

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 368 285**

51 Int. Cl.:  
**C12N 9/62** (2006.01)  
**C12N 15/57** (2006.01)  
**C12N 15/63** (2006.01)  
**C07K 16/40** (2006.01)  
**C12Q 1/37** (2006.01)  
**G01N 33/573** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08168496 .1**  
96 Fecha de presentación: **22.02.2002**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2077324**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **08.07.2009**

54 Título: **NUEVOS GENES QUE CODIFICAN NUEVAS ENZIMAS PROTEOLÍTICAS.**

30 Prioridad:  
23.02.2001 EP 01200660 23.02.2001 EP 01200658  
23.02.2001 EP 01200657 26.02.2001 EP 01200707  
26.02.2001 EP 01200708 26.02.2001 EP 01200719  
26.02.2001 EP 01200706 28.03.2001 EP 01000075  
28.03.2001 EP 01000078 28.03.2001 EP 01000080  
28.03.2001 EP 01000084 28.03.2001 EP 01000085  
28.03.2001 EP 01000087 28.03.2001 EP 01000088  
21.05.2001 EP 01000156 21.05.2001 EP 01000159  
21.05.2001 EP 01000160 21.05.2001 EP 01000162  
21.05.2001 EP 01000165 21.05.2001 EP 01000166  
21.05.2001 EP 01000168 20.06.2001 EP 01000225  
20.06.2001 EP 01000229 21.06.2001 EP 01000234  
21.06.2001 EP 01000237 21.06.2001 EP 01000238  
21.06.2001 EP 01000240 21.06.2001 EP 01000242  
21.06.2001 EP 01000244 21.06.2001 EP 01000246  
12.07.2001 EP 01000280 12.07.2001 EP 01000285  
12.07.2001 EP 01000286 12.07.2001 EP 01000287  
30.07.2001 EP 01000320 30.07.2001 EP 01000321  
30.07.2001 EP 01000322 30.07.2001 EP 01000323  
30.07.2001 EP 01000327 02.08.2001 EP 01000341  
02.08.2001 EP 01000342 02.08.2001 EP 01000343  
02.08.2001 EP 01000344 09.08.2001 EP 01000357  
16.08.2001 EP 01000374 16.08.2001 EP 01000377  
20.09.2001 EP 01000478 20.09.2001 EP 01000483  
22.10.2001 EP 01000552 22.10.2001 EP 01000553  
22.10.2001 EP 01000554 22.10.2001 EP 01000556  
22.10.2001 EP 01000557 22.10.2001 EP 01000558  
15.11.2001 EP 01204464 21.12.2001 EP 01205117

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.11.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.11.2011**

73 Titular/es:  
**DSM IP ASSETS B.V.  
HET OVERLOON 1  
6411 TE HEERLEN, NL**

72 Inventor/es:  
**Edens, Luppo;  
van Dijk, Albertus Alard;  
Krusbasik, Philipp;  
Albermann, Kaj;  
Stock, Alexander;  
Kimpel, Erik;  
Klugbauer, Sabine;  
Wagner, Christian;  
Fritz, Andreas;  
von Gustedt, Wilk;  
Heinrich, Oliver;  
Maier, Dieter;  
Spreafico, Fabio;  
Folkers, Ulrike;  
Hopper, Sylvia;  
Kemmner, Wolfram;  
Tan, Pamela;  
Stiebler, Josephine y  
Albang, Richard**

74 Agente: **Lehmann Novo, Isabel**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

ES 2 368 285 T3

## DESCRIPCIÓN

Nuevos genes que codifican nuevas enzimas proteolíticas

Campo de la invención

La invención se refiere a secuencias polinucleotídicas nuevamente identificadas que comprenden genes que codifican nuevas proteasas aisladas de *Aspergillus niger*. La invención se refiere a la secuencia nucleotídica de longitud completa de los nuevos genes, a las secuencias de ADNc que comprenden las secuencias codificantes de longitud completa de las nuevas proteasas, así como a las secuencias de aminoácidos de las proteínas funcionales de longitud completa y fragmentos y variantes de las mismas. La invención también se refiere a métodos para usar estas enzimas en procesos industriales, y a métodos para diagnosticar infecciones fúngicas. También se incluyen en la invención células transformadas con un polinucleótido según la invención, y células en las que una proteasa según la invención se modifica genéticamente para potenciar o reducir su actividad y/o nivel de expresión.

Antecedentes de la invención

Enzimas proteolíticas

Las proteínas se pueden considerar heteropolímeros que consisten en bloques constructores de aminoácidos conectados mediante un enlace peptídico. La unidad repetitiva en las proteínas es el átomo de carbono alfa central con un grupo amino y un grupo carboxilo. Excepto para la glicina, una denominada cadena lateral de aminoácidos sustituye uno de los dos átomos de hidrógeno del carbono alfa que quedan. La cadena lateral de aminoácidos hace asimétrico al carbono alfa central. En general, en las proteínas se encuentra el enantiómero L del aminoácido. Los siguientes términos describen los diversos tipos de aminoácidos polimerizados. *Péptidos* son cadenas cortas de restos de aminoácidos con una secuencia definida. Aunque realmente no hay un máximo al número de restos, el término indica habitualmente una cadena cuyas propiedades están determinadas principalmente por su composición de aminoácidos y que no tiene una conformación tridimensional fija. El término *polipéptido* se usa habitualmente para las cadenas más largas, habitualmente de secuencia y longitud definidas, y en principio de la longitud apropiada para plegarse en una estructura tridimensional. *Proteína* se reserva para polipéptidos que aparecen de forma natural y que muestran una estructura tridimensional definida. En el caso en el que la función principal de las proteínas sea catalizar una reacción química, habitualmente se denomina una *enzima*. Las proteasas son las enzimas que catalizan la hidrólisis del enlace peptídico en (poli)péptidos y proteínas.

