

(43) 공개일자 2021년11월17일

- (71) 출원인

연세대학교 산학협력단

- 서울특별시 서대문구 연세로 50 (신촌동, 연세대학교)

(72) 발명자

반응선

서울특별시 송파구 올림픽로47길 9 101동 301호
(풍납동, 쌍용아파트)

정은지

- 서울특별시 양천구 목동동로 33, 부영그린타운 1
차아파트 801호

(뒷면에 계속)

- (74) 대리인

특허법인 피씨알

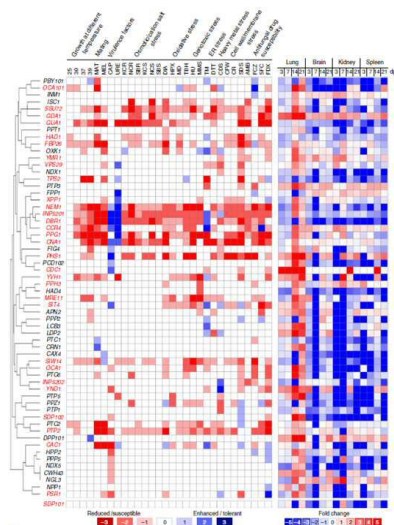
전체 청구항 수 : 총 4 항

- (54) 발명의 명칭 크립토코커스 네오포르만스의 DNA 손상 반응을 조절하는 포스파타아제 및 이를 이용한 항진균 제 스크리닝 방법

(57) 요약

SSU72, *NEM1*, *YVH1*, *OCA101*, *SIT4*, *INP5201*, *PHS1*, *MRE11*, *DBR1*, *SIW14*, *OCA1*, *GDA1*, 및 *FBP26*은 크립토크스 네오포르만스의 병원성과의 관련성 및 DNA 손상 반응을 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

명세서

청구범위

청구항 1

크립토크커스속 진균의 DNA 손상 반응을 조절하는 포스파타아제를 발현하는 유전자인 *SSU72*, *NEM1*, *YVH1*, *OCA101*, *SIT4*, *INP5201*, *PHS1*, *MRE11*, *DBR1*, *SIW14*, *OCA1*, *GDA1*, 및 *FBP26*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 방법.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 크립토크커스속 진균은 병원성 진균인,

항진균제 스크리닝 방법.

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 크립토크커스 네오포르만스의 DNA 손상 반응을 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 키나아

제(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 DNA 손상 반응을 조절하는 포스파타아제로서 병원성과의 관련성이 새롭게 규명된 포스파타아제 유전자 및 이를 이용한 항진균제 스크리닝 방법을 제공한다.

과제의 해결 수단

- [0012] 일 양상은, 크립토크커스속 진균의 DNA 손상 반응을 조절하는 포스파타아제를 발현하는 유전자인 *SSU72*, *NEM1*, *YVH1*, *OCA101*, *SIT4*, *INP5201*, *PHS1*, *MRE11*, *DBR1*, *SIW14*, *OCA1*, *GDA1*, 및 *FBP26*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 대

조균보다 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 손상에 대한 저항성, 혈액뇌장벽 통과, 캡슐 형성, 멜라닌 생합성, 체온에 대한 내열성(thermotolerance for mammalian body temperatures))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. 상기 항진균 활성은 크립토크커스속 진균 또는 병원성 크립토크커스속 진균에 대한 활성일 수 있다.

[0016] 상기 SSU72 유전자는 서열번호 3의 아미노산 서열로 이루어진 포스파타아제를 암호화하는 유전자, 또는 서열번호 24의 염기 서열로 이루어진 유전자일 수 있다.

[0017] 상기 NEM1 유전자는 서열번호 4의 아미노산 서열로 이루어진 포스파타아제를 암호화하는 유전자, 또는 서열번호 25의 염기 서열로 이루어진 유전자일 수 있다.

[0018] 상기 YVH1 유전자는 서열번호 5의 아미노산 서열로 이루어진 포스파타아제를 암호화하는 유전자, 또는 서열번호 26의 염기 서열로 이루어진 유전자일 수 있다.

[0019] 상기 OCA101 유전자는 서열번호 6의 아미노산 서열로 이루어진 포스파타아제를 암호화하는 유전자, 또는 서열번호 27의 염기 서열로 이루어진 유전자일 수 있다.

[0020] 상기 SIT4 유전자는 서열번호 7의 아미노산 서열로 이루어진 포스파타아제를 암호화하는 유전자, 또는 서열번호

28의 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 PHS1 유전자는 서열번호 10의 아미노산 서열로 이루어진 포스파타아제를 암호화하는 유전자, 또는 서열번호 31의 염기 서열로 이루어진 유전자일 수 있다.
- [0023] 상기 MRE11유전자는 서열번호 11의 아미노산 서열로 이루어진 포스파타아제를 암호화하는 유전자, 또는 서열번호 32의 염기 서열로 이루어진 유전자일 수 있다.
- [0024] 상기 DBR1 유전자는 서열번호 12의 아미노산 서열로 이루어진 포스파타아제를 암호화하는 유전자, 또는 서열번호 33의 염기 서열로 이루어진 유전자일 수 있다.
- [0025] 상기 SIW14 유전자는 서열번호 13의 아미노산 서열로 이루어진 포스파타아제를 암호화하는 유전자, 또는 서열번호 34의 염기 서열로 이루어진 유전자일 수 있다.
- [0026] 상기 OCA1 유전자는 서열번호 15의 아미노산 서열로 이루어진 포스파타아제를 암호화하는 유전자, 또는 서열번호 36의 염기 서열로 이루어진 유전자일 수 있다.
- [0027] 상기 GDA1 유전자는 서열번호 16의 아미노산 서열로 이루어진 포스파타아제를 암호화하는 유전자, 또는 서열번호 37의 염기 서열로 이루어진 유전자일 수 있다.
- [0028] 상기 FBP26 유전자는 서열번호 17의 아미노산 서열로 이루어진 포스파타아제를 암호화하는 유전자, 또는 서열번호 38의 염기 서열로 이루어진 유전자일 수 있다.
- [0029] 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.
- [0030] 상기 접촉시키는 단계는 분리된 mRNA, 단백질을 후보물질과 접촉시키거나, 또는 상기 유전자를 발현하는 크립토크커스속 진균을 후보물질과 접촉시키는 것일 수 있다. 크립토크커스속 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.
- [0031] 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.
- [0032] 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.
- [0033] 상기 활성 억제 후보물질은 저분자 화합물, 항체, 안티센스 뉴클레오티드, siRNA, dsRNA, 핵산, 단백질, 펩티드, 추출물, 또는 천연물을 포함할 수 있으나 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0034] 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

- [0036] 일 구체예에 따른 스크리닝 방법은 크립토크커스 네오포르만스의 병원성과의 관련성이 새롭게 규명된 포스파타아제 유전자를 이용하므로 새로운 항진균제를 스크리닝 할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0038]

도 1은 *C. 네오포르만스*의 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-flucytosine; 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 뮬린 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 측정된 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 뮬린 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. 네오포르만스*의 야생형 및 포스파타아제 변이체들에서 숙주모방조건(host-mimic condition; HMC)으로 발현이 유도된 뇌 감염 관련 유전자의 발현 정도를 나타낸 것이다.

도 18은 *C. 네오포르만스*에 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.

도 20은 일부 포스파타아제 유전자가 결실된 *C. 네오포르만스*를 유전자 독성 스트레스 물질인 HU(hydroxyurea)를 100 mM, 또는 110 mM 포함하는 배지에서 배양한 결과이다.

도 21은 일부 포스파타아제 유전자가 결실된 *C. 네오포르만스*를 유전자 독성 스트레스 물질인 MMS(methyl methanesulphonate)를 부피를 기준으로 0.03 %, 또는 0.04 % 포함하는 배지에서 배양한 결과이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0039] 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.
- [0041] 본 발명자는 크립토크커스 네오포르만스(*Cryptococcus neoformans*)에서 포스파타아제로 추정되는(putative) 139 개의 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.
- [0044] **실험방법**
- [0045] 1. 연구 윤리 규정 준수 (Ethnic statement)
- [0046] 동물 보호 및 모든 실험은 연세대학교의 동물실험윤리위원회(Institutional Animal Care and Use Committee, IACUC)의 윤리 지침에 따라 수행되었다.
- [0048] 2. C. 네오포르만스 포스파타아제 및 레트로머 돌연변이 구축
- [0049] 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.
- [0050] 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), S0 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.
- [0051] 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.
- [0052] 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>)
- [0053] H99S 유전체 DNA로부터 L1/L2(5' flanking region primer set) 및 R1/R2(3' flanking region primer set) 프

라이머쌍으로 PCR을 실시하여 표적 유전자의 5' flanking 영역 및 3' flanking 영역을 증폭했다.

- [0054] 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.
- [0055] 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.
- [0056] 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. 유전자파괴 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.
- [0058] 3. nCounter in vivo 유전자 발현 프로파일링 분석.
- [0059] 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.
- [0060] 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.
- [0061] 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).
- [0062] 8 개의 하우스 키핑(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.
- [0063] 폴드-변화(fold-change)를 표현하기 위해 정규화된 데이터를 \log_2 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.
- [0065] 4. 성장 및 화학적 감수성 테스트
- [0066] 시험관 내 스트레스 조건에 대한 각 포스파타아제 돌연변이의 감수성을 분석하기 위해, C. 네오포르만스를 30℃에서 16시간 동안 성장시키고, 연속적으로 10배(10^{-4}) 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)
- [0067] [환경 스트레스 유도 화학물질]

- [0068] 포도당 과다(YPD) 또는 포도당 결핍(효모 추출물-펩톤; YP) 조건 하에서 삼투압 스트레스(소르비톨) 및 양이온/염 스트레스 (NaCl 및 KCl);
- [0069] 산화 스트레스 [과산화수소(H_2O_2), tert-butyl hydroperoxide(유기 과산화물), menadione(superoxide anion generator), diamide(thiol-specific oxidant)];
- [0070] 독성 중금속 스트레스 [황산 카드뮴 ($CdSO_4$)]; genotoxic 스트레스 (methyl methanesulphonate 및 hydroxyurea);
- [0071] 막 불안정화 스트레스 [sodium dodecyl sulfate (SDS)];
- [0072] 세포벽 불안정화 스트레스 (calcofluor white 및 Congo red);
- [0073] ER 스트레스 [tunicamycin 및 dithiothreitol(DTT)];
- [0074] 및 항진균제 감수성(fludionoxil, fluconazole, amphotericin B, 및 flucytosine).
- [0075] 세포를 30°C에서 1일 내지 5일간 배양하고 매일 사진을 찍었다. 다양한 온도에서 C. 네오포르만스 균주의 성장을 조사하기 위해 YPD 한천 배지에서 연속 희석된 세포를 스팟 접종하고 25°C, 37°C 및 39°C에서 배양하고 매일 배양 사진을 찍었다. 포스파타아제 돌연변이체의 성장 속도를 정량적으로 조사하기 위해 WT 균주 (H99S) 및 포스파타아제 돌연변이체를 30°C에서 밤새 배양하고 신선한 액체 YPD 배지에 계대 배양했다[광학밀도 $OD_{600} = 0.2$]. 세포는 다중 채널 생물 반응기(Biosan Laboratories, Inc., Warren, MI, USA)에서 30°C 또는 37°C에서 배양하였으며 OD_{600nm} 는 40 내지 90 시간 동안 자동 측정하였다.
- [0077] 5. 교배 분석 (mating assay)
- [0078] 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°C로 16시간 동안 배양하고, PBS로 2회 세척하였다. 세포를 동일한 농도 (10^7 cells/ml)로 혼합하고, V8 mating 배지(pH 5)에 스팟 접종한 후 7 내지 14 일 동안 암실에서 25°C로 배양하였다. 매주 필라멘트 성장(filamentous growth)을 관찰하고 사진을 촬영하였다.
- [0080] 6. In vitro 병독성 인자 생산 분석
- [0081] 캡슐 생산 효율성을 테스트하기 위해, 각 돌연변이를 30°C에서 배양하고, Dulbecco's modified Eagle agar 배지에 스팟 접종하고 37°C에서 2일간 배양하였다. 배양된 세포를 스크랩하고, 증류수로 세척하고, 10% 포르말린으로 고정시키고 증류수로 다시 세척하였다. 고정된 세포를 3×10^8 cells/ml 농도로 조정하고 세포 현탁액 50 μ l를 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.
- [0082] 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°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.
- [0083] 멜라닌 생산 효율을 조사하기 위해 각 포스파타아제 돌연변이를 YPD 배지에서 30°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 KH_2PO_4 , 250mg $MgSO_4$, 1mg thiamine, 5 μ g biotin, 100mg L-DOPA 또는 epinephrine hydrochloride)에 3 μ l를 스팟 접종하였다. 스팟 접종된 세포를 37°C에서 배양하고 1일 내지 3 일 후에 사진을

적었다. 37℃에서 성장 결함이 있는 포스파타아제 돌연변이체는 30℃에서 멜라닌 및 캡슐 생산 효율을 조사했다.

[0084] 우레아제(Urease) 생산을 확인하기 위해 각 포스파타아제 돌연변이체를 30℃에서 16시간 배양하고 PBS로 세척한 후, 10ml 의료용 튜브(SPL Life Sciences, 경기도, 대한민국)에 담긴 액체 Christensen's media에 접종(세포 10^6 개)한 다음 진탕 배양기에서 30℃로 1 내지 3 일 동안 배양하고 매일 사진을 찍었다.

[0086] 7. 발현 분석

[0087] 멜라닌 조절 유전자 (*LAC1*, *HOB1*, *MBS1*, *BZP4*)의 발현 수준을 측정하기 위해 H99S 균주 및 포스파타아제 돌연변이체(*mre11Δ*, *ccr4Δ*, *vps29Δ*, *yvh1Δ*, *fbp26Δ*, *inp5201Δ*, *cac1Δ*, *ptp2Δ*, *ptc2Δ*, *dbr1Δ*, *ppg1Δ*, *nem1Δ* 및 *gua1Δ*)를 YPD 액체 배지에서 30℃로 16시간 동안 배양하고, 신선한 액체 YPD 배지로 서브컬처하였다($OD_{600} = 0.2$).

[0088] 세포가 초기 로그 단계(logarithmic phase)($OD_{600} = 0.6$ 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.

[0089] 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(*sit4Δ* (YSB4094), *siw14Δ* (YSB4570), *ssu72Δ* (YSB4242), *gda1Δ* (YSB4750) 및 *xpp1Δ* (YSB5941))를 30℃로 16시간 동안 YPD 브로스에서 배양하고, 50ml의 신선한 YPD 브로스에서 서브컬처하고, OD_{600} 이 0.8에 도달할 때까지 추가 배양하였다. 그 다음 배양액을 25ml 튜브 2개에 분리하고 원심 분리한 다음 멸균 증류수로 3 회 세척하였다.

[0090] 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℃로 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.

[0092] 8. cwMPs (cell wall mannoproteins) O-linked 글리칸의 HPLC 분석

[0093] 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.

[0094] O-linked 올리고사카라이드(oligosaccharide)는 개질된(modified) 하이드라진분해(hydrazinolysis)에 의해 정제된 cwMP로부터 방출되었다. 건조된 cwMP (50μg)를 hydrazine monohydrate에 재현탁하고 60℃로 4시간 동안 배양했다. 반응물을 냉각 및 건조(desiccation)시키고, 펠릿을 NaHCO₃에 용해시키고, (CH₃CO)₂O와 혼합하고, 열음 위에서 30분 동안 배양하였다.

[0095] 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 × 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.

- [0097] 9. 곤충모델 기반 in vivo 병독성 분석
- [0098] 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℃에서 밤새 인큐베이션하고, 펠릿화하고, PBS로 3 회 세척하고, 10^6 cells/ml의 농도로 PBS에 재현탁시켰다. 각 유충마다 4000 개의 C. 네오포르만스 세포를 $10\mu\text{l}$ 마늘 및 반복 디스펜서가 장착된 $100\mu\text{l}$ 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 펠트리 접시에 놓고 가습 환경에서 37℃로 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.
- [0100] 10. STM-기반 쥐과(murine) 감염성 분석
- [0101] 41 개의 고유한 시그니처-태그 NAT 선별 마커(signature-tagged NAT selection marker)가 있는 포스파타아제 돌연변이체 세트를 30℃에서 16 시간 동안 배양했다. *ste50Δ* (STM # 282) 및 *ire1Δ* (STM # 169) 돌연변이체는 각각 독성(virulent) 및 무독성(avirulent) 대조군 균주로 사용되었다.
- [0102] 돌연변이체와 대조군 균주를 펠릿화하고, PBS로 3 회 세척하고, PBS에 재현 탁한 다음 동일한 양(5×10^5 cells)으로 풀링(pool)하였다.
- [0103] 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 5×10^5 의 풀링된(pooled) 돌연변이체($50\mu\text{l}$ PBS)로 감염시켰다.
- [0104] 투입 포스파타아제 게놈 DNA 라이브러리(input phosphatase genomic DNA library)를 준비하기 위해, 풀링된 균주 $200\mu\text{l}$ 를 $100\mu\text{g/ml}$ chloramphenicol이 포함된 YPD 배지에 도말(spread)하고 30℃에서 3 일 동안 배양한 다음 스크래핑하여 수집했다.
- [0105] 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 $100\mu\text{g/ml}$ 클로람페니콜을 함유하는 YPD 배지에 도말(spread)하고 30℃에서 3 일 동안 배양한 다음 스크래핑하여 수집했다. CTAB(cetyl trimethylammonium bromide) 방법을 사용하여 수집된 투입(input) 및 산출(output) 세포에서 게놈 DNA를 추출했다.
- [0106] qRT-PCR 시스템(CFX96, Bio-Rad, Hercules, CA, USA)을 사용하여 태그 특이 적 프라이머로 Quantitative PCR을 수행했다. STM 점수는 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 방법을 사용하여 계산되었으며, 게놈 DNA 양의 상대적 변화를 계산하였다. 투입(input) 대 산출(output) 샘플의 평균 폴드-변화는 로그 점수 ($\log_2 2^{-(\text{Ct, Target}-\text{Ct, Actin}) \text{ output} - (\text{Ct, Target}-\text{Ct, Actin}) \text{ input}}$)로 계산되었다.
- [0108] 11. In vitro BBB 통과(BBB-crossing) 및 BBB 부착(BBB-adhesion) 분석
- [0109] 인간 뇌 미세혈관 내피세포(hCMEC/D3 세포주, Merck & Co., Kenilworth, NJ, USA)는 기존에 알려진 방법을 기반으로 다음과 같이 배양되었다.
- [0110] 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 교체

하고 세포를 37℃ 및 5% CO₂에서 유지하였다. 세포 사이 밀착연접(tight junction)의 무결성(integrity)은 epithelial volt/ohm meter(EVOM2 device, World Precision Instruments)에 의해 ~200 Ω/cm²의 TEER(trans-endothelial electrical resistance)가 측정됨을 확인함으로써 검증되었다.

