val Glu Gln Thr Cys
 515 520 525
 Ser Val Trp Asp Tyr Leu Asp Ser Pro Ser Glu Arg Glu Lys Tyr Ile
 530 535 540
 Asn Ser Leu Tyr Asp Thr Thr Leu Asp Ser Asn Gln Ser Arg Asp Ala
 545 550 555 560
 Gly Ala Asp Gln Gly Val Leu Phe Tyr Asn Pro Lys Asp Val Arg Phe
 565 570 575

 Trp Phe Arg Leu Phe Gly Arg Gly Asp Glu Glu Met Asn Gly Ser Ser
 580 585 590
 Leu Thr Leu Asn Gln Pro Gln Gly Val Asp Ile Ile Gly Pro Ile Gly
 595 600 605
 Gly Asp Gln Val Glu Asp Met Ala Ala Gly Glu Ile Leu Arg Gly Ala
 610 615 620
 Ser Pro Val Ser Ala Pro Ser Pro His Ala Thr Ala Ser Gln Ser Arg
 625 630 635 640
 Ser Trp Asn Trp Ser Gln Leu Ser Gly Asn Ala Leu Asn Ala Val His

 645 650 655

Ser Ala Ala Arg Glu Ile Lys Ser Ile Ser Gln Asp Ala Leu Ser Gln
660 665 670
Ile Arg Ala Glu Ala Asn Glu Leu Asp Arg Glu Ser Trp Glu Gln Asp
675 680 685
Gly Lys Gly Lys Asn Ser Glu Pro Ala Ser Leu Thr Glu Ser Thr Leu
690 695 700
Leu Pro Glu Thr Asn Pro Trp Ser Ala Glu Ala Arg Ser Ser Pro Thr
705 710 715 720

Ile Pro Pro Pro Arg Pro Asn Thr Gln Val Ser Arg Thr Thr Gln Asn
725 730 735
Pro Trp Ala Ala Met Pro Asp Thr Ile Thr Ser Leu Ser Asn Leu Thr
740 745 750
Leu Asp Gly Lys Ala Pro Gly Ser Pro Ala Asn Asp Ala Gly Thr Lys
755 760 765
Glu Arg Ala Gly Glu Lys Gln Gln Lys Ala Trp Asp Pro Leu Gly Ala
770 775 780

Leu

785

<210> 3

<211> 376

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> SSU72 >CNAG_01054 Transcript 1

<400> 3

Met Asp Pro Arg Arg Arg His Asn Gln Arg Pro Pro Pro Pro Ser Ser
1 5 10 15
Ser Leu Pro Pro Asn Pro Ala Ala Tyr Asn Ala Pro Pro Asn Ser Tyr
20 25 30
Gly Gly Ser Tyr Pro Asp Ala Arg Gln Tyr Gln Gly His Asn Gly Ala
35 40 45
His Ser Thr Pro Gln Gly Tyr Arg Ser Ala Pro Pro Pro Gln Pro Pro
50 55 60

Tyr Gly Ala Leu Pro Gly Glu Gln Arg Ala Phe Pro Pro Ser Asn Met
 65 70 75 80
 Pro Asn Tyr Pro Pro Ser Gly Pro Pro Asp Pro Arg Met Arg Pro Ser
 85 90 95
 Gln Asp Pro Arg Ser Arg Leu Ser Gly Ser Gln Gly Asn Tyr Asn Thr
 100 105 110
 Pro Thr Pro Pro Ser Gly His Thr Pro Pro Ser Leu Pro Asn Tyr Gly
 115 120 125

 Thr Pro Pro Ile Ser Ala Pro Thr Ile Pro Leu Pro Ser Gln Gln Ser
 130 135 140
 His Gln Gln Phe Tyr Thr Pro Pro Ser Gly Pro Thr Ser Ser Leu Pro
 145 150 155 160
 Gly Ala Met Pro Ser Gly Val Ile Ser Glu Pro Ala Asn Gly Phe Val
 165 170 175
 Asp Lys Asp Val Pro Gln Gly Arg Arg Arg Pro Leu Phe Cys Val Val
 180 185 190
 Cys Ala Ser Asn Asn Asn Arg Ser Met Glu Ala His Tyr Val Leu Asn

 195 200 205
 Lys Asn Ser Phe Arg Val Val Ser Ala Gly Thr Gly Ser Ala Val Arg
 210 215 220
 Leu Pro Gly Pro Ala Ile Asp Lys Pro Asn Val Tyr Arg Phe Gly Thr
 225 230 235 240
 Pro Tyr Asp Asp Ile Tyr Arg Asp Leu Glu Ser Gln Asp Pro Gln Leu
 245 250 255
 Tyr Thr Arg Asn Gly Ile Leu Pro Met Leu Asp Arg Asn Arg Lys Val
 260 265 270

 Lys Lys Ala Pro Glu Lys Trp Gln Glu Leu Lys Ser Val Leu Ala Asp
 275 280 285
 Val Val Ile Thr Cys Glu Glu Arg Cys Tyr Asp Ala Val Cys Asp Asp
 290 295 300
 Leu Leu Thr Arg Ser Gly Glu Tyr Asn Arg Pro Ile His Ile Ile Asn
 305 310 315 320

Ile Glu Ile Lys Asp Asn Pro Glu Glu Ala His Ile Ala Gly Gln Ser
325 330 335

Ile Leu Glu Leu Ala Arg Ala Ile Glu Ala Ser Asp Asp Leu Asp Ser

340 345 350

Asp Ile Asp Ala Ile Leu Asn Ala His Gly Asp Lys His Pro His Thr

355 360 365

Leu Leu His Thr Val Gly Phe Tyr

370 375

<210> 4

<211> 500

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> NEM1 >CNAG_01177 Transcript 1

<400> 4

Met Asn Thr Leu Ser Arg Ile Asp Ser Tyr Phe Ser Ala Ile Ala Ser

1 5 10 15

Arg Pro Thr Thr His Pro Pro Arg Thr Pro Pro Arg Arg Ser Arg Gln

20 25 30

Thr Ile Ser Ser Ile Ser Val Pro Pro Pro Thr Ala Pro Leu Ile Leu

35 40 45

Arg Ile Ala Leu Val Leu Trp Ser Val Leu Leu Thr Val Trp Arg Ser

50 55 60

Phe Val Gly Glu Thr Arg Ala Thr Arg Arg Arg Gly Arg Arg Ser Arg

65 70 75 80

Arg Lys Arg Leu Ala Gly Leu Arg Glu Leu Gly Glu Arg Val Met Ile

85 90 95

Thr Ala Gly Ile Ala Ser Leu Asp Thr Pro Gln Glu His Thr Glu Gly

100 105 110

Asp Glu Gly Ser Glu Asp Asp Lys Glu Asp Gly Trp Val Asp Pro Val

115 120 125

Thr Arg Gly Pro Glu Gly Ser Ala Ser Leu Glu Glu Ala Pro Pro Gly

130 135 140

Glu Asp Glu Phe Val Ser Ala Asn Thr Ala Ser Thr Gly Thr Gly Ala
 145 150 155 160
 Ala Glu Val Glu Glu Glu Pro Glu Pro Asp Pro Asp Glu Met Thr Val

 165 170 175
 Thr Ala Lys Asp Asp Arg Leu Gly Gly Pro Asp Pro Asn Phe Thr Phe
 180 185 190
 Arg Leu Arg Ser Ala Pro Lys Lys Glu Leu Asp Gly Thr Glu Thr Ala
 195 200 205
 Val His Ser Pro Gly His Lys Pro Ile Pro Ser Phe Gln Arg Pro Pro
 210 215 220
 Ser Pro Thr Ser Ile Leu Asn Asn Pro Ile Thr Pro Ser Pro Pro Pro
 225 230 235 240

 Pro Pro Pro Ser Lys Thr Val Glu Pro Ser Pro Lys Arg Pro Ser Gly
 245 250 255
 Thr Arg Leu Leu Ala Asn Pro Ile Ser Thr Ser Leu Leu Asp Pro Ser
 260 265 270
 Val Pro Ala Pro Ala Ser Asn Ala Asp Ser Ser Leu Phe Arg Lys Pro
 275 280 285
 Ser Pro Arg Pro Leu Arg Gln Pro Thr Thr Pro Phe His Leu Gln Lys
 290 295 300
 Thr Leu Ile Leu Asp Leu Asp Glu Thr Leu Ile His Ser Thr Ser Arg

 305 310 315 320
 Pro Ile His Tyr Pro Gly Gly Ser Ser Gly Gly Gly Gly Leu Leu Gly
 325 330 335
 Leu Ser Val Gly Gly Val Phe Gly Asn Gly Arg Ala Lys Glu Gly His
 340 345 350
 Thr Val Glu Val Val Val Asn Gly Arg Ser Thr Met Tyr His Val Tyr
 355 360 365
 Lys Arg Pro Tyr Val Asp His Phe Leu Lys Lys Val Ala Ser Trp Tyr
 370 375 380

 Thr Leu Val Ile Phe Thr Ala Ser Met Pro Glu Tyr Ala Asp Pro Val

385 390 395 400
 Ile Asp Trp Leu Asp Gly Gly Arg Asn Leu Phe Ala Lys Lys Leu Tyr
 405 410 415
 Arg Glu Asn Cys His Val Gln Pro Asn Gly Ser Tyr Ile Lys Asp Leu
 420 425 430
 Thr Leu Val Glu Lys Asp Leu Ser Arg Val Cys Phe Met Asp Asn Ser
 435 440 445
 Pro Val Ser Tyr Ser Trp Asn Lys Ala Asn Ala Leu Pro Ile Glu Gly

450 455 460
 Trp Thr Ser Asp Pro Asn Asp Glu Ala Leu Leu His Ser Ile Pro Val
 465 470 475 480
 Leu Asp Ser Leu Arg Phe Val Asn Asp Val Arg Arg Val Leu Gly Ile
 485 490 495
 Arg Gly Phe Ser
 500

<210> 5
 <211> 711
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> YVH1 >CNAG_01203 Transcript 1
 <400> 5

Met Pro Gln His Asp Thr Val Pro Ser Arg Pro Pro Ser Asp Ala Ala

1 5 10 15
 Lys Ser Asp Asn Leu Ala Ile Gln Asp Leu Ser Arg Glu Val Thr Ser
 20 25 30
 Thr Gly Asn Ile Arg Leu Ala Ala Lys Arg Leu Ala Gln Ser Ala Gln
 35 40 45
 Ala Glu Lys Val Arg Asn Leu Lys Glu Arg Ala Ser Thr Arg Ala Gln
 50 55 60
 Val Ala Gln Pro Tyr Ala Arg Trp Ala Asp Asp Pro Glu Glu Ala Glu
 65 70 75 80
 Tyr Leu Gln Ser Asn Val His Ala Gln Ala Ala Ala His Val Glu Asp

	85	90	95
Gln Val Leu Val Ser Asp Glu Glu Glu Glu Glu Glu Lys Glu Ala			
	100	105	110
Met Gly His Met Gln Glu Val Val Asp Gly Leu Trp Val Gly Asp Leu			
	115	120	125
Val Ala Ala Asn Asp Asp Asp Glu Leu Glu Lys Asn Gly Ile Lys Asn			
	130	135	140
Ile Leu Ser Ala Leu Arg Pro Ser Leu Lys Phe Ser Asp Lys Tyr Ala			
145	150	155	160
Val Tyr Pro Leu Glu Ile Asp Asp Ser Ala Asp Thr Asp Leu Leu Ser			
	165	170	175
His Leu Pro Ser Cys Val Ala Trp Ile Lys Glu Ile Leu Asp Leu Arg			
	180	185	190
Gln Lys Ala Ala Glu Pro Ser Ser Gln Lys Asn Gly Thr Glu Asn Gly			
	195	200	205
Glu Ser Leu Lys Arg Ser Pro Asp Ile Asp Thr Val Ala Gln Pro Gly			
	210	215	220
Lys Pro Gly Gly Val Leu Val His Cys Gln Ala Gly Met Ser Arg Ser			
225	230	235	240
Ala Ser Ile Val Ala Ala Tyr Leu Met Ser Gln Tyr Asp Leu Asp Pro			
	245	250	255
Met Glu Ala Met Thr Met Ile Arg Glu Lys Arg Pro Val Val Glu Pro			
	260	265	270
Ser Ala Thr Phe Trp His Gln Leu Gly Leu Phe Tyr Thr Thr Asp Gly			
	275	280	285
Lys Val Ser Leu Lys Asp Arg Ser Thr Arg Gln Tyr Tyr Met Glu Arg			
290	295	300	
Thr Thr Thr Gln Phe Ile Asn Gly Asp Gly Thr Ala Pro Ser Met Glu			
305	310	315	320
Lys Met Ala Lys Tyr Pro Ala Ser Pro Ser Pro Ser Asn Pro Pro Thr			
	325	330	335
Pro Lys Asp His Ala Arg Arg Lys Ile Arg Cys Lys Met Cys Arg Arg			

340 345 350
 His Leu Ala Val Arg Glu His Met Met Asp His Ile Leu Asp Gln Ala
 355 360 365

 Pro Pro Val Pro Ala Ser Arg Pro Arg Thr Pro Ser Gly Ala Ser Ile
 370 375 380
 Ser Ser Gln Arg Ala Ser Phe Ser Ser Asn Ala Gly Met Arg Phe Thr
 385 390 395 400
 Asp Val Val Gly Glu Gly Ala Gly Phe Leu Thr Glu Arg Glu Arg Arg
 405 410 415
 Gly Ser Gln Val Ser Asp Val Ile Asn Pro Leu Thr Gly Leu Pro Gly
 420 425 430
 Ala Leu Ser Arg Arg Ser Ser Ala Gly Ala Gly Ser Asn Gly Ala Val

 435 440 445
 Ser Pro Thr Ala Thr Gln Thr Leu Tyr Glu Arg Asp Thr Val Thr Ser
 450 455 460
 Pro Leu Ser Ile Ser His Asn His His Asn Asn Asn Asn Asn Asn Asn
 465 470 475 480
 Thr Thr His Pro Ala Ser Arg Arg Gly Pro Ile Leu Arg Asn His Ser
 485 490 495
 Glu Pro Ala Gly Thr Val Pro Pro Pro Pro Val Pro Leu Pro Ala Ala
 500 505 510

 His Ser Thr Thr Ser Val Pro Ala Pro Gln Ala Pro Thr Thr Gln Arg
 515 520 525
 Ala Leu Gln Ser Ala Asp Gln Leu Asn Met Arg Leu Pro Pro Gln Leu
 530 535 540
 Leu Ala Leu Arg Met Ala Gly Met Gly Gly Ala Ala Ala Asn Ala Gly
 545 550 555 560
 Ala Ser Ala Asn Ala Ser Asn Pro Pro Val Ser Pro Gly Thr Asn Thr
 565 570 575
 Pro Ser Pro Val Ile Glu Lys Glu Arg Arg Asp Gln Ser Ser Ser Ser

 580 585 590

Ile Asn Thr Asn Gly Gly Ala Gly Ala Ala Ala Arg Arg Phe Ser Ser
595 600 605

Leu Ala Met Thr Pro Lys Asp Glu Lys Glu Glu Thr Lys Leu Tyr Glu
610 615 620

Arg Arg Ala Ser Gly Gly Glu Gly Met Tyr Gly Pro Pro Pro Ile Leu
625 630 635 640

Val Asn Asn Lys Cys Ser Gly Tyr Phe Val Glu Pro Leu Thr Trp Met
645 650 655

Glu Pro Val Leu Ser Lys Gly Gln Ile Ala Gly Lys Leu Val Cys Pro
660 665 670

Asn Glu Lys Cys Gly Val Lys Ile Gly Asn Phe Asp Trp Ala Gly Val
675 680 685

Gln Cys Gly Cys Lys Glu Trp Val Thr Pro Gly Phe Cys Ile His Arg
690 695 700

Ser Lys Val Asp Glu Val Phe
705 710

<210> 6

<211> 212

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> OCA101

>CNAG_01254 Transcript 1

<400> 6

Met Ala Asn Lys Pro Pro Ser Gln Pro Leu Ile Gln Val Pro Ala Leu
1 5 10 15

Phe Ser Ile Val Glu Pro Gly Val Tyr Arg Ser Ala Ser Pro Thr Pro
20 25 30

Ser Gln Val Pro Phe Leu Ala Gly Leu Asn Leu Lys Thr Ile Ile Ser
35 40 45

Leu Thr Pro Glu His Pro Ile Lys Pro Leu Leu Gln Phe Val Arg Thr
50 55 60

Ala Gly Ile Ser Phe Val His Leu Gly Leu Thr His Trp Arg Arg Pro
65 70 75 80

Gly Thr Asp Trp Arg Pro Val Arg Tyr Glu Ile Ile Lys Thr Ala Leu
85 90 95
Glu Ala Tyr Ile Leu Asp Thr Arg Ala His Pro Val Leu Leu Ile Asp
100 105 110
Pro Leu Gly Val His Gln Thr Gly Cys Leu Val Gly Ala Leu Arg Met
115 120 125
Met Gln Gly Trp Asn Phe Ala Ser Ala Leu Met Glu Tyr Arg Ala His
130 135 140
Ala Gly Ser Lys His Arg Tyr Leu Asp Glu Gln Tyr Ile Glu Leu Phe
145 150 155 160
Asp Ser Asp Leu Ile Asn Leu Pro Ala Pro Gln Tyr Arg Pro Ser Trp
165 170 175
Trp Leu Ser Cys Glu Glu Ala Asp Pro Gln Glu Val Lys Ala Leu Ala
180 185 190
Ser Ser Ser Gly Gly Thr Gly Leu Leu Ala Asp Thr Asn Gly Arg Thr
195 200 205
Gln Ala Ile Val
210
<210> 7
<211> 320
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> SIT4 >CNAG_01436 Transcript 1
<400> 7
Met Arg Tyr Thr Ser Pro Thr Met Pro Ile Pro Ile Ser Ser Asp Pro
1 5 10 15
Asp His Trp Ile Gln His Ile Arg Gln Cys Lys His Leu Pro Glu Arg
20 25 30
Gln Met Lys Leu Leu Cys Asn Arg Val Arg Asp Leu Leu Leu Glu Glu
35 40 45
Ser Asn Val Arg Leu Val Gln Ser Pro Val Thr Val Cys Gly Asp Ile
50 55 60

His Gly Gln Phe Trp Asp Val Leu Glu Ile Phe Arg Gln Gly Gly Glu
 65 70 75 80
 Val Pro Lys Thr Ser Tyr Ile Phe Met Gly Asp Phe Val Asp Arg Gly
 85 90 95
 Tyr Tyr Ser Leu Glu Thr Leu Ser Leu Leu Leu Ala Tyr Lys Ala Arg
 100 105 110
 Tyr Pro Asp Lys Ile Thr Leu Leu Arg Gly Asn His Glu Ser Arg Gln

 115 120 125
 Ile Thr Gln Val Tyr Gly Phe Tyr Asp Glu Cys Met Gln Lys Tyr Gly
 130 135 140
 Asn Pro Ser Val Trp Lys Ala Cys Cys Asn Val Phe Asp His Leu Asn
 145 150 155 160
 Leu Ala Ala Ile Ile Asp Ser Ser Ile Leu Cys Val His Gly Gly Leu
 165 170 175
 Ser Pro Asp Ile Arg Thr Leu Asp Gln Ile Arg Thr Ile Ser Arg Ala
 180 185 190

 Gln Glu Val Pro His Glu Gly Ala Phe Cys Asp Leu Met Trp Ser Asp
 195 200 205
 Pro Asp Glu Val Glu Thr Trp Ser Ile Ser Pro Arg Gly Ala Gly Trp
 210 215 220
 Leu Phe Gly Gly Lys Val Thr Ser Glu Phe Asn Tyr Ile Asn Gly Leu
 225 230 235 240
 Ser Leu Ile Ala Arg Ala His Gln Leu Val Gln Glu Gly Tyr Lys His
 245 250 255
 Met Phe Asp Glu Ser Leu Val Thr Val Trp Ser Ala Pro Asn Tyr Cys

 260 265 270
 Tyr Arg Cys Gly Asn Ala Ala Ser Ile Met Gln Val Asp Glu Asp Gly
 275 280 285
 Arg Thr Ser Phe Lys Val Tyr Asp Ala Ala Ile Glu Asn Ser Thr Asp
 290 295 300
 Gln Lys Asn Pro Ala Met Arg Arg Val Gly Ala Pro Ser Tyr Phe Val
 305 310 315 320

<210> 8

<211> 544

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> GUA1

>CNAG_01877 Transcript 1

<400> 8

Met Ala Thr Glu Glu Ile His Ser Leu Tyr Asp Thr Ile Leu Ile Leu

1 5 10 15

Asp Phe Gly Ser Gln Tyr Ser His Leu Ile Thr Arg Arg Cys Arg Glu

20 25 30

Leu Asn Val Tyr Cys Glu Met Leu Pro Cys Thr Gln Lys Ile Ser Glu

35 40 45

Leu Ser Trp Lys Pro Lys Gly Ile Ile Leu Ser Gly Ser Pro Tyr Ser

50 55 60

Val Tyr Ala Pro Asp Ala Pro His Val Asp Pro Asp Val Phe Thr Leu

65 70 75 80

Gly Val Pro Ile Leu Gly Ile Cys Tyr Gly Leu Gln Glu Ile Ala Arg

85 90 95

Val His Gly Gly Thr Val Asp Ala His Thr His Arg Glu Tyr Gly Tyr

100 105 110

Ala Lys Ile Glu Val Val Lys Thr Gly Lys Lys Asp Gln Asp Ala Leu

115 120 125

Phe Glu Gly Ile Glu Met Glu Ala Asp Gly Gly Leu Gln Val Trp Met

130 135 140

Ser His Gly Asp Gln Leu Thr Ser Leu Pro Pro Asn Phe Val Thr Ile

145 150 155 160

Ala Ser Thr Pro Thr Ser Pro Phe Thr Ser Val Ala His Glu Ser Lys

165 170 175

Pro Ile Tyr Gly Val Gln Phe His Pro Glu Val Ser His Ser Pro Arg

180 185 190

Gly Lys Glu Val Ile Ala Ala Phe Val Lys Asn Val Cys Gly Val Arg

195 200 205
 Asp Gly Trp Ser Met Glu Ser Phe Ile Pro Lys Glu Ile Ala Arg Ile
 210 215 220
 Arg Gln Ile Cys Gly Glu Lys Gly Gln Val Ile Gly Ala Val Ser Gly
 225 230 235 240
 Gly Val Asp Ser Thr Val Ala Ala Lys Leu Met His Glu Ala Ile Gly
 245 250 255
 Asp Arg Phe His Ala Ile Met Val Asp Asn Gly Val Leu Arg Lys Asp
 260 265 270
 Glu Ala Lys Lys Val His Lys Met Leu Thr Val Asp Leu Gly Val Asn
 275 280 285
 Leu Thr Val Ile Asp Ala Ser Glu Leu Phe Leu Ala Arg Leu Lys Gly
 290 295 300
 Val Glu Asp Pro Glu Arg Lys Arg Lys Ile Ile Gly Asn Thr Phe Ile
 305 310 315 320
 Glu Val Phe Glu Ala Glu Ala Ala Lys Leu Glu Ala Ala Ala Glu Lys
 325 330 335
 Glu Leu Ala Glu Lys Gly Gly Glu Ala Lys Gly Lys Ile Glu Trp Leu
 340 345 350
 Leu Gln Gly Thr Leu Tyr Pro Asp Val Ile Glu Ser Ile Ser Phe Lys
 355 360 365
 Gly Pro Ser Ala Thr Ile Lys Thr His His Asn Val Gly Gly Leu Leu
 370 375 380
 Glu Asp Met Lys Leu Lys Leu Ile Glu Pro Leu Arg Glu Leu Phe Lys
 385 390 395 400
 Asp Glu Val Arg Ala Leu Gly Arg Leu Leu Asn Ile Pro Glu His Leu
 405 410 415
 Val Gly Arg His Pro Phe Pro Gly Pro Gly Leu Ala Ile Arg Ile Leu
 420 425 430
 Gly Glu Val Thr Arg Glu Gln Ile Ala Ile Leu Gln His Ala Asp Asp
 435 440 445

Ile Tyr Ile Glu Glu Ile Arg Ala Ala Gly Leu Tyr Asp Gln Ile Ser
 450 455 460
 Gln Ala Phe Val Ala Leu Leu Pro Val Lys Ala Val Gly Val Ala Gly
 465 470 475 480
 Asp Ala Arg Thr Tyr Asp Gln Val Val Ala Val Arg Ala Val Ser Thr
 485 490 495

Glu Asp Phe Met Thr Ala Asp Trp Phe Val Phe Pro Pro Gln Val Leu
 500 505 510
 Lys Arg Ile Ser Ser Arg Ile Thr Asn Glu Val Lys Gly Val Asn Arg
 515 520 525
 Val Val Tyr Asp Ile Thr Ser Lys Pro Pro Gly Thr Val Glu Trp Leu
 530 535 540

<210> 9

<211> 1344

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> INP5201 >CNAG_02109 Transcript 1

<400> 9

Met Ala Ser Pro Leu His Glu Asn Asp Glu Glu Arg Pro Gln Ser Ile

1 5 10 15
 Ala Ala Leu Arg Ser Lys Phe Glu Ser Leu Ala Ile Ala Gly Val Ser
 20 25 30
 Pro Ala Pro Thr Asp Val Pro Ser Ala Thr Asn Gly His Ala Thr Val
 35 40 45
 Ser Ser Ile Arg Asn Gly Leu Leu Ser Pro Arg Pro Glu Thr Pro Val
 50 55 60
 Asp Gly Gln Lys Ala Lys Pro Val Pro Pro Pro Lys Pro Ala Ser Arg
 65 70 75 80