En condiciones fisiológicas, las proteasas catalizan la hidrólisis del enlace peptídico. La Unión Internacional de Bioquímica y Biología Molecular (1984) ha recomendado usar el término *peptidasa* para el conjunto de hidrolasas del enlace peptídico (Subclase E.C 3.4.). Los términos *proteasa* y *hidrolasa peptídica* son sinónimos de *peptidasa*, y también se pueden usar aquí. Las *proteasas* comprenden dos clases de enzimas: las endopeptidasas y las exopeptidasas, que escinden enlaces peptídicos en puntos dentro de la proteína, y eliminan aminoácidos secuencialmente del término N o C respectivamente. *Proteinasa* se usa como sinónimo de *endopeptidasa*. El enlace peptídico se puede producir en el contexto de di-, tri-, tetrapéptidos, péptidos, polipéptidos o proteínas. En general, la composición de aminoácidos de péptidos y polipéptidos naturales comprende 20 aminoácidos diferentes, que muestran la configuración L (excepto para la glicina, que no tiene ningún centro quiral). Sin embargo, la actividad proteolítica de las proteasas no está limitada a péptidos que contienen sólo los 20 aminoácidos naturales. También se pueden escindir enlaces peptídicos entre los denominados aminoácidos no naturales, así como enlaces peptídicos entre aminoácidos modificados o análogos de aminoácidos. Algunas proteasas no aceptan los enantiómeros D de los aminoácidos en ciertas posiciones. En general, la notable estereoselectividad de las proteasas las hacen muy útiles en el proceso de la resolución química. Muchas proteasas muestran actividades secundarias interesantes, tales como actividad de esterasa, actividad de tiol esterasa y actividad de (des)amidasa. Estas actividades secundarias habitualmente no se limitan a aminoácidos solamente, y pueden ser muy útiles en bioconversiones en el área de productos químicos finos.

Hay un número de razones por las cuales las proteasas de hongos filamentosos, microorganismos eucariotas, son de particular interés. El proceso básico de escisión hidrolítica de enlaces peptídicos en las proteínas parece costosa y potencialmente perjudicial para un organismo si no se controla apropiadamente. Los límites deseados a la acción proteolítica se logran a través de la especificidad de proteinasas, mediante compartimentalización de proteasas y sustratos en la célula, a través de la modificación de los sustratos que permiten el reconocimiento por las proteasas respectivas, mediante regulación vía activación de cimógenos, y la presencia o ausencia de inhibidores específicos, así como a través de la regulación de la expresión génica de proteasas. En hongos, las proteasas también están implicadas en otros procesos celulares fundamentales, incluyendo el recambio proteico intracelular, el procesamiento, la translocación, la esporulación, la germinación y la diferenciación. De hecho, *Aspergillus nidulans* y *Neurospora crassa* se han usado como organismos modelo para analizar la base molecular de un abanico de procesos fisiológicos y de desarrollo. Su genética permite el acceso directo a estudios bioquímicos y genéticos, en condiciones de nutrientes y de cultivo definidas. Además, se ha aislado un gran grupo de hongos patógenos para seres humanos, ganado y cosechas, y se ha sugerido que la proteólisis desempeña un papel en su patogenicidad (penetración del hospedante, mecanismos de defensa del hospedante opuestos y/o nutrición durante la infección). Las proteasas también se usan frecuentemente en procesos de laboratorio, clínicos e industriales; las proteasas

tanto microbianas como no microbianas se usan ampliamente en la industria alimentaria (cocción, elaboración de cerveza, fabricación de quesos, ablandamiento de la carne), en la industria del curtido, y en la fabricación de detergentes biológicos (Aunstrup, 1980). El interés comercial a la hora de explotar ciertos hongos filamentosos, especialmente los *Aspergilli*, como hospedantes para la producción de proteínas tanto homólogas como heterólogas también ha renovado recientemente los intereses en las proteasas fúngicas (van Brunt, 1986ab). Las proteasas provocan a menudo problemas en la expresión heteróloga y en la sobreexpresión homóloga de proteínas en hongos. En particular, la expresión heteróloga está impedida por la degradación proteolítica de los productos expresados por proteasas homólogas. Estos intereses comerciales han dado como resultado estudios detallados de espectros proteolíticos y construcción de cepas deficientes en proteasas, y han mejorado el conocimiento sobre la expresión y regulación de las proteasas en estos organismos. En consecuencia, existe una gran necesidad de identificar y eliminar nuevas proteasas en hongos filamentosos.