[0111] BBB-통과 분석을 위해, C. 네오포르만스 WT (H99), *mpr1Δ* 돌연변이 및 포스파타아제 결실 돌연변이의 5 x 10⁵ 세포를 PBS 500 μl에 첨가하고 다공성막에 접종하였다. 5% CO₂ 및 37℃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 균주의 output CFU를 WT의 input CFU로 나누어 계산했다.

[0112] BBB 부착 분석을 위해, 5 x 10⁵ 세포를 포함하는 100μl PBS를 12웰 플레이트에서 성장한 hCMC/D3 세포의 단층(monolayer)에 접종하고 5% CO₂ 및 37℃ 조건에서 24시간 동안 배양했다. 배양 후, 배양물을 PBS로 3 회 세척하고, 37℃에서 30분 동안 멸균 증류수로 인큐베이션하여 숙주 세포를 용해(burst)시키고 수집하여 CFU 정량화를 실시하였다. BBB-부착율(BBB-adhesion ratio)은 각 테스트 균주의 부착된 CFU를 WT C. 네오포르만스의 CFU로 나누어 계산하였다.

[0114] 12. C. 네오포르만스 포스파타아제 데이터에 대한 데이터베이스 구축

[0115] 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.

[0117] 13. 통계분석

[0118] 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. 뮤린 STM 분석에서 *ste50Δ* (양성 대조군)와 돌연변이체간의 통계적 유의성은 Bonferroni의 다중 비교 테스트와 함께 일원 분산 분석에 의해 계산되었다.

[0120] 실시예 1: C. neoformans의 포스파타아제 유전자 동정

[0121] FungiDB C. 네오포르만스(H99 균주) 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

[0122]

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>OXK1</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>			

[0123] 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.

[0125] 실시예 2: C. 네오포르만스 포스파타아제 돌연변이 라이브러리 구축

[0126] 상기 실시예 1의 139개 추정 포스파타아제 유전자에 대한 결실 돌연변이체를 제작하고 in vitro 및 in vivo 표현형 특징(phenotypic trait)을 분석하였다.

[0127] 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(*OXK1* 및 *FBP26*) 결실 균주를 제작하였고, TF 돌연변이 라이브러리 구축을 위해 DNA 결합 도메인이 있는 포스파타아제 유전자(*APN2*) 결실 균주를 제작하였다.

[0128] 종전 연구에서 구축한 11개의 시그니처 태그 돌연변이 균주(*PTP1*, *PTP2*, *OXK1*, *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.

[0129] 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

[0130]

Gene ID	Gene name	Strain names (YSB #)	Genotypes	Parents
CNAG_07507	<i>STE50</i>	3741	<i>MATa ste50Δ::NAT-STM#234</i> (STM positive control)	H99S
CNAG_03670	<i>IRE1</i>	2744	<i>MATa ire1Δ::NAT-STM#169</i> (STM negative control)	H99S
CNAG_04221	<i>FBP26</i>	4341, 4342	<i>MATa fbp26Δ::NAT-STM#146</i> (previously constructed)	H99S
CNAG_04268	<i>APN2</i>	1429, 1430	<i>MATa apn2Δ::NAT-STM#102</i> (previously constructed)	H99S
CNAG_07372	<i>OXK1</i>	4288, 4289	<i>MATa oxk1Δ::NAT-STM#122</i> (previously constructed)	H99S
CNAG_05155	<i>PTP2</i>	275, 277	<i>MATa ptp2Δ::NAT-STM#184</i> (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>eep1</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>pyb101</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>gua1</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>MAT</i> α <i>fig4</i> Δ ::NAT-STM#150	H99S
CNAG_02453	<i>PTP5</i>	5469, 5470	<i>MAT</i> α <i>ptp5</i> Δ ::NAT-STM#191	H99S
CNAG_02470	<i>PPP2</i>	4819, 4822	<i>MAT</i> α <i>ppp2</i> Δ ::NAT-STM#290	H99S
CNAG_02487	<i>PHS1</i>	4022, 4023	<i>MAT</i> α <i>phs1</i> Δ ::NAT-STM#225	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 ng13Δ::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

[0131] 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/*PPH2*, 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.

[0133] 실시예 3: 포스파툼의 표현형 및 in vivo 발현 프로파일링

[0134] 실시예 2에서 준비한 114개 유전자에 대한 230 개의 C. 네오포르만스의 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

[0135]

		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.

[0136]

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

[0137]

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

[0138] 하기 표 6은 각 유전자의 결실이 교배 효율 및 독성 인자에 미치는 영향을 나타낸 것이다.

표 6

[0139]

H99 ID	Name	Mating	Virulence factors		
		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	<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>OXX1</i>	0	-2	0	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	-2	0
07740	<i>HAD2</i>	0	0	0	0

[0140] 하기 표 7은 각 유전자의 결실이 삼투 스트레스에 미치는 영향을 확인한 결과이다.

표 7

[0141]

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

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

[0142] 하기 표 8은 각 유전자의 결실이 산화 스트레스에 미치는 영향을 확인한 결과이다.

표 8

[0143]

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	PPP1	0	0	0	0
01346	HPP2	0	0	0	0
01357	SDP101	0	0	0	0
01436	SIT4	-1	-1	-1	-1
01496	PPT1	-1	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	-1	0	-1	0
01823	INM1	0	0	0	0
01864	NDX5	0	0	0	0
01877	GUA1	0	-2	-1	-1
01900	NDX1	0	0	0	0
01901	NDX2	0	0	0	0
02001	INP5203	0	0	0	0
02109	INP5201	-2	-2	-2	-2
02161	ASP1	0	0	0	0
02236	PPG1	-3	-1	-1	-1
02375	FIG4	0	0	0	0
02453	PTP5	0	-2	0	0
02470	PPP2	0	0	0	0
02487	PHS1	-3	-1	0	-3
02490	MRE11	-1	-2	0	-1
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	0	0	0
03052	PTC2	-1	0	-1	-1
03078	NPP1	0	0	0	0
03190	CCR4	-1	-1	0	-2
03202	CAC1	1	-1	0	-1
03222	DBR1	-1	-1	-1	-2
03262	INM101	0	0	0	0
03296	SIW14	-1	0	0	-2
03396	NPY1	0	0	0	0
03491	NDX3	0	0	0	0
03541	PTC7	0	0	0	0
03657	LDP1	0	0	0	0
03673	PPZ1	1	-2	0	-1
03679	ACY1	0	0	0	0
03765	TPS2	0	0	0	1
03871	LTP1	0	0	0	0
03893	SDP102	0	0	0	0
03949	PHO13	0	0	0	0
03963	OCA1	-1	0	0	-2
03984	YCH1	0	0	0	0
03996	GDA1	-1	0	0	0
04049	PPP5	0	0	0	0
04104	AKP3	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

[0144] 하기 표 9는 유전자 결실이 유전독성, ER 스트레스, 중금속 스트레스, 세포벽/막 스트레스에 미치는 영향을 확인한 결과이다.

표 9

[0145]

		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

[0146] 하기 표 10은 유전자 결실이 항진균제 감수성에 미치는 영향을 확인한 결과이다.

표 10

[0147]

		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

[0148] 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 데이터를 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.

[0149] 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 뮌린모델 감염 동안 139 개의 포스파타아제 유전자 각각의 전사 조절 양상을 모니터링했다. 전사 양상 모니터링을 위해 139개의 새로운 포스파타아제 프로브 및 nCounter 유전자 발현 프로파일들이 사용되었다. 각 포스파타아제의 생체 내 발현 수준은 8 개의 하우스 키핑 유전자의 평균 생체 내 발현 수준으로 정규화되었고 기초 성장 조건 하의 수준과 비교되었다.

[0150] 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.

[0152] **실시예 4: C. 네오포르만스의 병원성을 지배하는 포스파타아제**

[0153] *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.

[0154] 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)

[0155] 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, Ire1은 감염성이 낮아진것에 대한 control이고, *ste50*은 WT을 대표함)

[0156] 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.

[0157] 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.

[0158] 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 %).

[0159] 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.

[0160] 마찬가지로 *INP5201*은 *INP5202*와 유사하지만 *inp5201Δ inp5202Δ* 이중 돌연변이를 제작하지 못했다. 이는 *inp5201Δ* 돌연변이가 30°C에서 심각한 성장 결함을 보였기 때문일 수 있다.

[0161] 따라서 *SDP101* 및 *SDP102*의 변이, 그리고 *INP5201* 및 *INP5202*의 변이는 합성 치사 관계(synthetic lethal relationship)를 가질 수 있다.

[0162] 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.

[0163] 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.

[0165] 실시예 5: 포유류 체온에서의 성장에 관여하는 포스파타아제

[0166] 실시예 4에서 선별된 31종의 C. 네오포르만스의 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.

[0167] 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.

[0168] 총 14 개의 포스파타아제 돌연변이체(*gualΔ*, *yvh1Δ*, *phs1Δ*, *nem1Δ*, *cna1Δ*, *ppg1Δ*, *siw14Δ*, *inp5201Δ*, *ccr4Δ*, *dbr1Δ*, *ssu72Δ*, *tps2Δ*, *mre11Δ*, *fbp26Δ*)는 WT과 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 페 및 뇌의 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. 네오포르만스의 37℃에서의 성장 능력이 병원성과 상당히 밀접한 관계가 있음을 시사한다.

[0170] 실시예 6: 멜라닌 및 캡슐 생산에 관여하는 포스파타아제

[0171] C. 네오포르만스는 병독성 인자로서 폴리페놀 색소인 멜라닌 및 다당류(polysaccharide) 캡슐을 가지고 있으며 둘다 항식세포(antiphagocytic) 활성화에 기여한다. 이 중 멜라닌 색소는 활성산소종 소거 활성(scavenging activity)에 의해 항산화제 역할도 한다.

[0173] 6-1. 멜라닌 생산 관여 포스파타아제

[0174] 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)

[0175] *ptc2Δ* 돌연변이를 제외한 나머지 돌연변이는 감염성 또는 병독성이 감소하였으며, 이는 멜라닌 생성이 병원성과 강한 상관 관계가 있음을 시사한다.

[0176] 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.

[0177] 다음으로 상기 포스파타아제들이 영양 결핍 조건 하에서 C. 네오포르만스의 멜라닌 생산을 위한 속도 제한 효소인 laccase를 코딩하는 *LAC1* 유전자 발현 유도에 직접 관여하는지 여부를 조사했다.

[0178] 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.

[0179] Ptp2는 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.

[0181] 6-2. 캡슐 생산 관여 포스포타아제

[0182] 캡슐 생산에 관여하는 포스포타아제를 조사했다. 캡슐 생산은 농축세포용적(packed cell volume)에 의해 정량적으로 측정하였다. *Cac1*, *Ptp2*, *Psr1*, *Ndx5*, *Hpp2*, *Oca1*, *Sdp102*, *Ynd1*, *Ng13*, *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)

[0183] 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.

[0184] 전반적으로 멜라닌과 다당류 캡슐을 생산하는 능력은 *C. 네오포르만스*의 잠재적 병원성과 높은 상관 관계를 나타내었다.

[0186] 실시예 7: 레트로머(retromer) 복합체와 *C. 네오포르만스*의 병독성

[0187] 병독성 관련 포스포타아제 중 *Vps29* (CNAG_00182)는 *S. cerevisiae*에서 처음 발견된 레트로머(retromer) 복합체의 구성 요소로 추정되고 있다.

[0188] 효모의 레트로머는 골지후 세포기관(post-Golgi organelles)으로부터 용해 구획(lytic compartment)으로의 단백질 세포내 수송을 매개하는 세포질 이종오량체 단백질 복합체(cytosolic heteropentameric protein complex)이다. 효모 레트로머는 *Vps29*, *Vps35* 및 *Vps26*이 포함된 CRC(Cargo-Recognition Core) 컴플렉스와 *Vps5* 및 *Vps17*이 포함된 SNX(Membrane-Deforming Sorting Nexin) 컴플렉스로 구성된다.

[0189] *Vps29*의 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.

[0190] H99 균주에서 각 유전자를 삭제하고 표현형 분석을 수행하였다. *VPS35* 및 *VPS26*의 결실은 *VPS29* 결실보다 더 극적인 표현형 변화를 가져 왔으며, 이는 *Vps35* 및 *Vps26*이 *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)

[0191] 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.

[0193] 실시예 8: *C. 네오포르만스*의 O-만노실화를 조절하는 *gda1* 및 *ynd1*

[0194] *S. cerevisiae*에서 *Gda1* 및 *Ynd1*은 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. *Gda1*은 GDP에 고도로 특이적인 활성(highly specific activity)을 나타내는 반면 *Ynd1*은 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.

[0195] *C. 네오포르만스*의 *gda1Δ* 변이 및 *ynd1Δ* 변이가 O-glycosylation에서 결함을 나타내는지 여부를 조사하기 위

해 야생형, *gda1Δ* 균주 및 *ynd1Δ* 균주의 *O*-글리칸 프로파일을 비교했다.

- [0196] C. 네오포르만스의 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.
- [0197] 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.
- [0198] 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* 균주에서 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.
- [0199] *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.

[0201] 실시예 9: 혈액-뇌 장벽(BBB) 통과(crossing)에 관여하는 포스파타아제

- [0202] 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 돌연변이풀 대비하여 분포가 균일하지 않아 폐와 뇌 STM 점수를 직접 비교하기가 어려운 문제가 있었다.
- [0203] 뇌 감염에서 포스파타아제의 역할을 규명하기 위해, 37°C에서 성장이 히트맵 표기상 -2 이상으로 현격하게 감소된 변이를 제외한 나머지 병원성 관련 포스파타아제 돌연변이체를 이용하여 BBB를 통과하는(traverse) 능력을 모니터링했다.
- [0204] 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.
- [0205] C. 네오포르만스를 in vitro BBB 통과 및 접착 분석에 사용한 조직 배양 배지에 37°C로 배양한 결과 성장이 활발하지 않음을 발견했다. 이는 낮은 포도당 농도 (0.1 % 포도당) 때문일 수 있다.
- [0206] 본 발명자는 최근 논문에서 in vitro의 숙주 모방 조건(HMC(host-mimic conditions)); 5 % CO₂, 37°C, 10% FBS를 포함하는 RPMI 배지에 의해 BBB 부착을 촉진할 수 있는 TF(*PDR802*, *FZC31* 및 *GAT201*)들이 발현 유도될 수 있음을 보고하였다.
- [0207] 이에 기초하여, *xpp1Δ*, *ssu72Δ*, *siw14Δ* 및 *sit4Δ* 돌연변이체에서 숙주모방조건(HMC)으로 뇌감염 관련 유전자(이노시톨 수송체 유전자(*ITR1a* 및 *ITR3c*) 및 *MPRI*) 및 상기 TF 유전자의 발현이 유도될 수 있는지를 조사했다.

- [0208] 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.
- [0209] 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.
- [0210] 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.
- [0211] 상기 실험결과를 종합하면, C. 네오포르만스는 뇌 감염을 위해 복잡한 신호 네트워크를 활용함을 나타낸다.
- [0213] **실시예 10: 곰팡이 병원성 관련 포스파타아제 비교**
- [0214] C. 네오포르만스의 포스파타아제 돌연변이의 병독성 데이터 및 다른 식물 또는 동물 병원성 진균의 데이터와 비교하여 핵심적인 병원성 관련 포스파타아제를 선별했다.
- [0215] 도 19에 따르면, 인간 병원균인 크립토크커스 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 *Gua1*)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. (*SitA*는 *A. fumigatus*의 *Sit4*에 대한 ortholog)
- [0216] 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*, *Ac1*(*Cac1* orthologue), *Tps2*, *Inp53* (*Inp5201* orthologue) 및 *Ppg1*)가 필요한 것으로 나타났다. *Sit4*는 TOR 경로에, *Cac1*은 cAMP 경로에, *Ppg1*과 *Yvh1*은 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 *Ptp2*는 곰팡이 병원체의 적응 및 스트레스 반응에 관여한다. *Inp51*, *Inp52* 및 *Inp53*은 소포 수송(*vesicle trafficking*), 액틴 세포골격(*actin cytoskeleton*) 및 세포벽 무결성(*cell wall integrity*)을 제어하는 포스포이노시티드 신호 전달(*phosphoinositide signalling*)에 관여한다.
- [0217] 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.
- [0218] 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 감소시키지만 *C. neoformans* 병독성을 감소시키지 않는다. 따라서 포스파타아제는 곰팡이의 종류마다 병독성에 관여하는 정도의 차이가 있을 수 있다.
- [0220] 표현형의 변화를 나타내지 않은 54개의 돌연변이체는 감염성 및 병독성의 결함을 나타내지 않았다. 상기 54개의 포스파타아제는 C. 네오포르만스의 병리학적 기능에 관여하지 않는 것으로 판단된다.
- [0222] **실시예 11: DNA 손상 반응을 조절하는 포스파타아제**
- [0223] 시험관 내 스트레스 조건에 대한 각 포스파타아제 돌연변이의 감수성을 분석하기 위해, C. 네오포르만스를 30℃

에서 16시간 동안 성장시키고, 연속적으로 10배(10^{-4}) 희석하고, 하기 유전독성(genotoxic) 화학물질인 HU 또는 MMS를 포함하는 YPD 한천 배지에 스팟 접종하였다. 배지에 포함된 유전독성 물질의 양은 MMS(methyl methanesulphonate)는 0.03 중량% 또는 0.04 중량%, HU(hydroxyurea)는 100mM 또는 110mM이었다. HU는 세포의 디옥시리보뉴클레오타이드(dNTP) 풀을 줄임으로써 DNA 복제의 진행을 늦추는 물질이며, MMS는 DNA의 7-deoxyguanine, 3-deoxyadenine를 주로 메틸화시키며 이로 인해 생성된 3-methyladenine은 DNA 합성을 차단하여 유전독성을 나타낸다. 세포를 30℃에서 1일 내지 5일간 배양하고 매일 사진을 찍었다.