Pro Val Ser Pro Ala Thr Thr Ser Pro Ala Pro Gln Pro Ser Ser Leu
 85 90 95
 Leu Pro Pro Pro Ala Pro Arg Gln Ala Pro Ser Arg Pro Thr Thr Pro
 100 105 110

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

355 Ala Pro Glu Ala Ala Val Pro Pro Pro Pro Pro Glu Arg Pro Gln Pro
 370 375 380
 Pro Gln Leu Pro Val Arg Arg Pro Thr Phe Ser Ser Pro Asp Thr Leu
 385 390 395 400
 Glu Pro Ser Thr Ala Ser Val Ile Ser Pro Pro Ala Leu Ala Ser Thr
 405 410 415
 Pro Leu Leu His Thr Ile His Asp Asp Thr Ala Leu Ala Pro Thr Pro
 420 425 430
 Ala Pro Ala Thr Ala Pro Pro Pro Leu Pro Asp Arg Ser Arg Ala Asn
 435 440 445
 Thr Ile Asn Arg Ser Glu Ser Glu Ser Ser Ala Thr Thr Thr Gly Pro
 450 455 460
 Pro Pro Pro Arg Leu Pro Ala Arg His Ala Ala Ile Pro Val Ser Ala
 465 470 475 480
 Gly Ser Gly Ser Thr Ser Ser Asn Ala Asn Gly Ser Gly Ser Thr Thr
 485 490 495
 Met Asn Pro Pro Pro Pro Pro Ala His Pro Ala Ser Pro Ser Lys Thr
 500 505 510
 Arg Ile Asn Ser Gly Gly Pro Pro Pro Pro Leu Leu Arg Ser Ala Thr
 515 520 525
 Val Asn Arg Gly Ser Ser Val Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Gly Gly
 530 535 540
 Gly Gly Gly Ser Pro Pro Arg Arg Ser Asn Thr Ile Ser Arg Ala Ala
 545 550 555 560
 Pro Phe Thr Gln Glu Lys Tyr Ser Thr Ser Ala Thr Ser Leu Gly Leu
 565 570 575
 Gly Glu Lys Gly Val Tyr Ser Asp Glu Asp Asp Glu Pro Glu Glu Pro
 580 585 590
 Gly Ala Val Thr Asn Leu Ser Ala Gln Ala Lys Arg Met Leu Asp Glu
 595 600 605

Phe Pro Asp Met Thr Glu Ala Asn Arg Arg Pro Pro Val Phe Val Pro
 610 615 620
 Asp Ile Arg Val Lys Glu Cys His His Val Ser Ala Phe Ala Val Tyr
 625 630 635 640
 Gly Arg Tyr Val Cys Thr Gly Ala His His Val Arg Val Tyr Asp Thr
 645 650 655

 Gln Leu Ser Asp His Ala Ile Ser Val Val Asp Leu Lys Glu Thr Gly
 660 665 670
 Leu Glu Ser Arg Gly Lys Asp Pro Lys Val Thr Ala Met Cys Phe Arg
 675 680 685
 Pro Gly Ala Thr Glu Ser Glu Glu Gly Arg Tyr Leu Trp Cys Gly Thr
 690 695 700
 Lys Asp Gly His Leu Trp Glu Leu Asp Ile Ser Thr Gly Glu Val Thr
 705 710 715 720
 Ser Thr Lys Ala Phe Val His Thr Ser Ser Ile Ser Tyr Ile Trp Arg

 725 730 735
 His Arg Lys Asn Ile Ile Ser Leu Asp Glu Gly Gly Lys Leu Leu Val
 740 745 750
 Phe Asp Val Gly Asp Ile Glu Gly Lys Pro Pro Thr Met Ala Arg Gln
 755 760 765
 Leu Arg Ile Gly Asp Lys Phe Gly Phe Ala Lys Leu Ile Cys Gly Lys
 770 775 780
 Leu Trp Thr Ser Ser Gly Pro Leu Thr Arg Ser Thr Thr Ser Ser Ala
 785 790 795 800

 Thr Ser Lys Gly Pro Thr Val Arg Ile Tyr Asp Pro Cys Ala Pro Gly
 805 810 815
 Thr Met Pro Pro Pro Lys Thr Ile Phe Ala Thr Glu Trp Ala Gly Ala
 820 825 830
 Val Thr Ser Ala Thr Tyr Met Pro Leu His His Asp Thr Ile Phe Leu
 835 840 845
 Gly His Glu Gly Gly Phe Val Ser Val Trp Asp Gly Lys Glu Leu Val
 850 855 860

Cys Lys Gln Val Leu Lys Ile Ser Ser Thr Asp Val Leu Ala Leu Glu

865 870 875 880

Gly Val Gly Glu Tyr Leu Trp Thr Gly Asn Arg Lys Gly Gln Ile His

885 890 895

Val Phe Asp Ile Lys Glu Lys Pro Trp Leu Ala Thr Asn Ile Trp Ile

900 905 910

Gly His Pro Asp Asn Pro Val Gln Ser Leu Val Val Asp Pro Tyr Ser

915 920 925

Ile Gln Ser Ala Gly Arg Tyr Thr Cys Trp Ser Phe Ala Arg Asp Ala

930 935 940

Leu Arg Ala Trp Asp Gly Leu Leu Ser Val Asp Trp Ile Asp Lys Gln

945 950 955 960

Leu Thr Ala Arg Gln Ser Ser Phe Cys Thr Phe Arg Pro Val Asn Val

965 970 975

Leu Ile Cys Thr Trp Asn Ile Asp Ser Ala Lys Pro Thr Asp Leu Asn

980 985 990

Gly Ser Val Ala Asn Ala His Phe Leu Glu Asp Val Leu Arg Ser Val

995 1000 1005

Asp Ser Pro Asp Ile Ile Val Phe Gly Phe Gln Glu Val Ile Pro Leu

1010 1015 1020

Thr Asp Lys Lys Tyr Thr Ala Lys Thr Leu Leu Phe Gly Asn Lys Ser

1025 1030 1035 1040

Lys Asp Gly Gly Ala Ala Ala Asp Arg Val Ser His Ala Tyr Arg His

1045 1050 1055

Trp Leu Glu Lys Leu Gln Ser Ala Val Gln Met Ala Ser Pro Ser Asn

1060 1065 1070

Cys Pro Tyr Ile Lys Ile His Ser Glu Ser Leu Val Gly Leu Phe Thr

1075 1080 1085

Cys Ile Phe Val Lys Gln Ser Glu Lys Ile Ser Leu Arg Asp Leu Asp

1090 1095 1100

Ile Thr Thr Val Lys Arg Gly Ile Gly Gly Ile Tyr Gly Asn Lys Gly

1105	1110	1115	1120
Ala Ile Val Ser Arg Leu Val Met Asp Asp Thr Ser Ile Cys Phe Ile			
	1125	1130	1135
Asn Val His Leu Ala Ala Gly Gln Ser Gln Lys Ala Ser Arg Asn Ala			
	1140	1145	1150
Asp Leu Ala Gly Ile Leu Glu Asp Lys Ala Ile Phe Pro Pro Ala Asp			
	1155	1160	1165
Glu Leu Pro Phe Val His Gly Gly Cys Gly Thr Gly Ile Leu Asp His			
	1170	1175	1180
Glu Met Val Phe Leu Asn Gly Asp Leu Asn Tyr Arg Ile Asp Gln Arg			
1185	1190	1195	1200
Arg Glu Asn Val Ile Ser Ser Ile Ala Asn Gly Glu Leu Ala Tyr Leu			
	1205	1210	1215
Leu Glu His Asp Gln Leu Arg Lys Glu Met Arg Thr Asn His Ala Phe			
	1220	1225	1230
Arg Leu Arg Asn Phe Glu Glu Ala Pro Ile Thr Phe Ala Pro Thr Tyr			
	1235	1240	1245
Lys Tyr Asp Pro Gly Thr His Asp Tyr Asp Ser Ser Glu Lys Arg Arg			
	1250	1255	1260
Ile Pro Ala Trp Cys Asp Arg Ile Leu Tyr Lys Lys Ser Pro Arg Val			
1265	1270	1275	1280
Gln Ala Leu Asn Tyr Gln Arg Tyr Glu Pro Thr Val Ser Asp His Arg			
	1285	1290	1295
Pro Val Ser Ala Gly Tyr Thr Ile Ile Leu Lys Ala Ile Asp Ser Leu			
	1300	1305	1310
Lys Met Met Asp Val Arg Arg Glu Ala Thr Gly Glu Trp Ala Lys Arg			
	1315	1320	1325
Glu Lys Glu Leu Leu Glu Lys Met Gln Glu Val Phe Asp Gly Ile Glu			
	1330	1335	1340
<210>	10		
<211>	332		
<212>	PRT		

<213> Artificial Sequence

<220><223> PHS1 >CNAG_02487 Transcript 1

<400> 10

Met Phe Pro Ser Asp Thr Lys Ala Ser Leu His Ser Ala Phe Gln Ser

1 5 10 15

Val Leu Asp Ser Ala Ser Pro Ser Ile Leu Ala Arg Leu Ser Leu Gln

20 25 30

Leu Ala Ala Met Pro His Val Ala Ala Pro Ser Arg Gln Ala Leu Glu

35 40 45

Gln Glu Arg Leu His Arg His Ala Gln Gln Pro Gly Ser Ser Leu Ser

50 55 60

Pro Ala Pro Arg Leu Ser Pro Leu Arg Leu Tyr Leu Leu Gly Tyr Asn

65 70 75 80

Ile Leu Ser Ala Leu Leu Trp Gly His Leu Leu Val Leu Thr Leu Ser

85 90 95

Phe Leu Leu Ala Pro Ser Arg Pro Pro Trp His Gln Leu Ala Asp Arg

100 105 110

Leu Ser Gly Ser Tyr Asp Tyr His Asn Leu Gly Trp Cys Thr Lys Trp

115 120 125

Thr Gln Thr Leu Ala Val Leu Glu Val Val His Ala Ala Leu Gly Trp

130 135 140

Val Arg Ser Pro Leu Gly Thr Val Ala Ser Gln Val Ala Ser Arg Leu

145 150 155 160

Trp Thr Val Trp Gly Val Val Glu Ala Ala Pro Glu Ile Thr His Gly

165 170 175

His Pro Leu Phe Thr Thr Met Leu Leu Ala Trp Ser Leu Thr Glu Val

180 185 190

Ile Arg Tyr Ser Phe Tyr Ala Leu Ser Leu Leu Ser Val Ser Ala Pro

195 200 205

Phe Leu Asn Tyr Leu Arg Tyr Thr Thr Phe Ile Pro Leu Tyr Pro Leu

210 215 220

Gly Ala Ser Ser Glu Ala Phe Leu Ser Phe Ala Thr Leu Pro Ala Leu

225 230 235 240

Ala Pro Val Val Ser Arg Ala Val Thr Asn Val Met Ala Gln Ala Pro

245 250 255

Arg Glu Ile Met Lys Thr Lys Val Gly Arg Glu Val Leu Trp Trp Ser

260 265 270

Ala Lys His Gly Gly Gly Thr Ala Gly Ala Gln Lys Glu Trp Gly Trp

275 280 285

Ile Glu Ile Val Arg Ala Gly Leu Phe Leu Leu Trp Trp Pro Ala Leu

290 295 300

Tyr Val Leu Tyr Thr Tyr Met Leu Lys Gln Arg Arg Lys Val Leu Gly

305 310 315 320

Lys Gly Lys Thr Val Gly Gly Val Ser Lys Ala Gln

325 330

<210> 11

<211> 721

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MRE11 >CNAG_02490 Transcript 1

<400> 11

Met Ser Ala Pro Asn Arg Val Pro Asp Ser Gln Pro Ser Ser Glu Ile

1 5 10 15

Gly Asp Glu Pro Pro Pro Ser Ile Val Glu Pro Asp Leu Glu Asn Cys

20 25 30

Phe Arg Ile Leu Ile Ala Thr Asp Asn His Ile Gly Tyr Ala Glu Lys

35 40 45

Asp Pro Val Arg Gly Gln Asp Ser Ile Asn Thr Phe Arg Glu Ile Leu

50 55 60

Glu Leu Ala Arg Asp His Asp Val Asp Phe Ile Leu Leu Ala Gly Asp

65 70 75 80

Leu Phe His Glu Asn Arg Pro Ser Arg Thr Cys Met His Gln Thr Ile

85	90	95	
Ala Leu Leu Arg Glu Phe Thr Leu Gly Asp Lys Pro Ile Glu Phe Glu			
100	105	110	
Leu Leu Ser Asp Pro Met Asp Gly Ser Thr Pro Gly Phe Ser Phe Pro			
115	120	125	
Ala Val Asn Tyr Glu Asp Pro Asn Ile Asn Ile Ala Ile Pro Val Phe			
130	135	140	
Ser Ile His Gly Asn His Asp Asp Pro Gln Gly Thr Gly Pro Glu Gly			
145	150	155	160
Ala Leu Cys Ala Leu Asp Val Leu Ser Val Ser Gly Val Leu Asn Tyr			
165	170	175	
Phe Gly Lys Ser Asp Leu Val Ala Asp Glu Ser Ala Ala Asp Asn Pro			
180	185	190	
Glu Lys Gly Ile His Ile Arg Pro Val Leu Leu Arg Lys Gly Thr Thr			
195	200	205	
His Val Ala Leu Tyr Gly Cys Gly Asn Ile Arg Asp Gln Arg Met Tyr			
210	215	220	
Gln Glu Leu Arg Ala Asn Lys Val Lys Met Phe Met Pro Thr Gly Gly			
225	230	235	240
Asp Val Pro Asp Ser Glu Trp Phe Asn Ile Leu Leu Val His Gln Asn			
245	250	255	
Arg Val Arg His Gly Pro Gln Asn Tyr Val Pro Glu Asn Met Phe Asp			
260	265	270	
Asp Ser Met Arg Leu Val Ile Trp Gly His Glu His Asp Cys Arg Ile			
275	280	285	
Thr Pro Glu Ser Val Ala Asp Lys Asn Tyr Phe Ile Thr Gln Pro Gly			
290	295	300	
Ser Ser Val Ala Thr Ser Leu Ala Pro Gly Glu Ala Val Pro Lys His			
305	310	315	320
Val Gly Leu Leu Ser Ile Gln Gly Ser Gln Phe Gln Leu Glu Glu Leu			
325	330	335	

Pro Leu Lys Thr Val Arg Pro Phe Glu Leu Asp Glu Val Val Leu Ser
340 345 350

Tyr Ala Ala Glu Gln Gly Ala Val Asp Leu Asn Asp Arg Asp Ser Ile
355 360 365

Thr Ser Phe Leu Arg Glu Gln Val Glu Ala Leu Ile Leu Gln Ala Lys
370 375 380

Lys Asn Trp Lys Glu Arg Asn Asn Gly Ser Thr Lys Asn Met Met Leu
385 390 395 400

Pro Leu Ile Arg Leu Lys Val Glu Thr Thr Asp Ala Lys Glu Met Val
405 410 415

Asn Pro Val Arg Phe Gly Gln Glu Tyr Val Asn Arg Val Ala Asn Pro
420 425 430

Arg Asp Ile Leu Gln Tyr Tyr Arg Lys Lys Lys Asn Glu Arg Lys Val
435 440 445

Lys Asn Asn Pro Asp Met Pro Asn Ile Asn Asp Asp Glu Trp Glu Glu
450 455 460

Asp Pro Glu Ser Leu Thr Ala Asp Glu Arg Leu Ser Lys Leu Arg Met
465 470 475 480

Ala Thr Leu Val Lys Gln Tyr Leu Gln Ala Gln Ser Leu Asp Val Leu
485 490 495

Val Glu Asn Gly Met Glu Asp Ala Val Met Arg Phe Val Asp Lys Asp
500 505 510

Asp Lys Asp Ala Ile Lys Asp Phe Val Ala Asp Thr Leu Arg Met Val
515 520 525

Gly Arg Lys Met Lys Glu Arg Glu Val Lys Glu Asp Asp Val Asp Leu
530 535 540

Ala Met Ala Glu Ala Lys Glu Lys Glu Tyr Asn Arg Tyr Ala Asp Ser
545 550 555 560

Asn Pro Val Pro Ser Gln Ser Val Lys Gly Lys Asn Lys Gln Arg Asp
565 570 575

Ser Asp Val Asp Ser Met Met Ala Ser Asp Asp Asp Met Asp Met Asp
580 585 590

Glu Met Pro Thr Gln Gln Arg Ala Pro Val Arg Arg Ala Thr Ala Asn

595 600 605
Gln Pro Val Arg Ser Ala Lys Gly Lys Gly Lys Gln Pro Leu Phe Glu
610 615 620
Asn Ala Ser Glu Glu Glu Glu Asp Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu
625 630 635 640
Glu Glu Pro Ala Pro Lys Lys Gly Arg Gly Arg Ala Ala Ala Ala Ser
645 650 655
Thr Lys Lys Ala Pro Ala Lys Lys Pro Pro Ala Arg Thr Pro Ala Lys
660 665 670

Ser Thr Thr Lys Ala Pro Ala Gly Arg Arg Pro Ala Val Ser Gln Pro
675 680 685
Ser Thr Gly Arg Gly Val Thr Gln Ser Gln Leu Thr Phe Ser Arg Ser
690 695 700
Gly Thr Gly Lys Ala Ala Ala Val Pro Ile Glu Leu Ser Ser Asp Glu
705 710 715 720
Asp

<210> 12
<211> 605
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> DBR1 >CNAG_03222 Transcript 1
<400> 12

Met Arg Ile Ala Ile Gln Gly Cys Ser His Gly Ser Leu Ala Gln Ile
1 5 10 15
Tyr Asp Val Val Asn Tyr Tyr Ser Ser Gln Thr Lys Asn Pro Ile Asp
20 25 30
Leu Leu Leu Leu Cys Gly Asp Phe Gln Ala Leu Arg Ser Lys His Asp
35 40 45
Tyr Ala Ser Leu Ala Val Pro Ala Lys Phe Lys Gln Leu Gly Ser Phe
50 55 60

His Gln Tyr Tyr Ser Gly Glu Arg Val Ala Pro Val Leu Thr Ile Val

65 70 75 80

Ile Gly Gly Asn His Glu Ala Ser Asn Tyr Met Trp Glu Leu Tyr His

85 90 95

Gly Gly Trp Leu Ala Pro Ser Ile Tyr Tyr Leu Gly Ala Ala Gly Ser

100 105 110

Val Tyr Val Asn Gly Val Arg Ile Val Gly Ala Ser Gly Ile Tyr Lys

115 120 125

Gly Phe Asp Tyr Arg Lys Gly His Phe Glu Lys Val Pro Tyr Asn Asp

130 135 140

Lys Glu Leu Arg Ser Val Tyr His Ile Arg Glu Tyr Asp Val Glu Lys

145 150 155 160

Leu Met His Leu Thr Pro Ser Pro Ser Thr Ile Phe Leu Ser His Asp

165 170 175

Trp Pro Thr Thr Ile Ala His His Gly Asn Lys Asn Ala Leu Leu Lys

180 185 190

Arg Lys Pro Phe Phe Arg Asp Glu Ile Glu Lys Asn Thr Leu Gly Ser

195 200 205

Pro Pro Leu Leu Arg Leu Met Asn His Phe Gln Pro Ser Tyr Trp Phe

210 215 220

Ser Ala His Leu His Val Lys Phe Ala Ala Leu Tyr Glu His Gln Ala

225 230 235 240

Pro Asn His Gly Pro Asp Val Asp Gly Gly Ala Pro Leu Pro Leu Leu

245 250 255

Ala Thr Ser Ala Val Ile Ala Gln Ala Gly Gly Asn Pro Asp Glu Ile

260 265 270

Gln Ile Asp Glu Glu Met Asp Ala Gly Asn Pro Asp Glu Ile Ile Val

275 280 285

Glu Asp Glu Gly Glu Glu Val Ile Ile Arg Pro Arg Gln Val Asn Pro

290 295 300

Asp Glu Ile Ala Met Asp Asp Asp Glu Phe Asp Asp Pro Ala Pro Ala

305 310 315 320
 Val Pro Gln Pro Leu Pro Ala Thr Thr Asn Ser Ala Phe Asn Pro Glu
 325 330 335
 Glu Ile Ile Ile Ser Asp Gln Glu Phe Asp Ala Pro Thr Thr Val Ser
 340 345 350
 Gln Pro Leu Gln Pro Leu Pro Pro Thr Lys Thr Asn Ala Ser Asn Pro

 355 360 365
 Glu Glu Ile Ala Ile Ser Asp Asp Glu Phe Asp Asp Pro Ala Pro Leu
 370 375 380
 Ala Gln Ser Leu Thr Thr Ile Asp Glu Ser Thr Asp Leu Ile Ala Gln
 385 390 395 400
 Ser Arg Ser Asn Pro Ser His Pro Pro Val Ala Gly Thr Ile Ala Pro
 405 410 415
 Pro Thr Ser Asp Ser Ile Ala Ser Arg Val Met Gln Glu Ala Arg Gln
 420 425 430

 Glu Gln Gln Lys Trp Glu Leu His Gly Gly Lys Gly Met Glu Gly Val
 435 440 445
 Thr Lys Phe Leu Ala Leu Asp Lys Cys Gly Pro Gly Lys Asp His Met
 450 455 460
 Gln Phe Leu Glu Ile Pro Asp Pro Ser Pro Pro Pro Ile Pro Gly Pro
 465 470 475 480
 Pro Arg Leu Thr Tyr Asp Pro Glu Trp Leu Ala Ile Ser Arg Ala Phe
 485 490 495
 His Pro Tyr Leu Ser Thr Ser Tyr Gln Pro Ile Pro Leu Pro Ser Ser

 500 505 510
 Asp Ile Leu Glu Gln Met Val Lys Asp Glu Val Ala Arg Ile Lys Glu
 515 520 525
 Glu Gly Leu Leu Val Pro Thr Val Pro Gln Asp Gly Ala Val Glu Gly
 530 535 540
 Gln Glu Gly Leu Val Trp Glu Lys Gly Lys Val Asp Val Gly Arg Val
 545 550 555 560
 Gln Arg Phe Trp Trp Thr Ala Pro Pro Glu Gly His Pro Gly Gly Asn

565 570 575
 Asp Thr Ala Trp Tyr Thr Asn Pro Gln Thr Glu Ala Phe Cys Gly Met
 580 585 590
 Leu Gly Val Gln Asn Lys Ile Asn Pro Pro Val Asn Arg
 595 600 605
 <210> 13
 <211> 281
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> SIW14 >CNAG_03296 Transcript 1
 <400> 13
 Met Met Ser Ser Ser Pro Thr Met Ser Ser Thr Pro Pro Gln Val Pro
 1 5 10 15
 Ser Phe Leu Ala Asn Ile Leu Leu Ser His Leu Ser Pro Leu Asp Pro
 20 25 30
 Ser Ser Thr Ser Pro Thr Thr Phe Glu His His Arg Ser Pro Thr Thr
 35 40 45
 Gln Asn Pro Ser His Pro Gln Ala Leu Gln Thr Ala Glu Pro Pro Pro
 50 55 60
 Asn Pro Leu Tyr Leu Pro Pro Pro Ala Leu Pro Lys Val Glu Glu Asp
 65 70 75 80
 Leu Val Pro Pro Glu Asn Phe Ala Leu Val Ser Ser Gly Val Tyr Arg
 85 90 95
 Cys Gly Phe Pro Lys Lys Arg Asn Phe Lys Phe Met Glu Thr Leu Arg
 100 105 110
 Leu Lys Thr Val Leu Thr Leu Val Leu Glu Glu Tyr Pro Lys Ala Asn
 115 120 125
 Leu Glu Trp Cys Gln Ser Gln Asp Ile Gln Phe Met Gln Phe Gly Ile
 130 135 140
 Pro Gly Asn Lys Glu Pro Phe Asp Asn Ile Pro Glu Asp Val Ile Cys
 145 150 155 160

Ala Ala Leu Val Ala Ile Leu Asp Arg Arg Asn His Pro Ile Leu Ile

165 170 175
His Cys Asn Lys Gly Lys His Arg Thr Gly Cys Leu Ile Gly Cys Ile
180 185 190
Arg Arg Leu Gln Ala Trp Ser Leu Thr Ser Ile Phe Asp Glu Tyr Arg
195 200 205
Arg Phe Ser Ala Pro Lys Ser Arg Ala Val Asp Gln Gln Phe Ile Asp
210 215 220
Leu Phe Asp Ile Met Pro Val Trp Glu Ala Val Cys Arg Pro Lys Gly
225 230 235 240

Gly Gly Leu Gly Asn Leu Pro Asp Trp Gly Met Leu Val Leu Pro Lys
245 250 255
Gly Val Val Glu Val Gly Arg Asp Gly Lys Glu Lys Lys Arg Val Glu
260 265 270
Arg Asp Ile Leu His Met Arg Gly Leu
275 280

<210> 14

<211> 881

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> SDP102 >CNAG_03893 Transcript 1

<400> 14

Met Gln Pro Gln Gln His Thr His Asn Asn Pro Ser Pro Ala Ala Arg

1 5 10 15
Pro Gln Pro Leu Arg Val Val His Ser Pro Thr Ile Pro Pro Pro Asn
20 25 30
Arg Gly Thr Arg Thr Ser Glu Leu Ala Gln Gly Pro Lys Ala Pro Leu
35 40 45
Ala Ala Pro Leu Pro Leu Arg Ile Thr Ala Ala Thr Ser Pro Asn Arg
50 55 60
Lys Arg Pro Thr Pro Leu Val Leu Gly Lys Pro Arg Glu Ala Gly Pro