Los microorganismos tales como, por ejemplo, hongos son particularmente útiles en la producción a gran escala de proteínas. En particular, cuando tales proteínas se segregan al medio. Las enzimas proteolíticas desempeñan un papel en estos procesos de producción. Por otro lado, en general se necesitan enzimas proteolíticas particulares para el procesamiento apropiado de la proteína diana y el bienestar metabólico del hospedante de la producción. Por otro lado, la degradación proteolítica puede disminuir significativamente el rendimiento de las proteínas segregadas. Un mal plegamiento en la ruta de secreción puede conducir a la degradación mediante proteasas intracelulares. Esto puede ser un problema particular a la hora de producir proteínas heterólogas. Los detalles de los procesos proteolíticos, que son responsables de la degradación de las proteínas que se desvían del proceso secretor en hongos, no se conocen exactamente. En eucariotas, la degradación de las proteínas celulares se logra mediante un proteasoma, y habitualmente implica el marcado con ubiquitina de las proteínas a degradar. En hongos, las proteasas proteasómicas y vaculares son también candidatos probables para la degradación proteolítica de proteínas secretoras malamente plegadas. La degradación proteolítica es probablemente citoplásmica, pero no se pueden excluir proteasas residentes en el retículo endoplásmico. Desde el punto de vista de la mejora de la cepa del hospedante de producción, el sistema proteolítico puede ser una diana interesante para la manipulación genética y mejora de la cepa de producción. Copias adicionales de genes de proteasas, la sobreexpresión de ciertas proteasas, la modificación del control transcripcional, así como los procedimientos de eliminación para la supresión de genes de proteasas pueden proporcionar una idea más detallada de la función de una proteasa dada. La supresión de genes que codifican proteasas puede ser una estrategia valiosa para la mejora de la cepa del hospedante, a fin de mejorar el rendimiento de producción para proteínas homólogas así como heterólogas.

Las proteasas microbianas eucariotas han sido revisadas por North (1982). Más recientemente, Suarez Rendueles y Wolf (1988) han repasado las proteasas de *S. cerevisiae* y su función.

Aparte de la escisión hidrolítica de los enlaces, las proteasas también se pueden aplicar en la formación de enlaces. Enlaces, en este aspecto, comprenden no sólo enlaces peptídicos y amídicos, sino también enlaces de tipo éster. El hecho de que una proteasa catalice la escisión o la formación de un enlace particular depende en primer lugar de la termodinámica de la reacción. Una enzima tal como una proteasa no afecta el equilibrio de la reacción. El equilibrio depende de las condiciones particulares bajo las que se produce la reacción. En condiciones fisiológicas, la termodinámica de las reacciones favorece la hidrólisis del péptido, debido a la estructura termodinámicamente muy estable del producto zwitteriónico. Mediante la aplicación de principios físico-químicos a la influencia del equilibrio, o manipulando las concentraciones o la naturaleza de los agentes reaccionantes y productos, o explotando los parámetros cinéticos de la reacción enzimática, es posible aplicar proteasas con el fin de sintetizar enlaces peptídicos. La adición de disolventes orgánicos miscibles con agua disminuye el grado de ionización del componente carboxílico, incrementando de ese modo la concentración de sustrato disponible para la reacción. A menudo se emplean sistemas bifásicos, miméticos acuosos, micelas inversas, medios anhidros, o grupos amino y carboxilo modificados para invocar la precipitación de productos para mejorar los rendimientos. Cuando están disponibles las proteasas con las propiedades correctas, la aplicación de proteasas para la síntesis ofrece ventajas sustanciales. Puesto que las proteasas son estereoselectivas así como regioselectivas, los grupos sensibles en los agentes reaccionantes habitualmente no necesitan protección, y los agentes reaccionantes no necesitan ser ópticamente puros. Puesto que las condiciones de la síntesis enzimática son suaves, se puede evitar la racemización y descomposición de agentes reaccionantes o productos lábiles. Aparte de los enlaces entre aminoácidos, también otros compuestos que presentan un grupo amino primario, un grupo tiol o un grupo carboxilo se pueden enlazar mediante proteasas apropiadamente seleccionadas. Además, se pueden sintetizar ésteres, ésteres de tiol, y amidas, mediante ciertas proteasas. Se ha demostrado que la proteasa presenta regioselectividad en la acilación de mono-, di- y trisacáridos, nucleósidos, y riboflavina. Mediante la formulación apropiada, se pueden evitar problemas con la estabilidad en las condiciones de reacción algunas veces duras. El encapsulamiento y la inmovilización no sólo estabilizan enzimas, sino también permiten la recuperación y separación fáciles a partir del medio de reacción. La reticulación amplia, el tratamiento con aldehídos, o el recubrimiento de la superficie con ciertos polímeros, tales como dextranos, polietilenglicol, poliiminas, pueden prolongar sustancialmente el tiempo de vida del biocatalizador.

Los papeles naturales de las proteasas

Tradicionalmente, las proteasas se han considerado como enzimas degradantes, capaces de escindir proteínas en pequeños péptidos y/o aminoácidos, y cuyo papel es digerir la proteína nutriente o participar en el recambio de las proteínas celulares. Además, se ha demostrado que las proteasas también desempeñan papeles importantes en una

amplia variedad de procesos celulares, vía mecanismos de modificación selectiva mediante proteólisis limitada, y de este modo pueden tener funciones reguladoras esenciales (Holzer y Tschensche 1979; Holzer y Heinrich, 1980). Se supone que la especificidad de una proteinasa está estrechamente relacionada con su función fisiológica y su modo de expresión. Con respecto a la función de una proteasa particular, su localización es a menudo muy importante; por ejemplo, una gran cantidad de las proteasas vacuolares y periplásmicas están implicadas en la degradación proteica, mientras que muchas de las proteasas unidas a la membrana son importantes en el procesamiento proteico (Suarez Rendueles y Wolf, 1988). Los diferentes papeles de las proteasas en muchos procesos celulares se pueden dividir en cuatro funciones principales de las proteasas: 1) degradación proteica, 2) procesamiento post-traducciona l e (in)activación de proteínas específicas, 3) morfogénesis, y 4) patogénesis.