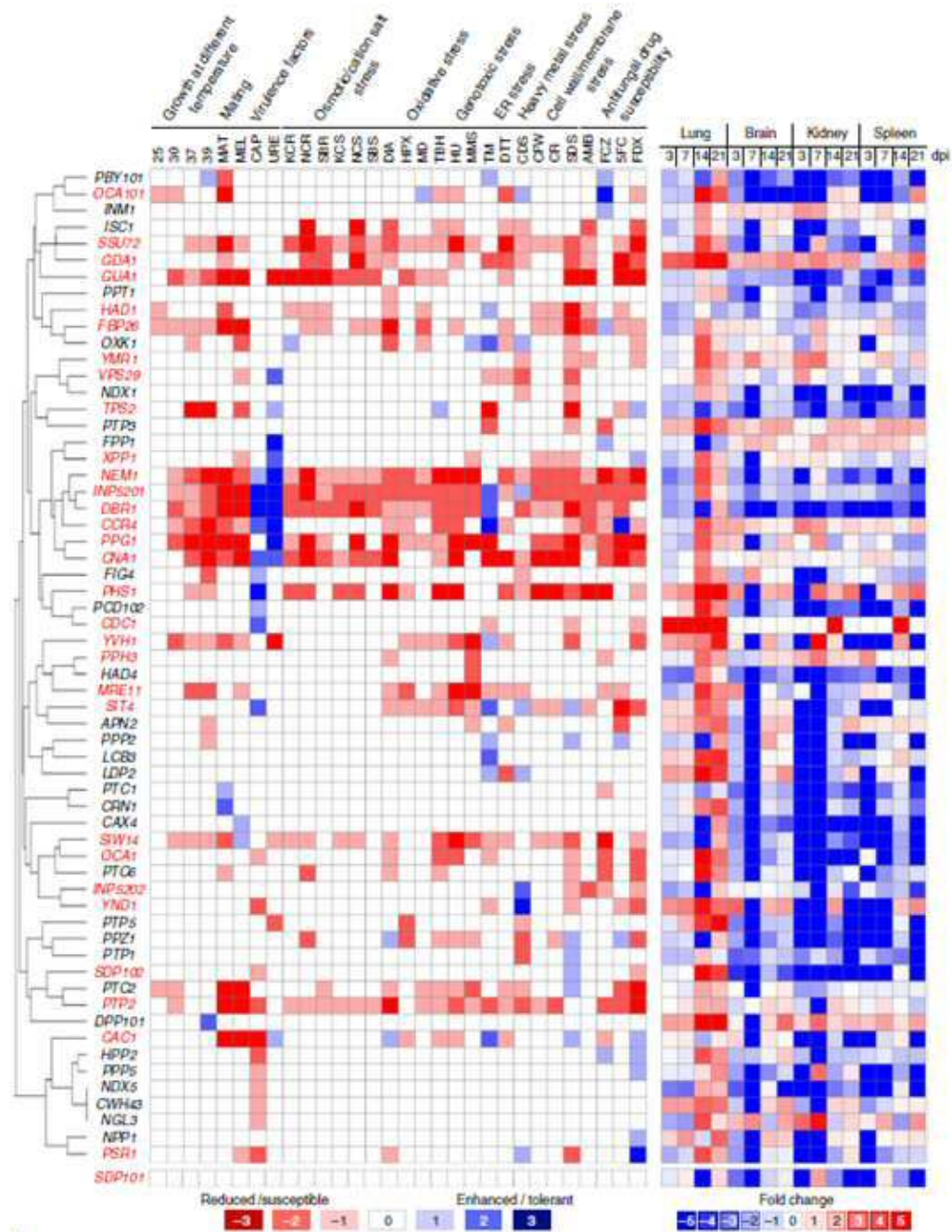
[0224] 도 20에 따르면, *SSU72*, *NEM1*, *YVH1*, *OCA101*, *SIT4*, *INP5201*, *PHS1*, *MRE11*, *DBR1*, *SIW14*, *OCA1*, *GDA1*, 또는 *FBP26* 유전자가 결실된 C. 네오포르만스는 WT과 비교하여 HU가 첨가된 배지에서의 성장이 현저히 감소하였다. 다른 포스파타아제 유전자들이 결실된 경우, 이들의 생장은 WT과 큰 차이가 없었다.(데이터는 개시하지 않음)

[0225] 도 21에 따르면, *SSU72*, *NEM1*, *YVH1*, *SIT4*, *INP5201*, *MRE11*, *DBR1*, *SIW14*, 또는 *FBP26* 유전자가 결실된 C. 네오포르만스는 WT과 비교하여 MMS가 첨가된 배지에서의 성장이 현저히 감소하였다. 다른 포스파타아제 유전자들이 결실된 경우, 이들의 생장은 WT과 큰 차이가 없었다.(데이터는 개시하지 않음)

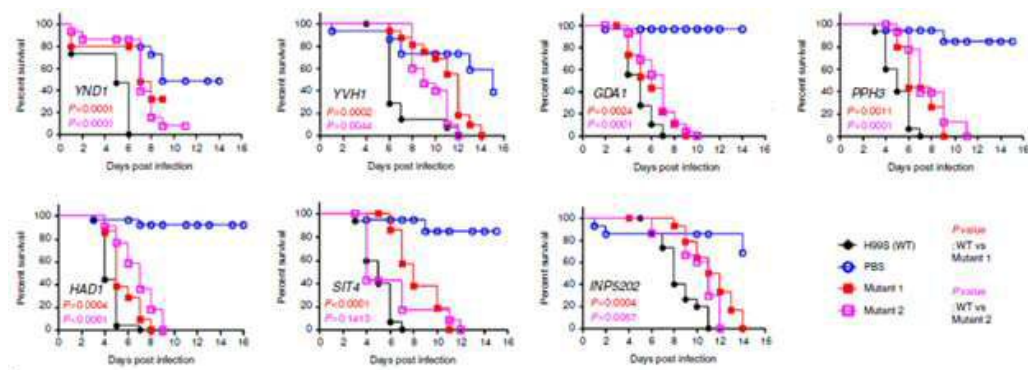
[0226] 따라서, 상기 *SSU72*, *NEM1*, *YVH1*, *OCA101*, *SIT4*, *INP5201*, *PHS1*, *MRE11*, *DBR1*, *SIW14*, *OCA1*, *GDA1*, 및 *FBP26* 유전자들은 DNA 손상을 유발하는 유전독성물질에 대한 저항성 및 DNA 손상 반응과 관련된 포스파타아제임을 알 수 있다.