65					70				75				80			
Glu	Ala	Gly	Pro	Glu	Asp	Trp	Glu	Ile	His	Gln	Glu	Ile	Ser	Phe	Ala	
				85				90				95				
Ala	Ser	Leu	Gly	Ala	Ser	Ala	Asp	His	Ser	Leu	Asp	Asn	Glu	Leu	Gln	
				100				105				110				
Asp	Leu	Ser	Lys	Leu	Arg	Lys	Ala	Val	Arg	Gln	Asn	Leu	Leu	Ala	Arg	
				115				120				125				
Pro	Ile	Asp	Ser	Pro	Leu	Glu	Leu	Ser	Gly	Ser	Asp	Gln	Ser	Ala	Phe	
				130				135				140				
Asn	Thr	Pro	Gly	Gln	Gln	Ser	Ser	Phe	Gly	Ser	Ser	Ser	Ile	Ser	Met	
145				150				155				160				
Asp	Ser	Ile	Pro	Ile	Glu	Gln	Val	Phe	Asp	Arg	Val	Glu	Gly	Gly	Ser	
				165				170				175				
Val	Leu	Leu	Val	Asp	Thr	Arg	Pro	Leu	Ala	Ser	Phe	Leu	Asn	Ser	His	
				180				185				190				
Leu	Pro	Asn	Ser	Ile	Pro	Leu	Ser	Val	Pro	Thr	Leu	Leu	Ser	Lys	Arg	
				195				200				205				
Phe	Gln	Lys	Ser	Gln	Ser	Gln	Ser	Ser	Pro	Ser	Ser	Ile	Ser	Trp	Ala	
				210				215				220				
Thr	Leu	Ser	Pro	Phe	Val	Ser	Leu	Ser	Ser	Ala	Arg	Glu	Arg	Trp	Asp	
225				230				235				240				
Ser	Val	Asp	Gln	Asp	Lys	Val	Glu	Ile	Ala	Val	Ile	Cys	Gln	Gly	Glu	
				245				250				255				
Glu	Gly	Arg	Val	Val	Lys	Glu	Ile	Leu	Lys	Ser	Leu	Ile	Glu	Gly	Arg	
				260				265				270				
Val	Lys	Val	Val	Lys	Gly	Gly	Trp	Ala	Ala	Val	Leu	Asn	Tyr	Glu	Arg	
				275				280				285				
Ala	Arg	Arg	Thr	Leu	Val	Ser	Gly	Gln	Thr	Ala	Thr	Arg	Pro	Cys	Leu	
				290				295				300				
Asp	Val	Thr	Ser	Pro	Glu	Thr	Asp	Ser	Lys	Pro	Leu	Pro	Pro	Ala	Ser	
305				310				315				320				

Ala Ser Asn Ile Leu Pro Pro Lys Ser Ala Pro Pro Cys Asp Ile Pro
325 330 335

Leu Pro Pro Ile Pro Ala Ser Pro Ser Pro Pro Lys Ser Leu Asn His
340 345 350

Arg Pro Ser Leu Pro Ser Leu Arg Pro Pro Phe Thr Gly Pro Thr Arg
355 360 365

Asn Leu Pro Ser Leu Ser Ile Asn Ala Gly Gln Ala Ser Gln Arg Arg
370 375 380

Thr Pro Lys Leu Ser Leu Asn Phe Asp Arg Pro Leu Lys Ser Ala Thr
385 390 395 400

Leu Gly Gly Tyr His Asp Ile Pro Pro Thr Pro His Gly Phe Ser Cys
405 410 415

Thr Arg Thr Arg Pro Gln Arg Ser Pro Gly Leu Ser Leu Asn Ile Pro
420 425 430

His Thr Pro Phe Gln Pro Gln Gln Gly Gln Ile Gln Asp Arg Ile Leu
435 440 445

Glu Asp Ser Arg Pro Asn Gly Ser Gly Ser Ile Gln Thr Lys Ala His
450 455 460

Glu Gln Ser Arg Phe Pro Pro Ser Ser Ser Thr Phe Gly Asp Ala Lys
465 470 475 480

Gln Ile Glu Asn Glu Gly Glu Asp Met Ala Pro Asn Leu Tyr Asp Gly
485 490 495

Pro Ala Pro Arg Ala Pro Thr Ser His Ser Pro Ser Lys Ser Gln Asp
500 505 510

Tyr Gln Ala Ala Arg Phe Tyr Ser Ser Pro Ser Ser Met Asn Ser Ala
515 520 525

Leu Pro Ala Ser Pro Pro Thr Thr Arg Pro Ala Val Ala Pro Phe Asn
530 535 540

Pro Ser Val Ile Leu Pro Ser Phe Leu Tyr Leu Gly Pro Asp Ile Gln
545 550 555 560

Ser Glu Ser Asp Val Gln Tyr Leu Phe Arg Leu Gly Val Lys Arg Ile
565 570 575

Leu Asn Val Ala Leu Glu Cys Asp Asp Asn Gln Gly Leu Ser Leu Lys

580 585 590

Glu Arg Phe Lys Tyr Arg Lys Val Gly Met Arg Asp Ile Val Glu Glu

595 600 605

Asn Gly Val Gly Lys Gly Met Arg Asp Ala Cys Glu Phe Leu Asp Asp

610 615 620

Ala Arg Leu His Ser Ala Pro Thr Tyr Val His Cys Gln Ala Gly Lys

625 630 635 640

Ser Arg Ser Val Thr Ile Ile Leu Ala Tyr Leu Ile His Ala Asn Ala

645 650 655

Trp Thr Leu Lys Thr Ser Tyr Ala Tyr Val Ala Glu Arg Arg Lys Gly

660 665 670

Ile Ser Pro Asn Ile Gly Phe Val Ala Glu Leu Met Gln Trp Glu Glu

675 680 685

Lys Glu Leu Gly Val Lys Gln Ser Gly Gly Val His Gly Asp Gly Asn

690 695 700

Gly Arg Ala Lys Ala Pro Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Arg

705 710 715 720

His Met Glu Asp Gly Gly Asp Asp Glu Gly Lys Gly Lys Thr His Leu

725 730 735

Arg Asp Ser Leu Pro Pro Thr Trp Ser Ser Ser Val Asp Thr Tyr Thr

740 745 750

Arg Pro Ala Lys Val Tyr Ser Pro Val Gly Arg Asp Asp Gly Gly Glu

755 760 765

Glu Glu Ser Gly Arg Glu Gly Arg Ile Ala Val Gly Asp Glu Arg Glu

770 775 780

Val Arg Lys Asn Gly Val Trp Met His His Arg Arg Ala Pro Val Asp

785 790 795 800

Arg Thr Thr Leu Gln Pro Gly Arg Arg Val Ser Lys Ala Gly Leu Glu

805 810 815

Ser Leu Arg Pro Phe Leu Ile Thr Ser Thr Asp Ala Ser Ser Ser Ser

820 825 830
Ala Ala Pro Asn Asn Gly Asp Asn Ile Asp Ser Glu Arg Gln Val Asn
835 840 845
Asn Gly Ser Glu Ala Arg Pro Ser Pro Arg Ala Ser Pro Gly Met Gly
850 855 860
Met Gly Gly His Ala Met Thr Pro Ala Gly Asp Gly Pro Leu Lys Trp

865 870 875 880
Ile

<210> 15
<211> 185
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> OCA1 >CNAG_03963 Transcript 1
<400> 15

Met Ala Lys Ile Val Pro Pro Met Asn Phe Gly Leu Val Glu Asp Gly
1 5 10 15
Phe Tyr Arg Ser Ala Gln Pro Ser Glu Leu Cys Phe Ser Phe Leu Glu
20 25 30
Lys Leu Asn Leu Lys Ser Ile Ile Trp Val Gly Ala Glu Glu Pro Ser

35 40 45
Asp Ile Phe Leu Ser Phe Ile Glu Ser Gln Gly Ile Lys Leu Tyr Asn
50 55 60
Leu Ala Pro Gln Thr Ser Leu Asn Pro His Phe Pro Pro Pro Tyr Thr
65 70 75 80
Asp Ser Gly Val Val Pro Ile Ser Gly Gln Tyr His Leu Pro Pro Leu
85 90 95
Pro Pro Pro Pro Glu Pro Leu Ile Ile Gln Ala Leu Thr Leu Leu Leu
100 105 110

Arg Pro Ser Thr Phe Pro Thr Leu Leu Cys Cys Asn Met Gly Arg His
115 120 125
Arg Thr Gly Thr Val Val Gly Cys Tyr Arg Lys Leu Gln Arg Trp Ala

130 135 140
 Leu Ser Ser Ile Leu Glu Glu Tyr Arg Arg Tyr Ala Gly Met Lys Val
 145 150 155 160
 Arg Val Leu Asn Glu Gln Phe Ile Glu Leu Phe Asp Thr Asp Leu Val
 165 170 175
 Ser Ile Thr Ala Glu Gln Val Thr Lys

180 185
 <210> 16
 <211> 671
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> GDA1 >CNAG_03996 Transcript 1
 <400> 16
 Met Pro Ala His Leu Phe Ala Arg Ser Thr Asp Thr Thr Phe Pro Ser
 1 5 10 15
 Ser Ile Glu Thr Ser Thr Ser Gly Ser Leu Ser Phe Ser Leu Leu Ser
 20 25 30
 Ser Leu Arg His Arg Pro Ser Gly Arg Ile Pro Lys Thr Pro Ile Ser
 35 40 45

Pro Lys Ser Pro Thr Ser Ala Ser Thr Ser Thr Thr Ala Ala Met Phe
 50 55 60
 Ser Thr Arg Lys Tyr Ser Pro Leu Pro Thr Ser Ala Asn Gly Pro Ala
 65 70 75 80
 Arg Lys Arg Thr Gly Ala Gly Leu Thr Ala Trp Lys Arg Trp Ala Leu
 85 90 95
 Leu Ala Ala Ile Ser Val Ala Val Ile Phe Leu Val Phe Ser Arg Ala
 100 105 110
 Ser Gly Gly Ser Glu Gln Gln Gln Ile Tyr Asn Glu Glu Asn Thr Tyr

115 120 125
 Thr Pro Ser Leu Asp Glu Asp Val Val Gly Asp Gly Asp Pro Ile Asp
 130 135 140
 Tyr Ser Ser Pro Pro Phe Arg Pro Glu Asp Ser Asp Val Ala Gln Pro

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

Gly Ala Ser Thr Gln Ile Val Phe Glu Pro Lys Phe Pro Ala Glu Ser

405 410 415

Asp Gln Ala Leu Val Glu Gly Glu His Lys Tyr Glu Leu Thr Phe Gly

420 425 430

Gly Lys Asp Phe Thr Leu Tyr Gln His Ser Tyr Leu Gly Tyr Gly Leu

435 440 445

Met Arg Ala Arg Arg Ser Val His Asn Leu Val Ala Phe Thr Trp Ser

450 455 460

Phe Gly Gln Gly Glu Val Glu Trp Glu Asn Leu Ser Glu Asp Val Gln

465 470 475 480

Val Pro Asn Pro Cys Leu Ser Lys Gly Met Thr Arg Arg Val Ala Leu

485 490 495

Asp Pro Pro Gly Arg Gln Thr Val Asn Val Thr Met His Gly Gly Asn

500 505 510

Gly Asn Phe Glu Ala Cys Asn Arg Val Val Glu Leu Val Met Ala Lys

515 520 525

Asp Ala Ile Cys Glu Val Lys Pro Cys Ser Phe Asn Gly Val Tyr Gln

530 535 540

Pro Ser Leu Leu Asp Thr Phe Pro Arg Gly Gln Leu Leu Ala Leu Ser

545 550 555 560

Tyr Phe Thr Asp Arg Ile Lys Pro Leu Leu Pro Ser Ser Ser Ser

565 570 575

Thr Leu Ser Ile Ser Glu Leu Thr Ser Met Ala Lys Asp Val Cys Ala

580 585 590

Gly Pro Asp Ala Trp Ala Asp Arg Trp Gly Ser Asp Ala Thr Ala Met

595 600 605

Glu Glu Leu Ala Gly Arg Pro Glu Tyr Cys Leu Asp Leu Thr Phe Met

610 615 620

Asn Ala Leu Leu Gly Leu Gly Tyr Glu Leu Ser Pro Glu Arg Glu Leu

625 630 635 640

Met Val Glu Lys Lys Leu Arg Gly Val Glu Leu Gly Trp Ala Leu Gly

645 650 655
 Ala Gly Leu Ala Leu Val Glu Lys Ala Glu Leu Thr Cys Thr Ala
 660 665 670
 <210> 17
 <211> 656
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> FBP26 >CNAG_04221 Transcript 1
 <400> 17

 Met Ser Ile Pro Pro Pro Pro Ser Asn Lys Ser Pro Ala Ser Ala
 1 5 10 15
 Val Ser Pro Ser Lys Pro Arg Ser Pro Lys Leu Lys Pro Leu Thr Pro
 20 25 30
 Thr Ser Glu Lys Pro Ser Arg Thr Asn Asn Asp Asp Asp Gln Val Tyr
 35 40 45
 Gln Pro Val Glu Pro His Val Leu Ala Glu Ala Val Ser Lys Leu Asp
 50 55 60
 Met Ile Arg Ser Ala Pro Ala Pro Met Ser Thr Val Thr Ser Pro Ala

 65 70 75 80
 Ala Ser Ala Ala Pro Ser Gly Pro Ser Ser Pro Arg Leu Ser Gly Ala
 85 90 95
 Gly Gln Gly Ala Pro Ser Thr Gly Pro Trp Ala Met Asp Arg Thr Ala
 100 105 110
 Ser Gly Asp Gly Arg His Ser Ala Pro Gly Thr Pro His Phe Gly Ala
 115 120 125
 Ser Thr Ala Leu Leu Lys Thr Leu Asp Glu Thr Thr Lys Val Ile Arg
 130 135 140

 Gln Ser Ser Arg Ala Pro Ser Arg Ala Pro Ser Val Ser Gly Ile Gly
 145 150 155 160
 Thr Val Val Glu Lys Pro Asp Tyr Ser Glu Ala Lys Ile Val Val Ala
 165 170 175
 Met Val Gly Leu Pro Ala Arg Gly Lys Ser Tyr Leu Ser Asn Arg Leu

180	185	190	
Met Arg Tyr Leu Arg Trp Leu Glu Tyr Asn Val Gln Val Phe Asn Val			
195	200	205	
Gly Gln Leu Arg Arg Ser Lys Ala Arg Ser Ala Leu Gln Ala Gly Gln			
210	215	220	
Gly Lys Val Asp His Ser Ala Thr Tyr Phe Ser His Ser Asp Ala Glu			
225	230	235	240
Ala Thr Lys Lys Arg Glu Glu Leu Ala Glu Glu Ser Leu Glu Ser Leu			
245	250	255	
Ile Ser Trp Leu Lys Lys Glu Gly Asn Val Gly Ile Met Asp Ala Thr			
260	265	270	
Asn Ser Thr Ile Asp Arg Arg Glu Lys Ile Lys Ser Arg Ile Asp Lys			
275	280	285	
Glu Pro Gly Leu Gln Val Leu Tyr Leu Glu Ser Phe Cys Asp Asp Pro			
290	295	300	
Val Val Ile Ala Thr Asn Ile Ala Leu Lys Val Arg Ser Gly Asp Pro			
305	310	315	320
Asp Tyr Gln Gly Met Ser Lys Glu Asp Ala Glu Arg Asp Phe Arg Lys			
325	330	335	
Arg Ile Ala Gln Tyr Glu Ser Val Tyr Gln Thr Ile Asn Glu Pro Asn			
340	345	350	
Ile Pro Phe Cys Arg Ile Leu Asn Val Gly Gln Arg Val Thr Ile Asn			
355	360	365	
Lys Ile Glu Gly Tyr Leu Gln Ser Arg Ile Ala Phe Tyr Leu Met Asn			
370	375	380	
Leu His Leu Lys Pro Arg Ser Ile Tyr Leu Ser Arg His Gly Glu Ser			
385	390	395	400
Met Tyr Asn Val Glu Gly Lys Ile Gly Gly Asp Ser Asp Leu Ser Pro			
405	410	415	
Arg Gly Trp Glu Tyr Ala Arg Ala Leu Pro Ala Leu Ile Lys Asp Asn			
420	425	430	

Ile Gly Glu Gly Pro Leu Glu Val Trp Thr Ser Thr Leu Gln Arg Thr
435 440 445

Gln Gln Thr Ala Ser Tyr Leu Pro Phe Glu Lys Lys Thr Trp Lys Ser
450 455 460

Leu Asp Glu Leu Asp Ala Gly Val Cys Asp Gly Met Thr Tyr Lys Glu
465 470 475 480

Ile Glu Gln Lys Tyr Pro Glu Asp Tyr Glu Ser Arg Asp Asp Asp Lys
485 490 495

Phe Asn Tyr Arg Tyr Arg Gly Gly Glu Ser Tyr Arg Asp Val Val Val
500 505 510

Arg Leu Glu Pro Val Ile Met Glu Leu Glu Arg Gln Asn Asn Ile Leu
515 520 525

Ile Ile Ala His Gln Ala Ile Leu Arg Cys Leu Tyr Ala Tyr Phe Gln
530 535 540

Ala Arg Pro Gln Gln Glu Leu Pro Tyr Ile Asn Ile Pro Leu His Thr
545 550 555 560

Leu Ile Lys Ile Thr Pro Gln Ala Tyr Gly Cys Gln Glu Glu Arg Tyr
565 570 575

Pro Leu Pro Ile Ala Ala Val Asp Thr His Arg Pro Arg Pro Ser Lys
580 585 590

Gly Arg Asn Thr Ala Gly Val Ser Val Ala Glu Glu Ala Phe Gln Pro
595 600 605

Val Lys Arg Asp Tyr Tyr Gly Asp Ser Gln Gln Gly Val Gly Phe Gly
610 615 620

Leu Lys Pro Glu Ala Ile Ser Gln Ala Leu Glu Asn Glu Met Glu Gln
625 630 635 640

Gly Lys Leu Thr Pro Arg Ala Ala Val Ala Ala Gln Leu His His Glu
645 650 655

<210> 18
<211> 613
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> PSR1 >CNAG_04224 Transcript 1

<400> 18

Met Pro Thr Thr Arg Thr Glu Pro Pro Thr Val Ala Pro Ala Ile Ser

1 5 10 15

Pro Gln Asn Thr Asn Thr Ala Gly Pro Ala His Thr Thr Ser Ile Asp

20 25 30

His Asn Thr Ser Thr Thr Asp Thr Gln Gln Pro Ser Ser Gly Leu Gln

35 40 45

Pro Ser Ile Leu Pro Pro Val Ala Thr Pro Ala Thr Gln Asn Leu Ala

50 55 60

Ser Thr Thr Glu Met Thr Lys Asp Gly Gly Ala Ala Ala Ala Gln Pro

65 70 75 80

Ser Thr Ala Gln Thr Thr Leu Pro Glu Pro Gly Thr Thr Ser Thr Ser

85 90 95

Ile Lys Pro Thr Glu Gly Glu Gln Ser Lys Gly Thr Pro Leu Gly Asn

100 105 110

Leu Ser Arg Arg Leu Ser Asn Lys Ser Pro Ser Thr Thr Ala Ser Ser

115 120 125

Ala Pro Gln Thr Thr Ala Glu Lys Ala Asp Pro Lys Pro Ala Ser Ser

130 135 140

His Thr Gln Pro Thr Thr Ser Thr Ser Lys Thr Thr Val Asn Thr Pro

145 150 155 160

Ala Ser Arg Ser Val Asn Gly Ala Thr Lys Ser Lys Thr Ala Pro Thr

165 170 175

Ser Asn Thr Thr Ala Pro Lys Ala Gly Gln Lys Lys Lys Arg Lys Arg

180 185 190

Lys Gly Leu Ala Gly Ile Leu Leu Ala Leu Gly Cys Leu Ser Val Asp

195 200 205

Glu Phe Glu Glu Glu Pro Ser Lys Pro Ser Ser Thr Thr Ala Ser Val

210 215 220

Gly Ala Gly Lys Thr Ala Gly Ala Gly Ala Thr Thr Gly Val Ser Thr

225 230 235 240

Lys Ala Asp Glu Ser Ala Lys Pro Gly Ser Gly Asp Ala Gly Met Thr
 245 250 255

 Ser Gly Ala Leu Lys Ala Pro Asn Gly Ser Val Ala Pro Ala Pro Ser
 260 265 270
 Gly Pro Ser Ala Val Lys Thr Gln Asp Thr Thr Val Gly Ala Glu Gln
 275 280 285
 Lys Val Asp Ala Thr Gly Pro Thr Gly Ser Thr Val Val Ala Glu Gly
 290 295 300
 Ser Asn Glu Ala Asp Lys Gly Ile Val Pro Asp Glu Gln Val Val Val
 305 310 315 320
 Pro Pro Thr Glu Pro His Thr Leu Pro Asp Asp Glu Thr Ala Gly Val

 325 330 335
 Thr Ser Ser Ala Val Gln Pro Pro Gly Gly Gly Ser Val Leu Leu Gly
 340 345 350
 Thr Pro Ser Lys His Val Ser His Arg Glu Ser Glu Thr Asn Leu Gly
 355 360 365
 Thr Ser Ser Asn Glu Arg Thr Glu Thr Ser Gly Gly Tyr Ser Asp Ile
 370 375 380
 Ser Asn Ser Glu Met Val Asp Glu Ser Thr Gly Gln Gly Gly Asp Glu
 385 390 395 400

 Leu Gly Glu Asp Tyr Leu Glu Tyr Asp Asp Glu Glu Asp Arg Leu Ile
 405 410 415
 Glu Gln Gly Gly Ile Gly Ile Pro Val Asp Glu Asn Gly Asn Pro Ala
 420 425 430
 Pro Leu Leu Pro Pro Ile Ala Ala Lys His Arg Gly Arg Lys Cys Leu
 435 440 445
 Val Leu Asp Leu Asp Glu Thr Leu Leu His Ser Ser Phe Lys Gln Leu
 450 455 460
 Pro Thr Ala Asp Tyr Ile Val Pro Val Glu Ile Glu Ser Gln Val His

 465 470 475 480
 Asn Val Tyr Val Ile Lys Arg Pro Gly Val Asp His Phe Leu Thr Glu

485 490 495
 Met Ala Lys Ile Tyr Glu Ile Val Val Phe Thr Ala Ser Leu Ser Lys
 500 505 510
 Tyr Ala Asp Pro Val Leu Asp Met Leu Asp Glu Asn Arg Val Val Ala
 515 520 525
 His Arg Leu Phe Arg Glu Ser Cys Tyr Asn His Lys Gly Asn Tyr Val
 530 535 540

 Lys Asp Leu Ser Gln Leu Gly Arg Asp Ile Gln His Ser Ile Ile Ile
 545 550 555 560
 Asp Asn Ser Pro Ala Ser Tyr Ile Phe His Pro Asn Asn Ala Val Pro
 565 570 575
 Val Ser Thr Trp Phe Ser Asp Pro His Asp Ser Glu Leu Thr Asp Leu
 580 585 590
 Cys Pro Phe Leu Ala Asp Leu Ala Thr Val Asp Asp Val Arg Gly Val
 595 600 605
 Leu Asp Gly Arg Ile

610
 <210> 19
 <211> 706
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> CDC1 >CNAG_06647 Transcript 1
 <400> 19
 Met Leu Gly Ser Pro Arg Ala His Ser Pro Ala Pro Pro Leu Ala Ala
 1 5 10 15
 Arg Gly Arg Lys Thr Gly Leu Lys Ser Arg Ala Thr Gln Ile Leu Ala
 20 25 30
 Leu Arg Phe Gly Trp Val Val Leu Val Ile Trp Tyr Glu Val Gly Glu
 35 40 45

 Phe Phe His Ser Leu Ser Thr Cys Arg Phe Pro Asp Ser Ala Leu Arg
 50 55 60
 Gln Ala His Pro Gln Ala Pro Pro Pro Thr His Val Val Leu Ile Ala

65					70				75				80			
Asp	Pro	His	Val	Pro	His	Ala	Arg	Leu	Ser	Tyr	Pro	Ser	Gly	Asn	Pro	
				85				90				95				
Trp	Leu	Asn	Trp	Ala	Lys	Gln	Gln	Met	Asp	Glu	Leu	Phe	Met	Arg	Lys	
				100				105				110				
Ser	Trp	Asn	Val	Val	Met	Arg	Leu	Gly	Arg	Val	Asp	Gln	Val	Leu	Val	
				115				120				125				
Leu	Gly	Asp	Met	Leu	Asp	Ser	Gly	Arg	Gly	Val	Met	Ser	Asp	Glu	Glu	
				130				135				140				
Tyr	Val	Glu	Tyr	Ile	Ala	Leu	Phe	Arg	Ser	Ile	Phe	Gln	Leu	Pro	Pro	
				145				150				155				
Thr	Thr	Pro	Met	His	Phe	Val	Pro	Gly	Asn	His	Asp	Ile	Ser	Leu	Val	
				165				170				175				
Pro	Asn	Gly	Arg	Phe	Ser	Ser	Gln	Ala	Arg	Leu	Arg	Tyr	Gln	Gln	His	
				180				185				190				
Phe	Lys	Thr	Pro	Asn	Thr	Val	Leu	Pro	Ile	Ser	Asn	His	Ser	Phe	Ile	
				195				200				205				
Leu	Leu	Asp	Ala	Val	Gly	Leu	Val	Glu	Glu	Asp	Tyr	Arg	Arg	Tyr	Ala	
				210				215				220				
Ser	Glu	Met	Gln	Phe	Gly	Glu	Trp	Asp	Gly	Val	Lys	Gly	Gly	Val	Ile	
				225				230				235				
Glu	Phe	Val	Lys	Asp	Leu	Arg	Asp	Asn	Pro	Pro	Pro	Gly	Pro	Lys	Ile	
				245				250				255				
Leu	Leu	Ser	His	Ile	Pro	Leu	Ala	Arg	Pro	Glu	Gly	Ala	Ala	Cys	Gly	
				260				265				270				
Pro	Leu	Arg	Glu	Lys	Gly	Arg	Ile	Ser	Lys	Gly	Ala	Gly	Pro	Gly	Tyr	
				275				280				285				
Gln	Asn	Leu	Leu	Gly	Ser	Glu	Thr	Ser	Lys	Phe	Leu	Leu	Asp	Ala	Ile	
				290				295				300				
Gln	Pro	Asn	Ile	Val	Phe	Ser	Gly	Asp	Asp	His	Asp	Tyr	Cys	Asp	Tyr	
				305				310				315				
Val	His	Lys	Gly	Asn	Ile	Arg	Glu	Val	Thr	Val	Lys	Ser	Phe	Ser	Ser	