Un papel obvio para las proteasas en organismos que utilizan proteína como fuente nutriente está en la hidrólisis de los nutrientes. En hongos, esto implicaría la degradación fuera de las células mediante proteasas de amplia especificidad extracelulares. La degradación proteica también es importante para el recambio rápido de las proteínas celulares, y permite que las células eliminen proteínas anormales y adapten su complemento de proteína a las condiciones fisiológicas cambiantes. Generalmente, las proteasas de especificidad más bien amplia deberían ser extremadamente bien controladas a fin de proteger a la célula de la degradación aleatoria de proteínas diana distintas de las correctas.

Contrariamente a la hidrólisis, la síntesis de polipéptidos se produce *in vivo* mediante un proceso conducido por ATP en el ribosoma. A fin de cuentas, la secuencia en la que se enlazan los aminoácidos está dictada por la información derivada del genoma. Este proceso se conoce como transcripción. Los productos primarios de la traducción son a menudo más largos que los productos funcionales finales, y después de la transcripción habitualmente se necesita un procesamiento adicional de tales proteínas precursoras mediante proteasas. Las proteasas desempeñan un papel clave en la maduración de tales proteínas precursoras para obtener la proteína funcional final. En contraste con el recorte y remodelado muy controlados de las proteínas, las proteasas pueden ser también muy destructivas, y pueden degradar completamente polipéptidos en péptidos y aminoácidos. A fin de evitar que la actividad proteolítica se dispare antes de lo necesario, las proteasas se someten a una intensa regulación. Muchas proteasas se sintetizan como precursores más grandes, conocidos como cimógenos, que se activarán cuando se necesite. De forma notable, esta activación siempre se produce mediante proteólisis. Aparte de la implicación directa en el procesamiento, la activación e inactivación selectivas de proteínas individuales son fenómenos bien conocidos catalizados por proteasas específicas.

La selectividad de la proteólisis limitada parece residir más directamente en la interacción proteinasa-sustrato. La especificidad puede derivar de la enzima proteolítica, que sólo reconoce secuencias diana de aminoácidos específicas. Por otro lado, pueden ser el resultado de la exposición selectiva del "sitio de procesamiento" en ciertas condiciones, tales como pH, fuerza iónica o modificaciones secundarias, permitiendo así que una proteasa de otro modo no específica catalice un suceso muy específico. Un ejemplo de este último tipo lo da la activación de cimógenos vacuolares por proteólisis limitada.

La morfogénesis o diferenciación se puede definir como una serie regulada de sucesos que conducen a cambios de un estado a otro en un organismo. Aunque en muchos casos no se podrían establecer relaciones directas entre proteasas y efectos morfológicos, los signos presentes sugieren una implicación significativa de las proteasas en la morfogénesis fúngica; aparte del recambio proteico amplio observado durante la diferenciación, esporulación, y germinación de las esporas, se piensa que las proteasas están implicadas directamente en procesos normales como la ramificación de la punta hífica y formación del tabique (Deshpande, 1992).

Las especies de *Aspergillus*, en particular *A. fumigatus* y *A. flavus*, han estado implicadas como agentes etiológicos de un número de enfermedades en seres humanos y animales, denominadas aspergilosis (Bodey y Vartivarian, 1989). Se ha sugerido repetidamente que las proteasas están implicadas en la virulencia de *A. fumigatus* y *A. flavus*, puesto que hay muchos estudios que relacionan las proteasas segregadas y la virulencia de las bacterias. De hecho, la mayoría de las infecciones humanas debidas a la especie *Aspergillus* se caracterizan por una degradación amplia del parénquima del pulmón, que está compuesto principalmente de colágeno y elastina (Campbell et al., 1994). La investigación se ha centrado en el papel putativo de las proteasas segregadas en la virulencia de *A. fumigatus* y *A. flavus*, que son los patógenos humanos principales y se sabe que poseen actividades elastinolítica y colagénica (Kolattukudy et al., 1993). Se demostró que estas actividades elastinolíticas se correlacionan *in vitro* con la infectividad en ratones (Kothary et al., 1984). Se sabe que dos proteasas segregadas son producidas por *A. fumigatus* y *A. flavus*, una serina proteasa alcalina (ALP) y una metaloproteasa neutra (MEP). En *A. fumigatus*, los dos genes que codifican estas proteasas, se aislaron, caracterizaron y rompieron (Reicherdt et al, 1990; Tang et al, 1992, 1993; Jatón-Ogay et al., 1994). Sin embargo, mutantes dobles *alp mep* no mostraron diferencias en la patogenicidad cuando se compararon con cepas de tipo salvaje. Por lo tanto, se debe de concluir que las proteasas de *A. fumigatus* segregadas identificadas *in vitro* no son factores esenciales para la invasión de tejido (Jatón Ogay et al., 1994). Aunque *A. fumigatus* da cuenta sólo de una pequeña proporción de las esporas del moho portadas por el aire, es el hongo aislado más frecuentemente del pulmón y del esputo (Schmitt et al., 1991). Otras explicaciones para la virulencia del hongo podría ser que las condiciones en los bronquios (temperatura y nutrientes) sean favorables para el crecimiento parasitario de *A. fumigatus*. Como consecuencia, la aspergilosis invasiva podría ser un suceso circunstancial, cuando las defensas patógenas del hospedante se han debilitado por tratamientos inmunosupresores o enfermedades como SIDA.