도면

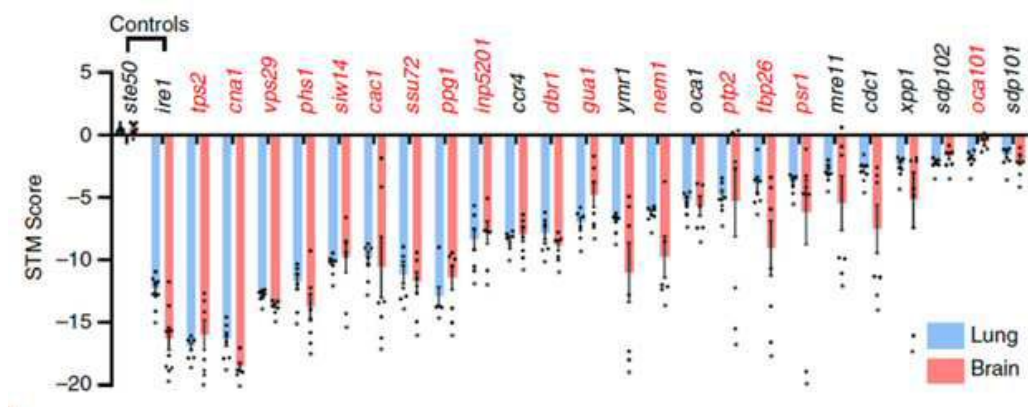
도면1



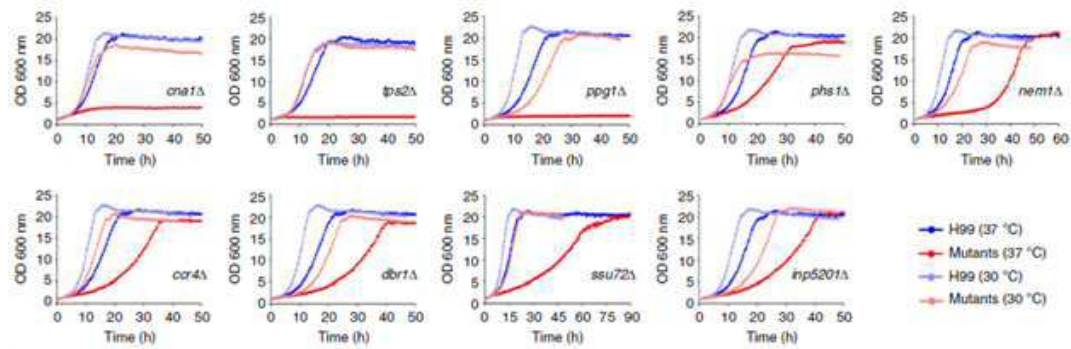
도면2



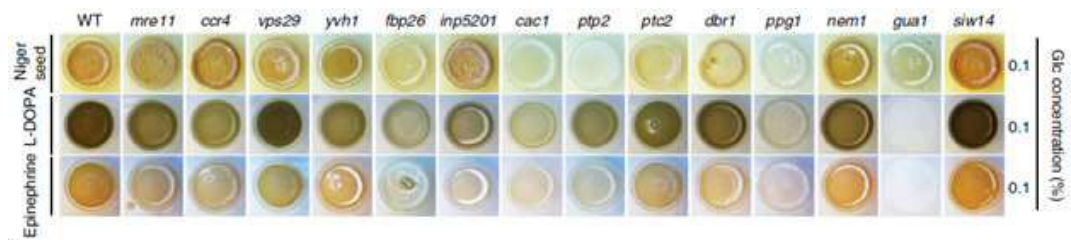
도면3



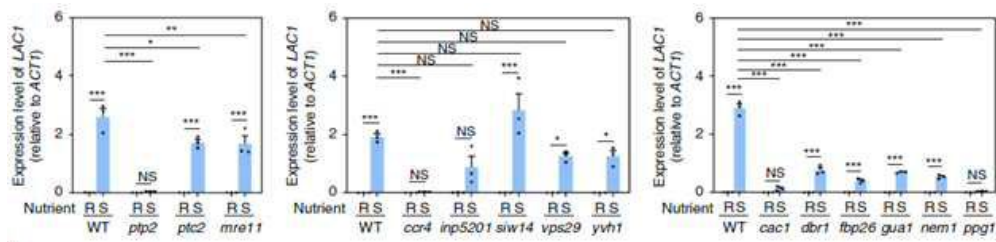
도면4



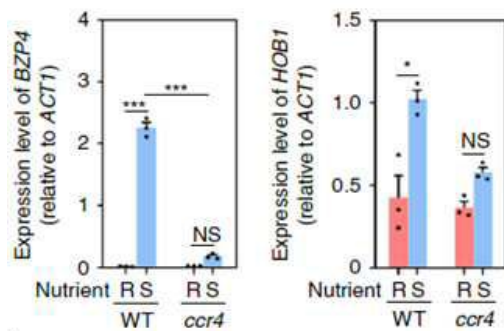
도면5



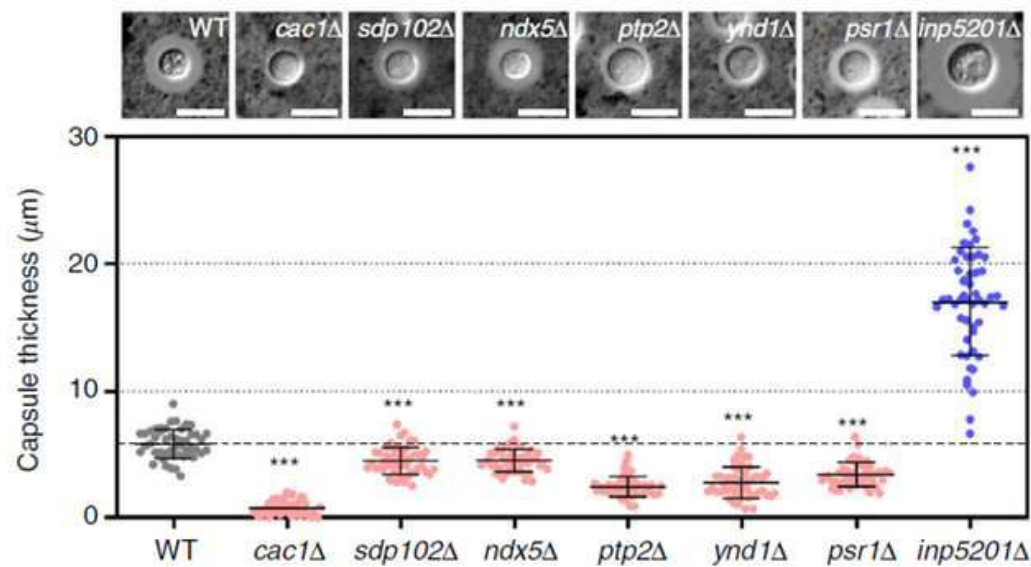
도면6



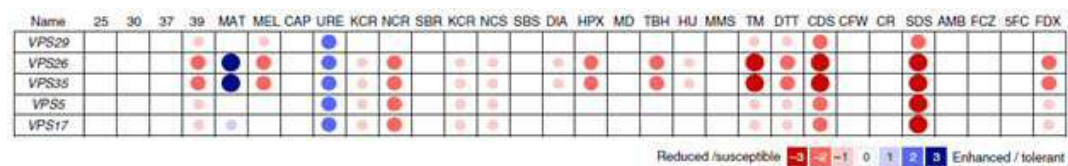
도면7



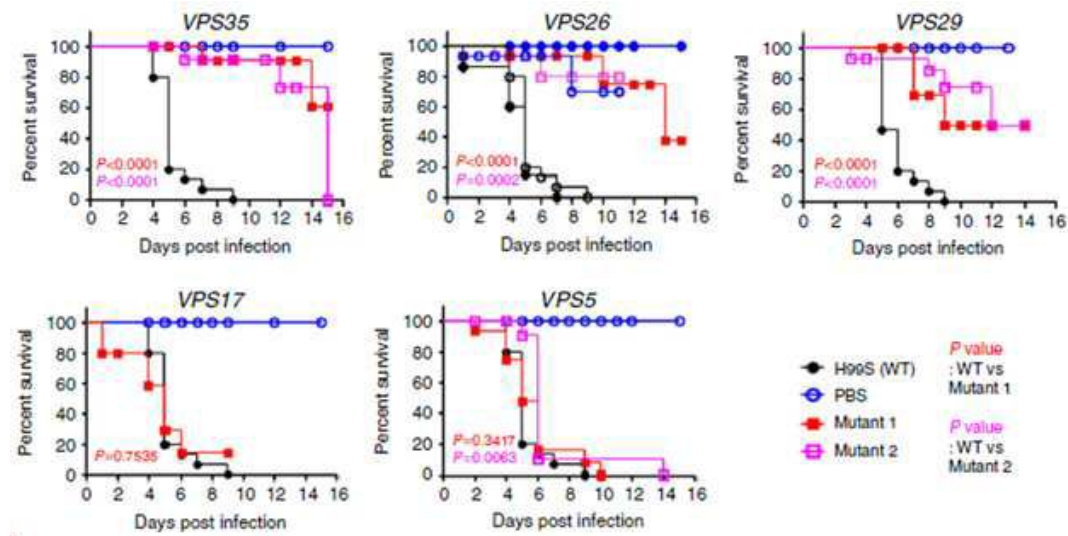
도면8



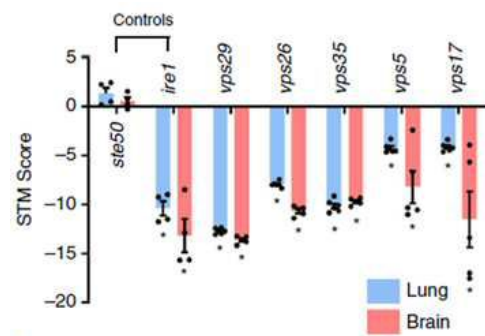
도면9



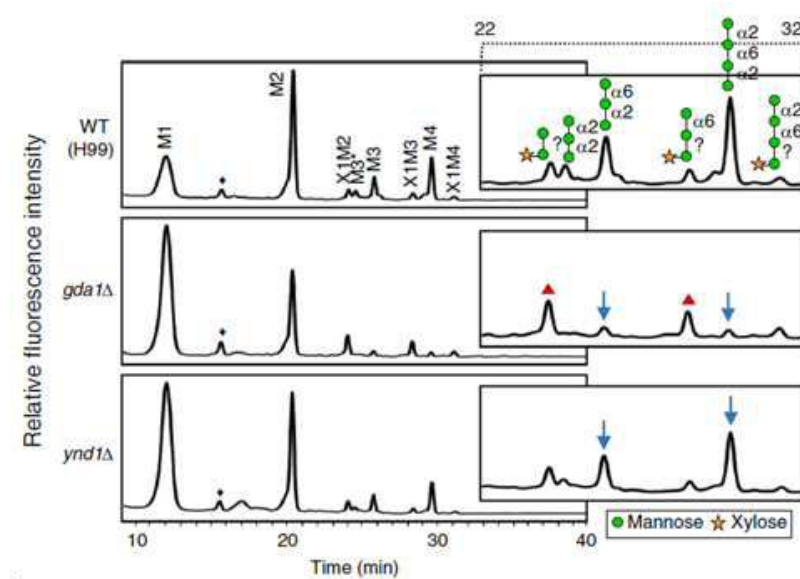
도면10



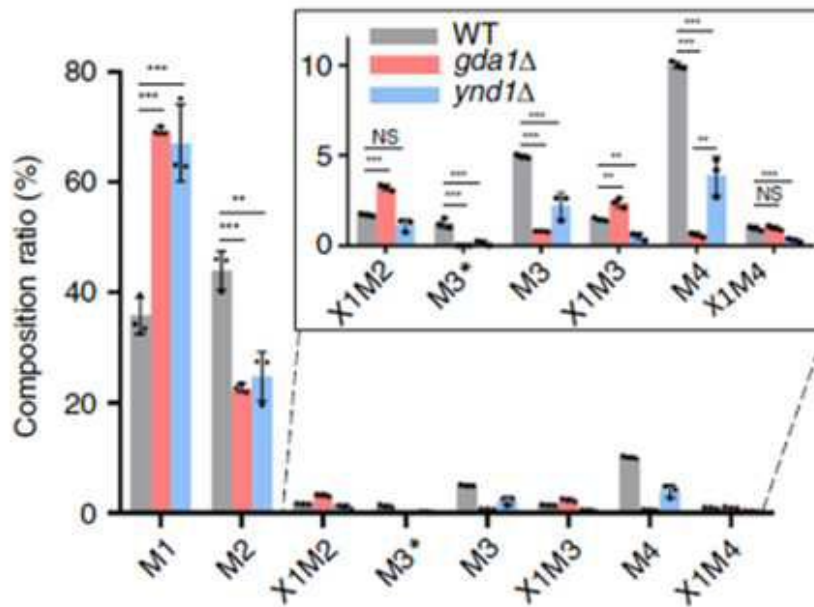
도면11



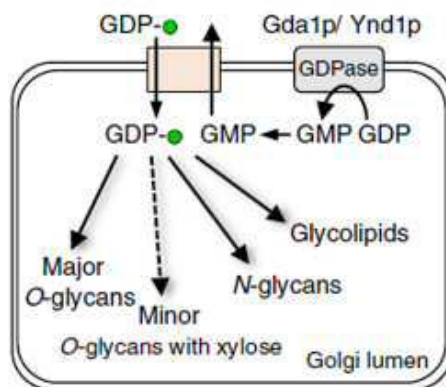
도면12



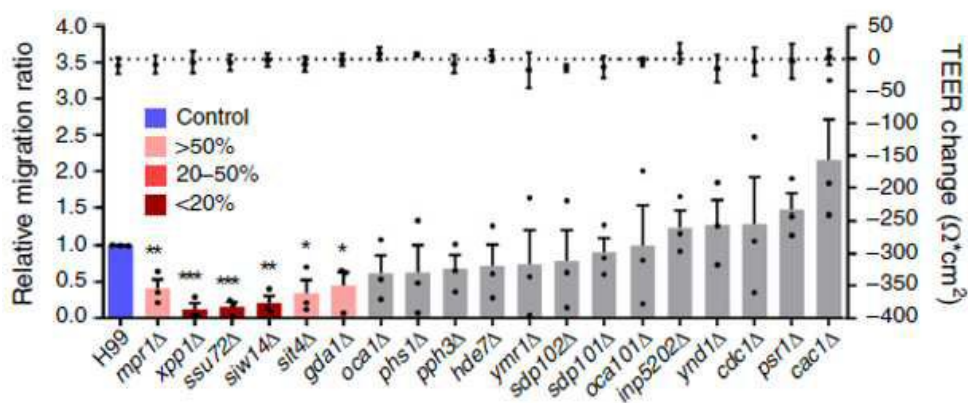
도면13



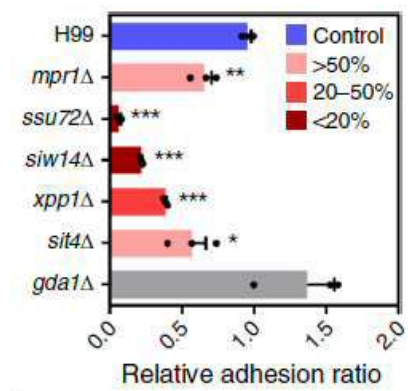
도면14



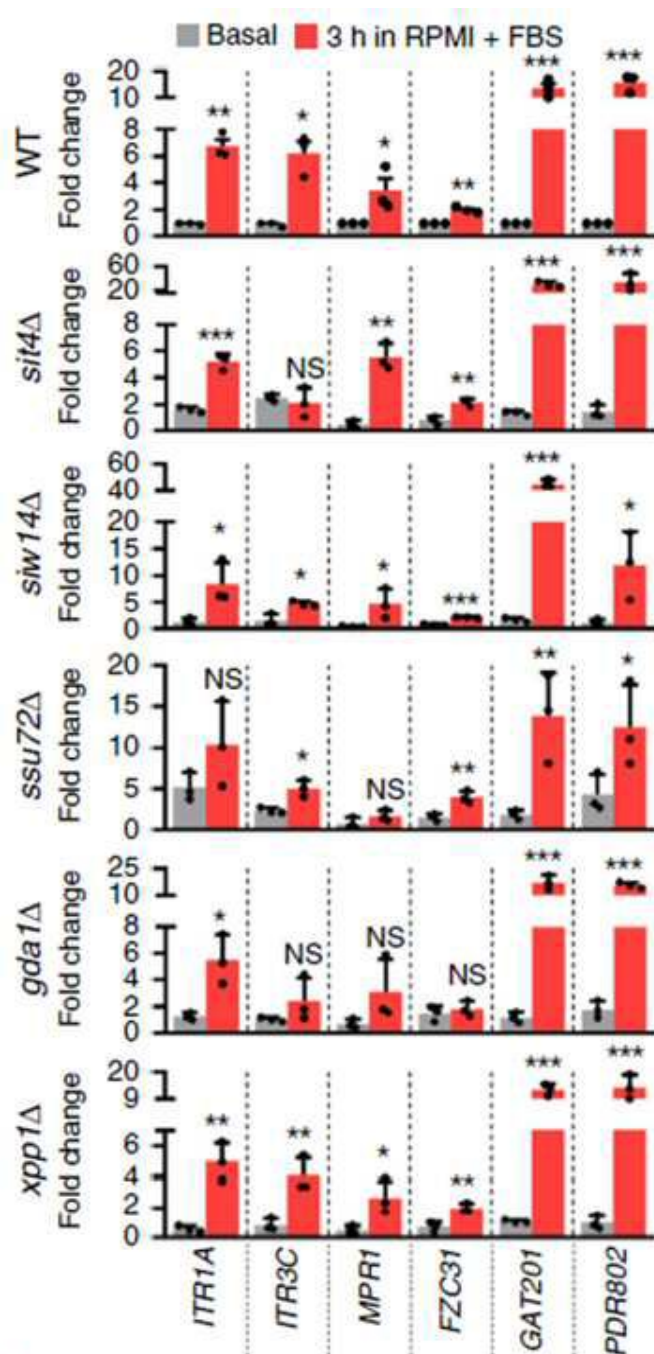
도면15



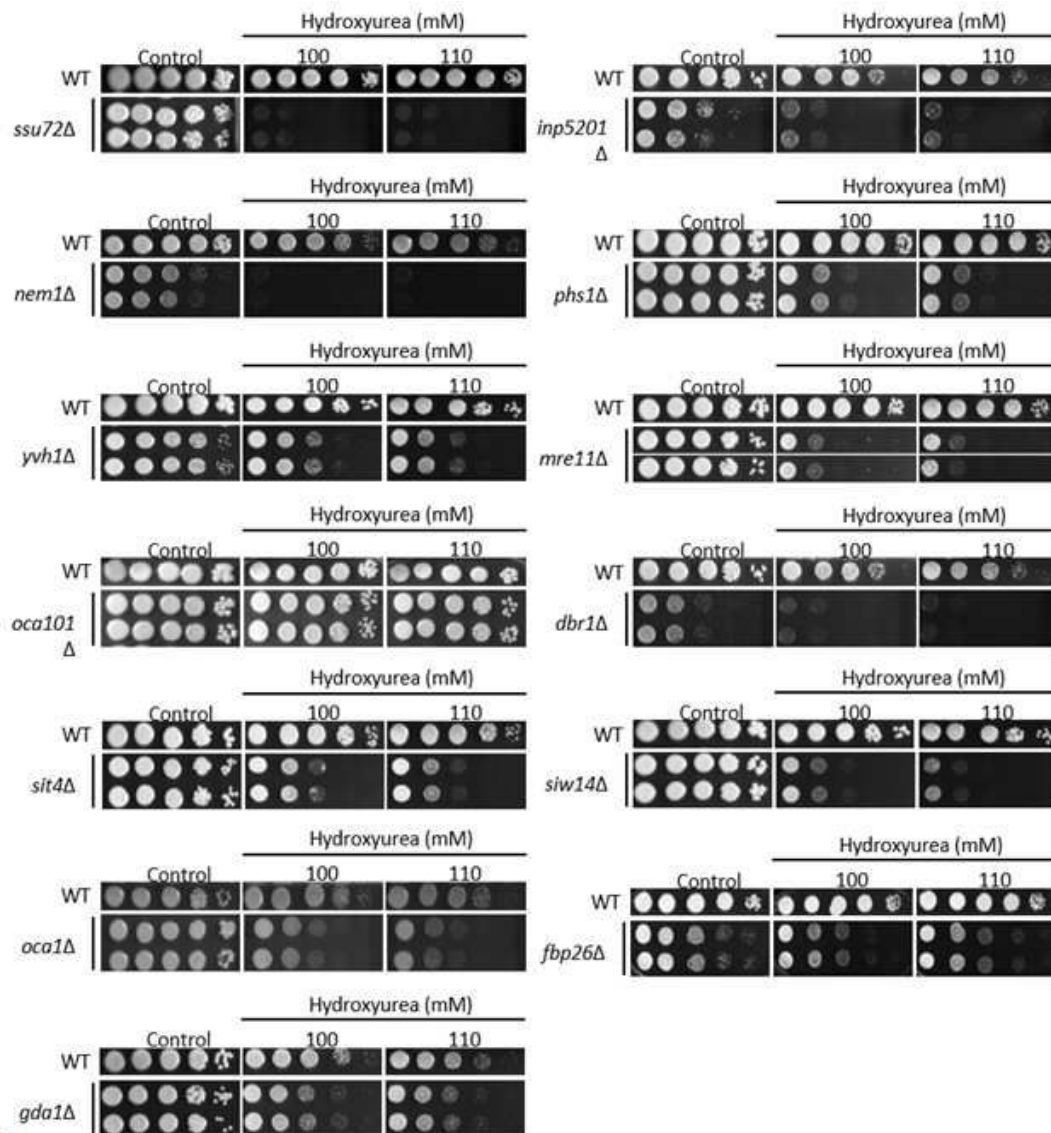
도면16



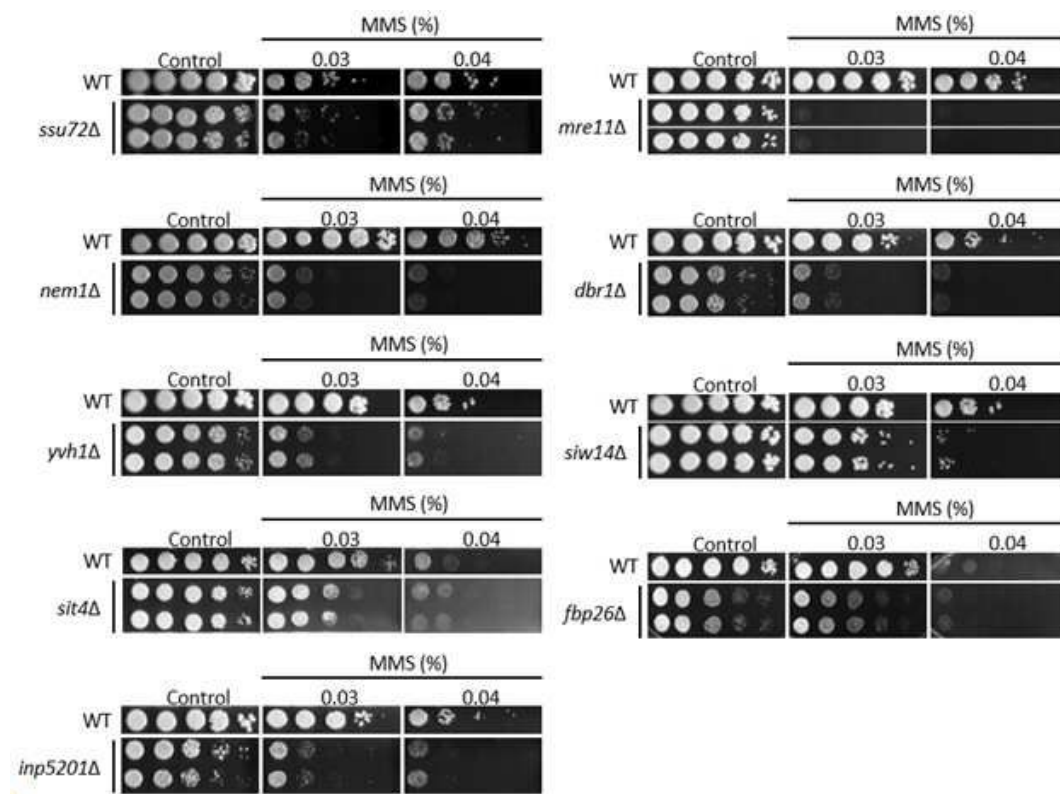
도면17



도면20



도면21



서열 목록

- <110> Industry-Academic Cooperation Foundation, Yonsei University
- <120> Phosphatase that modulates DNA damage response of *Cryptococcus neoformans*, and method for screening antifungal agents using the same
- <130> PN200402-P5
- <150> KR 10-2020-0055355
- <151> 2020-05-08
- <160> 238
- <170> KoPatent In 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

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
 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
 355 360 365

 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 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 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 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

145 150 155 160

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

225 230 235 240

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
 305 310 315 320
 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 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 gtatcaccat 60

ggtcctgggt ctcgtcattg gagaccttca tatccctaac cttgtccacg atcttcctgc 120

aaagtttaag aagtactgg tccctggaaa gatcgccaa attatatgta ccggaatgt 180

ctgcacaag gagacctatg actatttacg gacgacggcc cctgaagtac acgtagtgcg 240

gggagaattc gacgagaacc ctcatctccc tctgtcactt ataattcagc atcaatcact 300

tcgcataggc gtagtccatg gacaacaggt tgtgcctgct ggagaccccg atatgcttgc 360

agctttggca aggcagatgg atgtagacgt tttgatcagt ggaggacac accgctttga 420

gtcatttgaa ttcgaagtc gtttcttcgt taaccccggt tcggcaaccg gggcctggag 480

tagtctctgg aatggcgagg taacaccatc attcgcttg atggacattc aagggcccg 540

cattgtcact tatgtatc aactttaga cggagaggtc aaggctgaca aagtcgaata 600

ccgtaaacct gacctatc cagagactca gtctcaatca acgcggtcag aggttctgc 660

aagatgtag ataatacact tagaagcga gcctttgcca tagataagat agcaggtacc 720

ctactatgtg ctggcagctg tctgtaaatg aagctaacag tcagttttgg ccatgtgaca 780

cttacagtat cttgaagca aaattttgct ctggcatgaa ggttgtccat tcaattgcaa 840

acgaacattc tcgaccagc cagtaaggtc aaattcattt caagcactcg aattaggggg 900

atgcaggacg ctgagatata ctagectctc ttatctaaac aggtaaagca aaccaaattg 960

taaagcgaag atgaggagtc ttctttgaag gacgcaaagc cattccttat cacatactct 1020

cacctcattt aaacgtcttg ttaaatggtt tctttttttt ccatctgatg acttgtttcc 1080

aacagacgtt cgatcattgc acataattta tccactgac 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 cccttgcctt accctacgca tcgcttgctt	60
caactccagc agctatggac gcattacgag tagcaagagt agataacgta acgatccaat	120
actttcttcc cccaacagct cccgatcaaa agccaactcc cctcactcag atcgccagc	180
tacatctcac cccgcatcat ctcatattct ctcatacacc ctctacagct tacgaaccag	240
aaatatggat accttaccct ttgataaccc gtctcactcg tctaccccag acaatcaacg	300
gtctctatcc ctttcaagta gaaacaaaaa cttttgaaag ctacgtcctt ctcttcacca	360
aggacagggg cgatggtgca gaggaagttt ggcagagtgt caaagattgc tctgtcaaat	420
catctgtcga acagctgtac gcattcttct atgtccccc atcacccggt acaggctgga	480
ccgtcttcaa ccatcgaacc gagtttgccc gacagggttt aggcactcga accaaagcct	540
ggcgattcac agacataaac aaggactact ctttttctcc gacatatcca agcaagctcg	600
ttgtaccgag tcgtatcagt gattctacgc tcatgtacgc gggttaagtac aggagcaagg	660
cacgtatacc agcattgact tacctccact gggccaacaa tgcttctatc acacgatcat	720
cacaaccaat ggttggtata aaaaactcac gctcatctca agatgaaaga ctggtcgagt	780
gtatatcttc atcccacatg ttctttgaca atgcctattc ctctgcccc atcttcggag	840
ccacctctac caatctcatt atagacgtc gcccaaccac gaatgccatg gccaatgtag	900
caatgggcgc gggaaaggag aacatggaga attataaact aggcaaaaag gcctatctcg	960
ggattgacaa cattcatgtc atgcgaaata gccttaaac ggctgcgcaa gcaattagag	1020
aggctaactt gagaccatcg gtccccctga atcgagctct tttacgcaag agtaactggt	1080
tacgacatat ctgacgatt ctgacggtg ctctcatcat tgtccgcaat atacacctca	1140
acgcctcaca tgttcttctc cattgtcttg atggatggga ccggacaggc caactaagcg	1200
ctgtcgaca gatatgcctg gaccttact accgtacgtt tgacggattc aaggtgctcg	1260
tagagaagga ctggttagca ttggccaca aattcctaga ccgtctgga catctgtctt	1320
cggaaaaata ttcatggtg acagagaatg acgacacat ggaggaggag ggggtgagtg	1380
cgcaacgtgc cgcgcaagca ttcttcgca cagtacagaa gcaattcact agcacctctc	1440
acctcaagga gatttcgccc gttttccacc agttcctcga ctgtgtacga cagatccagc	1500
gccagtctcc cgaacgtttt gagttcaacg aacagtacct tttagatata tatcgacatc	1560
tttacacttg ccagtttggg actttcttgt tcaacaatga gcgggaacgt caggaaagtg	1620
cttccccatc acgcaaatca ttgttagagc aaacatgttc tgtatgggac tatctcgact	1680
caccttctga gcgtgaaaag tataatcaact ctttgtatga taccacactt gacagcaatc	1740
aatcgcggga tgcgggggcc gatcaaggtg tctgttttta taatcccaa gatgttaggt	1800
tttggttcag gctctttggg cggggagatg aagagatgaa tggatcatct ctgaccttaa	1860

atcagcctca gggggttgac atcattggtc ctattggggg agatcaagtg gaagatatgg 1920
ctgcaggaga gatactgcga ggggcgtctc cagtttcagc tccgtctcct catgccacag 1980
ccagccagag tcgtctttgg aactgggtctc aactttcttg gaatgccctt aatgctgttc 2040

attcagcagc cagagagatc aagagcatai cgcaagacgc attgtctcag attagggccg 2100
aggcaaatga gttggataga gaatcttggg aacaagacgg caagggaag aacagtgagc 2160
cggcatccct cacggaatct actttgcttc cagagaccaa cccatggtct gctgaggctc 2220
gttcactctc gaccatacca cctcctcggc cgaacactca ggtgtcgcgg acgactcaaa 2280
acctatgggc agccatgcca gacacaatta ctctgttate taatttaacg ctgacggca 2340
aggccccggg ttccccagca aacgatgctg gaacgaagga gagagcagga gaaaagcaac 2400
aaaaggcttg ggatcctcta ggagcattat aacgaatata tataaccatta tagggtaga 2460

gttccctgac agatacttct ggttgtacat ccacatctag tcttttgaa agtctcttc 2520
aacagccttc aagggccttt tctccctcag cgtctaaaca tagctccaa gcgaccgcac 2580
gcgtatctaa agcctgccct gctggctcat cgtctcaga ttgacacct tggccttttg 2640
ttacaccttg ctctcagag aatatcgggc ttggaaagc tgccttgcc cactctactg 2700
cacggtaac cagtcgctga aagtaactgg ttgcaatcaa atgttctcc cgttctctt 2760
ggatggcttt cagagcttta gatagacgat atacaatggg ataataatg ccaaaaacgg 2820
acattgacat gacgagtggg ttaccgcgt ctgagcaaag ttgtcagttc cttgactttt 2880

ttttttttt tcgtttttcg cgtacctga tacagccctg cggacatata tgcacagca 2940
gcgtggcgg cgatgccgc aaactggcct ttccactgca agagtcagca tatitgaaca 3000
tggctagcat acttggcaac tcactatgct ttactgcta tcagcaagac ttttggcgga 3060
ggctttgtct ccgatttta cggctgattt caagccaata tctagtagct ctctagaaag 3120
tccacctaga gactttgctt tcggagatgc accaaacttc aggagaacaa gctcaagggc 3180
gccttggtta tctggcgggt cggcgaaata aaggctgctg gccatatact ctgtttcgtg 3240
agcgttgtag ttgctggtt c 3261