325	330	335	
Ser Thr Gly Ile Arg Arg Pro Gly Leu Gln Leu Leu Ser Leu Val Pro			
340	345	350	
Pro Pro Thr Glu Ser Thr Ala Arg Leu Leu Pro Thr His Ala Asp Arg			
355	360	365	
Pro Cys Phe Leu Pro Asp Gln Leu Gly Val Tyr Trp Arg Val Tyr Leu			
370	375	380	
Pro Leu Ala Ile Leu Thr Ala Leu Tyr Leu Phe Ile Thr Asn Leu Arg			
385	390	395	400
Ser Ala Tyr Leu Arg Trp Asp Arg Ser Ser His Ala Val Ser Glu Lys			
405	410	415	
Met Arg Ser Ser Pro Ala Leu Leu Ser Ala Glu Thr Met Ser Pro Asn			
420	425	430	
Ser Phe Ser Ser Arg Arg Asn Gly Pro Val Pro Leu Ser Ile Pro Ser			
435	440	445	
Arg Lys Ser Ser Ser His Leu Pro Leu Ser Ala Pro Ser Ala Ile Pro			
450	455	460	
Ser Ser Thr Leu Pro Arg Pro Val Arg Tyr Asn Ser Thr Pro Ala Glu			
465	470	475	480
Tyr Pro Pro Gly Ser Arg Ser Gly Gln Ser Asn Pro Val Ser Pro Phe			
485	490	495	
Gly Ser Pro Lys Leu Ser Ala Val Glu Arg Phe Gly Glu Arg Asp Val			
500	505	510	
Glu Arg Asp Gly Glu Ala Ala Ser Ala Ser Val Thr Gly Leu Asn Thr			
515	520	525	
Pro Leu Thr Leu Ser Arg Arg Ser Ser Tyr Ile Tyr Met Asp Arg Gly			
530	535	540	
Phe Pro Ser Ser Val Ser Asp Ser Ala Pro Leu Ser Ala Ser Gly Thr			
545	550	555	560
Thr Asn Trp Gly Leu Gly Ala Asn Thr Gly Val Ser Ser Pro Ser Ser			
565	570	575	

Ser Gly Phe Ile Arg Arg Val Ser Ser Ala Asn Leu Ser Thr Leu Ile
580 585 590

Thr Thr Asn Val Ala Pro Pro Ser Leu Ser Ile Thr Ser Pro Gly Thr
595 600 605

Pro Arg Arg Val Thr Leu Pro Ser Pro Leu Leu Leu Pro His Ser Pro
610 615 620

Ala His Ala Gln Ala His Pro Leu Ser Gln Thr Ser Ser His Ala Thr
625 630 635 640

His Pro His Pro Ala Val Ile Tyr Thr Phe Pro Thr Pro Ser Arg Ser
645 650 655

Trp Phe Trp Phe Glu Arg Ala Lys Ser Phe Leu Arg Trp Ala Trp Lys
660 665 670

Ala Arg Lys Gly Ala Val Gly Lys Ser Trp Arg Glu Leu Ile Ser Val
675 680 685

Ala Trp Val Gly Ala Ile Val Trp Leu Gly Val Asn Ala Leu Phe Phe
690 695 700

Leu Glu
705

<210> 20
<211> 444
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> INP5202 >CNAG_07317 Transcript 1
<400> 20

Met Ala Pro Leu Asp Val Phe Met Thr Thr Trp Asn Thr Gly Leu Gln
1 5 10 15

Gly Ser Lys Ala Gln Ser Gln Asp Leu Thr Ser Trp Leu Leu Pro Val
20 25 30

Leu Arg Asn Ala Ser Asn Pro Glu Leu Pro Gln Gly Phe Ile Pro Asp
35 40 45

Leu Tyr Ala Ile Gly Ile Gln Glu Leu Leu Pro Leu His Leu Ala Met
50 55 60

Ala Gly Leu Thr Glu Pro Val Leu Leu Ala Leu Thr Ser Arg Ile Glu
65 70 75 80

Asn Leu Leu Ser Ala His Ala Ser Ser Ile Ser Pro Asn Lys Thr Pro
85 90 95

Glu Arg Tyr Ser Leu Val Ala Arg Val Ala His Val Gly Asn Ala Leu
100 105 110

Trp Ile Phe Ser Arg Asp Ser Thr Met Asp Gly Arg Leu Gly Lys Pro
115 120 125

Ser Thr Ala Thr Leu Gly Leu Tyr Trp Gly Gly Met Gly Asn Lys Gly
130 135 140

Ala Val Gly Val Arg Leu Pro Val Arg Arg Gly Lys Ile Gly Gly Trp
145 150 155 160

Glu Asn Leu Thr Phe Val Asn Ala His Leu Glu Ala His Asp His Asn
165 170 175

Ile Pro Arg Arg Asn Ala Gln Tyr Gln Arg Ile Leu Ser Ser Leu Val
180 185 190

Phe Asn Ser Thr Asp Pro Leu Thr Thr Ser Gln Gln Ile Phe Asp Thr
195 200 205

Ser His Leu Phe Phe Met Gly Asp Leu Asn Tyr Arg Leu Ser Lys Gln
210 215 220

Pro Pro Pro Gly Ala Leu Gln Glu Asn Lys Met Phe Gly Asp Val Leu
225 230 235 240

Glu Leu Glu Lys Ser Arg Met Gly Met Leu Asp Thr Asp Thr Leu Arg
245 250 255

Gln Glu Gln Arg Glu Gly Arg Val Phe Gly Gly Leu Arg Glu Gly Asp
260 265 270

Leu Thr Arg Phe Ala Pro Thr Tyr Lys Arg Ile Val Gly Gln Ile Glu
275 280 285

Gly Tyr Ser Lys Lys Arg Ile Pro Gly Trp Thr Asp Arg Ile Leu Phe
290 295 300

Ala Ser His Thr Asp Pro Pro His Leu Phe Ser Pro Glu Ala Ser Leu
305 310 315 320

Asp Pro Val Pro Ser Asn Val Ala Asp Thr Thr Ser Ile Leu His Phe

325 330 335

Asn Ser Thr Ile Glu Leu Val Ile Ser Asp His Lys Pro Val His Ala

340 345 350

Ile Leu Ser Leu Pro Glu Val Ser His Glu Ala Pro Ser Pro His Leu

355 360 365

Ala Pro Thr Leu Pro Pro Ala Pro Ser Pro His Gln Pro Arg Pro Leu

370 375 380

Pro Thr Gln Arg Glu Val Leu Leu Ile Glu Lys Phe Leu Gly Thr Leu

385 390 395 400

Leu Asp Arg Leu Val Gly Trp Pro Trp Cys Ile Ile Val Leu Leu Gly

405 410 415

Phe Gly Asn Thr Arg Arg Gly Met Gly Val Ser Ala Phe Val Ala Met

420 425 430

Ile Trp Gly Ile Trp Trp Ser Gly Val Tyr Ser Gly

435 440

<210> 21

<211> 976

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YND1 >CNAG_07692 Transcript 1

<400> 21

Met Ala Pro Ser Val Thr Pro Leu Thr Thr His Tyr Ala Leu Val Ile

1 5 10 15

Asp Ala Gly Ser Ser Gly Ser Arg Leu Gln Ile Tyr Ser Trp Arg Asp

20 25 30

Pro Asp Leu Glu Arg Ala Glu Ile Leu Gln Asp Val Gln Asn Ile Glu

35 40 45

Arg Gln Gly Ser Ser Ser Ser Lys Glu Gly Ala Arg Trp Trp Trp

50 55 60

Ser Gly Glu Asp Gly Trp Lys Gly Lys Gly Lys Gly Lys Ala Lys Glu

65	70	75	80
Met Glu Glu Met Ala Leu Arg Arg Leu Val Arg Val Gly Lys Gly Val			
	85	90	95
Glu Gly Asp Asp Trp Val Lys Arg Val Glu Pro Gly Ile Ser Thr Val			
	100	105	110
Asp Pro Glu Asn Ile Pro Glu Tyr Leu Ala Pro Leu Leu Thr His Ala			
	115	120	125
Leu Gln His Ile Pro Pro Ser Val His Ser Ser Thr Pro Ile Tyr Leu			
	130	135	140
Leu Ala Thr Ala Gly Met Arg Leu Leu Pro Ser Gln Gln Arg Asp Ala			
145	150	155	160
Ile Leu Gln Ala Thr Cys Asp Thr Leu Arg Asn Asp Tyr Pro Phe Leu			
	165	170	175
Val Ser Gly Pro Thr Glu Glu Gly Pro Cys Gly Glu Asn Val Arg Val			
	180	185	190
Ile Asp Gly Glu Glu Glu Gly Ile Trp Gly Trp Val Ala Val Asn Tyr			
	195	200	205
Leu Met Asp Gly Phe Gly His Ala Pro Ser Pro Ser Ser Ile Ser Asn			
	210	215	220
Ser Gly Thr Ser Ser Ser Ser Ser Thr Asn Leu Leu Pro Leu Ala Pro			
225	230	235	240
Leu Ala Ser Ala Pro Pro Asp Ser Ser Ser Ser Ser Ile Thr Pro Val			
	245	250	255
Asp Ile Ala His His Ser Pro Thr Phe Gly Phe Leu Asp Met Gly Gly			
	260	265	270
Ala Ser Thr Gln Leu Ala Phe Ser Pro Ser Ala Ser Glu Leu Leu Thr			
	275	280	285
Ser Gly Phe Pro Leu Asp Lys Leu Arg Thr Val Ser Leu Arg Leu Leu			
290	295	300	
Ser Gly Glu Gln Val Asp Trp Pro Val Phe Val Ala Ser Trp Leu Gly			
305	310	315	320

Phe Gly Thr Asn Arg Ala Arg Glu Arg Tyr Met Thr Ser Leu Tyr Gln
 325 330 335
 Gln Trp Ala Ser Ala His Pro Ser Pro Ser Ala Gln Asp Leu Ala Thr
 340 345 350
 Pro Ile Pro Asp Pro Cys Leu Pro Lys Asp Leu Ser Ile Leu Pro Pro
 355 360 365

 Ser Ser Ser Gln Pro Pro Leu Ile Gly Thr Gly Ser Phe Pro Glu Cys
 370 375 380
 Leu Thr Ser Leu His Pro Leu Leu Glu His Ser Thr Pro Cys Pro Thr
 385 390 395 400
 Ser His Cys Leu Phe Gly Gly Gln Pro Thr Pro His Ile Asp Phe Glu
 405 410 415
 Arg His Asp Gln Arg Gly Phe Ile Gly Ile Ser Glu Tyr Trp Tyr Thr
 420 425 430
 Met Gln His Val Leu Gly Val Gly Gly Val Trp Asp Trp Gly Glu Trp

 435 440 445
 Glu Lys Gly Met Lys Glu Phe Cys Gly Lys Asp Trp Glu Val Ile Lys
 450 455 460
 Ser Glu Val Glu Asn Gly Asp Trp Glu Asp Val Asn Met Asp Pro Thr
 465 470 475 480
 Arg Leu Glu Met Gln Cys Phe Lys Gly Ala Trp Ile Ser Asn Val Leu
 485 490 495
 His Glu Gly Ile Gly Ile Pro Arg Leu Val Asp Val Gly Gly Asn Asp
 500 505 510

 Thr Leu Thr Gly Gly Ser Leu Gly Asp Thr Asn Ala Glu Ala Glu Arg
 515 520 525
 Arg Ala Arg Glu Lys Gly Leu Phe Glu Lys Lys Gly Gln Gly Gln Gly
 530 535 540
 Lys His His Phe Gln Ser Met Asp Gln Val Gly Glu Thr Ala Ile Ser
 545 550 555 560
 Trp Thr Leu Gly Lys Val Val Ile Glu Ala Ser Lys Ala Val Gln Pro
 565 570 575

Arg Ser Gln Glu Met Glu Gly Trp Trp Met Arg His Leu Asn Leu Gly

580 585 590

Ser Met Arg Leu Pro Leu Ser Leu Pro Ile Pro Lys His Leu Glu Gly

595 600 605

Lys Leu Glu Asp Leu Gly Leu Ser Val Val Trp Ile Tyr Ala Val Val

610 615 620

Gly Phe Phe Leu Val Gly Met Leu Phe Ser Arg Ser Asn Arg Arg Arg

625 630 635 640

Gly Val Gly Ser Leu Gly Ser Gly Met Gly Arg Arg Arg Lys Pro Ser

645 650 655

Leu Ser Ser Pro Pro Leu Pro Ala Arg Pro Trp Phe Thr Phe Pro Ser

660 665 670

Phe Phe Ser Gly Pro Ala Ala Asp Pro Ser Leu Ser Ile Glu Asp Gly

675 680 685

Pro Asp Ala Ser Pro Thr Ser Ser Thr Ser Ser Thr Pro Phe Ser Gly

690 695 700

Asn Gly Thr Ala Gly Gly Ala Ser Gly Lys Ser Arg Ile Val Pro Gly

705 710 715 720

Arg Leu Arg Leu Trp Ser Leu Arg Ile Ser Asn Thr Ile Asn Lys Tyr

725 730 735

Ile Pro Ala Ser Leu Pro Leu Ser Leu Gly Ser Pro Asn Ser Arg Gln

740 745 750

Arg Gly Gly Ala His Glu Leu Trp Thr Ser Ile Gly Ile Gly Leu Pro

755 760 765

Arg Thr Arg His Asn Ser Met Pro Met Ile Gly Met Gly Pro Asn Thr

770 775 780

Ser Pro Arg Val Gly Leu Leu Ser Pro Gly Gly Asp Gly Gly Tyr Ser

785 790 795 800

Gln Pro Gly Ser Pro Arg Ile Ile Ser Ala Pro Phe Phe Ile Pro Ala

805 810 815

Ala Ala Pro Gly Ile Gly Gly Leu Asn Thr Gly Val Gly Ser Leu Thr

820 825 830
 Pro Glu Thr Val Leu Thr Gly Ile Ser Ser Ala Thr Ser Val Ser Pro
 835 840 845
 Ser Pro Ser Leu Ala Ser Thr Ser Ser Pro Pro Pro Pro Arg Ser Ser
 850 855 860
 Leu Lys Pro Gly Lys Ser Gly Arg Pro Phe Lys Pro Arg Gln Asn Ser

 865 870 875 880
 Asn Asn Leu His Pro His His Gly Ser His Gly Phe His Ser Val Gly
 885 890 895
 Glu Gly Ile Gly Ala Gly Gly Gly Gly Trp Asn Asp Pro Pro Leu Ala
 900 905 910
 Met Leu Ser Ser Pro Gly Ser Gly Thr Gly Pro Ser Gly Ser Gly Ala
 915 920 925
 Ala Asp Asp Gly Gly Val Leu Thr Pro Thr Ala Asn Gly Gly Leu Ser
 930 935 940

Asn Gly Ala Leu Ser Arg Asn Ser Ser Arg Ala Asn Leu Ser Glu Leu
 945 950 955 960
 Gly Leu Ala Gln Arg Ser Met Ser Arg Thr Gly Thr Pro Gly Phe Asp
 965 970 975

<210> 22
 <211> 1283
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> vps29
 <400> 22

cagaagcaaa cccttccgc ttatattact ctgaccttc cctcgaattt gtatcccat	60
ggtcctggtt ctgctcattg gagaccttca taccctaac cttgtccacg atcttcctgc	120
aaagttaaag aagtactgg tccctggaaa gatcggccaa attatatgta ccgaaatgt	180
ctgcgacaag gagacctatg actatttacg gacgacggcc cctgaagtac acgtagtgcg	240
gggagaattc gacgagaacc ctcatttccc tctgtcactt ataattcagc atcaatcact	300
tcgcataggc gtagtccatg gacaacaggt tgtgcctgct ggagaccccg atatgcttgc	360
agctttggca aggcagatgg atgtagacgt tttgatcagt ggaggggacac accgctttga	420

gtcatttgaa ttcgaaggtc gttttttcgt taaccccgagg tcggcaaccg gggcctggag 480
tagtctctgg aatggcgagg taacaccatc attcgcttg atggacattc aagggcccg 540

cattgtcact tatgtatata aacttgtaga cggagaggtc aaggtcgaca aagtcgaata 600
ccgtaaacct gacattacat cagagactca gtctcaatca acgcggtcag aggttgctgc 660
aagatggtag ataatacact tagaagcgaa gcctttgcc tagataagat agcaggtacc 720
ctactatgtg ctggcagctg tctgtaaatg aagctaacag tcagttttgg ccatgtgaca 780
cttacagtat cttaaagaca aaattttgct ctggcatgaa ggttgccat tcaattgcaa 840
acgaacattc tcgaccacga cagtaaggtc aaattcattt caagcactcg aattaggggg 900
atgcaggacg ctgagatata ctgaccttc ttatctaaac aggtaaagca aaccaaattg 960

taaagcgaag atgaggagtc ttctttgaag gacgcaaagc cattccttat cacatactct 1020
cacctcattt aaacgtcttg ttaaatggtt tctttttttt ccactctgatg acttgtttcc 1080
aacagacgtt cgatcattgc acataattta tccactgatc taactagcta gtttctcagt 1140
gtcttaactt ccattaatga cgtaaaaaa tgccttttcg gggccaaagt aaccactact 1200
taggttagct cctgaaagt ttgacttagc aacttcaaca actccggcaa ctgcaacct 1260
catgcatttc tctagtcttc ttg 1283

<210> 23
<211> 3261
<212> DNA

<213> Artificial Sequence
<220><223> YMR1
<400> 23

cgaatcccat ctcatctcat ctcttctctt cccctgcttt acctacgca tcgcttgctt 60
caactccagc agctatggac gcattacgag tagcaagagt agataacgta acgatccaat 120
actttcttcc cccaacagct cccgatcaaa agccaactcc cctcactcag atcggccagc 180
tacatctcac cccgcatcat ctcatattct ctacataacc ctctacagct tacgaaccag 240
aaatatggat accttacct ttgataacce gtctcactcg tctacccag acaatcaacg 300
gtctctatcc ctttcaagta gaaacaaaaa cttttgaaag ctacgtcctt ctcttcacca 360

aggacaggga cgatggtgca gaggaagttt ggcagagtgt caaagattgc tctgtcaaat 420
catctgtcga acagctgtac gcattcttct atgtccccc atcacccgtt acaggttgga 480
ccgtcttcaa ccacgaacc gagtttgccc gacagggttt aggcactcga accaaagcct 540
ggcgattcac agacataaac aaggactact ctttttctcc gacatatcca agcaagctcg 600

ttgtaccgag tcgtatcagt gattctacgc tcatgtacgc gggtaagtac aggagcaagg	660
cacgtatacc agcattgact tacctccact gggccaacaa tgcttctatc acacgatcat	720
cacaaccaat ggttggata aaaaactcac gctcatctca agatgaaaga ctggctgagt	780
gtatatatttc atcccacatg ttccttgaca atgcctattc ctctgcccc atcttcggag	840
ccacctctac caatctcatt atagacgtc gcccaaccac gaatgccatg gccaatgtag	900
caatggggcg gggaaaggag aacatggaga attataaact aggcaaaaag gcctatctcg	960
ggattgacaa cattcatgtc atgcgaaata gccttaaac ggtcgccgaa gcaattagag	1020
aggctaactt gagacctcg gtccccctga atcgagctct tttagcaag agtaactggt	1080
tacgacatat ctgcacgatt ctgcacgggt ctctcatcat tgtccgcaat atacacctca	1140
acgcctcaca tgttcttctc cattgtctctg atggatggga ccggacaggc caactaagcg	1200
ctgtcgaca gatatgcctg gaccttact accgtacgtt tgacggattc aagggtctcg	1260
tagagaagga ctggttagca ttggccaca aattcctaga ccgctctgga ctttgtctt	1320
cggaaaaata tttcatgggt acagagaatg acgacgacat ggaggaggag ggggtgagt	1380
cgcaacgtgc cgcgcaagca ttcttcgca cagtacagaa gcaattcact agcacctctc	1440
acctcaagga gatttcgccc gttttccacc agttcctcga ctgtgtacga cagatccagc	1500
gccagtttc cgaacgtttt gagttcaacg aacagtacct tttagatata tatcgacatc	1560
tttacacttg ccagtttggg actttcttgt tcaacaatga gcgggaacgt caggaaagt	1620
cttccccatc acgcaaatca tttgtagagc aaacatgttc tgtatgggac tatctcgact	1680
caccttctga gcgtgaaaag tataatcaact ctttgtatga taccacactt gacagcaatc	1740
aatcgcgga tgcgggggcc gatcaagggt tgctgtttta taatcccaa gatgttaggt	1800
tttggttcag gctctttggg cggggagatg aagagatgaa tggatcatct ctgacctaa	1860
atcagcctca gggggttgac atcattggtc ctattggggg agatcaagt gaagatatgg	1920
ctgcaggaga gatctgcga ggggcgtctc cagtttcagc tccgtctcct catgccacag	1980
ccagccagag tcgtcttgg aactggtctc aactttctgg gaatgccctt aatgctgttc	2040
attcagcagc cagagagatc aagagcatat cgcaagacgc attgtctcag attagggccg	2100
aggcaaatga gttgatatga gaatcttggg aacaagacgg caagggaaag aacagtgagc	2160
cggcatccct cacggaatct actttgcttc cagagaccaa cccatggtct gctgaggctc	2220
gttcatctcc gaccatacca cctctcggc cgaacactca ggtgtcgcg acgactcaaa	2280
acctatgggc agccatgcca gacacaatta ctctgttctc taatttaacg cttagcgga	2340
aggccccggg ttccccagca aacgatgctg gaacgaagga gagagcagga gaaaagcaac	2400

aaaaggcttg ggatcctcta ggagcattat aacgaataca tataaccatta tagggttaga 2460

 gtccctgac agatacttct ggttgtacat ccacatctag tccttttgaa agtctcttcc 2520
 aacagccttc aagggccttt tctccctcag cgtctaaaca tagctccaaa ggcaccgcac 2580
 gcgtatctaa agcctgcctt gctggctcat cgtcgtcaga ttgacacct tggccttttg 2640
 ttacaccttg ctctgcagag aatatcgggc ttggaaagc tgctttgcgc cactctactg 2700
 cacggtaac cagtctctga aagtaactgg ttgcaatcaa atgttctctc cgttctcttt 2760
 ggatggcttt cagagcttta gatagacgat atacaatggg ataatgaatg ccaaaaacgg 2820
 acattgacat gacgagtggg ttaccgcgt ctgagcaaag ttgtcagttc cttgactttt 2880

 tttttttttt tcgtttttcg cgtaccttga tacagccctg cggacatata tgcacagca 2940
 gcgctggcgg cgatgccggc aaactggcct ttccactgca agagtcagca tatttgaaca 3000
 tggctagcat acttggcaac tcatatgct ttactgcta tcagcaagac ttttggcgga 3060
 ggctttgtct ccgcatttta cggctgattt caagccaata tctagtagct ctctagaaag 3120
 tccacctaga gactttgctt tcggagatgc accaaacttc aggagaacaa gctcaagggc 3180
 gccttggtaa tctggcgggt cggcgaaata aaggctgtg gccatatact ctgtttcgtg 3240
 agcgttgtac ttgttggtt c 3261