Se conocen cuatro clases importantes de proteasas, y se designan por los grupos funcionales principales en su sitio activo: las "serina", las "tiol" o "cisteína", las "aspártico" o "carboxil" y las "metalo" proteasas. En *Methods in Enzymology* parte 244 y 248 (A.J. Barrett ed., 1994 y 1995) se puede encontrar un repaso detallado del estado de la técnica de estas clases principales de proteasas, clases minoritarias y proteasas sin clasificar.

## 5 Especificidad de las proteasas

Aparte de la maquinaria catalítica de las proteasas, otro aspecto importante de las enzimas proteolíticas es la especificidad de las proteasas. La especificidad de una proteasa indica qué sustratos es probable que hidrolice la proteasa. Los veinte aminoácidos naturales ofrecen un gran número de posibilidades para construir péptidos. Por ejemplo, con veinte aminoácidos, se pueden construir alrededor de 400 dipéptidos y 800 tripéptidos diferentes, etc. Con péptidos más largos, el número de posibilidades será casi ilimitado. Ciertas proteasas hidrolizan sólo secuencias particulares en una posición muy específica. La interacción de la proteasa con el sustrato peptídico puede englobar uno hasta diez restos de aminoácidos del sustrato peptídico. Con sustratos proteínicos grandes, puede haber incluso más restos del sustrato que interaccionen con las proteasas. Sin embargo, esto implica probablemente interacciones menos específicas con restos de proteasas fuera de la hendidura de unión del sitio activo. En general, el reconocimiento específico está restringido al péptido lineal, que se une al sitio activo de la proteasa.

La nomenclatura para describir la interacción de un sustrato con una proteasa ha sido introducida en 1967 por Schechter y Berger (*Biochem. Biophys. Res. Com.*, 1967, 27, 157-162), y ahora se usa ampliamente en la bibliografía. En este sistema, se considera que los restos de aminoácidos del sustrato polipeptídico se unen a los denominados *subsitos* en el sitio activo. Por convención, estos subsitos en la proteasa se denominan S (para subsitos), y los restos de aminoácidos correspondientes se denominan P (por péptido). Los restos de aminoácidos del lado N-terminal del enlace escindible se numeran P3, P2, P1, y aquellos restos del lado C-terminal se numeran P1', P2', P3'. Los restos de P1 o P1' son los restos de aminoácidos situados cerca del enlace escindible. Los restos del sustrato alrededor del sitio de escisión se pueden numerar entonces hasta P8. Los subsitos correspondientes en la proteasa que complementan a los restos de unión del sustrato se numeran S3, S2, S1, S1', S2', S3', etc. Las preferencias de los subsitos en el sitio de unión al péptido determinan la preferencia de la proteasa para escindir ciertas secuencias de aminoácidos específicas en un punto particular. La secuencia de aminoácidos del sustrato se debería conformar con las preferencias mostradas por los subsitos. La especificidad por un cierto sustrato depende claramente tanto de la afinidad de unión por el sustrato como por la velocidad a la que subsiguientemente se hidroliza el enlace escindible. Por lo tanto, la especificidad de una proteasa por cierto sustrato está indicada habitualmente por su relación  $k_{cat}/K_m$ , mejor conocida como la constante de especificidad. En esta constante de especificidad,  $k_{cat}$  representa la velocidad de recambio, y  $K_m$  es la constante de disociación.

Aparte de los restos de aminoácidos implicados en la catálisis y unión, las proteasas contienen muchos otros restos de aminoácidos esenciales. Algunos restos son críticos en el plegamiento, algunos restos mantienen la arquitectura tridimensional global de la proteasa, algunos restos pueden estar implicados en la regulación de la actividad proteolítica, y algún resto puede dirigir a la proteasa hacia una localización particular. Muchas proteasas contienen, fuera del sitio activo, uno o más sitios de unión para iones metálicos. Estos iones metálicos desempeñan a menudo un papel en la estabilización de la estructura. Además las proteasas microbianas eucariotas segregadas se pueden glucosilar ampliamente. Se produce tanto en la glucosilación enlazada mediante N como mediante O. La glucosilación puede ayudar al plegamiento de las proteínas, puede incrementar la solubilidad, prevenir la agregación y, como tal, estabilizar la proteína madura. Además, el grado de glucosilación puede influir en la secreción así como en la unión a agua por la proteína.

### Regulación de la actividad proteolítica

Un número sustancial de proteasas están sometidas a regulación amplia de la actividad proteolítica a fin de evitar daño proteolítico indeseado. Hasta cierto grado, esta regulación tiene lugar a nivel transcripcional. Por ejemplo, en hongos, parece que la transcripción de genes de proteasas segregados es sensible a fuentes externas de carbono y nitrógeno, mientras que los genes que codifican proteasas intracelulares son insensibles. El pH extracelular es sentido por los hongos, y algunos genes están regulados por el pH. En este proceso, las proteínas reguladoras transcripcionales desempeñan un papel crucial. A menudo, el procesamiento proteolítico de tales proteínas reguladoras es el interruptor que enciende o apaga a las proteínas reguladoras.