<210> 24
<211> 1313
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> SSU72
<400> 24
cgagttttct tcagttgatc tatgggacgt atcacgtgc ttgcctatc ctcactcgt 60

tcgcccgcaa aacaacatcc gctagccaat ctgtccagcc agccatggac ccccgccgtc	120
gccacaacca gcgtccccc cgcgcgtcat cctcattgcc tcccaacca gctgcctata	180
atgctcctcc aaactcgtat ggaggatcat atcctgatgc acggcaatac cagggccata	240
atggcgcgca tagtaccctg caaggataca gaagtgtcc tccgccgcaa cgcctatag	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 caataccttt accgtcgcaa cagagtcacc	540
agcaattcta tacgcctcca agcgccctta cgtcttcact tcctgggtgcc atgccttcag	600
gtgttatttc ggaaccagca aatggatttg tggacaagga tgtgccacaa ggaagaagaa	660
gaccgttatt ttgtgtggtt tgtgcgagta ataacaatcg atccatggaa gcacactatg	720
tcctgaacaa aaattccttc cgagtcgtct ccgccggaac aggttctgct gtccgtttgc	780
cgggtccggc catcgacaag cccaacgtct atcgcttttg taccctgtac gatgacatat	840
acagagatct cgagtctcag gacctcagt tatatactcg taatgggtatc ctgcctatgc	900
tggataggaa cagaaaagtc aaaaaagcgc ctgaaaagtg gcaagagctg aagagtgtac	960
tggcagacgt tgtcattaca tgtgaagaaa ggtgttacga cgctgtttgt gatgatctct	1020
tgacaagaag tggagagtat aaccgcccga tccacatcat caacattgag atcaaagata	1080
acccgaaga agctcatatt gccggccaat ccatattgga gcttgccaga gccattgaag	1140
cttcagacga ccttgattct gatattgatg ctatectcaa cgctcacggt gacaagcacc	1200
ctcacacgct ttigcatacc gtaggattct attagatata aactataac actattaaaa	1260
ggaatgcaaa aggtttaaga tgcatataaa gtagggatc ttatatacta gca	1313
<210> 25	
<211> 1670	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> NEM1	
<400> 25	
ccgcccgcg gggatttaac tctttctgc gttggacatt tccaaagagt ctcacgtgc	60
tcagctgcga tgccttata gccacaccac cagcactcat gaacaccctg agtcgcatag	120
actctactt ctccgccatc gcttcccggc caacaacca cccaccacgc accccgccac	180
gtcgtctctg ccagacaatc tcctccatca gcgtcccacc acccacagca ccaatcatcc	240

tccgcatagc gctcgtccta tggagcgtcc tcctcactgt ctggaggagc tttgtcggag	300
agacacgtgc gaccgcgcc aggggacgcc gctcccgtcg taagcgtctt gccgggctca	360
gagagctcgg cgagcgggtt atgatcactg ccgggatagc gtcgctcgat actccgcagg	420
agcacacaga gggagacgaa ggcagtgagg atgacaagga agacgggtgg gtcgatcctg	480
tcaccagggg accagaaggc tcggcaagt tggaggaagc gccgcccggg gaagacgaat	540
tcgtgtcggc taacacagcc tcgactggta ccggtgcagc agaggtagag gaggaacctg	600
aacctgacct tgatgagatg acagtgcagc cgaaagacga cagacttgga ggtcctgatc	660
ccaactttac ctttcgctg cgctcggcac ccaagaagga gctggacggt acagagactg	720
ctgtccattc acccgccac aagccgattc cttcattcca gcggccaccg tctcccacct	780
ctatactcaa caacccatt acccgtctc cgccgccgcc gccgccgtcg aaaactgtag	840
aaccatgcc caaacgtccc tctggcacc gtcttctcgc gaacccata tcaacatctc	900
tccttgacct gtctgtcccc gcgccagcgt ccaacgccga ttcgtcgttg ttcggaaac	960
catccctag gccattagc cagccacaa ctccgttcca tcttcaaag aactgatcc	1020
ttgatctaga cgagacgtc atacactcta cgagccgacc aatccattac cctggttgta	1080
gctctggcgg tgggtggctg ctgggtctta gtgtcggggg tgtgtttggc aatggaaggg	1140
ccaaggaggg ccatactgtc gaggtggtgg tgaatgggag gagtacaatg tatcatgtat	1200
ataagcgccc ttacgtagat catttcctta aaaaggctgc gtcttggtac acacttgtga	1260
tctttaccgc ctccatgct gagtatgcgg acccgtaat cgattggctc gatggcggcc	1320
gcaatttatt tgccaagaaa ctgtacagag aaaactgcca tgtgcagccc aatggaagct	1380
acatcaaaga cctgactctg gtcgaaaagg atctgagtag ggtgtgtttc atggacaact	1440
cgcccgctcag ctacagctgg aacaagcaa atgcgctgcc aatagaaggg tggacgtctg	1500
atccgaacga cgaggcgtg ctgcattcga ttccggtact ggacagtctc aggtttgtga	1560
atgatgtcgc gaggggtgtg ggcacccggg ggtttagcta gaagctagag ggacagggga	1620
tatatgcatt gtttctaata agtcgtgtat gcatggacgg tgttttcgg	1670
<210> 26	
<211> 2322	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> YVH1	
<400> 26	
acctctgtg tcaaattact tttgtaaata cacatatata gctctcgcc cttactctcc	60
tccgcatgc ccagcacga taccgtccc tccagccac cttcagatgc agccaagtca	120

gacaacctcg ccatacaaga cctctcacgc gaggtcacct ccacaggcaa catccgcctg	180
gcggcaaaac gtctcgccca atccgcccaa gcagaaaaag tgagaaatct gaaagaacgc	240
gcgagcacac gggctcaagt cgcacagcca tatgccagat gggcagatga tccagaagaa	300
gctgaatatc ttcagtccaa cgtccatgcc caggcagcag cgcatgtaga agaccaggtc	360
cttgtgagcg atgaggagga ggaagaagaa gaaaaagagg 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 gtctgtgtcc attgccaagc tggcatgtcc	780
agatcagcca gtatcgtggc ggcgtatctg atgagccagt atgatctcga ccccatggag	840
gcaatgacga tgatcaggga gaagagaccg gtagtagagc catctgcgac tttctggcat	900
cagctgggat tgttctacac tacagatggc aaggtatcat taaaagatcg atccactaga	960
cagtactata tggagcgaac cactacgcag ttcatcaacg gtgatggaac agcgccctct	1020
atggaaaaga tggccaagta ccttgcata ccttccccgt ccaatctcc tacgccaag	1080
gaccatgccc gtgcgaagat ccgatgcaaa atgtgccgac gccatctggc tgtgcgagag	1140
catatgatgg accacattct cgatcaagcg cctcctgtac ccgcctccg gccccgtaca	1200
ccttcaggcg catccatata aagccaaaga gcaagtttta gcagtaacgc tgggatgaga	1260
tttactgatg tcgtgggaga aggcgcgggt tttttgacag aaaggagcg gaggggtagc	1320
caggtcagcg atgtgatcaa ccccttgact ggcttgctg gtgcattgtc aagaagatcc	1380
agtgaggcg ccgggtccaa cgggtctgtc agccctacag caaccagac gctttacgaa	1440
cgagacactg tgacgtcgcc cttgtccatc tcccacaatc atcacaaca caacaacaat	1500
aacaacacta cccatccggc ctgcgacga ggaccattc tccgtaatca ttccgagcca	1560
gctggaactg taccaccacc ccccgttccc ttacctgtg ctcatagcac tactttctga	1620
ccagctctc aagctccac gaccagcgt gctttacagt ctgcggacca gcttaacatg	1680
aggttacgc cgcagctttt agcccttcgg atggcgggta tgggtgggtc cgtgccaat	1740
gccggtgcc gcgcgaatgc ttctaaccct ccagtctccc cggaacaaa tacaccttc	1800
ccagtcattg aaaaagaacg cagagaccaa tcttcatct ctatcaatac caatggcggg	1860

gcaggcgctg cagcaagacg attcagttca cttgcaatga ctcccaagga tgagaaggaa 1920
 gaaacgaaat tgtacgagag aagggcgagt ggtggggaag gaatgtatgg cccaccacct 1980
 atacttgta acaacaaatg ctcaggttac tttgttgaa cttctgacgtg gatggagccc 2040
 gtctctcaa agggacagat cgccggaaaag ctggtctgtc cgaatgagaa atgcggtgtc 2100
 aagattggta attttgattg ggccggcgtg caatgtggat gcaaggaatg ggtgacacct 2160
 ggattttgta tccaccgaag caaggtggat gaggttttct aatgtgccag tgagaggag 2220
 taagggactt gggactagt ttttgattg catgtagagt tctttgttac gcatagcatg 2280

ttctgaaaga tgcattgat gatattgata ttttaacgag aa 2322

<210> 27

<211> 1130

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> OCA101

<400> 27

gtatactgag cagactacca tggcaaacaa gccccctcg cagccctca tccaggtccc 60
 cgccctcttc tccatagtcg aaccaggcgt ctaccgtcc gccagtcaa ctccgtcgca 120
 agtgcccttc cttgccggcc tcaatctcaa aacgatcatt tccctgaccc cggaacatcc 180
 tattaagcct ctctacaat tcgttcgtac agcgggcatt tcatttgtcc atctaggact 240
 caccattgg cgccgcccg gaacggattg gagacctgtc agatatgaaa taattaaaac 300

cgctctcgag gcgtacatct tggatacaag agcgcattccc gtctactca tcgatccgtt 360
 gggggatcat caaactggct gtcttgtggg agcgttgaga atgatgcaag ggtggaactt 420
 tgctagtgt ctcatggagt accgtgtca tcttggaagc aagcaccgt atctcgatga 480
 acagtatata gagctattcg attcagattt gataaacctg ccagccccc aatatcggcc 540
 ttcattggtg ctgtcttgcc aggaagctga tccgaagaa gtcaaagcat tggcatcatc 600
 cagtggagga acagggctac tcgaggacac gaatggcaga actcaagcaa ttgtctaaaa 660
 gattggccgg gtctgccgcc atatcattgc gaactgggat ccaagctcca catcgccgt 720

cgcttcaccg tgaagcctac attggcttgg gcccaatcct ccgtttctgt gttggctaga 780
 gtcatatgt ggggagacct tcaaacctca acatggcttc caactcgtaa tccgagcgca 840
 gtcacgagat attattgcca ttcattgtgc aattttcccg tctctccta cctcccga 900
 ctccagtag cctgagccgc actgccata gcagacatcc tctctccaac cttcttattt 960
 acctaaaaa atgcatttcg tcagcaaaaa cttttccaca tgttatcca acagtatttg 1020
 aaaaagaaca atcggttgc actttgtcac ttggcagaga gacttacttc aaaaaatttc 1080

gcagtgcagc ggicgatgca tacactttcg cccttcaaaa gatccccctc 1130

<210> 28

<211> 1114

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> SIT4

<400> 28

gatttgcagg atgtgtacta ctacttgtca gcatatgccg agtgatgcgc tatacctcgc 60
cgacgatgcc catcccaatc tcttcagatc cagaccactg gatacagcat atccgccagt 120
gcaagcacct cccagaacgc caaatgaaac tcctctgtaa ccgagtcgcg gatcttttac 180
tagaagatc caacgtccgc ctctgccagt ctcccgtagc cgtctgtggt gatattcacg 240
gccagttctg ggacgtcctc gagattttta ggcagggagg cgaggtccct aaaactagct 300
atattttcat gggagatttc gtcgatagag gctattatag cttggaaaca ttatctcttc 360

tactggctta caaggcaagg taccagata agattacgct tttgaggga aaccacgaaa 420
glagacagat taccagggtt tatggcttct acgacgaatg tatgcagaag tacggcaatc 480
cttcggtatg gaaagcttgt tgtaacgtgt tcgatcacct caaccttgcc gctatcatcg 540
actcctcaat cctctgcgtt cacggtggcc tctgcccga tatccgtact ctcgatcaaa 600
ttcgtacat ctctcgtgcc caagaagttc cgcacgaagg tgcatctgt gatctgatgt 660
ggtctgacct tgatgaggtt gagacttggt cgataagccc tagaggtgca ggggtggtgt 720
ttgggggaa agtgacttca gatttcaact atatcaacgg tctctcgta atcgcccgag 780

cacatcaact tgttcaagaa ggttacaagc 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 tgatcgact 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 aaccccatac	60
aaaatggcca cagaggagat tcatagcttg tacgacacca tectcatctt ggattttgga	120
tcccagtact cccatttgat cactcgacga tgccgagagc tcaacgtgta ctgtgagatg	180
ctgccttgca cgaaaagat ctccgagttg tcttggaagc ctaagggtat catcctttcc	240
ggctccccctt actctgttta cgctcccgac gctctcacg tcgaccccgga cgtcttcacc	300
ctcggcgttc ccatcctcgg tatctgctat ggtctccagg agatcgcccg tgtccacggc	360
ggcaccgtcg atgtcacac ccacaggag tacggttacg ccaagatcga ggttgtcaag	420
actggcaaga aggatcagga tgcatgttgc gaggttattg agatggaggc ggacggtggc	480
ttgcaggtct ggatgtctca cggtgaccaa cttacctccc tccccctaa ctttgtcacc	540
atcgctcca cccctacttc ccttttcacc tccgtcgccc acgaatcaa gcctatttat	600
ggtgtccaat tccacccga ggtttctcac tccccaggg gtaaggaggt cattgctgcg	660
tttgtgaaga atgtctgtgg tgtcagagac ggctggagta tggagagctt tatcccaag	720
gagattgcta ggattaggca aatctgcggt gagaagggtc aggttatcgg tgccgtcagc	780
ggtggtgtcg actccactgt cgccccaag ttgatgcacg aggccatcgg tgaccgattc	840
cacgctatca tggtcgacaa cgggtgtgtc cggaaagacg aggccaagaa ggttcataag	900
atgcttaccg ttgatctcgg cgtaaactc accgttatig acgttccga actcttctt	960
gccccgttta aagggtgtga ggaccccgag cgtaagcgaa agatcatcgg taacaccttc	1020
attgaggtct ttgaggccga ggctgccaag cttgaggtg ctgctgaaaa agagcttgcc	1080
gagaaggcgc gtgaggccaa gggcaaaatc gagggttgc tccaaggtac cttgtacccc	1140
gacgttatcg aaagtatctc tttaagggc ccagtgcta ccatcaagac ccatcataac	1200
gtcgggtgat tgttgagga catgaagttg aagttgattg agcctcttcg agagctcttt	1260
aaggacgaag tccgtgccct tggctgtctc cttaacatcc ccgagcatct agtcggccga	1320
caccctttcc cgggtcctgg tctcgtatc cgaattctcg gcgaggtcac tcgcgagcaa	1380
atcgcatcc tccaacacgc cgacgacatt tacattgagg aaattcgtgc tgctggtttg	1440
tacgatcaaa tcctcaagc ctttgttgc ctttgctg tcaaggctgt tgggtgtgct	1500
ggtgacgcga ggacatatga ccaggtcgtt gcggttaggg ccgtctctac agaagacttc	1560
atgactgccg actggttctg gttccccccg caagtgtga agaggatctc gtctagaatt	1620
accaacgagg tcaagggtgt taacagggtg gtctacgaca ttacttcaa 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 cctatacttt 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 tcgtgtgtgt gagccctgct cccaccgatg tgcctcagc aaccaacggc 300