 <210> 24
 <211> 1313
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> SSU72
 <400> 24

 cgagttttct tcagttgac tatgggacgt atcacctgc ttgcctatc ctcactcgt 60
 tcgcccgcaa aacaacatcc gctagccaat ctgtccagcc agccatggac ccccgccgtc 120
 gccacaacca gcgtcccca ccgcccgtcat cctcattgcc tccaacca gctgcctata 180
 atgtcctcc aaactcgtat ggaggatcat atcctgatgc acggcaatac cagggccata 240
 atggcgcgca taglaccg caaggataca gaagtgtcc tcgccgcaa ccgcatatg 300
 gtgctttacc tggcgaacaa agagcctttc caccagcaa catgccaaac tatectcca 360

 gtggccctcc agacccccgc atgaggcctt ctcaagatcc cagatctaga ttatcgggtt 420
 ctcaaggga ttacaatact ccaacccac ctctggggca caccctcct tctttacca 480
 attatggcac cccacctatc tctgcgcca caatacttt accgtcgaa cagagtcacc 540
 agcaattcta tacgcctcca agcggcccta cgtcttact tcctgggtgc atgcctcag 600

gtgttatattc ggaaccagca aatggatttg tggacaagga tgtgccacaa ggaagaagaa	660
gaccgttatt ttgtgtggtt tgtgcgagta ataacaatcg atccatggaa gcacactatg	720
tcctgaacaa aaattccttc cgagtcgtct ccgccggaac aggttctgct gtccgtttgc	780
cgggtccggc catcgacaag cccaacgtct atcgctttgg taccctgtac gatgacatat	840
acagagatct cgagtctcag gacctcagt tatatactcg taatggtatc ctgcctatgc	900
tggataggaa cagaaaagtc aaaaaagcgc ctgaaaagtg gcaagagctg aagagtgtac	960
tggcagacgt tgtcattaca tgtgaagaaa ggtgttacga cgctgtttgt gatgatctct	1020
tgacaagaag tggagagtat aaccgcccga tccacatcat caacattgag atcaaagata	1080
accccgaaaga agctcatatt gccggccaat ccatattgga gcttgccaga gccattgaag	1140
cttcagacga ccttgattct gatattgatg ctatcctcaa cgctcacggt gacaagcacc	1200
ctcacacgct ttgcatacc gtaggattct attagatata aactataac actattaaaa	1260
ggaatgcaaa agggttaaga tgcatataaa ggatggatac ttatatacta gca	1313
<210> 25	
<211> 1670	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> NEM1	
<400> 25	
ccgcccgcg gggatttaac tctttctcgc gttggacatt tccaaagagt ctcacgtgc	60
tcagctgcga tgccttata gccacaccac cagcactcat gaacaccctg agtcgcatag	120
actcctactt ctccgccatc gttcccggc caacaacca cccaccacgc accccgccac	180
gtcgtctcgc ccagacaatc tcttccatca gcgtcccacc acccagca ccaactcatc	240
tccgcatagc gtcgtccta tggagcgtcc tctcactgt ctggaggagc tttgtcggag	300
agacacgtgc gaccgccgc aggggacgcc gtcctcgtcg taagcgtctt gccgggctca	360
gagagctcgg cgagcgggtt atgatcactg ccgggatagc gtcgtcgtat actccgcagg	420
agcacacaga gggagacgaa ggcagttagg atgacaagga agacgggtgg gtcgatcctg	480
tcaccagggg accagaagcg tcggcaagtt tggaggaagc gccgcccggg gaagacgaat	540
tcgtgtcggc taacacagcc tcgactggta ccggtgcagc agaggttagag gaggaacctg	600
aacctgacct tgatgagatg acagtgcagc cgaaagacga cagacttgga ggtcctgatc	660
ccaactttac ctttcgctg cgctcggcac ccaagaagga gctggacggt acagagactg	720
ctgtccattc acccggccac aagccgattc ctctattcca gcggccaccg tctcccacct	780

ctatactcaa caacccatt accccgtctc cgccgccgcc gccgccgtcg aaaactgtag 840
aaccatcgcc caaacgtccc tctggcacc gtcttctcgc gaacccata tcaacatctc 900
tccttgacc gtctgtcccc gcgccagcgt ccaacgccga ttcgtcgttg ttccggaac 960
catccctag gccattacgc cagcccacaa ctccgttcca tcttcaaaag aactgatcc 1020
ttgatctaga cgagacgctc atacactcta cgagccgacc aatccattac cctggtggtg 1080

gtctctggcg tggtgggctg ctgggtctta gtgtcggggg tgtgtttggc aatggaaggg 1140
ccaaggaggg ccatactgtc gaggtgggtg tgaatgggag gagtacaatg tatcatgtat 1200
ataagcgc ttacgtagat catttctta aaaaggtcgc gtcttggtac aactttgtga 1260
tctttaccgc ctccatgcct gagtatgcgg acccgtaat cgattggctc gatggcggcc 1320
gcaatttatt tgccaagaaa ctgtacagag aaaactgcca tgtgcagccc aatggaagct 1380
acatcaaaga cctgactctg gtcgaaaagg atctgagtag ggtgtgtttc atggacaact 1440
cgcccgctag ctacagctgg aacaaagcaa atgcgctgcc aatagaaggg tggacgtctg 1500

atccgaacga cgaggcgtg ctgcattcga ttccggtact ggacagtctc aggtttgtga 1560
atgatgtcgc gaggtgttg ggcacccggg ggtttagcta gaagctagag ggacagggga 1620
tatatgcatt gtttctaata agtcgtgtat gcatggacgg tgtttccgg 1670

<210> 26

<211> 2322

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> YVH1

<400> 26

accctgctg tcaaattact tttgtaaata cacatatata gctctcgcc cttactctcc 60
tccgccatgc ccagcacga taccgtcccc tccaggccac cttcagatgc agccaagtca 120
gacaacctcg ccatacaaga cctctcacgc gaggtcacct ccacaggcaa catccgcctg 180

gcggcaaac gtctcgccca atccgcccga gcagaaaaag tgagaaatct gaaagaacgc 240
gcgagcacac gggctcaagt cgcacagcca tatgccagat gggcagatga tccagaagaa 300
gctgaatata ttacgtccaa cgtccatgcc caggcagcag cgcatgtaga agaccaggtc 360
cttgtgagcg atgaggagga ggaagaagaa gagaaagagg ccatgggtca catgcaggaa 420
gtcgtggatg gtctttgggt tggcgatttg gtcgctgcga atgatgatga cgagcttgaa 480
aaaaatggca ttaaaaatat cctgtctgca ctcagaccgt ctctgaaatt ctgagacaag 540
tacgcggtct acccattaga gattgacgac tctgcggata ccgatttact ctcccacttg 600

cctagctgtg tggcatggat caaggaaatt ttagatttac gtcaaaaggc agcagagcct 660
tcatcacaga agaattgtac cgaaaacggc gaatcgctga aaaggtcgcc agacattgat 720
accgtagccc agccgggcaa gccgggaggt gttctggtcc attgccaagc tggcatgtcc 780
agatcagcca gtatcgtggc ggcgtatctg atgagccagt atgatctcga ccccatggag 840
gcaatgacga tgatcaggga gaagagaccc gtagtagagc catctgcgac tttctggcat 900
cagctgggat tgttctacac tacagatggc aaggtatcat taaaagatcg atccactaga 960
cagtactata tggagcgaac cactacgcag ttcataacg gtgatggaac agcgcctctt 1020

atggaaaaga tggccaagta ccttgcata ccttccccgt ccaatcctcc tacgccaag 1080
gaccatgccc gtcgcaagat ccgatgcaa atgtgccgac gccatctggc tgtgcgagag 1140
catatgatgg accacattct cgatcaagcg cctctgtac ccgcctccg gccccgtaca 1200
ccttcaggcg catccatata aagccaaaga gcaagtttta gcagtaacgc tgggatgaga 1260
tttactgatg tcgtgggaga aggcgcgggt tttttgacag aaaggagcg gaggggtagc 1320
caggtcagcg atgtgatcaa ccccttgact ggcttgctg gtgcattgtc aagaagatcc 1380
agtgcaggcg ccgggtccaa cgggtgctgtc agccctacag caaccagac gctttacgaa 1440

cgagacactg tgacgtcgcc cttgtccatc tcccacaatc atcacaaca caacaacaat 1500
aacaacacta cccatccggc ctgcgacga ggaccattc tccgtaatca ttccgagcca 1560
gttggaactg taccaccacc cccgttccc ttacctgtg ctcatagcac tactttctga 1620
ccagctctc aagctccac gaccagcgt gctttacagt ctgcggacca gcttaacatg 1680
aggttaccgc cgcagctttt agcccttcgg atggcgggta tgggtggtgc cgctgccaat 1740
gccggtgcca gcgcgaatgc ttctaaccct ccagctctcc cggaacaaa tacaccttcc 1800
ccagtcattg aaaaagaacg cagagaccaa tcttcatctt ctatcaatac caatggcggg 1860

gcaggcgctg cagcaagacg attcagttca cttgcaatga cteccaagga tgagaaggaa 1920
gaaacgaaat tgiacgagag aaggcgaggt ggtggggaag gaatgtatgg cccaccacct 1980
atacttgta acaacaaatg ctacagttac tttgtgaac ctctgacgtg gatggagccc 2040
gttctctcaa agggacagat cgccgggaaag ctggtctgtc cgaatgagaa atgcggtgtc 2100
aagattggta atttgattg ggccggcgtg caatgtggat gcaaggaaat ggtgacacct 2160
ggattttgta tccaccgaag caaggtggat gaggttttct aatgtgccag tgagaggag 2220
taagggactt gggactagt ttttcattg catgtagagt tctttgttac gcatagcatg 2280

ttctgaaaga tgcatgatat gatattgata tgtaaacgcg aa 2322

<210> 27

<211> 1130

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> OCA101

<400> 27

gtatactgcg cagactacca tggcaaacaa gccccctcg cagccccca tccaggtccc	60
cgccctcttc tccatagtcg aaccaggcgt ctaccgtccc gccagtccaa ctccgtcgca	120
agtgcctctc ctigccggcc tcaatctcaa aacgatcatt tccctgaccc cggaacatcc	180
tattaagcct ctctacaat tcgttcgtac agcgggcatt tcatttgtcc atctaggact	240
cacccattgg cgccgcccg gaacggattg gagacctgtc agatatgaaa taattaaaac	300
cgctctcgag gcgtacatct tggatacaag agcgcatccc gtcctactca tcgatccgtt	360
gggggtacat caaactggct gtcttgtggg agcgttgaga atgatgcaag ggtggaactt	420
tgctagtgtc ctcatggagt accgtgtcca tcttggaagc aagcacgct atctcgatga	480
acagtatata gagctattcg attcagattt gataaacctg ccagccccac aatatcggcc	540
ttcatggtgg ctgtcttcg aggaagctga tccgaagaa gtcaaagcat tggcatcatc	600
cagtggagga acagggctac tcgcgacac gaatggcaga actcaagcaa ttgtctaaaa	660
gattggccgg gtctgccgcc atatcattgc gaactgggat ccaagctcca catcgccgct	720
cgcttcaccg tgaagcctac attggcttgg gcccaatcct ccgtttctgt gttggctaga	780
gttcatatgt ggggagacct tcaaaactca acatggcttc caactcgtaa tccgagcgca	840
gtcacgagat attattgcca ttcatgtgc aattttcccg tctctctta cctcccgaac	900
cttcagtag cctgagccgc actgcccata gcagacatcc tctctccaac ctctcttatt	960
acataaaaa atgcatttcg tcagcaaaaa cttttccaca tgttatcca acagtatttg	1020
aaaaagaaca atcggttgc actttgtcac ttggcagaga gacttacttc aaaaaatttc	1080
gcagtgcagc ggtcgtatga tacactttcg cccttcaaaa gatccccctc	1130

<210> 28

<211> 1114

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> SIT4

<400> 28

gatttgagg atgtgtacta ctacttgtca gcatatgccg agtgatgcgc tatacctcgc	60
cgacgatgcc catccaatc tcttcagatc cagaccactg gatacagcat atccgccagt	120
gcaagcacct ccagaacgc caaatgaaac tcctctgtaa ccgagtcgc gatcttttac	180

tagaagagtc caacgtccgc ctctgccagt ctcccgtgac cgtctgtggt gatattcacg 240
gccagttctg ggacgtcctc gagattttta ggcagggagg cgaggtcctt aaaactagct 300
atattttcat gggagatttc gtcgatagag gctattatag cttggaaaca ttatctcttc 360

tactggctta caaggcaagg taccagata agattacgtt tttgagggga aaccacgaaa 420
gtagacagat taccagggtt tatggcttct acgacgaatg tatgcagaag tacggcaatc 480
cttcggtatg gaaagcttgt tgtaacgtgt tcgatcacct caaccttgcc gctatcatcg 540
actcctcaat cctctgcgtt cacggtggcc tctcgcccga tatccgtact ctcgatcaaa 600
ttcgtacat ctctcgtgcc caagaagttc cgcacgaagg tgcattctgt gatctgatgt 660
ggctcgacct tgatgaggtt gagacttggc cgataagccc tagagggtga gggtaggtgt 720
ttggggggaa agtgacttca gatttcaact atatcaacgg tctctcgta atcgcccgag 780

cacatcaact tgttcaagaa gggtacaagc acatgtttga cgaatccctt gtcaccgtat 840
ggtcagctcc caactactgc tacagatgcg gtaatgcggc gagcatcatg caagtagacg 900
aagatggcag gacgagtttc aaagtgtacg acgcggcaat tgaaaattca acggatcaga 960
agaacctgc aatgagaaga gtgggtgcac catcatactt cgtttgatac cctagatgta 1020
tttttttgt tgtatcgact atgcatgcct aaggtaaaaa atgccaatgt ataaaaacac 1080
aaaagaagcc agcaaatcaa tgcaacaact tggg 1114

<210> 29

<211> 1766

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> GUA1

<400> 29

tttttgcga gcagcaatta tatcttcttt ccacaatcta caacatccat aacccatac 60
aaaatggcca cagaggagat tcatagcttg tacgacacca tctcatctt ggattttgga 120
tcccagtact cccatttgat cactcgacga tgccgagagc tcaacgtgta ctgtgagatg 180
ctgccttgca cgaaaagat ctccgagttg tcttggaagc ctaagggtat catcctttcc 240
ggctccctt actctgttta cgtcccgac gctctcacg tcgaccccg cgtcttcacc 300
ctcggcggtc ccatcctcgg tatctgctat ggctccagg agatcgccg tgtccacggc 360

ggcaccgtcg atgtcacac ccacaggag tacggttacg ccaagatcga ggttgtcaag 420
actggcaaga aggatcagga tgcatgttc gaggttatg agatggaggc ggacggtggc 480
ttgcaggtct ggatgtctca cggtagacaa ctacctccc tccccctaa ctttgtcacc 540

atcgctcca cccctacttc ccccttcacc tccgtcgccc acgaatccaa gcctatttat	600
ggtgtccaat tccacccga ggtttctcac tccccaggg gtaaggaggt cattgtctgcg	660
tttgtgaaga atgtctgtgg tgtcagagac ggtggagta tggagagctt tatccccaag	720
gagattgcta ggattaggca aatctgcggt gagaagggtc aggttatcgg tgccgtcagc	780
ggtggtgtcg actccactgt cgccgccaag ttgatgcacg aggccatcgg tgaccgattc	840
cacgctatca tggctgacaa cggtgtgtctc cggaaagacg agccaagaa ggttcataag	900
atgcttaccg ttgatctcgg cgtaaacctc accgttatgg acgcttcga actcttcctt	960
gccccctta aaggtgtcga ggaccccgag cgtaagcgaa agatcatcgg taacaccttc	1020
attgaggctt ttgaggccga ggctgccaag cttgaggctg ctgctgaaaa agagcttgcc	1080
gagaaggcg gtgaggccaa gggcaaatc gagggtgtgc tccaaggtac cttgtacccc	1140
gacgttatcg aaagtatctc ttccaagggc ccagtgcta ccatcaagac ccatcataac	1200
gtcggtaggt tgttgaggga catgaagtgg aagttgattg agcctcttcg agagctcttt	1260
aaggacgaag tccgtgccct tggctgtctc cttaacatcc ccgagcatct agtcggccga	1320
caccttttc ccggtctcgg tctcgtatc cgaattctcg gcgaggtcac tcgcgagcaa	1380
atcgcgatcc tccaacacgc cgacgacatt tacattgagg aaattcgtgc tgcgtggttg	1440
tacgatcaaa tctctcaagc ctttgttgcc ctcttgctg tcaaggctgt tgggtgtgct	1500
ggtgacgga ggacatatga ccaggtcgtt gcggttaggg ccgtctctac agaagacttc	1560
atgactgccg actggttctg gttccccccg caagtgtga agaggatctc gtctagaatt	1620
accaacgagg tcaagggtgt taacagggtg gtctacgaca ttacttccaa gcctcctggg	1680
actgttgagt ggctttaagt tgtagaata tatttcccat tttaggtttt tggatgcata	1740
gatacagact cgattttttg tctttg	1766
<210> 30	
<211> 4285	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> INP5201	
<400> 30	
ctcagccgca cciatacttt ttgtgtactt tccatcgtcc tccatcatct ttcgtctgcc	60
cgtctacggc ttccggaggg ctacatccgc cttgaggccc gcatttgagc ggtatacata	120
accaggtgca aggaacactg gacgcacatg ttgtccaggt cgtaagcgat ggcatctccc	180
ctgcacgaga acgacgaaga gcgtccacag tcgatagcag ctctcagaag caagtttgag	240

agcctcgcaa tcgtgggtg gagccctgct cccaccgatg tgcctcagc aaccaacggc	300
catgcgactg ttagctctat ccggaatggc ctctcagtc cccggccaga aacacctgtc	360
gatggtcaaa aggccaagcc tgtgccacca ccaaaaccag cttcacgtcc cgtaagccct	420
gcgactacat cgccagctcc gcaaccttcg tctctgtcc cgctcctgc acctcgccaa	480
gctcccagca ggctaccac tccaaacca tcttttcaga cccatcactc aacatcttca	540
gtcacttcta tcgtgagcgc agcgtctgat tcacatctca aaccttcaga tacaatggca	600
tctccccag ccgtaatatc gcctgctgta tcacctgcac caacgccgt tcgcaaatct	660
gccccctctg tcccagcaa accgccatct gtcgtgtca cccctcagg ttcagatggt	720
gatgaagacg agcctgttat cacgtctgta aaggtcttcc gtgaaaaatt cagtgggtcaa	780
gctcaggcaa gcgaaattgc acttcgaaag cctgtagatg tcccgaaggc atcagcagta	840
tcggtcgta aggtgcaac ggtacatgat tctctgagc cgctgtgtgc cccgtcggt	900
acaccatac ctgcacctat tcccgcacca gtcatacaaa gaacgctaga cggcaagaca	960
tcgccgtaa tgttatcgcc agcatcagag ggcaagcac tttcagatac caatgattac	1020
tcttcacacc cgactgtcc tctggctcct ccggctctc cagcacctat ctacgtata	1080
tctctcctg tcccagctcc agctccagcc ccttcggcc ctctcccat aaacagagca	1140
cacaaacctc ctccagAAC tgcaatcagc cccgcacca tcttcgtcc cgaatcgaat	1200
gtcatcacac ccaactac atctccccct ataccaggca acaaacctgt catcccatct	1260
cgcagctcta gtccccaga agctgcagtc cccctccgc cgccagagcg cctcaaccg	1320
cctcagctcc ctgtgcgtcg gccgacctt tcttcgccag atacgttga gcctagtacc	1380
gcatctgtca tctccccacc tgactcgt agtactccat tgttgcatc cattcatgac	1440
gatactgtc ttgtcttac gcctgcgcct gctactgcc cccaccatt gccgatcgg	1500
tcgagagcta atacaattaa tcgatccgaa agtgaatga gcgcaaccac cacaggtcca	1560
cctctctc gtctaccagc tcggcagca gctattcctg tatctgtgg tagcgggtcc	1620
acctcttcca acgcaaatgg aagcggcagt accacatga accaccccc tccccggt	1680
catccgcgt ccccatcaa aactcgtatc aactcggcg gccaccccc acctctctc	1740
cggagtgtca ccgttaaccg aggcagcagc gtcggtagcg ggagcgggag tggtagcggt	1800
ggtggcggt cccctccag tcgatccaac accatttctc gcgcagcgcc ttttaccAA	1860
gaaaaatact ctacatcagc tacaagcctt ggctaggcg aaaaaggagt atattcagac	1920
gaagatgacg agcctgaaga gcctggagcg gttaccaacc tgtccgcca agcgaagg	1980
atgttgagc agtttcaga catgacagaa gccaaccgtc gtcccccgt gttcgttccc	2040
gatatcgtg tcaaggagt ccaccacgtt tcggcttttg ctgtttatgg ccgatacgta	2100

tgcacgggcg cacaccatgt acgagtctac gatacccgagc tgtcggatca tgcgattagt	2160
gtagtagatt tgaagagac ggggttagaa agcaggggaa aggacccgaa agtgacggca	2220
atgtgtttcc gtccgggagc gacggaaagt gaagaaggaa ggtacctctg gtgcggtacg	2280
aaagacgggc atctgtggga acttgatatt tccaccgggg aagtaaccag taccaaggcg	2340
tttgtacata cgtcttccat cagctatatac tggcggcacc ggaagaacat catttcgttg	2400
gatgaagggg ggaattact cgtgtttgat gtaggcgata tagaaggga accaccgacc	2460
atggcgagac aattacggat aggcgacaaa ttgggttcg ccaaactcat atgcggaaaa	2520
ctgtggacat caagcggtcc ccttaccga tcgactacat cgtccgtac atccaagggc	2580
cctaccgtcc ggatatacga cccctgtgcg ccggggacga tgccccgcc taaaacgatt	2640
ttcgcaaccg aatgggctgg cgcggtcacg tcggcgacat acatgccttt acatcacgat	2700
accatctttc tcggccacga ggggtgattt gtcagtgtgt gggatgggaa agagtgtgtg	2760
tgtaagcagg tgctgaagat tagctcgacg gatgtgctcg ctttggaggg ctaggagag	2820
tatttatgga cgggaaatag gaaggacag atccatgtgt ttgatataaa agaaaaacca	2880
tggttggcga cgaatatatg gattgggcat ccgataacc ctgtgcaatc gttggtggtt	2940
gaccatact caattcagtc tgcgggcaga tacacatgtt ggtcttttgc ccgggatgcg	3000
ctgcgagcat gggacggctc cctctctgtc gactggatcg acaacaact cactgcacgt	3060
caatcgtcat tctgcacgtt ccgccccgtc aacgttttga tctgtacatg gaacattgac	3120
tctgctaaac ctacagatct gaatggatcg gtcgccaacg cccatttctt ggaagatgtg	3180
ctgaggtctg tggattcacc ggatatcacc gtgtttggtt tccaggaagt catccgttg	3240
actgataaaa aatatactgc caaaactctt cttttcggga acaaatcaa agatggtggg	3300
gcagcagcag acagggtatc ccacgcctat cgacactggc tagaaaagct tcagtcagca	3360
gtccagatgg cttcccttc aaactgtcca tatatcaaga tccattcaga gagtcttgta	3420
ggcttgttta cgtgtatctt tgtgaacag tcagagaaaa tttccttacg ggatctagat	3480
attaccactg tcaagcgagg aataggtggg atatacggga acaagggggc tatcgtctct	3540
cgctcgtga tggatgatac atccatttgc ttatcaacg tccacctcgc tgctggccag	3600
tctcaaaaag cttcgcgaaa cgcggatctt gcagggatcc tagaagataa agccattttt	3660
cctccagcgg acgagttacc gtttgttcat ggagggtgtg ggacgggaat ttggatcat	3720
gagatggtgt ttttgaatgg tgatttgaat tatcgcatg atcaacggcg tgagaacgtt	3780
atctcatcta tcgccaatgg cgagctagcc tatcttcttg agcatgatca gctgcgtaaa	3840
gagatgagga cgaaccatgc ttccagactg agaaactttg aagaggcgcc catcacgttt	3900