Las proteasas están sometidas a regulación intra- así como intermolecular. Esto implica ciertos aminoácidos en la molécula enzimática proteolítica que son esenciales para tal regulación. Las proteasas se sintetizan típicamente como precursores más grandes, conocidos como zimógenos, que son catalíticamente inactivos. Habitualmente, la extensión de la cadena peptídica que hace inactiva a la proteasa precursora está localizada en el término amino de la proteasa. El precursor se conoce mejor como pro-proteína. Puesto que muchas de las proteasas procesadas de esta manera son segregadas desde las células, contienen además una secuencia señal (presecuencia), de manera que el precursor completo se sintetiza como una pre-pro-proteína. Aparte de hacer inactiva a la proteasa, el pro-péptido es a menudo esencial para mediar el plegamiento productivo. Los ejemplos de proteasas incluyen serina proteasas (proteasa lítica alfa, subtilisina, acualisina, prohormona convertasa), tiol proteasas (catepsina L y cruciano), proteasas aspárticas (proteínasa A y catepsina D), y metaloproteasas. Además, el pro-péptido puede

desempeñar un papel en el transporte celular, ya sea solo o conjuntamente con péptidos señal. Esto puede facilitar la interacción con chaperonas celulares, o puede facilitar el transporte a lo largo de la membrana. El tamaño de la extensión en la pre-pro-proteína precursora puede variar sustancialmente, oscilando desde un fragmento peptídico corto hasta un polipéptido, que puede existir como una unidad de plegamiento autónoma. En particular, a menudo se observa que estas extensiones más grandes son inhibidores potentes de la proteasa, incluso después de la escisión a partir de la proteasa. Se observó que, incluso después de la escisión, tales pro-péptidos podrían ayudar en el plegamiento apropiado de las proteasas. Como tales, se podría considerar que los pro-péptidos funcionan como chaperonas moleculares, y la coexpresión separada o adicional de tales pro-péptidos podría ser ventajosa para la producción de proteasas.

Hay una diferencia sustancial en el nivel de regulación entre proteasas que son segregadas en el medio y proteasas que quedan intracelularmente. Las proteasas segregadas en el medio habitualmente ya no están sujetas, después de la activación, a control, y por lo tanto son habitualmente relativamente simples en su arquitectura molecular, que consiste en un módulo globular. Las proteasas intracelulares están sujetas necesariamente a control continuo, a fin de evitar el daño a las células. En contraste con cimógenos de proteasas segregadas, en proteasas reguladoras más complejas se pueden insertar segmentos polipeptídicos muy grandes entre la señal y el dominio de activación del cimógeno del módulo proteolítico. Estudios de estructura-función indican que tales partes no proteásicas pueden estar implicadas en interacciones con estructuras macroscópicas, membranas, cofactores, sustratos, efectores, inhibidores, iones, que regulan la actividad y activación del módulo o módulos proteolíticos o su (sus) cimógeno(s). Los módulos no proteolíticos presentan una notable variación en tamaño y estructura. Muchos de los módulos pueden existir como tales, independientemente del módulo proteolítico. Por lo tanto, se puede considerar que tales módulos corresponden a unidades estructurales y funcionales independientes que son autónomas con respecto al plegamiento. El valor de tal organización modular es que la adquisición de nuevos módulos puede dotar a la proteasa receptora de recientes especificidades de unión novedosas, y puede conducir a cambios drásticos en su actividad, regulación y selección de dianas. El principio de enzimas proteolíticas organizadas modulares también se puede explotar aplicando herramientas de biología molecular a fin de crear nuevas interacciones, regulación, especificidad, y/o selección de dianas mediante el barajado de módulos. Aunque en general tales módulos adicionales se observan como extensión N o C terminal, también se han observado grandes inserciones dentro de los bucles exteriores del dominio catalítico. Se cree que, también en este caso, el plegamiento principal de la proteasa representa todavía la topología esencial para formar una entidad proteolítica funcional, y que la inserción se puede considerar como una subestructura plegada sobre la superficie del módulo proteolítico.

#### Estructura molecular

En principio, la organización modular de proteínas más grandes es un tema general en la naturaleza. En particular dentro de las redes multimodulares más grandes, los módulos proteolíticos típicos muestran tamaños de 100 a 400 aminoácidos de media. Esto se corresponde con el tamaño medio de la mayoría de las enzimas proteolíticas globulares que son segregadas al medio. Como se explica anteriormente, los módulos polipeptídicos son fragmentos polipeptídicos, que se pueden plegar y funcionar como entidades independientes. Otro término para tales módulos es dominios. Sin embargo, el dominio se usa en un contexto más amplio que el módulo. El término dominio, como se usa aquí, se refiere habitualmente a una parte de la cadena polipeptídica que representa en la estructura tridimensional una topología de plegamiento típica. En una proteína, los dominios interaccionan en grados variables, pero de forma menos frecuente que lo que lo hacen los elementos estructurales dentro de los dominios. También se usan en la bibliografía otros términos tales como subdominio y unidad de plegamiento. Como tal, se observa que muchas proteínas que comparten una funcionalidad particular pueden compartir los mismos dominios. Tales dominios se pueden reconocer a partir de la estructura primaria, que puede mostrar ciertos patrones de secuencia, que son típicos para un dominio particular. Ejemplos típicos son el plegamiento de unión a mononucleótidos, dominios de unión a celulosa, el motivo de unión a ADN de hélice-vuelta-hélice, dedos de cinc, manos de EF, anclajes de membrana. Los módulos se refieren a aquellos dominios que se espera que sean capaces de plegarse y funcionar de forma autónoma. La persona experta en la técnica sabe cómo identificar dominios particulares en una estructura primaria aplicando software de ordenador disponible habitualmente a dicha estructura y secuencias homólogas procedentes de otros organismos o especies.