catgcgactg ttagctctat ccggaatggc ctctcagtc cccggccaga aacacctgtc 360

gatggtcaaa aggccaagcc tgtgccacca ccaaaaccag cttcacgtcc cgtaagccct 420

gcgactacat cgccagctcc gcaaccttcg tctctgtccc cgctctctgc acctcgccaa 480

gtccccagca ggctaccac tcccaaacca tcttttcaga cccatcactc aacatcttca 540

gtcacttcta tcgtgagcgc agcgtctgat tcacatctca aaccttcaga tacaatggca 600

tctccccag cgtaatatc gcctgctgta tcacctgcac caacgccgt tcgcaaactc 660

gccccctctg tccccagcaa accgccatct gtcgtgtgca cccctcagg ttcagatggc 720

gatgaagacg agcctgttat cagctctgta aaggtcttc gtgaaaaatt cagtggcaca 780

gtcaggcaa gcgaaattgc acttcgaaag cctgtagatg ttccaaggc atcagcagta 840

tcggtcgtta aggtgcaac ggtacatgat tctcctgagc cgctgtgtgc cccgtcggc 900

acaccatac ctgcacctat tcccgacca gtcatacaaa gaacgctaga cggcaagaca 960

tcgcccgtaa tgttatcgcc agcatcagag ggcaagcac tttcagatac caatgattac 1020

tcttcacacc cgactgtccc tctggctcct ccggctctc cagcacctat ctcacgtata 1080

tcctctctg tccagctcc agctccagcc ccttcgggc ctcctccat aaacagagca 1140

cacaaacctc ctccacgaac tgcaatcagc cccgcacca tcttcgtcc cgaatcgaat 1200

gtcatcacac ccaacactac atctccccct ataccagca acaaacctgt catccatct 1260

cgcagctcta gtgccccaga agctgcagtc cccctccgc cgccagagcg cctcaaccg 1320

cctcagctcc ctgtgcgtcg gccgacctt tcttcgccag atacgttga gcctagtacc 1380

gcatctgtca tctccccacc tgcactcgt agtactccat tgttgatac cattcatgac 1440

gatactgtc ttgtctctac gcctgcgcct gctactgccc cccaccatt gccgatcgg 1500

tcgagagcta atacaattaa tcgatccgaa agtgaatcga gcgcaaccac cacaggtcca	1560
cctcctcctc gtctaccagc tcggcacgca gctattcctg tatctgctgg tagcgggtcc	1620
acctcttcca acgcaaatgg aagcggcagt accaccatga acccaccccc tccccgggt	1680
catcccgcat ccccatccaa aactcgtatc aactcgggcg gcccaccccc acctctcctc	1740
cggagtgccta ccgttaaccg aggcagcagc gtcggtagcg ggagcgggag tggtagcggt	1800
ggtggcggtt cccctccagc tcgatccaac accatttctc gcgcagcgcc ttttacccaa	1860
gaaaaatact ctacatcagc tacaagcctt ggcttaggcg aaaaaggagt atattcagac	1920
gaagatgacg agcctgaaga gcctggagcg gttaccaacc tgtccgccca agcgaagagg	1980
atgttggacg agtttcaga catgacagaa gccaacgctc gtccccgggt gttcgttccc	2040
gatatctgtg tcaaggagtg ccaccacgtt tcggcttttg ctgtttatgg ccgatacgtg	2100
tgcacgggcg cacaccatgt acgagtctac gataccagc tgtcggatca tgcgattagt	2160
gtagtagatt tgaagagac ggggttagaa agcaggggaa aggaccgaa agtgacggca	2220
atgtgtttcc gtccgggagc gacggaaagt gaagaaggaa ggtacctctg gtgcggtacg	2280
aaagacgggc atctgtggga acttgatatt tccaccgggg aagtaaccag taccaaggcg	2340
tttgtacata cgtcttccat cagctatctc tggcggcacc ggaagaacat catttcgttg	2400
gatgaagggg ggaattact cgtgtttgat gtaggcgata tagaaggga accaccgacc	2460
atggcgagac aattacggat aggcgacaaa ttgggttcg ccaaactcat atgcggaaaa	2520
ctgtggacat caagcggtcc ccttaccga tcgactacat cgtccgtac atccaaggcg	2580
cctaccgtcc ggatatacga cccctgtcgc ccggggacga tgccccgcc taaaacgatt	2640
ttcgcaaccg aatgggctgg cgcggtcacg tcggcgacat acatgccttt acatcacgat	2700
accatcttcc tcggccacga gggtaggatt gtctgtgtgt gggatgggaa agagttagtg	2760
tgtaacgagg tgcgaagat tagctcgacg gatgtgctcg ctttggaggg ctaggagag	2820
tatttatgga cgggaaatag gaaggacag atccatgtgt ttgatataaa agaaaaacca	2880
tggttggcga cgaatatatg gattgggcat cccgataacc ctgtgcaatc gttggtggtt	2940
gaccatact caattcagtc tcggggcaga tacacatgtt ggtcttttgc ccgggatgcg	3000
ctgcgagcat gggacggctc cctctctgtc gactggatcg acaacaact cactgcacgt	3060
caatcgatcat tctgcacgtt ccgccccgtc aacgttttga tctgtacatg gaacattgac	3120
tctgctaaac ctacagatct gaatggatcg gtcgccaacg cccatttctt ggaagatgtg	3180
ctgaggctctg tggattcacc ggatatcatc gtgtttggtt tccaggaagt catccgttg	3240
actgataaaa aatatactgc caaaactctt cttttcggga acaaatccaa agatggtggg	3300
gcagcagcag acagggtatc ccacgcctat cgacactggc tagaaaagct tcagtacga	3360

gtccagatgg ctcccccttc aaactgtcca tatatcaaga tccattcaga gagtcttcta 3420
ggcttgttta cgtgtatctt tgtgaacag tcagagaaaa tttccttacg ggatctagat 3480
attaccactg tcaagcgagg aataggtggg atatacggga acaagggggc tatcgtctct 3540

cgctcgtga tggatgatac atccatttgc tttatcaacg tccacctcgc tgctggccag 3600
tctcaaaaag cttcgcgaaa cgcggtatct gcagggatcc tagaagataa agccattttt 3660
cctccagcgg acgagttacc gtttgttcat ggagggtgtg ggacgggaat tttggatcat 3720
gagatggtgt ttttgaatgg tgatttgaat tatcgcatg atcaacggcg tgagaacgtt 3780
atctcatcta tcgccaatgg cgagctagcc tatcttcttg agcatgatca gctgcgtaaa 3840
gagatgagga cgaacctgc tttcagactg agaaactttg aagaggcgcc catcacgttt 3900
gcgccgacat acaagtacga cccgggcacg cacgattatg attccagtga gaaaaggcgt 3960

attccagctt ggtgtgatag gattctctac aagaaatcgc cacgagtaca agctcttaat 4020
tatcagcgt atgaacctac tgtctcgat catcgaccgg tctctgcagg gtatacgata 4080
atcctgaaag cgatcgattc gttgaagatg atggacgtga gacgggaagc tactggagaa 4140
tgggcgaagc gagaaaagga gttgctagag aagatgcaag aggtgtttga cggatttgaa 4200
taacacttgt tggatgattc gtatcataatg tagctctaga tttaccaat ggacatttta 4260
tgcatgcatg ttctatgtaa atgga 4285

<210> 31
<211> 2454
<212> DNA

<213> Artificial Sequence
<220><223> PHS1
<400> 31

cggcgttgtg tgcgttgtgg ttgccgtatc gggaggaggt gagatgcggg atgttcccgt 60
ccgacacaaa agcgtcacta cactctgcat tccaaagcgt ccttgactct gcaccccat 120
ccatacttgc ccgctctca ttgcagctcg ccgcatgcc ccacgtcgt gcgccagcc 180
gccaaagccct cgagcaggag cgtctccacc gccacgcca gcagcccggc tcgtcgtct 240
ccccgcgcc ccgctctcc ccgctccggc tctacctct cggtacaac atctctccg 300
ccctgctctg gggccacctc ctgctctca cctctctct cctcctgcc cctcccgcc 360

ccccctggca ccagctcgcg gaccgctca gcggctcata cgactaccac aacctcgat 420
ggtgcaccaa atggaccag accctcgccg tctcgaagt cgtccagcc gccctcggt 480
gggtgcgcag tccgctgggc accgtcgcca gccaggtcgc cagccggctc tggaccgtct 540

ggggcgtcgt cgaggccgcg ccggagattt ctcacggcca cccctgttc acaacctatgc	600
tcctcgcctg gtccctcacc gaagtcattc gctactcatt ctacgcgttc tcctcctct	660
ccgtctccgc ccccttcctc aactacctcc gctacacaa attcatcccg ctctacccgc	720
tcggcgcctc gtccgaggcc tttctctcgt tcgcgacct ccttgctttg gcgcccgtcg	780
tcagcagggc ggtgacgaac gtcattggccc aggcgccgag ggagatcatg aagactaaag	840
tggggagaga agtgctttgg tggctcgcga aacatggagg cggcacggcc ggtgcgcaga	900
aagagtgggg ctggatcgag attgtgcgag cgggactgtt tctcctctgg tggcccgccc	960
tttatgtcct ctacacctac atgctcaaac agcgccgaaa ggttttgggt aaaggcaaga	1020
ccgtaggcgg ggttagcaag gcgcaataaa taaaaaagag tagagccggc gcgtggagca	1080
atcagcgatg cattatcggc tggctactgtc agatacgaat ttgaaaaca ttgaatcaat	1140
cgattgtgga taacaggcag gatcatgata aaccaatgga ctgagagata agtgaaaaaa	1200
tacttttact ggaggaaaag agatgcgata ataatatcat gctgtgaaat gacgattgat	1260
atggaaacga gagaaaagcg tcgatgaaag aaataaaacc aacatataaa ttttttcac	1320
agttcatitt tagacatgac attttagag aagatcaata tacaccaaaa gacataacat	1380
glacaatcac aaaaagcttc cactttcaa accccctcc ttgctccgaa agctctagct	1440
gagcatctca cgacatgacg ttttaacta cattctccac cttgatacca tcttcagcaa	1500
cggcattccc ccgttccct tcccactct caccaccgt caccaaaca ggccattcgc	1560
tcactgttc acctttccc agtggtcttt tcagtaccgg gtgggacatt gcagggacgg	1620
aagcagatat gcgggaggtg ggggggatcg agttttcctt cttcttcttg ctgaaaaaag	1680
gtttgggact ttiggttttc gccttgacc ctaggcggt gtaagtttg tcggtaattg	1740
acaagggttt tgcaagcca ccacctcgt cttaccatt gtcaccca ttgatgatat	1800
ggtaaggcgg cgagcttgcg cgagggttaa gcggcaaaga ctcacccga ccggaggtgt	1860
tgctagtact cgtcgtgtg gaaagatac aggggtgacg agactcttcg tcaaatgctg	1920
gtggtttttc cgcggtgga gatggagtgt gacacggaga cgaagaagac gaaggataaa	1980
gcgggattct caacacttga ctgctttca aactctcagg catcgccatc cccaccaac	2040
cccattctc cccctttcc catccaggcg catcatcaaa cgctcttta tctcttcat	2100
cctgcaccgc tcctctcct tcacgtcaa caacgacgc gtcgtgcaac ttgtatcgag	2160
cgggtgtacc ggtcgtttg agtttcaaaa cgaatctgtg acgtcgggtg tggatcgct	2220
gtgaacggat aggggtgaaa gactcaagaa gcatttgtga gattcttcg gtacgtagt	2280
gctggagcgg agggaaagtg cgggaggtgg tgaagtga tagtttggtg gtgcacatgt	2340
cgctgatcca tgattttgac gatactcccc tatctcccc ccctaaagaa ggagggaag	2400

agcggggccca tggagccgaa gagaaggggg cagaagaggt tttggcggtg agga 2454

<210> 32

<211> 4308

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> MRE11

<400> 32

cctcttcta acttttaagc aaagaaatac ggttttaagc tcaatgtcgg cccccaatcg 60

cgtacccgac tcacaaccaa gtagcgaaat aggagatgag cgcctccca gtatcgtcga 120

accagatttg gagaattgtt ttcgtattct catcgctaca gacaaccaca taggatatgc 180

ggagaaagat ccggtccgag gacaagactc tatcaacacc tttcgggaaa tactagagtt 240

ggctagagat cacgatgtcg atttcattct tcttgcaggt gacttggtcc atgaaaacag 300

gccaaagcca 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

tgttcttttc gtttctggag tccttaacta ctttgggaag tcagaccttg tcgctgatga 600

aagtgtctcc gataaccgag agaaaggtat tcatatccga ccagttcttc tgcggaagg 660

tacaacgcat gtggcgctgt atggttgcgg taacatcaga gatcaaagaa tgtatcagga 720

gtacgggca aataaggtca agatgtttat gccgacagga ggtgatgtac ccgatagcga 780

atggttcaac attcttctcg tccatcaaaa ccgcgtccga catggcccc aaaattacgt 840

ccccgaaaac atgtttgatg attctatgcg acttgtcatt tggggccatg agcacgattg 900

taggatcaca cctgagagcg tcgccgataa aaattatttc ataacgcagc ctggaagttc 960

agtggccacc agtttagcac caggagaagc agtaccaaag catgttgggc ttctgtctat 1020

tcaggggtcc caatttcaac tcgaagaatt acctctcaaa acggtgaggc catittgagtt 1080

ggacgaagtt gtgctgtcgt acgctgcgga gcaaggagct gtagatttga acgatagaga 1140

tagtataact tctttccttc gagaacaggt ggaagctttg attttgcagg ctaaaaaaaa 1200

ctggaaggag aggaacaacg gcagaccaa gaacatgatg cttccctca tccgactgaa 1260

ggtcgaaaca acggatgcc aagagatggt caatccggtc aggttcggtc aagagtatgt 1320

caatcgctgc gccaatctc gagatatctt gcagtactac cgtaagaaaa agaattgagcg 1380

aaaggtcaag aataatcctg atatccaaa tatcaatgat gatgagtggg aggaagatcc 1440

tgagtctttg actgccgatg aacgactctc caaacttcgt atggcaacac ttgtcaaaca	1500
atatctccaa gctcagagct tagacgtgct ggtggagaat gggatggaag atgctgtgat	1560
gcgctttgta gataaggatg ataaggatgc tatcaaggac tttgtggccg acactctcag	1620
aatggtggga aggaagatga aggagagaga ggttaaagag gatgacgttg atcttgcgat	1680
ggccgaggca aaggagaagg aatataacag atatgccgac agcaaccggg ttccttctca	1740
aagtgtcaaa gggaaaaata aacagcggga ttcagacgtg gatagtatga tggcaagcga	1800
tgatgacatg gatatggacg agatgccgac tcaacagcga gctccagtga gacgtgcaac	1860
cgcaatcag ccagtttagt 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 gagtaacca atcacaatta acgttttcaa ggtctggtac	2160
aggcaaggca gcagcagtcg cgatcgaatt gtcacagat gaggattaga aatgaatgaa	2220
gagggaatct gcgaaccag tagtttattc 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 tgcctttctc	2580
gagacctcag tagacgtgtg cgtcattaat cagcaagcgg ccttgaatta tggataatag	2640
ctgaacttac gccttaaggt cggcaagagg ctctctgtca aagatgacct taacctttcc	2700
atcctcgaca agctggaggg attcaatggc gtcttctcgg ttaccgacgt aagaacctg	2760
gattcggatg ctcttgaaga cagtccagaa gacgttggca cccatctcgg cgttggggag	2820
accgacacgc accaaagtac cagagggttt taggtagtcg atagcctgag agtaaccagt	2880
cttgtgggaa gcagtcacaa tagcagcggc tgggccttga cccccagtgg cagccttgac	2940
gtcggcaacg aggtctttgg tggctttaa atcaacccaa gcatcggcgc cgagagactt	3000
gaccagcttc tcttggcag cccagtgct gatggcaacg accttgagac ccatggcctt	3060
ggcgtactgg acagcaaggt gaccgagacc gccaccagca ccgggaaggg caaccaatc	3120
accgaccttt gtgttgaaa ccttgagagc cttataagat gtgacaccag cacagaggat	3180
agaggcagca ccagcagaat caagggaagg ggggatgggg gtaacgtggt tgacgaaaga	3240

gacgacgtat tcggcaaagg taccatcaac tgtgtagcca gagagctcgg catggtcaca	3300
gtctggacgg atgatcagct ttggaagcga agtccaaata tacagaagat actcactcat	3360
ctcgaagcct cgtcggcaag cctcacaggt gagacaagag ttggcgagcc acttgatacc	3420
gactcgggtca ccgagcttca cgggggaatt gacagtgtta gcaccaatgg caacaatgtg	3480
accgacacct tcattattag tcagcgactt gcttcctata aaaattcgat cggcaaggga	3540
cacttacctt cgtgaccacc aatcaaagga ttcattggggg gaattggcca gtcaccctgc	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 taagagggtga	3840
agtaccggag tgtctttgct gcggatgttt gtgaaggaaa gggaaaatca tctggatgga	3900
ggtggccgtt atatagtttg aggggtcgag gaaaagtata aacttggttg gcattcatgt	3960
cgatctggat acatagccgg agaattgagc ggtgagagat gactatgaag ggcggaagtc	4020
atgtgaggtg cctctccggg gtcttatata ccggtgatac agcaatggga ggtaggccgt	4080
agataacaga tacatactgc ttggctgttg gggaatgaag ctaatctctg atttgattag	4140
cggttaatc gcagtagttt cccgtcgcgc tccggggttt tgggccggtg ttgcccggtt	4200
tcaccacat ctgacgtaaa cccaacctc tcaccgttt ccaaatccc catctgtctc	4260
gtaatcaagt gcatacatgt tcgttttaga atgatcgttg ctgcacca	4308
<210> 33	
<211> 2543	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> DBR1	
<400> 33	
cacgagcaga cacagatcag gacagcgag tatgaggatc gctatccagg gctgttccca	60
tggcagtctc gccagatat acgacgttgi caactactac tcctcccaa caaagaacct	120
tatagacctc ttgctctct gtggcgactt ccaagctctg cgatcaaac atgattatgc	180
ctctcttgcc gtaccagcta aattcaagca gcttgggtca ttccatcagt attactctgg	240
tgaacgtgtc gcacctgtct tgacaatagi gatcggaggc aaccacgagg cgagtaatta	300
tatgtgggag ttgtaccacg gtggatggct agctcctagt atatattacc tcggagcggc	360
tggtagtgtt tatgtgaatg gggtaggat tgtgggtgcg agtgggattt ataagggatt	420

cgactaccga aagggtcact ttgaaaaggt gccttacaat gataaggagc tgagaagtgt	480
ataccatata cgcgagtlacg atgtggaaaa gctcatgcat ttaacaccaa gtcctagcac	540
catctttctta tctcacgact ggcccaccac aatagcgcat catggtaaca agaacgcatt	600
gctcaaacgc aagcccttct ttcgagacga aattgaaaag aacacacttg gttcacgcgc	660
cctcttaaga ctaatgaacc atttccaacc ctcttactgg ttctcagccc atctacacgt	720
caagtttgca gctctgtacg agcatcaagc ccctaatacat ggcccgatg tcgacgggtg	780
cgccccctta ccattactgg caacgtcggc cgtaatagct caggctggtg gtaaccaga	840
tgagattcaa atcgatgaag agatggatgc ggggaacccc gatgagatta ttgttgagga	900
tgagggtgaa gaggttatca ttagaccgag acaggtcaac ccggatgaga ttgcgatgga	960
tgacgatgag tttagacacc ctgcgccccg ggtccctcag ccattaccag cgacgaccaa	1020
tagcgcttc aatccagaag aaataatcat atcggaccaa gagttcgatg caccaaccac	1080
agtctctcaa ccccttcaac ctctcccacc taccaaaacg aacgcctcca accctgaaga	1140
aatagccatc tcggacgacg aattcgatga cctgtctct ttggcgcaat ccctcaccac	1200
aattgatgaa tcgaccgacc tcatcgcgca atcacgttct aaccatccc atccacctgt	1260
tgctggcacc atagccccct ccacttctga ctctattgca tcacgtgtaa tgcaagaagc	1320
gcgacaagag cagcagaaat gggaactgca cggggggaaa gggatggagg gtgtgaccaa	1380
gtttttggca ttggacaagt gtgggcctgg taaagaccat atgcagttcc ttgagatccc	1440
agacccttcc ccacccccaa tcccagggcc tccaagatta acttacgac ccgaatggct	1500
agccatatec cgtgctttcc atccatacct ctcaacctca tatcagccca tccccctccc	1560
atcctctgac atacttgagc agatggtgaa ggatgaagta gcaaggatca aggaggaagg	1620
attgctctgt cccaccgttc cacaagatgg tgcggtcgag ggacaagaag gattagtatg	1680
ggaaaagggc aaagtggatg tcggaagagt gcaaaggttt tggaggactg caccacctga	1740
aggacatccg ggtggaaatg acactgcgtg gtatacaaac ccgagacag aggcgttttg	1800
tggcatgttg ggtgttcaga acaagattaa tcctcccgtg aacagataat aaaaatctaa	1860
tgatgtgatg aacatgacct atgcacgaca cgcccgagt tcccggcttg accgaaaaag	1920
agatatggag aagatttatg tgtattattc ttgcaacct atgtgccata tatgtattgt	1980
gtcatttctc ctgtaacgag tcggcgaccg tggcatgtta gtccaagctt atggagagga	2040
caggattcac catccatggt taaacgaaat gttgtgaatt ggatggagaa agtgatgaaa	2100
gtagtggcac aggcagcaga cgcgccagg ccctaaatcg actggatcga ctgcggatac	2160
cgatgcaaaa tcttaattct tggatcttga cttatctcaa aatcgaagat tcagatggag	2220