gcgccgacat acaagtacga cccgggcacg cagcattatg attccagtga gaaaaggcgt 3960

attccagctt ggtgtgatag gattctctac aagaaatcgc cagagtaca agctcttaat 4020

tatcagcgct atgaacctac tgtctcggat catcgaccgg tctctgcagg gtatacgata 4080

atcctgaaag cgatcgattc gttgaagatg atggacgtga gacgggaagc tactggagaa 4140

tgggcgaagc gagaaaagga gttgctagag aagatgcaag aggtgtttga cggtattgaa 4200

taacacttgt tggatgattc gtatcatatg tagctctaga tttaccaat ggacgatita 4260

tgcattgatg ttctatgtaa atgga 4285

<210> 31

<211> 2454

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PHS1

<400> 31

cggcgttgtg tgcgtttggt ttgccgtatc ggggtggagg gagatgcggg atgttcccg 60

ccgacacaaa agcgtcacta cactctgcat tccaaagcgt ccttgactct gcatcccat 120

ccatacttgc ccgctctca ttgcagctcg ccgcatgcc ccacgtcgt gcgccagcc 180

gccaaagccct cgagcaggag cgtctccacc gccacgcca gcagcccgcc tcgtcgtct 240

cccccgccc ccgctctcc ccgctccggc tctacctct cggtacaac atctctccg 300

ccctgctctg gggccacctc ctgctctca cctctctt cctctcgcc cctcccgcc 360

ccccctggca ccagctcgcg gaccgcctca gcggtcata cgactaccac aacctcgat 420

ggtgcaccaa atggaccag accctcgccg tgctcgaagt cgtccagcc gccctcggt 480

gggtgcgcag tccgtgggc accgtcgcca gccaggcgc cagccggctc tggacgtct 540

ggggcgctgt cgaggccgcg ccggagatta ctacggcca cccctgttc acaacctgc 600

tcctgcctg gtccctcacc gaagtcatt gctactcatt ctacgcctc tcctctctt 660

ccgtctccgc cccctctc aactacctc gctacacaac attcatccg ctctaccgc 720

tcggcgctc gtccgaggcc tttctctgt tcgcgacct cctgctttg gcgccgctc 780

tcagcagggc ggtgacgaac gtcattggcc aggcgcgag ggagatcatg aagactaaag 840

tggggagaga agtgctttg tggctgcga aacatggagg cggcacggc ggtgcgcaga 900

aagatgggg ctggatcgag attgtgcgag cgggactgtt tctctctgg tggccgccc 960

tttatgtct ctacacctac atgctcaaac agcgccgaaa ggttttgggt aaaggcaaga 1020

ccgtaggcgg ggttagcaag gcgcaataa taaaaagag tagagccggc gcgtggagca 1080

atcagcgatg cattatcggc tggctactgtc agatacgaat ttgaaaacaa ttgaatcaat	1140
cgatttggtga taacaggcag gatcatgata aaccaatgga ctgagagata agtgaaaaaa	1200
tacttttact ggaggaaaag agatgcgata ataatatcat gctgtgaaat gacgattgat	1260
atggaaacga gagaaaagcg tcgatgaaag aaataaaacc aacatataaa ttctttcatc	1320
agtttcatttc tagacatgac atttgtagag aagatcaata tacaccaaaa gacataacat	1380
gtacaatcac aaaaagcttc cactttcaaa accccctcc ttgctccgaa agctctagct	1440
gagcatctca cgacatgacg ttttaacta cattctccac cttgatacca tcttcagcaa	1500
cggcattccc ccgtttccct tcccactcct caccaccctt caccaaacaa ggccattcgc	1560
tcactgttgc acctttcccc agtgggtcttt tcagtaccgg gtgggacatt gcagggacgg	1620
aagcagatat gcgggaggtg ggggggatcg agttttcctt cttcttcttg ctgaaaaaag	1680
gtttgggact tttggttttc gccttgaccc ctaggcggtt gtaaagtttg tcggtaatgt	1740
acaagggttt tgcaaagcca ccacctcgt cttaccatt gtcacccca ttgatgatat	1800
ggtaaggcgg cgagcttgcg cgagggttaa gcggcaaaga ctcatccgga ccggaggtgt	1860
tgctagtact cgtcgtgtg gaaagatacg aggggtgacg agactcttcg tcaaagtctg	1920
gtgggttttc cgcggctgga gatggagtgt gacacggaga cgaagaagac gaaggataaa	1980
gcgggattct caacacttga ctctcttca aactctcagg catcgccatc cccaccaac	2040
cccattcttc ccccttttc catccaggcg catcatcaaa cgctcttta tcctcttcat	2100
cctgcaccgc tccctctcct tcacgtccaa caacgacgcc gtcgtgcaac ttgtatcgag	2160
cgggtgtacc ggtcgtttg agtttacaaa cgaatctgtg acgtcgggtg tggtatcgct	2220
gtgaacggat aggggtgaaa gagtcaagaa gcattttgtg agttcttcg gtacgtagt	2280
gctggagcgg agggaaagtg cgggaggtgg tgtaagtca tagtttggtg gtgcacatgt	2340
cgtcgatcca tgattttgac gatactcccc taccctcccc ccctaagaa ggagggaag	2400
agcgggcccc tggagccgaa gagaaggggg cagaagaggt tttggcgtg agga	2454
<210> 32	
<211> 4308	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> MRE11	
<400> 32	
cctcttctcta acttttaagc aaagaaatac ggttttaagc tcaatgtcgg ccccaatcg	60
cgtacccgac tcacaaccaa gtagcgaaat aggagatgag ccgcctcca gtatcgtcga	120

accagatttg gagaattgtt ttcgtattct catcgctaca gacaaccaca taggatatgc	180
ggagaaagat ccggtccgag gacaagactc tatcaacacc tttcgggaaa tactagagtt	240
ggctagagat cacgatgtcg atttcattct tcttgcaggt gacttgttcc atgaaaacag	300
gccaaagccga acatgtatgc accagacaat agctctacta agagagttca ccttgggtga	360
caagccaatt gaatttgaac ttttgagtga tccgatggat ggatctacgc ctggtttctc	420
ttttccggct gtcaactacg aagatccaaa tattaacatc gccattcccg tcttctcaat	480
tcatggtaac catgacgac cccaaggcac tggctctgag ggtgcactat gtgcattaga	540
tgttctttcc gtttctggag tctttaacta ctttgggaag tcagaccttg tcgctgatga	600
aagtgtctcc gataaccag agaaaggtat tcatatccga ccagttcttc tgcggaaagg	660
tacaacgcat gtggcgctgt atggttgcgg taacatcaga gatcaaagaa tgtatcagga	720
gctacgggca aataaggtca agatgtttat gccgacagga ggtgatgtac ccgatagcga	780
atggttcaac atttctctcg tccatcaaaa ccgcgtccga catggccccc aaaattacgt	840
ccccgaaaac atgtttgatg attctatgcg acttgtcatt tggggccatg agcacgattg	900
taggatcaca cctgagagcg tcgccgataa aaattatttc ataacgcagc ctggaagtcc	960
agtggccacc agtttagcac caggagaagc agtaccaaag catgttgggc ttctgtctat	1020
tcaggggtcc caatttcaac tcgaagaatt acctctcaaa acggtgaggc catttgagtt	1080
ggacgaagtt gtgtgtctgt acgctgcgga gcaaggagct gtagatttga acgatagaga	1140
tagtataact tctttccttc gagaacaggt ggaagctttg attttgcagg ctaaaaaaaa	1200
ctggaaggag aggaacaacg gcagcaccaa gaacatgatg cttccctca tccgactgaa	1260
ggtcgaaaca acggatgcc aagagatggt caatccggtc aggttcggtc aagagtatgt	1320
caatcgctc gccaatctc gagatatctt gcagtactac cgtaagaaaa agaagagcgc	1380
aaaggtcaag aataatcctg atatgcaaaa tatcaatgat gatgagtggg aggaagatcc	1440
tgagtctttg actgccgatg aacgactctc caaacttctg atggcaacac ttgtcaaaca	1500
atatctccaa gctcagagct tagactgtct ggtggagaat gggatggaag atgctgtgat	1560
gcgctttgta gataaggatg ataaggatgc tatcaaggac tttgtggcgc acactctcag	1620
aatggtggga aggaagatga aggagagaga ggttaaagag gatgacgttg atcttgcgat	1680
ggccgaggca aaggagaagg aatataacag atatgccgac agcaaccggt tctcttctca	1740
aagtgtcaaa gggaaaaata aacagcggga ttcagacgtg gatagtatga tggcaagcga	1800
tgatgacatg gatatggacg agatgccgac tcaacagcga gctccagtga gacgtgcaac	1860
cgcaatcag ccagttagat cagcgaaggg caagggaag cagcctttgt ttgaaaacgc	1920
ttcagaagaa gaagaggacg aggaagagga agaggaggaa gaagaagaac ctgcgcctaa	1980

aaaaggtcga ggacgagcag cagcggcttc gaccaagaaa gcacctgcga aaaaaccacc	2040
tgcaagaacg ccagctaagt cgacgacaaa ggcaccagct ggaagacgcc ccgcagtcag	2100
tcagccctcg acagggagag gagtaacceca atcacaatta acgttttcaa ggtctggtac	2160
aggcaaggca gcagcagtcg cgatcgaatt gtcacagat gaggattaga aatgaatgaa	2220
gaggggaatct gcgaaccag tagttttattc ttcaacgtca agtgaatcgg atctgattaa	2280
gatcttgatc actgcaataa ttaagaagat attctttcta tgcttgatga tccctttact	2340
ttagcctttt actcttacgt cacagtcgtt gtgaaaagtt gtgaaaagta cgtaaagtcg	2400
gcattccatg catccccaaa ccaatacaaa cttttgctat tgcttttact tctgactatc	2460
ttttacacac atgccccata gttactccat aacccccaaa agaaaagaaa aaaggaaaag	2520
ctgaacattt tactccttgg cgacctggag gacgattcgg ccggcaatct tgccttcttc	2580
gagacctcg tagacgtgt gtctattaat cagcaagcgg ccttgaatta tggataatag	2640
ctgaacttac gccttaaggt cggcaagagg ctctgtctca aagatgacct taacctttcc	2700
atcctcgaca agctggaggg attcaatggc gtcttgctcg ttaccgacgt aagaaccctg	2760
gattcggatg ctcttgaaga cagtccagaa gacgttggca cccatctcgg cgttggggag	2820
accgacacgc accaaaglac cagagggttt taggtagtcg atagcctgag agtaaccagt	2880
cttgtgggaa gcagtcacaa tagcagcggc tgggccttga cccccagtgg cagccttgac	2940
gtcggcaacg aggtctttgg tggctttaa atcaaccaa gcatcggcgc cgagagactt	3000
gaccagcttc tccttggcag cccagtgtc gatggcaacg accttgagac ccatggcctt	3060
ggcgtactgg acagcaaggt gaccgagacc gccaccagca ccgggaaggg caaccaatc	3120
accgaccttt gtgttggaac ccttgagagc ctataagat gtgacaccag cacagaggat	3180
agaggcagca ccagcagaat caagggaagg ggggatgggg gtaacgtggt tgacgaaaga	3240
gacgacgtat tcggcaaagg taccatcaac tgtgtagcca gagagctcgg catggtcaca	3300
gtctggacgg atgatcagct ttggaagcga agtccaaata tacagaagat actcactcat	3360
ctgaagcct cgtcggcaag cctcacaggt gagacaagag ttggcgagcc acttgatacc	3420
gactcggta ccgagcttca cgggggaatt gacagtgtta gcaccaatgg caacaatgtg	3480
accgacacct tcattattag tcagcgactt gcttctata aaaattcgat cggcaaggga	3540
catttacctt cgtgaccacc aatcaaagga ttcatggggg gaattggcca gtcacctgc	3600
ttggcgtgca agtcggtgtg gcagacaccg gtgtgggtga ttttgacgag acattggccg	3660
gatttcagtt cgttggcctg aatgaccttg gcctgggtgt cgatctcgat ggcaccgccg	3720

acagagggga cgacggcagc ggtttgagtc ttagggatgg aaacgccttg aagagtggtc	3780
atcttgtaag ctgtgtctgg agtttgggtc tatgttaagt ctggagaatc taagaggatga	3840
agtaccggag tgtctttgct gcggatgttt gtgaaggaaa gggaaaatca tctggatgga	3900
ggtggccgtt atatatgttg aggggtcgag gaaaagtata aacttggttg gcattcatgt	3960
cgatctggat acatagccgg agaatgagcc ggtgagagat gactatgaag ggcggaagtc	4020
atgtgaggat cctctccggg gtcttatata ccggtgatac agcaatggga ggtaggccgt	4080
agataacaga tacatactgc ttggctgttg gggaatgaag ctaatctctg atttgattag	4140
cggttaatc gcagtagttt cccgtcgcgc tccggggttt tgggccggtg ttgcccggtt	4200
tcaccacat ctgacgtaaa cccaaacctc tccaccgttt ccaaattccc catctgtctc	4260
gtaatcaagt gcatacatgt tcgttttaga atgatcgttg ctgcacca	4308
<210> 33	
<211> 2543	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> DBR1	
<400> 33	
cacgagcaga cacagatcag gacagcgcag tatgaggatc gctatccagg gctgttccca	60
tggcagtctc gccagatat acgacgttgt ccaactactac tccctccaaa caaagaaccc	120
tatagacctc ttgctcctct gtggcgactt ccaagctctg cgatcaaaac atgattatgc	180
ctctcttgcc gtaccagcta aattcaagca gcttgggtca ttccatcagt attactctgg	240
tgaacgtgtc gcacctgtct tgacaatagt gatcggaggc aaccacgagg cgagtaatta	300
tatgtgggag ttgtaccacg gtggatggct agctcctagt atatattacc tcggagcggc	360
tggtagtgtt tatgtgaatg gggtaggatg tgtgggtgag agtgggattt ataagggtat	420
cgactaccga aagggtcact ttgaaaaggt gccttacaat gataaggagc tgagaagtgt	480
ataccatata cgcgagtacg atgtggaaaa gctcatgcat ttaacaccaa gtcctagcac	540
catcttctta tctcacgact ggcccaccac aatagcgcat catggtaaca agaacgcatt	600
gctcaaacgc aagcccttct ttcgagacga aattgaaaag aacacacttg gttcaccgcc	660
cctcttaaga ctaatgaacc atttccaacc ctcttactgg ttctcagccc atctacacgt	720
caagtttgca gctctgtacg agcatcaagc ccctaatacat ggtccggatg tcgacggtgg	780
cgccccctta ccattactgg caacgtcggc cgtaatatagct caggctggtg gtaaccaga	840
tgagattcaa atcgatgaag agatggatgc ggggaacccc gatgagatta ttgttgagga	900
tgagggtgaa gaggttatca ttagaccgag acaggtcaac ccggatgaga ttgcgatgga	960

tgacgatgag tttagacgacc ctgcgcccgc ggtccctcag ccattaccag cgacgaccaa	1020
tagcgcttc aatccagaag aaataatcat atcgaccaa gagttcgatg caccaaccac	1080
agtctctcaa ccccttcaac ctctcccacc taccaaaacg aacgcctcca accctgaaga	1140
aatagccatc tcggacgacg aattcgatga ccttgctcct ttggcgcaat ccctcaccac	1200
aattgatgaa tcgaccgacc tcatcgcgca atcacgttct aacctatccc atccacctgt	1260
tgctggcacc atagcccctc ccacttctga ctctattgca tcacgtgtaa tgcaagaagc	1320
gcgacaagag cagcagaaat gggaactgca cggggggaaa gggatggagg gtgtgaccaa	1380
gtttttggca ttggacaagt gtgggcctgg taaagacat atgcagttcc ttgagatccc	1440
agacccttcc ccacccccaa tcccagggcc tccaagatta acttacgatc ccgaatggct	1500
agccatatcc cgtgctttcc atccatacct ctcaacctca taccagcca tccccctccc	1560
atcctctgac atacttgagc agatggtgaa ggatgaagta gcaaggatca aggaggaagg	1620
attgctcggt cccaccgttc cacaagatgg tgcggtcgag ggacaagaag gattagtatg	1680
ggaaaagggc aaagtggatg tcggaagagt gcaaagttt tggtaggactg caccacctga	1740
aggacatccg ggtggaaatg acactgcgtg gtatacaaac ccgcagacag aggcgttttg	1800
tggcatgttg ggtgttcaga acaagattaa tcctcccgtg aacagataat aaaaatctaa	1860
tgatgtgatg aacatgaccc atgcacgaca cgcgcgcagt tcccggcttg accgaaaag	1920
agatatggag aagatttatg tgtattattc ttgcaacct atgtgccata tatgtattgt	1980
gtcatttctc ctgtaacgag tcggcgaccg tggcatgtta gtccaagctt atggagagga	2040
caggattcac catccatggt taaacgaaat gttgtgaatt ggatggagaa agtcatgaaa	2100
gtagtggcac aggacgaga cgcggccagg ccctaaatcg actggatcga ctgcggatac	2160
cgatgcaaaa tcttaattct tggatcttga ctatctcaa aatcgaagat tcagatggag	2220
aaaatatgga atcttgaac tcatgtttgc ttgaaggac gggcatgggt tcagactgat	2280
gcaagcagga agcacgaaag atgaaaacgc atcaggatag acagcagaaa aggtggtgat	2340
aaccaaatga tttatttggt catcatatgt aatatcaaag taataagcga acaccgaagt	2400
aaaaataaca gattgtccat acaagtgatt gaagatctat cacttgcgag atttcacaca	2460
agattactaa gaggatacgg tcataactga agggaaaaaa atcttataat ctatagtagg	2520
gtcaagagat gtttaggcaa ggg	2543
<210> 34	
<211> 1621	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> SIW14

<400> 34

gttgatgtta agtcggagat aggttgcaaa ccacaactgt tcagatatac cgtcaacatc	60
tccctttttc ttaactatac tgcttcctgg atcactcatt catcgggtata cactcatacc	120
gttctcctga cgacacctgt acccaatttt gcgtagccag gggacgccca tgatccctt	180
ataggtgggc cgtcaccgag cctgctaaac aaccagacga cggaccgagt atcgacgtgc	240
cgggcgaaaa aacggctatt ttccttgaac tatttcatt ttcctacagg attattccct	300
ggcaccaaac catgatgtct tcgtcgccaa caatgtcatc gactcctccg caagtaccat	360
ccttttttagc gaatatcctg ttatcccatc tttctcctt agatccatca tcgacctgc	420
caacaacttt cgaacatcat cgttctccca ctacccaaaa cccctcccat cctcaagctt	480
tgcagactgc agaacctccc ccaaaccctc tgtaccttcc tctcccgtt ttaccgaaag	540
ttgaggaaga tctggttcct ccagagaatt ttgcattggc cagtagtggg gtgtatcggc	600
gtgggttccc gaagaaaaga aatttcaagt ttatggagac tttgaggttg aagaccgtcc	660
tgacattggc attggaagaa tatctaaag caaatctgga atggtgtcag tcccaagaca	720
tacagttcat gcaattcggc ataccaggaa acaagaacc tttcgacaac attcccgaag	780
acgtaatttg tgccgtctc gttgccatcc ttgaccggcg gaatcatccc atactcattc	840
attgcaacaa gggcaaacac cgtaccggct gtttgatagg ctgcatccgg cgattacaag	900
catggtctct cacttctata ttcgacgaat atcgacgatt ctctgcgcc aaaagccggg	960
cgggtggatca acagtttacc gatctgttcg atatcatgcc tgtttgggaa gctgtatgtc	1020
gacctaaagg tgggggatta gggaatttac cggattgggg aatgttggtc ttgccgaaag	1080
gtgtggtgga agtcggtagg gatgaaagg agaagaagag ggttgagaga gatattttgc	1140
atatcggggg attataatgc tggagcaatc aaatggtgtt tagaaatcat aaattttatc	1200
catagcgaac ctgtataatg gtagatagat atgttgtact ttgttctacc cccatatatg	1260
ccttcagaac tgcagaagca tctaaactc catccatcta ctccaatcc ttttcatcaa	1320
attcggcttc atagggagtc ctcaaatgtc tcgaaggctc ccaaacctgc agaatgttgt	1380
cctccgaagt gctcgcgatt gtccatggcg agctcgggct ccaagaaata tcgcacactt	1440
tgctggtgtg accacatgg acaacaaaaa gtcaggagg tccgtcttcg gcatcatcgg	1500
gagtttgttc agcaccaata gcatcgagat cccagatgtg gacgcggcga tcagcagagg	1560
cggatgcaaa gtggacaggc gatgtggagg accaggaaag ttgaaggaca tcgttggat	1620
g	1621

<210> 35

<211> 2931

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> SDP102

<400> 35

gttgtctttg ttattgttat ttttttgttt attgttgttt tcaaagttct tctttcacgc	60
ccgctatctg ctctataac aacttcgcag cacatgctca cccacaatg cagccccagc	120
aacacaccca caacaaccca tcaccgcgcg ccgaccaca gcctcttcgt gtcgtccact	180
caccacccat cccacctcca aatcgaggca caagaacttc agagttagct caaggcccaa	240
aagccccatt ggcagcgcca ttaccgttgc gcattactgc ggcgacgtct ccaaatcgga	300
aacgaccgac tcgcttctg cttgggaagc ccagagaagc tggtcggaa gctggtccgg	360
aagactggga aatacatcag gaaatatctt ttgcggcttc tttgggtgca agtgccgacc	420
attccttgga caatgaattg caagatttat ccaagctacg caaagcagtg cgacaaaacc	480
tcctggctcg accgattgac tctccattag aactgtccgg ttctgaccag tcggccttca	540
atacaccggg acaacaatca tcttcggct cttctctat atcaatggat agcataccca	600
ttgaacaagt cttcgatcgg gtggaggcg gaagtgtgtt gttggtcgac acccgccgc	660
tggcttctct tctcaattcc catttacc aaactccatcc actctcggtc cctactctct	720
tatcaaaacg ctccaaaaa tcgcagtctc aatcaagtcc ttcctctata tcatgggcga	780
ctctttcacc ttttgtctct ctatcaagcg ctcgagaacg gtgggactcg gtagatcaag	840
ataaagtcga gattgctgtg atttgtcaag gcgaagaggg tagagtgttg aaggagatct	900
tgaagagctt gatcgaagcg agagttaaag tggtaaaagg tggatgggct gcagtactaa	960
attatgaaag agccagaaga acgctcggtt ccgggcagac cgctaccgc cctgcctcg	1020
acgtgacttc gccagaaacc gacagcaaac ctcttcccc tgcatctgca tccaatatac	1080
tcctccaaa atcagctcgc ccatgtgata tacctctacc acctatccct gcatcccat	1140
ccccacaaa atctctcaac caccgtcctt cattaccatc acttcgtcca ccttttacag	1200
ggcctactcg gaatcttctt tcaactctga ttaatgccgg tcaagcgagt cagagacgga	1260
cgccaaaatt gagtttgaat tttagacagac ctttgaagag tgctacgtt ggtggctacc	1320
atgatattcc tccacaccc catgggtttt catgtacgcg aaccaggcca cagaggtctc	1380
ccggattgtc gttaaacata cccatactc ctttccagcc gcaacaaggt cagattcaag	1440
accggatatt agaagactcc agaccaacg gatccgttc aatacaaacc aaggcgacg	1500
aacaatcgcg ctccccgct tctcttcga catttggcga tgccaagcag attgagaatg	1560

agggggagga catggcgccct aacctgtatg acggacctgc gcctcgtgcg ccgacatcac	1620
acagtcccag taaaagtcaa gactaccaag cagcccgatt ctattcttcg ccatcttcca	1680
tgaacagcgc cctaccgctt tccccgccta cgaccgccc agctgttgcg ccttttaacc	1740
cttccgtcat ccttccatct ttcctctacc tcggccctga catccaatcc gaatccgatg	1800
ttcaatatct tttccgatta ggtgtgaagc ggatattgaa tgtcgcgttg gaatgtgatg	1860
acaatcaggg attgagcttg aaagagaggt tcaagtatag aaaagtgggt atgagagata	1920
tcgtggaaga aaacgggggt gggaaggga tgagagatgc ttgtgaattc ttggatgatg	1980
ctgccttca ctctgcacct acctacgtcc attgccaagc tggcaaatca cgttccgtca	2040
caataatcct tgcttacctt atccatgcca acgcatggac tctcaaaaca tcctatgctt	2100
atgtcgcaga gcggcgaaag gggattagcc caaataatcg tttcgtcgcc gagctgatgc	2160
agtgggaaga gaaggaattg ggagtaagc agagtggggg cgtgcatgga gatgggaatg	2220
ggagggctaa agctccaggt ggtggaggcg gtggtggtgg ttcaaggcac atggaagatg	2280
gaggtgatga tgagggaata ggcaagactc atcttcggga tagtttaccg cctacctggt	2340
cgagtagtgt ggatacttat acccgctccag ccaaggtata ctccccagtg ggcagggacg	2400
atggtggaga agaagaaagt ggaagggaag gaaggattgc agtgggcgac gaaaggagg	2460
tgaggaaaaa tgggtgtctgg atgcatcatc ggagagcacc tgtggatcga accacccttc	2520
aaccggcgcc acgagtctcc aaagccggtc tcgaatccct tcgaccattc ctgattacct	2580
ctaccgatgc ctctctctt tctgccgcgc ctaataatgg tgacaatatc gatagtgaac	2640
gtcaagtcaa taacggtca gagcgagac cgtgcctag ggccagcccg gggatgggta	2700
tgggagggca tgcgatgacg cctgccgggg atggaccctt gaagtggata taaatctctg	2760
atgatgcgct aaatgggcga ggagggcaga gagagtgatg atctattgtg acgttttaac	2820
gagccattgc gcttctacta tctactggtt gcataattta tgggttgttc atggactgta	2880
taaataataa ttataattta tcagttgtgt atatgtatat ttcttcttgc c	2931
<210> 36	
<211> 1016	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> OCA1	
<400> 36	
gttcatttag cagattggaa agatcacgtg actcaagcga ttgtgtccat cacagagaaa	60
acgaatgcga agacaacgaa ggaaagcaac gtctctgacg gcataaaccc agcatcaggc	120

atacgtcac ataagagaca gcatggcgaa gatagtcca cccatgaact ttggcctcgt	180
agaagacgga ttctaccgtt ccgcccagcc ttccgagctg tgcttctctt ttctcgagaa	240
gctaaatttg aaaagcatta tatgggtggg agctgaagag ccttcagaca tcttcttgtc	300
attcatcgaa tcicaaggga tcaagttgta caacctcgcc cctcaaacga gtttgaaccc	360
acatttccca cctccataca cagattcggg cgtagtacct atatctggcc aataccacct	420
tccaccactt cctcctccgc ccgaaccact gatcattcag gctctaactc ttctattacg	480
cccatccact ttcccaacct tattatgttg taatatggga cgccatagga cagggactgt	540
ggtgggatgt tacagaaagc tgcaacggtg ggcgttgagt agtatattgg aagagtatag	600
acggtacgca gggatgaagg tcagggtcct gaacgagcaa ttcattgaac tgtttgatac	660
agacttagtt tcaataacag cggaacaggt gacaaaatag taattgtccg cgacaaaagg	720
ctagcaaaat tcctttcatg ggaccagtag aagaagtcaa actgccaccg tgcccaactg	780
tagcccatac aacgcctaga gtgtctaccc gatcagggat gctggactgc gtctgcacca	840
tgcagcgcg atcattgctg tgtggttgat aaaatcatta tccataagaa atacatacag	900
cacgaaatcc aatatctgat gtaccatata tgcaactaga atgcgacaac cttagctttt	960
ggcttcgca cgacctcgtt cctctcttc gccgtcagcg gcacactagg cgcttg	1016
<210> 37	
<211> 2392	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> GDA1	
<400> 37	
tttgagcctc ttgtgaccgt ctcggcattc acgtgcccc tcccaccct atcaaagatc	60
cgccactatc ccttactccc cattgttaac ttgattcct cttcactttt ttttcaatc	120
tctctctctt tttttccctt tcccaaatat ataacagggt catgcctgca cacttattcg	180
ctcgttctac cgatactact ttcccttctt ccatagagac atccacatca ggctctctgt	240
ccttttccct ttgtctgtct ctgagacaca gaccgtcagg taggatcccg aaaaccccaa	300
tttcacaaa atccccact tccgtttcta ctccacgac cgccgccatg ttctccacgc	360
gcaagtactc tcctttaccc acgagtgcga atgggtccgc aaggaaacgc actggtgccg	420
gtttgacagc atggaagcga tgggctttac tcgccccat ctctgtggcc gttatcttct	480
tggtgttttag ccgcgtagt ggcggatctg aacaacaaca gatctacaat gaagaaaaca	540
cgtatacacc ctcgctggac gaggatgttg tgggagacgg tgatccgatt gactatagct	600

ctcctccctt ccgtcctgaa gactctgatg tggcccagcc gttggacat gaagatggag 660
atgacgatgg tgtgattcat acgtctccca ctggcgacgc ttccaaccct catgaccta 720
cttctaccga agcccaggat gcttctgaag ccgagcaaga ctttaccac gagtctgagt 780
ctgaatctcc gtccgaggct gaatcttctt tccccggatc attcgagcaa gacccggacc 840
ccgcttcgac aacggcctgt accgagcccg tatcttctga caagcctgtc gtgcagtacg 900

cgcttaccat cgacgttgtt tccacgggtt ccaggatcca cgtctacaaa ttcaacaact 960
gcggtccgtc cccccagctg gagtatgaga cgttcaaagc tgtcaagccg ggactttcag 1020
catacgtcgc tgacccgact gcggccgctg cttctcttga ccctttgctt gaggaggcat 1080
acagggtcgt tcccagagat ttgcgaaagt gtacgcctgt ggaggtgaag gctactgccg 1140
ggttgagggt gctcggccag caggagagt aggctatcct tgatgaagt aggaacaggc 1200
tcgagaccaa ctgggacttt acggtcagt gcgagagggc tgtcgagatt atggacggca 1260
aggatgaagg tgctatgcg tggatcactg ccaactatct gctcaacaag attggtgaag 1320

gcgccgaatc tgacgacacg ctggcgggtc tggacctcgg tggcgcttcc acgcaaatcg 1380
tctttgagcc gaaattcccc gcggagtctg accaggcgct ggtggagggc gagcacaagt 1440
acgagctcac ctttggcggc aaggacttta cgctttacca gcactcttac ctcggtatg 1500
gtctcatgcg cgccaggcga agcgtgcaca accttgcgc attcacatgg agctttggcc 1560
agggtgaggt cgagtgggag aacttgagcg aggatgtaca ggtgccgaac cttgtttgt 1620
caaagggtat gacccggaga gtgcgccttg atccgcctgg aaggcagact gtcaatgtta 1680
ccatgcacgg tgggaatggt aactttgagg cttgtaacag ggtcgtcgag ttggtcatgg 1740

ccaaggacgc tatctgtgaa gtcaagcctt gctctttcaa cgggttttac cagccctctc 1800
ttctcgatac gttccccgt ggccaactgc tcgcgcttcc ctactttacc gaccgcatca 1860
agcctcttct ccatectcc tcttctctca cgtctctcat ctctgagctt acctctatgg 1920
ccaaggacgt ctgcgccggc ccggacgcgt gggctgaccg atggggcagc gacgcgacgg 1980
cgatggagga gcttgccgtt agggccgagt actgcctcga cttgacgttt atgaacgcgt 2040
tgctcgggct cgatacagc ctttctccgg agaggaggtt gatggtggag aagaagtga 2100
ggggtgtgga gcttgggtgg gcgttgggtg ccggtttggc gttggtggag aaggcagaat 2160

tgacttgtagcgcgt agcgtagcgt aaaactaaaa aaaaaaggag tatggttata 2220
tagagggggt ttagagtga tggaaggaaa aaaggtcaat gggccacag tctttgtaa 2280
aaatcacatt agttttagat ctatacaaag atcatacaa tcattgcaat tctttgtac 2340
tgttttgat aggatacaga tggatgcacc tgtgtaagta caagatggga aa 2392