Aunque las proteínas multimodulares o multidominios pueden parecer como una cadena de perlas, se han observado montajes de arquitectura más compleja sustancial. En el caso en el que las diversas perlas residan en la misma cadena polipeptídica, las perlas se denominan generalmente módulos o dominios. Cuando las perlas no residen en una misma cadena polipeptídica, sino que forman montajes vía interacciones no covalentes, entonces se usa el término *subunidad* para designar a la perla. Las subunidades se pueden transcribir por un mismo gen, o por diferentes genes. La proteína multimodular se puede procesar proteolíticamente después de la transcripción, conduciendo a múltiples subunidades. Las subunidades individuales pueden consistir en múltiples dominios. Típicamente, las proteínas globulares más pequeñas de 100-300 aminoácidos consisten habitualmente sólo en un dominio.

#### Clasificación molecular de las enzimas proteolíticas

En general, las proteasas se clasifican según sus propiedades moleculares, o según sus propiedades funcionales. La clasificación molecular se basa en la estructura primaria de la proteasa. La estructura primaria de una proteína

representa su secuencia de aminoácidos, que puede derivar de la secuencia nucleotídica del gen correspondiente. El rastreo extensivo de las similitudes en las estructuras primarias puede permitir la observación de similitudes en el mecanismo catalítico y otras propiedades, las cuales se pueden extender incluso a propiedades funcionales. El término *familia* se usa para describir un grupo de proteasas que muestran una relación evolutiva basándose en la similitud entre sus estructuras primarias. Se cree que los miembros de tal familia han surgido mediante evolución divergente a partir del mismo ancestro. Dentro de una familia, el subagrupamiento adicional de las estructuras primarias basado en un refinamiento más detallado de las comparaciones de las secuencias da como resultado subfamilias. La clasificación según el plegamiento tridimensional de las proteasas puede comprender la estructura secundaria, la estructura terciaria y la estructura cuaternaria. En general, la clasificación en la estructura secundaria está limitada al contenido y a la orientación gruesa de elementos de la estructura secundaria. Las similitudes en la estructura terciaria han conducido al reconocimiento de superfamilias o clanes. Una superfamilia o un clan es un grupo de familias que se piensa que tiene un ancestro común, puesto que muestran un plegamiento tridimensional común. En general, la estructura terciaria está más conservada que la estructura primaria. Como consecuencia, la similitud de la estructura primaria no siempre refleja propiedades funcionales similares. De hecho, las propiedades funcionales pueden haber divergido sustancialmente, dando como resultado nuevas propiedades interesantes. En el presente, la estructura cuaternaria no se ha aplicado para clasificar diversas proteasas. Esto puede ser debido a cierto sesgo de las bases de datos estructurales con respecto a proteasas globulares simples. Es probable que muchos sistemas proteolíticos que están sujetos a activación, regulación, o a cascadas de reacciones complejas, consistan en múltiples dominios o subunidades. Los temas generales en la organización estructural de tales sistemas de proteasas pueden conducir a nuevos tipos de clasificación.

#### Clasificación según la especificidad

En ausencia de la información de secuencia, las proteasas se han sometido a diversos tipos de clasificación funcional. La clasificación y nomenclatura de las enzimas mediante referencia a las reacciones que son catalizadas es un principio general en la nomenclatura enzimática. Este enfoque es también el principio subyacente de la numeración EC de las enzimas (*Enzyme Nomenclature* 1992 Academic Press, Orlando). En la *Enzyme Nomenclature* 1992 se pueden reconocer dos tipos de proteasas (EC 3.4): las de las exopeptidasas (EC 3.4.11-19), y las de las endopeptidasas (EC 3.4.21-24, 3.4.99). Las endopeptidasas escinden enlaces peptídicos en las regiones internas de la cadena peptídica, lejos de los términos. Las exopeptidasas escinden sólo restos de los extremos de la cadena peptídica. Las exopeptidasas que actúan en el término N libre pueden liberar un único resto de aminoácido, un dipéptido o un tripéptido, y se denominan respectivamente aminopeptidasas (EC 3.4.11), dipeptidil peptidasas (EC 3.4.14) y tripeptidil peptidasa (EC 3.3.14). Las proteasas que comienzan el procesamiento peptídico a partir del término carboxilo, que liberan un único aminoácido, se denominan carboxipeptidasas (EC 3.4.16-18). Las peptidil dipeptidasas (EC 3.4.15) eliminan un dipéptido del término carboxilo. La exo- y endopeptidasa en conjunto son las dipeptidasas (EC 3.4.13), que escinden específicamente sólo dipéptidos en sus dos mitades de aminoácidos. Las omega peptidasas (EC 3.4.19) eliminan restos terminales que están sustituidos, son cíclicos, o están enlazados mediante enlaces isopeptídicos.