aaaatatgga atcttgaaac tcatgtttgc ttgaaggac gggcatgggt tcagactgat	2280
gcaagcagga agcacgaaag atgaaaacgc atcaggatag acagcagaaa aggtggtgat	2340
aaccaaata tttatttgtt 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
tccttttttc ttaactatac tgcttcctgg atcactcatt catcggata cactcatacc	120
gttctcctga cgacacctgt acccaatttt gcgtagccag gggacgcca tgatccctt	180
ataggtgggc cgtcaccgag cctgctaaac aaccagacga cggaccgagt atcgacgtgc	240
cgggcgaaaa aacggctatt ttcttgaac tatttcatt ttctacagg attattccct	300
ggcaccaaac catgatgtct tcgtcgcaa caatgtcctc gactcctccg caagtacat	360
ccttttttagc gaatatcctg ttatcccatc ttctccttt agatccatca tcgacctcgc	420
caacaacttt cgaacatcat cgtttcctca ctacccaaaa cccctcccat cctcaagctt	480
tgcagactgc agaacctccc ccaaaccctc tgtaccttcc tctcccgtt ttaccgaaag	540
ttgaggaaga tctggttctt ccagagaatt ttgcattggt cagtagtggg gtgtatcgg	600
gtgggttccc gaagaaaaga aatttcaagt ttatggagac tttaggttg aagaccgtcc	660
tgacattggt attggaagaa taccctaaag caaatctgga atggtgtcag tcccaagaca	720
tacagtatcat gcaattcgggt ataccaggaa acaagaacc ttctgacaac attcccgaag	780
acgtaatttg tgccgtcttc gttgccatcc ttgaccggcg gaatcatccc atactcattc	840
attgcaacaa gggcaaacac cgtaccggct gtttgatagg ctgcatccgg cgattacaag	900
catggtctct cacttctata ttgcacgaat atcgacgatt ctctgcgcc aaaagccggg	960
cgggtgatca acagtattatc gatctgttcg atatcatgcc tgtttgggaa gctgtatgtc	1020
gacctaaagg tgggggatta gggaatttac cggattgggg aatgttggtc ttgccgaaag	1080
gtgtgttgga agtcggtagg gatggaaagg agaagaagag ggttgagaga gatattttgc	1140

atatgcgggg attataatgc tggagcaatc aaatggtgtt tagaaatcat aaattttatc	1200
catagcgaac ctgtataatg gtagatagat atgttgtact ttgttctacc cccatatatg	1260
ccttcagaac tgcagaagca tcttaaacctc catccatcta ctccaaatcc ttttcatcaa	1320
attcggttc atagggagtc ctcaaatgtc tcgaaggctc ccaaacctgc agaatttgt	1380
cctccgaagt gctcgcgatt gtccatggcg agctcgggct ccaagaaata tcgcacactt	1440
tgctggtgtg accaccatgg acaacaaaaa gctcaggagg tccgtcttcg gcatcatcgg	1500
gagtttgttc agcaccaata gcatcgagat cccagatgtg gacgcggcga tcagcagagg	1560
cggatgcaaa gtggacagcg gatgtggagg accaggaaag ttgaaggaca tcgttggtat	1620
g	1621
<210> 35	
<211> 2931	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> SDP102	
<400> 35	
gttgtctttg ttattgttat tatttttgtt attgttgttt tcaaagttct tctttaccg	60
ccgtatctg ctctataac aacttcgcag cacatgtca cccacaatg cagccccagc	120
aacacacca caacaacca tcaccgcgcg cccgaccaca gcctcttcgt gtcgtccact	180
caccaccat cccacctcca aatcgaggca caagaacttc agagttagct caaggcccaa	240
aagccccatt ggcagcgcca ttaccgttgc gcattactgc ggcgacgtct ccaaactgga	300
aacgaccgac tccgcttgtg cttgggaagc ccagagaagc tgggccgga gctgggccg	360
aagactggga aatacatcag gaaatatctt ttgcggttc tttgggtgca agtgccgacc	420
attccttgga caatgaattg caagatttat ccaagctacg caaagcagtg cgacaaaacc	480
tcctggctcg accgattgac tctccattag aactgtccgg ttctgaccag tcggccttca	540
atacaccggg acaacaatca tccttcggct ctctctctat atcaatggat agcataccca	600
ttgaacaagt cttcgatcgg gtggagggcg gaagtgtgtt gttggtcgac acccgccgc	660
tggcttctct tctcaattcc catttaccaa actccatccc actctcggtc cctactctct	720
tatcaaaacg ctccaaaaa tcgcagtctc aatcaagtcc ttctctata tcatggcgga	780
ctctttcacc ttttgtctct ctatcaagcg ctcgagaacg gtgggactcg gtagatcaag	840
ataaagtcca gattgctgtg atttgtcaag gcgaagaggg tagagtgtg aaggagatct	900
tgaagagctt gatcgaagcg agagttaaag tggtaaaagg tggatgggct gcagtactaa	960

attatgaaag agccagaaga acgctcgttt ccgggcagac cgctacccgc ccctgcctcg	1020
acgtgacttc gccagaaacc gacagcaaac ctcttccccc tgcatctgca tccaatatac	1080
tccctccaaa atcagctccg ccatgtgata tacctctacc acctatccct gcatecccat	1140
ccccacaaa atctctcaac caccgtcctt cattaccatc acttcgtcca ccttttacag	1200
ggcctactcg gaatcttcct tcaactctga ttaatgccgg tcaagcgagt cagagacgga	1260
cgccaaaatt gaggttgaat tttagacagac ctttgaagag tgctacgctt ggtggctacc	1320
atgatattcc tcccacaccc catgggtttt catgtacgcg aaccaggcca cagaggtctc	1380
ccggtattgc gttaaacata ccccatctc ctttcagcc gcaacaaggt cagattcaag	1440
accggatatt agaagactcc agaccaacg gatccggttc aatacaaacc aaggcgcacg	1500
aacaatcgcg ctccccctt tctcttcga catttgccga tgccaagcag attgagaatg	1560
agggggagga catggcgcct aacctgtatg acggacctgc gcctcgtgcg ccgacatcac	1620
acagtcccag taaaagtcaa gactaccaag cagcccgatt ctattcttcg ccatcttcca	1680
tgaacagcgc cctaccgct tccccgcta cgaccgccc agctgttgcg ccttttaacc	1740
cttcgctcat ctttccatct ttcctctacc tcggccctga catccaatcc gaatecgatg	1800
ttcaatatct ttccgatta ggtgtgaagc ggataattga tgtcgcgttg gaatgtgatg	1860
acaatcaggg attgagcttg aaagagaggt tcaagtatag aaaagtgggt atgagagata	1920
tcgtggaaga aaacggggtt gggaaggga tgaagatgc ttgtgaattc ttggatgatg	1980
ctcgccttca ctctgcacct acctacgtcc attgccaagc tggcaaatca cgttccgtca	2040
caataatcct tgettacett atccatgcca acgcatggac tctcaaaaca tcctatgctt	2100
atgtcgcaga gcggcgaaag gggattagcc caaatacgg 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 acccgtccag ccaaggtata ctccccagtg ggcagggacg	2400
atggtggaga agaagaaagt ggaagggaag gaaggattgc agtgggcgac gaaaggagg	2460
tgaggaaaaa tgggtgtctgg atgcatcatc ggagagcacc tgtggatcga accacccttc	2520
aaccggcgc acgagtctcc aaagccggtc tcgaatccct tcgaccatc ctgattacct	2580
ctaccgatgc ctctcctct tctgccgcgc ctaataatgg tgacaatatc gatagtgaac	2640
gtcaagtcaa taacggctca gaggcgagac cgtcgcctag ggccagcccg gggatgggta	2700
tgggagggca tgcgatgacg cctgccgggg atggaccctt gaagtggata taaatctctg	2760
atgatcgcct aaatgggcga ggagggcaga gagagtgatg atctattgtg acgttttaac	2820

gagccattgc gcttctacta tctactgggt gcataattta tgggttggtc atggactgta 2880

taaataataat ttataattta tcagttgtgt atatgtatat ttcttcttgc c 2931

<210> 36

<211> 1016

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> OCA1

<400> 36

gttcattgag cagattggaa agatcacgtg actcaagcga ttgtgtccat cacagagaaa 60

acgaatgcga agacaacgaa ggaaagcaac gtctctgacg gcataaaccc agcatcaggc 120

atacgtcac ataagagaca gcatggcgaa gatagtcca cccatgaact ttggcctcgt 180

agaagacgga ttctaccgtt ccgccagcc ttccgagctg tgcttctctt ttctcgagaa 240

gctaaatttg aaaagcatta tatgggtggg agctgaagag ccttcagaca tcttcttgc 300

attcatgaa tctcaaggga tcaagttgta caacctcgcc cctcaaacga gtttgaacct 360

acatttccca cctccatata cagattcggg cgtagtacct atatctggcc aataccacct 420

tccaccactt cctcctccgc ccgaaccact gatcattcag gctctaaact 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

tagcccatat aacgcctaga gtgtctaccc gatcagggat gctggactgc gtctgcacca 840

tgcagcggcg atcattgcgt tgtggttgat aaaatcatta tccataagaa atacatacag 900

cacgaaatcc aatatctgat gtaccatata tgcaactaga atgcgacaac ctgtgctttt 960

ggcttcgca cgacctcgtt cctcttcttc gccgtcagcg gcacactagg cgcttg 1016

<210> 37

<211> 2392

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> GDA1

<400> 37

tttgagcctc ttgtgaccgt ctgcgcattc acgctgcccc tcccaccct atcaaagatc	60
cgccactatc ccttactccc cattgttaac ttgattcct cttcactttt tttttcaatc	120
tctctctctt tttttccctt tcccaaatat ataacagggtg catgcctgca cacttattcg	180
ctcgttctac cgatactact ttcccttcct ccatagagac atccacatca ggctctctgt	240
ccttttccct ttgtcgtct ctgagacaca gaccgtcagg taggatcccg aaaaccccaa	300
tttaccacaa atccccact tccgcttcta cttccacgac cgccgccatg ttctccacgc	360
gcaagtactc tcctttacc acgagtgcga atggtccgc aaggaaacgc actggtgccg	420
gtttgacagc atggaagcga tgggctttac tcgccgccat ctctgtggcc gttatcttct	480
tggtgtttag ccgcgctagt ggcggatctg aacaacaaca gatctacaat gaagaaaaca	540
cgtatacacc ctgcctggac gaggatgttg tgggagacgg tgatccgatt gactatagct	600
ctctccctt ccgtctgaa gactctgatg tggcccagcc gttggacat gaagtggag	660
atgacgatgg tgtgattcat acgcttccca ctggcgacgc ttccaaccct catgatccta	720
cttctaccga agcccaggat gcttctgaag ccgagcaaga ctttaccac gagtctgagt	780
ctgaatctcc gtccgaggct gaattcttct tccccggatc attcgagcaa gacccggacc	840
ccgcttcgac aacggcctgt accgagcccc tatcttctga caagcctgtc gtgcagtacg	900
cgcttaccat cgacgtcgtt tccacgggtt ccaggatcca cgtctacaaa ttcaacaact	960
gcgttccgtc cccccagctg gagtatgaga cgttcaaagc tgtcaagccg ggactttcag	1020
catagctcg tgaccgact gcggccgctg ctctcttga cctttgctt gaggaggcat	1080
acagggtcgt tcccagagat ttgcgaaagt gtacgcctgt ggaggtgaag gctactgccg	1140
ggttgagggt gctcggccag caggagagt aggctatcct tgatgaagt aggaacaggc	1200
tcgagaccaa ctgggacttt acggtcagt gcgagagggc tgtcgagatt atggacggca	1260
aggatgaagg tgtctatcgc tggatcactg ccaactatit gctcaacaag attggtgaag	1320
gcgcgaatc tgacgacacg ctggcgggtca tggacctcg tggcgcttcc acgcaaatcg	1380
tctttgagcc gaaattcccc gcggagtctg accaggcgt ggtggagggc gagcacaagt	1440
acgagctcac ctttggcggc aaggacttta cgtttacca gcactcttac ctcggtatg	1500
gtctcatcgc cgccaggcga agcgtgcaca acctgtcgc attcacatgg agctttggcc	1560
agggtgaggt cgagtgggag aacttgagcg aggatgtaca ggtgccgaac cttgtttgt	1620
caaagggtat gacccggaga gtgcgcttg atccgcctgg aaggcagact gtcaatgtta	1680
ccatgcacgg tgggaatggt aactttgagg ctgttaacag ggtcgtcgag ttggtcatgg	1740

ccaaggacgc tatctgtgaa gtcaagcctt gctctttcaa cgggttttac cagccctctc 1800
 ttctcgatgc gtcccccggt ggccaactgc tcgcgctttc ctactttacc gaccgcatca 1860
 agcctcttct cccatctctc tcttctctca cgtctctccat ctctgagctt acctctatgg 1920
 ccaaggacgt ctgcgccggc ccggacgcgt gggctgaccg atggggcagc gacgcgacgg 1980
 cgatggagga gcttgccggt agggccgagt actgcctcga cttgacgttt atgaacgcgt 2040
 tgctcgggct cggatacgag ctttctccgg agaggaggtt gatggtggag aagaagtga 2100
 ggggtgtgga gcttgggtgg gcgttgggtg ccggtttggc gttggtggag aaggcagaat 2160

tgacttgtac tgcgtagcgt agcgtagcgt aaaactaaaa aaaaaaggag tatggttata 2220
 tagagggggt ttagagtga tggaaggaaa aaaggtcaat gggccacag tcttttgtaa 2280
 aaatcacatt agttttagat ctatacaaag atcatatcaa tcatgtcaat tctttgttac 2340
 tgttttggat aggatataca 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 cgtctcccaa 120

agctcaaacc cctcactccg acatccgaaa aaccttcgcg cactaataat gacgacgatc 180
 aagtctacca gcccgctcag ccacatgtcc tggccgaagc agtctcaaaa ctgcacatga 240
 tccgatcagc acctgcaccc atgtctactg tgacttctcc cgcggctagt gcagctccca 300
 gtggtcctag ctgcceaaga ctctctggtg cgggccaggg ggcgccatca acaggtccat 360
 gggctatgga ccgcacagcg agtggagatg gtaggcacag tgcgcctggt acacctcact 420
 tcggggcctc aaccgctttg ctgaagacgc tggatgagac cacgaagggtg atcaggcaaa 480
 gctccagggc tccgtcgcgt gcgccatccg tgtctggtat cggctactgtc gttgaaaagc 540

ctgactattc cgaagccaag atcgtcgtcg cgatggttgg tctccggcc cgaggaaaat 600
 cttatctcag taacagactt atgcgatacc ttcgctggct cgaatacaac gttcaagtat 660
 tcaacgtcgg acaactccgt cgctccaaag cccgctccgc tctccaggcc gggcagggaa 720
 aggtcgacca 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 tcctgactac caagggatgt	1020
ctaaagaaga cgagagcgg gatttttagga agagaatcg tcagtatgag agtgtatatc	1080
agacgatcaa cgagccaaat attcccttct gcaggatatt aaatgtcgga cagagagtca	1140
cgataataa gattgagggc tatcttcaaa gtcgaattgc attctatttg atgaacctgc	1200
atctcaaacc aagaagtatc tatttgtcaa gacatggaga aagtatgtat aatgtcgagg	1260
ggaagattgg aggtgattcg gatctctcac caagaggatg ggaglatgcc cgcgcacttc	1320
ccgtctttat caaagacaac attggcgagg ggcctcttga ggtctggacc tcaacccttc	1380
aacgtaccca acaaacagca tcataccttc ctttcgagaa gaaaacgtgg aagtcgctcg	1440
acgaactgga cgccggtgta tgtgatggca tgacgtacaa ggagatcgag caaaagtatc	1500
cagaggatta tgagagtga gacgacgaca agttcaatta cagatatcgt ggtggagagt	1560
catacctgta tgtcgtggtc cgtcttgaac ccgtcatcat ggaacttgag aggcaaaaca	1620
atattttgat tattgcccat caggccatcc ttcatgtct atatgcctat ttccaggcca	1680
gaccccgca agaactccca tacatcaaca tccccctgca cacacttate aaaatcacgc	1740
ctcaagctta tggctgtcaa gaagaacgct accctctccc tctcgtgca gtagacaccc	1800
atcgaccccg tccatccaag gggagaaaca ctgccggtgt ttcagtggcc gaagaagcct	1860
tccagcctgt caagcgagat tattatggag acagccaaca aggtgtcggg tttggcttga	1920
agcccgaggc gatttcacag gctttggaga acgagatgga acaaggaaag ttgacaccaa	1980
gggctgcggg agctgcgcaa ttgcatcacg agtgatgaat cttattggga gttgtaagcg	2040
tagaattaga tgiatcgaga agcccagaaa tgaatgcaa 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
catcagtccc caaaacacaa acaccgccgg accgcacac acaacatcca tcgaccacaa	180
cacgtcaacc accgacactc agcaaccgtc ctccggcttg caaccttcca tctgctcc	240

tgtagccact ccagcgacac agaattctagc ttctactaca gaaatgacca aggacggagg	300
tgcagctgca gcccagcctt ccacggctca gacaactctg cctgaacccg gtacaacgtc	360
tacatccatc aagcctacag aaggagagca aagcaaaggt acccccctgg gaaacttgtc	420
ccgtagatta tcaaacaagt ccccatcgac taccgcttcc tctgcacccc aaacaacggc	480
tgaaaaagca gacccaaaac cggcttcatc acacactcag cctaccacct ctacgtcaaa	540
aacaacggtt aacacgcctg catcccgagc tgtcaatgga gccacaaagt ctaagacagc	600
tcctacatcg aatacaactg cgccaaggc cgggcaaaag aagaaaagga agcgggaaggg	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 tctacggttg ttgctgaagg atcgaatgaa gccgataaag gtatcgtccc	1020
cgatgaacaa gtcgtcgtgc ctccgaccga acctcatacc cttccagatg atgagaccgc	1080
tgggtgtaacg tcttctcggg tccagcctcc tggaggaggc tctgtcctcc ttggcacccc	1140
gtctaaacac gtctctcacc gcgaatctga aaccaacctt ggtacatcca gtaatgagcg	1200
tacagagaca agcgggggat actcggacat tagcaattct gaaatggttg acgaaagcac	1260
aggacaagga ggagatgaac tcggagaaga ttatcttgag tatgatgacg aagaagatcg	1320
attaattgaa caaggtggaa ttggaattcc cgtggacgag aatggcaatc cggcaccatt	1380
attaccccc atagctgcca agcaccgtgg acgaaagtgt ctcgtgctcg atctcgatga	1440
aacctgtta cacagtagct tcaagggcga aaatcagcaa ttgccacag cggattacat	1500
tgtaccggtg gagattgaat ctcaagtgca caacgtttat gtcatcaagc gaccgggtgt	1560
cgaccacttt ttgacagaaa tggcaaagat atatgagatt gtcgtgttca ctgctagttt	1620
gtccaagtac gctgatcccg tccttgacat gcttgacgag aaccgtgtcg tagcccatcg	1680
tctgttccgt gaaagctgct acaaccacaa aggaaactat gtcaaagatt tatcccagct	1740
cggctcgtgac atccaacact ccatcatcat tgacaattca cccgcctctt acatcttcca	1800
ccctaataac gccgtccctg gtgccacttg gttcagcgat cccacagata gtgaattgac	1860
cgatctttgc ccttcccttg cagacctcgc cactgtcgac gacgttcgtg gtgtccttga	1920
tggacgaatc tagacgttct agaaagcatc tcaacttata tccgcgagga ccatcgatac	1980