<210> 38

<211> 2125

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> FBP26

<400> 38

cgttcacatc catccaatcc gttcttctca atttactgaa aacaatgtcc ataccaccac	60
caccaccgtc caataagtcc cccgcatcag cagtttcccc ctccaagccc cgctccccaa	120
agctcaaacc cctcactccg acatccgaaa aaccttcgcg cactaataat gacgacgac	180
aagtctacca gcccgctcgag ccacatgtcc tggccgaagc agtctcaaaa ctcgacatga	240
tccgatcagc acctgcaccc atgtctactg tgacttctcc cgcggctagt gcagctccca	300
gtggtcctag ctgcgaaga ctctctggtg cgggccaggg ggccgcatca acaggtccat	360
gggctatgga ccgcacagcg agtggagatg gtaggcacag tgcgcctggt acacctcact	420
tcggggcctc aaccgctttg ctgaagacgc tggatgagac cacgaagggt atcaggcaaa	480
gctccagggc tccgtcgcgt gcgccatccg tgtctggtat cgggtactgtc gttgaaaagc	540
ctgactattc cgaagccaag atcgtcgtcg cgatggttgg tctcccgcc cgaggaaaat	600
cttatctcag taacagactt atgcgatacc ttcgtggct cgaatacaac gttcaagtat	660
tcaacgtcgg acaactccgt cgctccaaag cccgctccgc tctccaggcc gggcagggaa	720
aggctgacca ttccgcgaca tacttctcgc attcagatgc ggaagctacc aagaaacgag	780
aagaactcgc agaagagtct ctgcaatcac ttatttcttg gctgaagaag gaaggaaatg	840
tgggaattat ggatgcgacc aatagtacaa tcgatcgaag ggagaagatc aagtcgcgaa	900
tcgacaagga gccggggctt caagtcctat atcttgaatc tttctcgat gaccccgtag	960
taattgcaac caacattgca ctcaaggtcc gatctggcga tctgactac caagggatgt	1020
ctaaagaaga cgcagagcgg gattttagga agagaatcg tcagtatgag agtgtatatc	1080
agacgatcaa cgagccaaat attcccttct gcaggatatt aaatgtcgga cagagagtca	1140
cgataaataa gattgagggc tatcttcaaa gtcgaattgc attctatttg atgaacctgc	1200
atctcaaacc aagaagtatc tatttgtcaa gacatggaga aagtatgtat aatgtcgagg	1260
ggaagattgg aggtgattcg gatctctcac caagaggatg ggagtatgcc cgcgcacttc	1320
ccgtctttat caaagacaac attggcgagg ggcctcttga ggtctggacc tcaacccttc	1380
aacgtacca acaaacagca tcataccttc ctttcgagaa gaaaacgtgg aagtcgctcg	1440
acgaactgga cgccggtgta tgtgatggca tgacgtacaa ggagatcgag caaaagtatc	1500
cagaggatta tgagagtca gacgacgaca agttcaatta cagatatcgt ggtggagagt	1560

cataccgtga tgcgtgggtc cgtcttgaac ccgtcatcat ggaacttgag aggcaaaaca	1620
atattttgat tattgcccat caggccatcc ttcatgtctt atatgcctat ttccaggcca	1680
gaccccgaca agaactccca tacatcaaca tccccctgca cacacttata aaaatcacgc	1740
ctcaagctta tggctgtcaa gaagaacgct accctctccc tatcgctgca gtagacaccc	1800
atcgaccccg tccatccaag gggagaaaaca ctgccggtgt ttcagtggcc gaagaagcct	1860
tccagcctgt caagcgagat tattatggag acagccaaca aggtgtcggg ttggtctga	1920
agcccgaggc gatttcacag gctttggaga acgagatgga acaaggaaag ttgacaccaa	1980
gggctcgggt agctgcgcaa ttgcatcacg agtgatgaat cttattggga gttgtaagcg	2040
tagaattaga tgiatcgaga agcccagaaa tgaaatgcaa ggcatgatgt aatgaagtct	2100
tcctccgatg tatgctctgg tcgcg	2125
<210> 39	
<211> 2418	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> PSR1	
<400> 39	
ttgtacacc aggaaggaag gaagaacgcg caggaaagaa gaaagaacga acgagagaaa	60
gaaagaggca gtagaagaaa tgcccacaac gcgcacagag cccccactg tggcaccagc	120
catcagtcac caaaacacaa acaccgccgg acccgcacac acaacatcca tcgaccacaa	180
cacgtcaacc accgacactc agcaaccgtc ctccggcttg caaccttcca tcctgcctcc	240
tgtagccact ccagcgacac agaatttagc ttctactaca gaaatgacca aggacggagg	300
tgcagctgca gccagccctt ccacggctca gacaactctg cctgaaccgg gtacaacgtc	360
tacatccatc aagcctacag aaggagagca aagcaaaggt acccccctgg gaaacttgtc	420
ccgtagatta tcaacaagat ccccatcgac taccgtctcc tctgcacccc aaacaacggc	480
tgaaaaagca gacccaaaac cggtttcatc acacactcag cctaccacct ctacgtcaaa	540
aacaacgggt aacacgcctg catccgcag tgtaaatgga gccacaaagt ctaagacagc	600
tcctacatcg aatacaactg gcgccaaggc cgggcaaaag aagaaaagga agcgggaagg	660
tttggcgggc attttactcg cgctcggatg tttatctgtt gatgagtttg aggaggagcc	720
aagcaaacct agcagcacga ctgcgagtgt aggggcgggt aaaactgccg gcgctggcgc	780
tacaacgggg gtgagcaca aagccgatga gagcgccaaa ccagggtcag gtgatgctgg	840
catgacctca ggtgccttga aggcaccgaa cggtagcgtc gcacctgtc cgtcaggccc	900

atcagcagtc aaaactcaag acaccactgt aggagctgaa caaaaggtgg atgcaaccgg 960
 cccaaccggt tctacgggtg ttgctgaagg atcgaatgaa gccgataaag gtatcgtccc 1020
 cgatgaacaa gtcgtcgtgc ctccgaccga acctcatacc cttccagatg atgagaccgc 1080
 tgggtgtaacg tcttctgcgg tccagcctcc tggaggaggc tctgtcctcc ttggcacccc 1140
 gtctaatac gtcctcacc gcgaatctga aaccaacctt ggtacatcca gtaatgagcg 1200

tacagagaca agcgggggat actcggacat tagcaattct gaaatggttg acgaaagcac 1260
 aggacaagga ggagatgaac tccgagaaga ttatcttgag tatgatgacg aagaagatcg 1320
 attaatgaa caaggtggaa ttggaattcc cgtggacgag aatggcaatc cggcaccatt 1380
 attaccccc atagctgcca agcacctggg acgaaagtgt ctctgtctcg atctcgatga 1440
 aacctgtta cacagtagct tcaagggcga aaatcagcaa ttgccacag cggattacat 1500
 tgtaccggtg gagattgaat ctcaagtga caacgtttat gtcacaaagc gaccgggtgt 1560
 cgaccacttt ttgacagaaa tggcaaagat atatgagatt gtcgtgttca ctgctagttt 1620

gtccaagtac gctgatcccg tctttgacat gcttgacgag aaccgtgtcg tagcccatcg 1680
 tctgttccgt gaaagctgct acaaccacaa aggaaactat gtcaaagatt tatcccagct 1740
 cggctcgtgac atccaacact ccatcatcat tgacaattca cccgcctctt acatcttcca 1800
 ccctaataac gccgtccctg tgctcacttg gttcagcgat cccacgata gtgaattgac 1860
 cgatctttgc ccttcccttg cagacctcgc cactgtcgac gacgttcgtg gtgtccttga 1920
 tggacgaatc tagacgttct agaaagcatc tcaacttata tccgcgagga ccatcgatac 1980
 ccatcttccc ttcttttttg ggatcaggtc aggaaaacat tagagtgtat aaggactcat 2040

acggtaaact tggttgcccc acctagaaaa tcataacatc aataacccta taccagagg 2100
 cctttcggga gcttggtcac atattcagtt attttctcta atctcatttg gttcatgtta 2160
 cgatctcaag gcgtatgac tattatgtcg atccctcatg gtctgttttc taatcttttt 2220
 tattttcgtg ggtgtataca acctaggtag ccgcgcttat atctatcata ctccctcatg 2280
 actgacttct tttttatctt tgctttagtt tcaaaatggt gagttattct ggaatcgctt 2340
 gtagatacgt acaaaaaaat aattgggaca aagattgcat tgattgggct cgtcgcatgc 2400
 atcgtcgtca tacagtac 2418

<210> 40

<211> 2684

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDC1

<400> 40

gcgtcttgtt ccttggctga gggccggact tggaactagc tttttttct tatccatttg	60
ctgcttgatc catctgttcc cactagtcac aatgctcgga tcaccgcggg cacactcacc	120
cgccctcccc ctggccgcca gaggaaggaa gacaggcctc aagtcacggg ccaccagat	180
acttgactc agattcggct gggctgtgct cgttatatgg tacgagtcg gagaattctt	240
ccactctctc tccacatgcc gttccccga ctctgctctg cggcaggccc atccccaagc	300
cccgcctccc acccatgtcg tctcatcgc cgatccgcat gttcccatg cagactgtc	360
gtacccctcc gggaaccctt ggctgaactg ggccaagcag cagatggatg agctcttcat	420
gcgcaaaagc tggaatgtgg ttatgcgtct agggagggtg gaccaggtgc ttgttctcgg	480
agatatgttg gactcgggaa ggggggtcat gtccgatgaa ggtacgtgg agtacctgc	540
tctattccga tcaatatcc agcttctctc cacaacgct atgcatttg taccagtaa	600
ccacgacatt tctctgtcc ccaatggcag attctctct caagctcggg tacgtacca	660
gcaacatttc aaaacgccc acaccgtct tcccatatca aaccactcgt tcattttgt	720
tgatgccga ggtttgggtg aagaagacta tcggcggtat gcttcagaga tgcagtttg	780
ggaatgggat ggtgtcaaag gcggtgtgat tgagttgtc aaagacctga gggacaatcc	840
tccacctgga cccaaaatct tgttttcca tattccactg gcgagacctg aaggcgccgc	900
ttgtggaccg ctgagagaaa aaggacggat atcaaaagg gctgggcctg gatacaaaa	960
tttgcttggg agtgagactt ccaaatctt gttggatgcc attcagccga acatttgtt	1020
tagtggggac gaccacgatt actgtgatta tgtccacaaa gggaatatcc gagaagtgc	1080
agttaaatcc ttctctctg ccacgggcat ccgccgtcc ggactccaac tgctctcgt	1140
agttctcca ccgacagaat ccaccgctag atttctcca acccagccg accgacctg	1200
cttcttccc gatcagctgg gtgtctattg gcgtgtctat ctccctctcg ccatccttac	1260
agcactgtac cttttatca caaaccttcg ttcagcgtat ttgcgatggg accgttcttc	1320
acacgcggtt tcggagaaaa tgcggtcaag ccccgcttg ctctccgcgg agaccatgtc	1380
gcccactca ttctcgtcac ggcggaatgg acctgtccca cttagtattc ctctcgtaa	1440
atcatcttca catctcccc ttctgtctc ctacgccatt cctcttcca cctgcctcg	1500
ccctgtacga tacaactcca ctctgcaga gtaccgcca ggttccagga gcggccagag	1560
caacctgta tccccatttg gaagtcgaa attgtccgc gttgagcgtt ttggggagcg	1620
cgatgtagaa cgcatggag aagcagcgtc tgctagtgtg acaggtctta acacacctt	1680
cacctgtct cgcgcatcat cctacatata catggatcgc ggctttccat ctacgtctc	1740
tgactctgcg ccgttatctg ctccggcac cactaactgg gggttgggtg caaatacggg	1800

agtcagttca cccatcatcgt cgggtttttat tcggagagtt tctagcgcca acctgtcgac 1860
gttgatcact acgaatgtcg cccctccgag cttgagcatc acctccccg gtacaccccg 1920
gcgtgtcacc ctccccagcc ctctcttctt cccgcattcc cctgtctacg cgcaagccca 1980
ccccctctcc caaacctctt cacacgccac gcaccccat ccagctgtga ttacacttt 2040

ccccaccca tcaaggtcat ggttctggtt tgagagggcc aagtcgtttt taagatgggc 2100
atggaaagca aggaaggag cctgggcaa gagttggaga gagctgatca gtgttgcacg 2160
ggttggggct atcgtctggc taggtgtgaa tgcgttgttt ttccttgagt aaaacactct 2220
cgagtagaac gccgtgtgc ttgggtgctt ggggtgcttag atgcttgggg tcttgtgttt 2280
attgtttttt tttcttcgag ggcgtgtgga aagatgtcgc ctgcgttgca gcagggtgta 2340
tccaaaaaa aattgtctac tgtctcttcc tgttttttcc ctctagatt tgatctcttc 2400
ggtgtccgga agacacattt tctcactttg catcataaaa agagaccccg ttcttctaaa 2460

ggagatgagg gtcggttggc cgtggcctca tagcctcata acatatggat tttggagcgt 2520
gtagcgtaca tacatactgc tgttttacat gacctgtttt ttccgcacat ggtatctggt 2580
attcatgtac ggcaataatc tagttctccc aatgcctt cagcaacgac cacgtgaagc 2640
tcttcaaatg ggactgactt tgcgccacgc agtgacgaag cccc 2684

<210> 41
<211> 1635
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> INP5202
<400> 41

ataaaaatgg tgactctcta cttgccagcc aagcgttcat atctatgacg cagcagttg 60
ttattgtacg taccccgccg cctcgctacc agacgagacg gatgttattt taactcttta 120

caacataatt gactttatca ttactttcag acaatctca tccaagccac ccctaccgtc 180
ccaagttaa cccaagatg gctctcttag acgtcttcat gactacctgg aacaccggtt 240
tacagggatc caaagccaa tccaagacc tcacgagctg gcttctgcca gttttgcgca 300
atgcttctaa tctgaactg cctcaagggt ttattccaga cctttacgt ataggaattc 360
aagagctttt acccctccat cttgctatgg ctggtttgac tgagcctgta ctcttgctc 420
tgactagtcg cattgaaaat ctcttatccg cccacgccag ttctatatcg cccaataaga 480
caccggagag atattcctta gttgccagag tggcccatgt tggaaatgca ctttggatct 540

tttccggga taglaccatg gatggaaggc taggaaaacc gtcgaccgca actctgggat 600

tatatattgggg aggcatggga aataaagggg ccgtgggtgt cagactccct gtgagaagag 660
gcaagatttg tggtatgggag aatctgacct tcgtcaatgc ccatctcgaa gcgcatgacc 720
acaatattcc tcgacgcaat gcacagtatc agaggattct gagctctctc gtcttcaatt 780
cgacggatcc tcttacaact tcacagcaga tttttgacac ttctcattta ttctttatgg 840
gtgatctcaa ctataggctt tccaagcagc cacctccagg agctctacaa gagaacaaaa 900
tgttcggaga tgtgctggaa ttggaaaagt ctcgaatggg gatgctggat actgatactt 960

tgagacaaga acagagagaa gggagggttt tcggaggctt aagggaaggc gatttgacta 1020
gattcgccgc cactgacaaa aggatagttg gacaaattga aggatacagc aagaaacgca 1080
tccctggctg gactgacctt attctctttg cttctcatac cgatcctccg catctctttt 1140
ctcccagggc gtctttggac ccggtcccct ctaacgtagc cgatacaacc agtatcctcc 1200
atttcaactc cacaatcgag cttgtcattt ctgatcaca gccagtccat gcgatccttt 1260
ctttaccgga agtttccac gaagcgccct ctctcacct tgcaccaacg ctccccctg 1320
ctcttcacc tcatcagcca agacctcttc ccactcagcg cgaggctctt ttgattgaga 1380

agtttttggg gactttgtc gatagacttg tcgggtggcc atggtgcatt atcgttctgc 1440
ttgggttttg caacacacgt aggggcatgg gtgtgagcgc ctttgtggcg atgatttggg 1500
gcatctggtg gagcggggta tactctggat gattctgtaa attgataaag gcttctgtct 1560
ataggatact tgatgtatgg atttttctgc gttcttatac atatataatg tactcatcgt 1620
aataacgaag tgagg 1635

<210> 42

<211> 3400

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> YND1

<400> 42

gttactttgc tataccattt aatactccac ctccccagc ttccgaacaa caagtctgga 60

cgagggtgga cgacacggga agatacgagg aaagaagagg tccttcattc caaggcagaa 120
aacgagacc gcatactgtc ataactgcc ccacccacg cacatctccg ctccgcagca 180
aaagaaaacg tacaacatct tggctaacaa aaaagtcgca tacggggcga ctccagaacg 240
ataagatact gcgcacttag ctccataca catctcattc agatttgtcg agtgcataca 300
taggagccag ggcacaagca cgatggcacc atccgttaca ccactcacca ctcaactatgc 360
cctagtcatt gacgccggct catcgggttc gcgattacag atatattcct ggcgagatcc 420

agatttgaa agagcagaaa ttctccagga tgtgcagaac attgagagac aaggttcgag	480
ttcgagctcc aaggaaggcg ctcggtggtg gtggagtgga gaagatggat ggaagggcaa	540
agggaaggcg aaagcgaagg agatggagga gatggctttg agaaggttgg tgagagtgg	600
caaaggggtg gaaggggatg actgggtgaa aagagttag cctggtatat cactgtcga	660
ccccgagaat atcccagagt acctcgcccc gctgctcaca catgctctcc aacacatccc	720
acctcggtc cactcctcca caccatcta cctcctcgcc acagcgggca tgcgtctctt	780
gccttctcag cagcgcgatg ccattttaca agctacgtgc gatacattac gaaacgacta	840
cccgtttctc gtctctgggc cgacagagga agggccttgt ggtgaaaatg taagggtgat	900
tgatggagag gaggaaggta tctggggttg ggtcgctgtg aactatctca tggacggttt	960
cggatcatgcc cttcgcctt catctatatc caattctgga acatcatcat cgtctagtag	1020
caacctgtc cctcctcgcc cgtaggttgc tgcctcctca gactcttctt cctcttccat	1080
cacccccgtc gacattgccc accactcacc cacattcggg ttctcgcaca tgggcggcgc	1140
ttccacccaa ctgctttctt cccctctgct ttccgaactt ctcacctctg gtttcccgt	1200
cgacaaaactc cggacagtta gtctcagatt actttcgggc gaacaagtgc attggccggt	1260
ctttgtagcg agctggcttg ggttcgggac gaaccgcgt cggaacggt atatgacttc	1320
tctctatcaa caatgggcct ctgcccattc ttcccttctt gcacaagacc tagcgacacc	1380
cattccggac cctgtctcc ccaaagacct ctccatcttg ccacctctt cttctcaacc	1440
ccctttaate ggaaccggtc cattccccga atgctcacc tccctccacc ctctcctcga	1500
acattccacc ccttgcccca cctccactg cctcttcgga ggccaaccga cgcctcacat	1560
tgattttgaa cggcacgac agagagggtt tatagggata agcaggtatt ggtatagcat	1620
gcagcatgtg ttgggggtag gaggggtatg ggattggggg gaatgggaaa agggaatgaa	1680
ggagttttgt gggaaggatt gggaagtgat taaaagttaa gtggagaatg gggattggga	1740
ggatgttaat atggaccga caagattaga aatgcaatgt ttcaaaggcg cctggatctc	1800
caacgtctta cacgaaggga tgggtatccc ccgactagtc gatgtaggcg ggaatgatac	1860
actcacaggc gggtcgttgg gcgatacgaa cgtgaagct gaacgccggg ctggtgaaaa	1920
gggtctgttc gaaaagaaag ggcaaggaca agggaaacat catttccaaa gtatggacca	1980
agttggggaa acagccatct cttggacact cgggaaggtc gtgattgaag catcgaaagc	2040
cgtccaacct cgatcgcaag aaatggaagg gtggtggatg cgtcatctca acctcgggtc	2100
catgcgactg ccgttatcgc taccgatacc aaaacaccta gagggaaaagc ttgaagatct	2160

aggattgagc gtggtatgga tttatgcggt agtgggggttc tttttggtgg ggatgctctt 2220
ctctcgttct aatcgtcgca ggggagttgg ttcgttgggg tctgggatgg ggagaaggag 2280
aaaaccaagt ttgtctcac ctcttttacc tgcccagccg tggttcactt tcccttcttt 2340
cttctccggc cccgccgcg atccgagctt atcgatcgaa gacggcccag acgcttcccc 2400
cacatcatcc acgtcatcca cccctttctc tggcaatggc accgctggtg gtgctagtgg 2460
taaatcgct atcgccccg gccgactccg actttggtcc ctccgtatct ccaacacaat 2520
caacaaatat attcctgcct cacttcttt atctcttggc agcccgaact cgagacagcg 2580

gggaggcgca catgagctgt ggacatcgat agggataggg ttaccgagaa cgcgacataa 2640
ttcgatgccc atgatcgca tgggaccgaa tacttcccca cgtgttggtc ttcttcccc 2700
gggtggtgac ggtggttact cacagcccgg ttacctcgt atcatctccg caccattctt 2760
catccccgc gctgctccag gaatcgggtg cctcaacag ggtgtgggta gtcttacacc 2820
agaaacagtt ctgacaggca tatcaagcgc cacatctgtc tcactttctc cgagcctcgc 2880
atctacttct tcgccgcctc cgcctaggag cagtttgaac cctggcaagt ctggtcgacc 2940
gttcaaaccg aggcagaatt caaataatct gcatccacac catggatcgc atgggtttca 3000

ttccgttggg gaaggtatag gtgcaggagg gggagggtgg aatgatccgc ctttgccat 3060
gttgagtagc cccggttcgg gcacaggtcc aagcgggagc ggagcggcag atgatggtg 3120
cgtgttgacg ccgacggcga atggaggctt gagtaatggt gcattgtcga ggaattctag 3180
tagggcgaat ctgagtgaat tggggttggc acagcggtcg atgagtagaa ccgggacacc 3240
tggttttgat taacctcttt agatgcgca tataataagg acattcaggg ttgttttgtt 3300
gttgaaaaat attcatctag cccacaagt atatacatat gcacgcctgt tatattattc 3360
cttatcgaag gcactcctta catgtacgtt atatacagga 3400

<210> 43

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> VPS29 L1 primer

<400> 43

tgtcttcttg aaaggggttg 20

<210> 44

<211> 38

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223>	VPS29 L2 primer	
<400>	44	
	tcactggccg tcgttttaca atgacgagaa ccaggacc	38
<210>	45	
<211>	40	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	VPS29 R1 primer	
<400>	45	
	catggtcata gctgtttcct gactcagtct caatcaacgc	40
<210>	46	
<211>	20	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	VPS29 R2 primer	
<400>	46	
	gttgtttctt ctttccagc	20
<210>	47	
<211>	20	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	VPS29 S0 primer	
<400>	47	
	aatcaggcgt gggttcagac	20
<210>	48	
<211>	19	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	VPS29 P0 primer	
<400>	48	
	ataggtctcc ttgtcgag	19
<210>	49	
<211>	21	

<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	VPS29 STM primer	
<400>	49	
	acacctacat caaacctcc c	21
<210>	50	
<211>	24	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	VPS29 STM common primer	
<400>	50	
	gcatgccctg ccctaagaa ttcg	24
<210>	51	
<211>	19	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	YMR1 L1 Primer	
<400>	51	
	tactatgtgg gcgagaagg	19
<210>	52	
<211>	38	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	YMR1 L2 Primer	
<400>	52	
	tcactggcgg tcgttttact gctactcgta atgcgtcc	38
<210>	53	
<211>	39	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	YMR1 R1 Primer	
<400>	53	
	catggtcata gctgtttcct gagcaacaaa aggccttggg	39

<210>	54	
<211>	21	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	YMR1 R2 Primer	
<400>	54	
	gcttggtctc ctgaagtttg g	21
<210>	55	
<211>	21	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	YMR1 S0 Primer	
<400>	55	
	ccagacaaaa ggctcttagt g	21
<210>	56	
<211>	19	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	YMR1 P01 Primer	
<400>	56	
	agacttcac tttaccgc	19
<210>	57	
<211>	21	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	YMR1 P02 Primer	
<400>	57	
	gtcggagaaa aagagtagtc c	21
<210>	58	
<211>	20	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	YMR1 STM Primer	
<400>	58	

tgctagaggg cgggagagtt	20
<210> 59	
<211> 24	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> YMR1 STM common Primer	
<400> 59	
gcatgacctg cccctaagaa ttcg	24
<210> 60	
<211> 22	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> SSU72 L1 Primer	
<400> 60	
gactatgatg aaaagacggt cc	22
<210> 61	
<211> 39	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> SSU72 L2 Primer	
<400>	
> 61	
tcactggccg tcgttttact gggaggcaat gaggatgac	39
<210> 62	
<211> 41	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> SSU72 R1 Primer	
<400> 62	
catggtcata gctgtttcct gtatcctcaa cgctcacggt g	41
<210> 63	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223>	SSU72 R2 Primer	
<400>	63	
aaccttggtc	tccttgcg	18
<210>	64	
<211>	19	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	SSU72 S0 Primer	
<400>	64	
atctccgttc	aggactgtc	19
<210>	65	
<211>	19	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	SSU72 P0 Primer	
<400>	65	
actgggagga	tagtttggc	19
<210>	66	
<211>	24	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	SSU72 STM Primer	
<400>	66	
ctccccacat	aaagagagct aaac	24
<210>	67	
<211>	24	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	SSU72 STM common Primer	
<400>	67	
gcatgccctg	ccctaagaa ttcg	24
<210>	68	
<211>	19	

<212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> NEM1 L1 Primer
 <400> 68
 atctatgccg ctgaaagcg 19
 <210> 69
 <211> 38
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> NEM1 L2 Primer
 <400>
 > 69
 tcactggcgg tcgttttact atgcgactca gggtgttc 38
 <210> 70
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> NEM1 R1 Primer
 <400> 70
 catggtcata gctgtttcct gtgtgaatga tgtgcggagg 40
 <210> 71
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> NEM1 R2 Primer
 <400> 71
 agaggaggat ttggcttttc 20
 <210> 72
 <211> 18

 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> NEM1 S0 Primer
 <400> 72
 tcacgagcct ttttgtcc 18

<210>	73	
<211>	19	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	NEM1 PO Primer	
<400>	73	
acgctgatgg aggagattg		19
<210>	74	
<211>	20	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	NEM1 STM Primer	
<400>	74	
caccaactcc ccattccat		20
<210>	75	
<211>	24	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	NEM1 STM common Primer	
<400>	75	
gcatgccctg ccctaagaa ttcg		24
<210>	76	
<211>	18	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	YVH1 L1 Primer	
<400>	76	
tgctcatcca ttctcagg		18
<210>	77	
<211>	38	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	YVH1 L2 Primer	
<400>		

> 77

tcactggccg tcgttttact atggctgtgc gacttgag 38

<210> 78

<211> 40

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> YVH1 R1 Primer

<400> 78

catggtcata gctgtttcct gcacaaaaac tgacgtgag 40

<210> 79

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> YVH1 R2 Primer

<400> 79

ctccagattt tgtggcaag 19

<210> 80

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> YVH1 S0 Primer

<400> 80

tctttgccga cttccactc 19

<210> 81

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> YVH1 P0 Primer

<400> 81

gaccttttca gcgattcg 18

<210> 82

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223>	YVH1 STM Primer	
<400>	82	
	tgctagaggg cgggagagtt	20
<210>	83	
<211>	24	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	YVH1 STM common Primer	
<400>	83	
	gcatgccctg cccctaagaa ttcg	24
<210>	84	
<211>	22	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	OCA101 L1 Primer	
<400>	84	
	ttctgatgct cacactactc tg	22
<210>	85	
<211>	39	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	OCA101 L2 Primer	
<400>	85	
	tcactggccg tcgttttaca ggaggacagc atacaaatg	39
<210>	86	
<211>	40	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	OCA101 R1 Primer	
<400>	86	
	catggtcata gctgtttcct gcgaaacttc cagtagcctg	40
<210>	87	
<211>	18	

<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	OCA101 R2 Primer	
<400>	87	
	gaacgacgga ataatggc	18
<210>	88	
<211>	20	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	OCA101 SO Primer	
<400>	88	
	gacgaggtgg tggaagatac	20
<210>	89	
<211>	18	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	OCA101 PO Primer	
<400>	89	
	cttgagttct gccattcg	18
<210>	90	
<211>	20	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	OCA101 STM Primer	
<400>	90	
	ctagagcccg ccacaacgct	20
<210>	91	
<211>	24	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	OCA101 STM common Primer	
<400>	91	
	gcatgccctg cccctaagaa ttcg	24

<210> 92
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> SIT4 L1 Primer
 <400> 92
 agtgaggtag aaaccacgg 19
 <210> 93
 <211> 37
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> SIT4 L2 Primer
 <400>
 > 93
 tcactggccg tcgttttact gaagagattg ggatggg 37
 <210> 94
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> SIT4 R1 Primer
 <400> 94
 catggtcata gctgtttcct gactaatctg tcctggctgg 40
 <210> 95
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> SIT4 R2 Primer
 <400> 95
 caagggtcta aaggaagtcc 20
 <210> 96
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> SIT4 S0 Primer

<400>	96	
	gataccccaa gtgtccctac	20
<210>	97	
<211>	20	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	SIT4 PO Primer	
<400>	97	
	cattaccgca tctgtagcag	20
<210>	98	
<211>	18	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	SIT4 STM Primer	
<400>	98	
	ctttaaggt ggtttgtg	18
<210>	99	
<211>	24	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	SIT4 STM common Primer	
<400>	99	
	gcattgccctg ccctaagaa ttcg	24
<210>	100	
<211>	19	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	GUA1 L1 Primer	
<400>	100	
	tcagtcttgc tctcttcgg	19
<210>	101	
<211>	38	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	

<220><223> GUA1 L2 Primer

<

<400> 101

tcactggccg tcgttttacc aagatgagga tgggtgctg 38

<210> 102

<211> 45

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> GUA1 R1 Primer

<400> 102

catggtcata gctgtttcct gattacttcc aagcctcctg ggacg 45

<210> 103

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> GUA1 R2 Primer

<400> 103

tgcttgcgta tgacagac 18

<210> 104

<211>

19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> GUA1 S0 Primer

<400> 104

gggcatctgt atgtttgcg 19

<210> 105

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> GUA1 P0 Primer

<400> 105

cttaggcttc caggacaac 19

<210> 106

<211> 24

<212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> GUA1 STM Primer
 <400> 106
 ctggggattt tgatgtgtct atgt 24

<210> 107
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> GUA1 STM common Primer
 <400> 107
 gcatgccctg ccctaagaa ttcg 24

<210> 108
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> INP5201 L1 Primer
 <400> 108
 cgtttccatt tggggtcag 19

<210> 109
 <211> 38
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> INP5201 L2 Primer
 <400> 109
 tcactggcgcg tcgttttact gcgaggctct caaacttg 38

<210> 110
 <211> 41
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> INP5201 R1 Primer
 <400> 110
 catggtcata gctgtttcct gcgaagcgag aaaaggagtt g 41

<210> 111
 <211> 22
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> INP5201 R2 Primer
 <400> 111
 ttcttcctca cctggatacc gc 22
 <210> 112

 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> INP5201 S0 Primer
 <400> 112
 agtcttgatg gcttcttcac 20
 <210> 113
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> INP5201 P0 Primer
 <400> 113
 gctgtttaga gtgagtagag g 21
 <210> 114
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> INP5201 STM Primer
 <400> 114

 acagctccaa acctcgctaa acag 24
 <210> 115
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> INP5201 STM common Primer

<400>	115	
gcatgccctg cccctaagaa ttcg		24
<210>	116	
<211>	18	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	PHS1 L1 Primer	
<400>	116	
gtgggatggg aaatgatg		18
<210>	117	
<211>	34	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	PHS1 L2 Primer	
<400>	117	
ctggccgtcg ttttacagtg acgctttgt gtcg		34
<210>	118	
<211>	36	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	PHS1 R1 Primer	
<400>	118	
gcatagctg tttcctgtaa aggcaagacc gtaggc		36
<210>	119	
<211>	19	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	PHS1 R2 Primer	
<400>	119	
ccttcgtctt ctctgtctc		19
<210>	120	
<211>	20	
<212>	DNA	

<213> Artificial Sequence
 <220><223> PHS1 S0 Primer
 <400> 120
 aactgaaga gactcccgag 20
 <210> 121
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> PHS1 P0 Primer
 <400> 121
 tgagtagcgg atgacttcg 19
 <210> 122
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> PHS1 STM Primer
 <400> 122

 ccatagaact agctaaagca 20
 <210> 123
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> PHS1 STM common Primer
 <400> 123
 gcatgcctg ccctaagaa ttcg 24
 <210> 124
 <211> 22
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> MRE11 L1 Primer
 <400> 124
 ggcataactg ataaggaact cg 22
 <210> 125

<211>	38	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	MRE11 L2 Primer	
<400>	125	
	tcactggcgcg tcgttttact accttggttg tgagtcgg	38
<210>	126	
<211>	41	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	MRE11 R1 Primer	
<400>	126	
	catggtcata gctgtttcct ggaatgaaga gggaatctgc g	41
<210>	127	
<211>	20	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	MRE11 R2 Primer	
<400>	127	
	tctcaaggtc gttgccatcg	20
<210>	128	
<211>	19	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	MRE11 SO Primer	
<400>	128	
	tggtttacaa gaactcagc	19
<210>	129	
<211>	19	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	MRE11 PO Primer	
<400>	129	

cggtcatctt cctatttcg	19
<210> 130	
<211> 24	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> MRE11 STM Primer	
<400>	
> 130	
gtagcgatag ggggtgctgct ttag	24
<210> 131	
<211> 24	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> MRE11 STM common Primer	
<400> 131	
gcatgccctg ccctaagaa ttcg	24
<210> 132	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> DBR1 L1 Primer	
<400> 132	
ttccaatcca acagtcgc	18
<210> 133	
<211> 38	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> DBR1 L2 Primer	
<400> 133	
tcactggcgc tcgttttact ccgaaatgcc tgttgagg	38
<210> 134	
<211> 40	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> DBR1 R1 Primer
 <400> 134
 catggtcata gctgtttcct gttactccca ctcgctaagc 40
 <210> 135
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> DBR1 R2 Primer
 <400> 135
 ttttggtagg tgggagagg 19
 <210> 136
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> DBR1 S0 Primer
 <400> 136
 agaaatagaa aggctggcg 19
 <210> 137
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> DBR1 P0 Primer
 <400> 137
 tactgaccct catactgcg 19
 <210> 138
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> DBR1 STM Primer
 <400> 138
 tctctatagc aaaaccaatc 20
 <210> 139
 <211> 24

<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	DBR1 STM common Primer	
<400>	139	
	gcatgccctg cccctaagaa ttcg	24
<210>	140	
<211>	20	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	SIW14 L1 Primer	
<400>	140	
	ctcattcagg atttaccag	20
<210>	141	
<211>	37	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	SIW14 L2 Primer	
<400>	141	
	tcactggccg tcgttttaca aagttgttg cgaggtc	37
<210>	142	
<211>	40	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	SIW14 R1 Primer	
<400>	142	
	catggtcata gctgtttcct gtcacggga gttgttcag	40
<210>	143	
<211>	22	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	SIW14 R2 Primer	
<400>	143	
	caactaccac tcacaactct tg	22

<210> 144
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> SIW14 SO Primer
 <400> 144
 gttgtccag ttggcaag 19
 <210> 145
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> SIW14 PO Primer
 <400> 145
 agtatgggat gattccgc 18
 <210> 146
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> SIW14 STM Primer
 <400>
 > 146
 ccatagaact agctaaagca 20
 <210> 147
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> SIW14 STM common Primer
 <400> 147
 gcatgcctg ccctaagaa ttgc 24
 <210> 148
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> SDP102 L1 Primer
 <400> 148

tctggatatct tctcccttc	20
<210> 149	
<211> 41	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> SDP102 L2 Primer	
<400> 149	
tcactggccg tcgttttact tgttggtgggt gtgttgctgg g	41
<210> 150	
<211> 44	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> SDP102 R1 Primer	
<400> 150	
catggtcata gctgtttcct gcgcttctac tatctactgg ttgc	44
<210> 151	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> SDP102 R2 Primer	
<400> 151	
gttcctgttt ggatgcttc	19
<210> 152	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> SDP102 SO Primer	
<400> 152	
gaacatcaag gctctccag	19
<210> 153	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223>	SDP102 PO Primer	
<400>	153	
	tgtccaagga atggtctg	18
<210>	154	
<211>	24	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	SDP102 STM Primer	
<400>	154	
	ctccccacat aaagagagct aaac	24
<210>	155	
<211>	24	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	SDP102 STM common Primer	
<400>	155	
	gcatgccctg ccctaagaa ttcg	24
<210>	156	
<211>	18	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	OCA1 L1 Primer	
<400>	156	
	aataaagaga gacgccgc	18
<210>	157	
<211>	39	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	OCA1 L2 Primer	
<400>	157	
	tcactggccg tcgttttacc gagaaaagag aagcacagc	39
<210>	158	
<211>	43	

<212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> OCA1 R1 Primer
 <400> 158
 catggtcata gctgtttcct ggtagaagaa gtcaaactgc cac 43
 <210> 159
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> OCA1 R2 Primer
 <400> 159
 gcagaggaca gaaagcaac 19

 <210> 160
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> OCA1 S0 Primer
 <400> 160
 atcagatgaa cctgctcaac 20
 <210> 161
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> OCA1 P0 Primer
 <400> 161
 taacatccca ccacagtcc 19
 <210> 162
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> OCA1 STM Primer
 <400> 162

 atgtaggtag ggtgataggt 20

<210> 163
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> OCA1 STM common Primer
 <400> 163
 gcatgccctg ccctaagaa ttcg 24
 <210> 164
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> GDA1 L1 Primer
 <400> 164
 gctgtaggtg gcaaaggtag 20
 <210> 165
 <211> 37
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> GDA1 L2 Primer
 <400> 165
 tcactggccg tcgttttaca cgagcgaata agtgtgc 37
 <210> 166
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> GDA1 R1 Primer
 <400> 166
 catggtcata gctgtttcct gtttggcggtt ggtggagaag 40
 <210> 167
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> GDA1 R2 Primer
 <400> 167

gcctttgtct ttctccagg 19

<210> 168
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> GDA1 SO Primer
 <400> 168

agaaacgggg gaaacgaag 19

<210> 169
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> GDA1 PO Primer
 <400> 169

ggaagtagaa gcggaagtg 19

<210> 170
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> GDA1 STM Primer
 <400> 170

atagctacca cacgatatgt 20

<210> 171
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> GDA1 STM common Primer
 <400> 171

gcatgccctg ccctaagaa ttcg 24

<210> 172
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> FBP26 L1 Primer
 <400> 172
 tggaggtcag taatcggtcg 20
 <210> 173
 <211> 38

<212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> FBP26 L2 Primer
 <400> 173
 tcactggccg tcgttttacg gattggatgg atgtgaac 38
 <210> 174
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> FBP26 R1 Primer
 <400> 174
 catggtcata gctgtttcct gtccgatgta tgctctggtc 40
 <210> 175
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> FBP26 R2 Primer
 <400> 175
 tgtttctccc ctgtgcacc 19
 <210> 176
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> FBP26 S0 Primer
 <400> 176
 tggaaatgag ttctcttggg 20
 <210> 177
 <211> 19

<212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> FBP26 PO Primer
 <400> 177
 tcctaaaatc ccgctctgc 19
 <210> 178
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> FBP26 STM Primer
 <400>
 > 178
 actagccccc cctcaccacc t 21
 <210> 179
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> FBP26 STM common Primer
 <400> 179
 gcatgccctg ccctaagaa ttcg 24
 <210> 180
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> PSR1 L1 Primer
 <400> 180
 ggcagagaga agtttggtag 20
 <210> 181
 <211> 38
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> PSR1 L2 Primer
 <400> 181
 tcaatggccg tcgttttact gggcatttct tctactgc 38

<210> 182
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> PSR1 R1 Primer
 <400> 182
 catggtcata gctgtttcct ggttcgtggg gtccttgatg 40
 <210> 183
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> PSR1 R2 Primer
 <400> 183
 ccttgagccg tttgatgtc 19

 <210> 184
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> PSR1 S0 Primer
 <400> 184
 ctgtcattac tcgctcagc 19
 <210> 185
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> PSR1 P0 Primer
 <400> 185
 attctgtgtc gctggagtg 19
 <210> 186
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> PSR1 STM Primer

<400>	186	
cgctacagcc agcgcgcgca agcg		24
<210>	187	
<211>	24	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	PSR1 STM common Primer	
<400>	187	
gcatgccctg cccctaagaa ttcg		24
<210>	188	
<211>	20	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	CDC1 L1 Primer	
<400>	188	
aaagggtcgt gtgagaggac		20
<210>	189	
<211>	38	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	CDC1 L2 Primer	
<400>	189	
tcactggcgcg tcgttttacc tgacgatgct acagatgc		38
<210>	190	
<211>	41	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	CDC1 R1 Primer	
<400>	190	
catggtcata gctgtttcct gtgggcaaga gttggagaga g		41
<210>	191	
<211>	21	
<212>	DNA	

<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	CDC1 R2 Primer	
<400>	191	
	gaacagacag atggggataa c	21
<210>	192	
<211>	20	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	CDC1 S0 Primer	
<400>	192	
	gctgtgggtg ttgaatgatg	20
<210>	193	
<211>	19	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	CDC1 P0 Primer	
<400>	193	
	ggcattgacc agcgagttt	19
<210>	194	
<211>	20	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	CDC1 STM Primer	
<400>	194	
	cgcccgccct cactatccac	20
<210>	195	
<211>	24	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	CDC1 STM common Primer	
<400>	195	
	gcatgccctg ccctaagaa ttcg	24
<210>	196	

<211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> INP5202 L1 Primer
 <400> 196
 aagagtttgt caccagtgtc 20
 <210> 197
 <211> 38

 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> INP5202 L2 Primer
 <400> 197
 tcactggccg tcgttttact ggcaagtaga gagtcacc 38
 <210> 198
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> INP5202 R1 Primer
 <400> 198
 catggtcata gctgtttcct gtgatttggg gcatctggtg 40
 <210> 199
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> INP5202 R2 Primer
 <400> 199
 ggagtttcgc tacattggg 19

 <210> 200
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> INP5202 S0 Primer
 <400> 200

gcattgctac ttcccaaaag	20
<210> 201	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> INP5202 PO Primer	
<400> 201	
tcttgggatt gggttttg	19
<210> 202	
<211> 24	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> INP5202 STM Primer	
<400> 202	
ccatagcgat atctaccca atct	24
<210> 203	
<211> 24	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> INP5202 STM common Primer	
<400> 203	
gcatgccctg cccctaagaa ttcg	24
<210> 204	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> YND1 L1 Primer	
<400> 204	
acgcacagtt tgataaccg	19
<210> 205	
<211> 38	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223>	YND1 L2 Primer	
<400>	205	
	tcactggccg tcgttttaca gtggtgtaac ggatgggtg	38
<210>	206	
<211>	40	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	YND1 R1 Primer	
<400>	206	
	catggtcata gctgtttcct gagtagggcg aatctgagtg	40
<210>	207	
<211>	19	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	YND1 R2 Primer	
<400>	207	
	agtgagttct ccgatgtcc	19
<210>	208	
<211>	19	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	YND1 S0 Primer	
<400>	208	
	gctcgtgatt gggactaac	19
<210>	209	
<211>	20	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	YND1 P0 Primer	
<400>	209	
	ccatccatct tctccactcc	20
<210>	210	
<211>	24	
<212>	DNA	

<213> Artificial Sequence

<220><223> YND1 STM Primer

<400> 210

ctccccacat aaagagagct aaac 24

<210> 211

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> YND1 STM common Primer

<400> 211

gcatgccctg ccctaagaa ttcg 24

<210> 212

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> B1026 - M13 Forward extended

<400> 212

gtaaaacgac ggccagttag c 21

<210> 213

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> B1027 - M13 Reverse extended

<400> 213

caggaaacag ctatgacat g 21

<210> 214

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> B79 - Screening primer

<400> 214

tgtggatgct ggcggaggat a 21

<210> 215

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> B1454 - NAT split marker primer 1

<400> 215

aaggtgttcc ccgacgacga atcg 24

<210> 216

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> B1455 - NAT split marker primer 2

<400> 216

aactccgtcg cgagcccat caac 24

<210> 217

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> B1886 - NEO split marker primer 1

<400> 217

tggaagagat ggatgtgc 18

<210> 218

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> B1887 - NEO split marker primer 2

<400> 218

attgtctgtt gtgcccag 18

<210> 219

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> B679 - qRT-PCR primer for ACT1

<400> 219

cgcccttgct ccttcttcta tg 22

<210> 220

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220

><223> B680 - qRT-PCR primer for ACT1

<400> 220

gactcgtcgt attcgtcttt cg 22

<210> 221

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> B8953 - qRT-PCR primer for LAC1

<400> 221

caccctttgg aagttgtgg 19

<210> 222

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> B8954 - qRT-PCR primer for LAC1

<400> 222

tgataattgc agagtaccg 19

<210> 223

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> B3737 - qRT-PCR primer for BZP4

<400> 223

agccaggtaa tcttgagg 19

<210> 224

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> B8521 - qRT-PCR primer for BZP4
 <400> 224
 caatatacga atcactccc 19
 <210> 225
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 ><223> B6394 - qRT-PCR primer for HOB1
 <400> 225
 cctcgcaagt tccccagcta 20
 <210> 226
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> B8519 - qRT-PCR primer for HOB1
 <400> 226
 gtatgaggtc ttgtccacc 19
 <210> 227
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> B8654 - qRT-PCR primer for ITR1A
 <400> 227
 cttcaaccga ggtcatactc 20
 <210> 228
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> B8655 - qRT-PCR primer for ITR1A
 <400> 228
 agattccgat accaagggc 19
 <210> 229
 <211> 20

<212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> B8658 - qRT-PCR primer for ITR3C
 <400> 229
 ccctttgggtc aggtgatttc 20
 <210> 230
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 ><223> B8659 - qRT-PCR primer for ITR3C
 <400> 230
 gctgaaatag ggatggaaca g 21
 <210> 231
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> B8656 - qRT-PCR primer for MPR1
 <400> 231
 cgaggttctt gatgatgctg 20
 <210> 232
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> B8657 - qRT-PCR primer for MPR1
 <400> 232
 atccgaggaa agtctgagcc 20
 <210> 233
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> B8598 - qRT-PCR primer for FZC31
 <400> 233
 aaatgtcccg aaaaggaag 19

<210> 234
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> B4951 - qRT-PCR primer for FZC31
 <400> 234
 tctcttcttc ttctgacctg c 21
 <210> 235
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 ><223> B9243 - qRT-PCR primer for GAT201
 <400> 235
 catcccgctcg ccacagc 17
 <210> 236
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> B9422 - qRT-PCR primer for GAT201
 <400> 236
 ggagtatggc tgaaatctg 19
 <210> 237
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> B9061 - qRT-PCR primer for PDR802
 <400> 237
 tttcgtagcc tgtaagtggc 20
 <210> 238
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> B4913 - qRT-PCR primer for PDR802

<400> 238

ggaacattgg gaaaaggtg

19