ccatcttccc ttcttttttg ggatcaggtc aggaaaacat tagagtgtat aaggactcat 2040

acggtaaaact tgggtgcccc acctagaaaa tcataacatc aataacccta taccagagg 2100

cctttcgga gcttggcac atattcagtt attttctcta atctcatttg gttcatgtta 2160

cgatctcaag gcgatgatac tattatgtcg atccctcatg gtcgttttc taatctttt 2220

tattttcgtg ggtgtatata acctaggtag ccgcgcttat atctatcata ctccctcatg 2280

actgacttct tttttatctt tgctttagtt tcaaaatggt gagttattct ggaatcgctt 2340

glagatacgt acaaaaaaat aattgggaca aagattgcat tgattgggct cgtcgcatgc 2400

atcgtcgtca tacagtag 2418

<210> 40

<211> 2684

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDC1

<400> 40

gcgtcttgtt ccctggctga gggccggact tggaactagc ttctttttct tatccatttg 60

ctgcttgatc catctgttcc cactagtcac aatgctcgga tcaccgcggg cacactcacc 120

cgccctctcc ctggcggcca gaggaaggaa gacaggcctc aagtcacggg ccaccagat 180

acttgactc agattcggtt gggctcgtct cgttatatgg tacgaggtcg gagaattctt 240

ccactctctc tccacatgcc gtttccccga ctctgctctg cggcaggccc atccccaagc 300

cccgcctccc acccatgtcg tcctcatcgc cgatccgcat gttcccatg cacgactgtc 360

gtaccctccc gggaaccctt ggctgaactg ggccaagcag cagatggatg agctcttcat 420

gcgcaaaagc tggaatgtgg ttatgcgtct agggagggtg gaccaggtgc ttgttctcgg 480

agatatgttg gactcgggaa ggggggtcat gtccgatgaa gactacgttg agtacatcgc 540

tctattccga tcaatatccc agcttctctc cacaacgctt atgcatttg taccaggtaa 600

ccacgacatt tctctctgcc ccaatggcag attctctct caagctcggt tacgtacca 660

gcaacatttc aaaacgcccc acaccgtcct tcccatatca aaccactcgt tcattttgct 720

tgatgccgta ggtttggtgg aagaagacta tcggcggtat gcttcagaga tgcagtttgg 780

ggaatgggat gggtgcaaag gcggtgtgat tgagtttgtc aaagacctga gggacaatcc 840

tccacctgga cccaaaatct tgctttccca tattccactg gcgagacctg aaggcgccgc 900

ttgtggaccg ctgagagaaa aaggacggat atcaaaagggt gctgggcctg gatacaaaaa 960

tttgcttggg agtgagactt ccaaattctt gttggatgcc attcagccga acattgtgtt 1020

tagtggggac gaccacgatt actgtgattia tgtccacaaa gggaatatcc gagaagtac 1080
 agttaaatcc ttctcctcgt ccacgggcat ccgccgtccg ggactccaac tgctctcgt 1140
 agttcctcca ccgacagaat ccaccgctag acttctccca acccagccg accgacctg 1200

cttccttccc gatcagctgg gtgtctattg gcgtgtctat ctccctctcg ccataccttac 1260
 agcactgtac ctttttatca caaaccttcg ttcagcgtat ttgcgatggg accgttcttc 1320
 acacgccgtt tcggagaaaa tgcggtcaag ccccgctttg ctctccgagg agaccatgtc 1380
 gcccaactca ttctcgtcac ggcggaatgg acctgtccca cttagtattc cctctcgtaa 1440
 atcatcttca catctccccc ttctgtctcc ctacagcatt cctcttcca cctgcctcg 1500
 ccctgtacga tacaactcca ctctgcaga gtaccgcca gggtccagga gcggccagag 1560
 caacctgta tccccatttg gaagtcgaa attgtccgc gttgagcgtt ttggggagcg 1620

cgatgtagaa cgcatggag aagcagcgtc tgctagtgtg acaggtctta acacacctct 1680
 cacctgtct cgccgatcat cctacataa catggatgc ggctttccat cttcagctc 1740
 tgactctgcg ccgttatctg ctccgggcac cactaactgg gggttgggtg caaatacggg 1800
 agtcagtta cctcatcgt cggtttttat tcggagagtt tctagcgcca acctgtcgac 1860
 gttgatcact acgaatgtc cccctccgag ctgagcatc acctccccg gtacaccccg 1920
 gcgtgtcacc ctccccagcc ctctcttct cccgattcc cctgtcacg cgcaagccca 1980
 cccctctcc caaacctctt cacacgccac gcaccccat ccagctgtga ttacacttt 2040

ccccaccca tcaaggtcat ggttctggtt tgagagggcc aagtcgtttt taagatgggc 2100
 atggaaagca aggaaggag ccgtgggcaa gatttgaga gagctgatca gtgttgcag 2160
 gggtggggct atcgtctggc taggtgtgaa tgcgttgttt ttcttgagt aaaacactct 2220
 cgagtagaac gccgtgtgc ttgggtgctt gggtgcttag atgcttgggg tcttgtgttt 2280
 attgtttttt ttcttctgag ggcgtgtgga aagatgtgc ctgcgttgca gcagggtgta 2340
 tccaaaaaaa aattgtctac tgtctcttcc tgtttttcc ctctagatt tgatctcttc 2400
 ggtgtccgga agacacattt tctcactttg catcataaaa agagaccccg ttcttctaaa 2460

ggagatgagg gtcggttggc cgtggcctca tagcctcata acatatggat ttgggagcgt 2520
 gtagcgtaca tacatactgc tgttttacat gacctgttt ttccgcacat ggtatctggt 2580
 attcatgtac ggcaataaac tagttctccc aatgcctt caccgaacgac cactgaagc 2640
 tcttcaaatg ggactgactt tgcgccacgc agtgacgaag cccc 2684

<210> 41

<211> 1635

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> INP5202

<400> 41

ataaaaaatgg tgactctcta cttgccagcc aagcgttcat atctatgacg cacgcagttg	60
ttattgtacg taccccgcgc cctcgctacc agacgagacg gatgttattt taactcttta	120
caacataatt gactttatca ttactttcag acaatcctca tccaagccac ccctaccgtc	180
ccaagttcaa cccaagatg gctcctctag acgtcttcat gactacctgg aacaccggtt	240
tacagggatc caaagcccaa tccaagacc tcacgagctg gctttcgcca gttttgcgca	300
atgcttctaa tctgaactg cctcaagggt ttattccaga cctttacgt ataggaattc	360
aagagctttt acccctccat cttgctatgg ctggtttgac tgagcctgta ctcttgctc	420
tgactagtgc cattgaaaa ctcttatccg cccacgccag ttctatatcg cccaataaga	480
caccggagag atattcctta gttgccagag tggcccatgt tggaaatgca ctttggatct	540
tttcccgga tagtaccatg gatggaaggc taggaaaacc gtcgaccgca actctgggat	600
tatattgggg aggcattgga aataaagggg ccgtgggtgt cagactccct gtgagaagag	660
gcaagattgg tggatgggag aatctgacct tcgtcaatgc ccatctcgaa gcgcagtacc	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 ctggaatggg gatgctggat actgatactt	960
tgagacaaga acagagagaa gggagggttt tcggaggctt aagggaaggc gatttgacta	1020
gattcgccgc cactgacaa aggatagttg gacaaattga aggatacagc aagaaacgca	1080
tccctggctg gactgacctt attctctttg cttctcatac cgatcctcgc catctctttt	1140
ctcccagggc gtctttggac ccggtcccct ctaacgtagc cgatacaacc agtatcctcc	1200
atttcaactc cacaatcgag cttgtcattt ctgatcaca gccagtcct ggcgtccttt	1260
ctttaccgga agtttccac gaagcgccct ctcttcacct tgcaccaacg ctccccctg	1320
ctcttcacc tcatcagcca agacctcttc ccactcagcg cgaggctcct ttgattgaga	1380
agtttttggg gactttgctc gatagacttg tcgggtggcc atggtgcatt atcgttctgc	1440
ttgggtttgg caacacacgt aggggcatgg gtgtgagcgc ctttgtggcg atgatttggg	1500
gcacttggtg 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

aacgagaccc gcatatcgtc ataactgccc ccacccacg cacatctccg ctccgcagca 180

aaagaaaacg tacaacatct tggctaacaa aaaagtcgca tacggggcga ctccagaacg 240

ataagatact gcgcacttag ctcccataca catctcattc agatttgtcg agtcataca 300

taggagccag ggcacaagca cgatggcacc atccgttaca ccactcacca ctcactatgc 360

cctagtcatt gacgccggct catcgggttc gcgattacag atatattcct ggcgagatcc 420

agatttgga agagcagaaa ttctccagga tgtgcagaac attgagagac aagggttcgag 480

ttcgagctcc aaggaaggcg ctcggtggtg gtggagtgga gaagatggat ggaagggcaa 540

agggaaggga aaagcgaagg agatggagga gatggctttg agaaggtttg tgagagttgg 600

caaaggggtg gaaggggatg actgggtgaa aagagttgag cctggtatat ccactgtcga 660

ccccgagaat atcccagagt acctcgcccc gctgctcaca catgctctcc aacacatccc 720

acctcggtc cactctcca caccatcta cctctcgcc 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 ccttcgctt catctatac caattctgga acatcatcat cgtctagtag 1020

caacctgtc cctctcgccc cgtagcttc tgcctcca gactcttct cctcttccat 1080

caccccgte gacattgccc accactcacc cacattcggt ttctctgaca tgggcggcgc 1140

ttccaccaa ctagctttct cccctctgc ttccgaactt ctacactctg gtttcccgct 1200

cgacaaactc cggacagtta gtctcagatt actttcgggc gaacaagtcg attggccggt 1260

ctttgtagcg agctggcttg gggtcgggac gaaccgcgct cggaacggt atatgacttc 1320

tctctatcaa caatgggcct ctgcccaccc ttccccttct gcacaagacc tagcgacacc 1380

cattccggac cttgtctcc ccaaagacct ctccatctg ccacctctct cttctcaacc 1440

ccctttaatc ggaaccggct cattccccga atgcctcacc tccctcacc ctctctcga 1500

acattccacc ccttgcceca cctcccactg cctcttcgga ggccaaccga cgcctcacat	1560
tgattttgaa cggcacgac agagaggggt tatagggata agcgagtatt ggtatacat	1620
gcagcatgtg ttgggggtag gaggggtatg ggattggggg gaatgggaaa agggaatgaa	1680
ggagttttgt gggaaggatt gggaagtgat taaaagtga gtggagaatg gggattggga	1740
ggatgttaat atggaccga caagattaga aatgcaatgt ttcaaaggcg cctggatctc	1800
caacgtctta cacgaaggga tcggtatccc ccgactagtc gatgtaggcg ggaatgatac	1860
actcacaggc gggtcgttgg gcgatacgaa cgctgaagct gaacgccggg ctctgaaaa	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 agtggggttc tttttggtgg ggatgctctt	2220
ctctcgttct aatcgtcgca ggggagttgg ttcgttgggg tctgggatgg ggagaaggag	2280
aaaaccaagt ttgtctcac ctcttttacc tgcccagccg tggttcactt tcccttcttt	2340
cttctccggc cccgccgccc atccgagctt atcgatcgaa gacggcccag acgttcccc	2400
cacatcatcc acgtcatcca cccctttctc tggcaatggc accgctggtg gtgctagtgg	2460
taaatcggt atcgtecccg gccgactccg actttggtcc ctccgtatct ccaacacaat	2520
caacaatat attcctgcct cacttcttt atctcttggc agcccgaact cgagacagcg	2580
gggaggcgca catgagctgt ggacatcgat agggataggg ttaccgagaa cgcgacataa	2640
ttcgatgcc atgatcgga tgggaccgaa tacttccca cgtgttggtc ttctctcccc	2700
gggtggtgac ggtggttact cacagcccgg ttacactgt atcatctccg caccattctt	2760
catccccgc gctgctccag gaatcggtgg cctcaacacg ggtgtgggta gtcttacacc	2820
agaaacagtt ctgacaggca tatcaagcg cacatctgtc tcaccttctc cgagcctcgc	2880
atctacttct tcgccgctc cgcctaggag cagtttgaaa cctggcaagt ctggtcgacc	2940
gttcaaaccg aggcagaatt caaataatct gcatccacac catggatcgc atgggtttca	3000
ttccgttggg gaaggtatag gtgcaggagg gggagggtgg aatgatccgc ctttggccat	3060
gttgagtacg cccggttcgg gcacaggtcc aagcgggagc ggagcggcag atgatggtg	3120
cgtgttgacg ccgacggcga atggaggctt gagtaatggt gcattgtcga ggaattctag	3180
tagggcgaat ctgagtgaat tggggttggc acagcggtcg atgagtagaa ccgggacacc	3240
tggttttgat taacctcttt agatcgcgca tataataagg acattcaggg ttgttttgtt	3300
gttggaaaat attcatctag ccccaagc 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 ctttcccagc

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 caaacctec 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

tcactggccg tcgttttact gctactcgta atgcgtcc 38

<210> 53

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> YMR1 R1 Primer

<400> 53

catggtcata gctgtttcct gagcaacaaa aggcttggg 39

<210> 54

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> YMR1 R2 Primer

<400> 54

gcttgttctc 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	
	gcatgccctg ccctaagaa 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 cccctaagaa ttcg

24

<210> 68

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> NEM1 L1 Primer

<400> 68

atctatgccca ctgaaagcg

19

<210> 69

<211> 38

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> NEM1 L2 Primer

<400>

> 69

tcactggccg tcgttttact atgcgactca ggggtgttc

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 P0 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 cccctaagaa 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 tgacgctgag 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 PO 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 ccctaagaa 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 S0 Primer

<400> 88

gacgaggtgg tggaagatac 20

<210> 89

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> OCA101 P0 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 ccctaagaa 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 P0 Primer
 <400> 97
 cattaccgca tctgtagcag 20
 <210> 98
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> SIT4 STM Primer
 <400> 98
 ctttaaaggt ggtttgtg 18
 <210> 99
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> SIT4 STM common Primer

<400>	99	
gcatgccctg cccctaagaa 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 tgggtcgc		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 SO Primer	
<400>	104	
	gggcacatctgt atgtttgcg	19
<210>	105	
<211>	19	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	GUA1 PO Primer	
<400>	105	
	cttagccttc 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	
	gcatgccttg 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	
	tcactggccg tcgttttact gcgaggtctt 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	
	ttcttctca 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	
ctggcgcgtcg ttttacagtg acgcttttgt gtcg		34
<210>	118	
<211>	36	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	PHS1 R1 Primer	

<400>	118	
gtcatagctg tttcctgtaa aggcaagacc gtaggc		36
<210>	119	
<211>	19	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	PHS1 R2 Primer	
<400>	119	
ccttcgtctt cttegtctc		19
<210>	120	
<211>	20	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	PHS1 S0 Primer	
<400>	120	
acactgaaga 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

gcatgccctg cccctaagaa ttcg 24

<210> 124

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> MRE11 L1 Primer

<400> 124

ggcatacttg ataaggaact cg 22

<210> 125

<211> 38

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> MRE11 L2 Primer

<400> 125

tcactggccg tcgttttact accttgggtg 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 gttgcatcg 20

<210> 128

<211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> MRE11 S0 Primer
 <400> 128
 tggcttaca gaactcagc 19
 <210> 129
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> MRE11 PO Primer
 <400> 129
 cggctcatct cctatttcg 19
 <210> 130
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> MRE11 STM Primer
 <400>
 > 130
 gtagcgatag ggggtgcgct ttag 24
 <210> 131
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> MRE11 STM common Primer
 <400> 131
 gcatgccctg cccctaagaa 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	
	tcactggccg 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 aagttgttgg cgaggtc		37
<210>	142	
<211>	40	
<212>	DNA	

<213> Artificial Sequence

<220><223> SIW14 R1 Primer

<400> 142

catggtcata gctgtttcct gtcacgga 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 S0 Primer

<400> 144

gtttgtccag ttggcaag 19

<210> 145

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> SIW14 P0 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
 gcatgccctg ccctaagaa ttcg 24
 <210> 148
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> SDP102 L1 Primer
 <400> 148
 tctggatatct tcttccttc 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 PO 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 cccctaagaa 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 gtttggcgtt 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 S0 Primer
 <400> 168
 agaaacgggg gaaacgaag 19
 <210> 169
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> GDA1 P0 Primer
 <400> 169
 ggaagtagaa gcggaagtg 19
 <210> 170
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> GDA1 STM Primer

<400>	170	
atagctacca cacgatatgct		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
 tgttttctccc ctgtcacc 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 P0 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
 tcactggcgcg tcgttttact gggcatttct tctactgc 38
 <210> 182
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> PSR1 R1 Primer
 <400> 182
 catggtcata gctgtttcct gggttcgtggt 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
 tcactggccg 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
 ggcatgacc 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 cccctaagaa ttcg

24

<210> 196

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> INP5202 L1 Primer

<400> 196

aagagtttgt caccagtgc

20

<210> 197

<211> 38

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> INP5202 L2 Primer

<400> 197

tcactggccg tcgttttact ggcaagtaga gattcacc

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 ttccaaaag 20

<210> 201
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> INP5202 P0 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 ccctaagaa 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	
tcactggcgg tcgttttaca gtgggtgaac 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 SO Primer	
<400>	208	
	gctcgtgatt gggactaac	19
<210>	209	
<211>	20	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	YND1 PO 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 ggccagtgag c	21
<210>	213	
<211>	21	

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> B1027 - M13 Reverse extended

<400> 213

caggaaacag ctatgaccat 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 gtgccag 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 attcgctctt 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 tcttggagg	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	
glatgaggtc 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
 ccccttggtc 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 MPRI
 <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