Aparte de la posición en la que la proteasa escinde una cadena peptídica, para cada tipo de proteasa es posible una división adicional basada en la naturaleza de los restos de aminoácidos preferidos en el sustrato. En general, se pueden distinguir proteasas con una especificidad amplia, media y estrecha. Algunas proteasas se denominan simplemente después de las proteínas o polipéptidos específicos que hidrolizan, por ejemplo queratinasa, colagenasa, elastasa. Se puede fijar una especificidad estrecha a un aminoácido particular o a una secuencia particular, que se elimina o que se escinde respectivamente. Cuando la proteasa muestra una preferencia particular por un aminoácido en la posición P1 o P1', el nombre de este aminoácido puede ser un calificador. Por ejemplo, la prolil amino peptidasa elimina prolina del término amino de un péptido (la prolina es el resto P1). Se usa X-Pro o prolina cuando se escinde el enlace en el lado imino de la prolina (la prolina es el resto P1'); por ejemplo, la prolina carboxipeptidasa elimina prolina del término carboxilo. La prolil endopeptidasa (o Pro-X) escinde detrás de la prolina, mientras que la prolina endopeptidasa (X-Pro) escinde antes de una prolina. El resto de aminoácido *delante* de el enlace peptídico escindible se refiere al resto de aminoácido que aporta el grupo carboxilo al enlace peptídico. El resto de aminoácido *detrás* del enlace peptídico escindible se refiere al resto de aminoácido que aporta el grupo amino al enlace peptídico. Según la convención general, una cadena de aminoácidos va desde el término amino (el principio) al término carboxilo (el final), y se numera en consecuencia. Las endoproteasas también pueden mostrar una clara preferencia por un aminoácido particular en la posición P1 o P1', por ejemplo glicil endopeptidasa, peptidil-lisina endopeptidasa, glutamil endopeptidasa. Además, las proteasas pueden mostrar una preferencia por cierto grupo de aminoácidos que comparten un cierto parecido. Tal grupo de aminoácidos preferidos puede comprender los aminoácidos hidrófobos, sólo los aminoácidos hidrófobos voluminosos, aminoácidos hidrófobos pequeños, o sólo aminoácidos pequeños, aminoácidos grandes cargados positivamente, etc. Aparte de las preferencias por los restos de P1 y P1', también pueden existir preferencias o exclusiones particulares por restos preferidos por otros subsitios en la proteasa. Tales preferencias múltiples pueden dar como resultado proteasas que son muy específicas para sólo aquellas secuencias que satisfacen múltiples requisitos de unión al mismo tiempo. En general, se debería observar que las proteasas son enzimas más bien promiscuas. Incluso una proteasa muy específica puede escindir péptidos que no cumplen con la preferencia generalmente observada de la proteasa. Además, se debería observar que las condiciones medioambientales tales como pH, temperatura, fuerza iónica, actividad acuosa, preferencia de disolventes, presencia de sustratos o inhibidores competidores, pueden influir en las preferencias de las proteasas.

La condición medioambiental puede no sólo influir en la proteasa, sino también influir en la forma en la que se presente el sustrato proteínoso a la proteasa.

#### Clasificación mediante mecanismo catalítico

Las proteasas se pueden subdividir basándose en su mecanismo catalítico. Se debería entender que para cada mecanismo catalítico, la clasificación anterior basada en la especificidad conduce a una subdivisión adicional para cada tipo de mecanismo. Se conocen cuatro clases importantes de proteasas, y se designan por el grupo funcional principal en el sitio activo: las serina proteasas (endopeptidasa EC 3.4.21, carboxipeptidasa EC 3.4.16), las tiol o cisteína proteasas (endopeptidasa EC 3.4.22, carboxipeptidasa EC 3.4.18), las carboxil o aspártico proteasas (endopeptidasa EC 3.4.23), y las metaloproteasas (endopeptidasa EC 3.4.24, carboxipeptidasa EC 3.4.18). Hay inhibidores característicos de los miembros de cada tipo catalítico de proteasa. Estos pequeños inhibidores modifican irreversiblemente un resto de aminoácido del sitio activo de la proteasa. Por ejemplo, las serinas proteasas son inactivadas por fluoruro de fenilmetanosulfonilo (PMSF) y fluorofosfato de diisopropilo (DFP), que reaccionan con la serina activa, mientras que los derivados de clorometilcetona reaccionan con la histidina de la triada catalítica. El fosforamidón y 1,10-fenantroline inhiben típicamente metaloproteasas. La inhibición por pepstatina indica generalmente una proteasa aspártica. E64 inhibe específicamente la tiol proteasa. La amastatina y la bestatina inhiben diversas aminopeptidasas. Se observan variaciones sustanciales en la susceptibilidad de las proteasas a los inhibidores, incluso dentro de una clase catalítica. En cierto grado, esto puede estar relacionado con la especificidad de la proteasa. En el caso de que la arquitectura del sitio de unión evite que un inhibidor basado en el mecanismo se acerque al sitio catalítico, entonces tal proteasa escapa de la inhibición, y la identificación del tipo de mecanismo basado en la inhibición está prohibida. Chymostatin, por ejemplo, es un potente inhibidor para serina proteasa, con especificidad similar a quimiotripsina; Elastatinal inhibe serina proteasas similares a elastasa, y no reacciona con tripsina o quimiotripsina; la 4-amido PMSF (APMSF) inhibe sólo serina proteasas con especificidad similar a tripsina. Informes extensos del uso de inhibidores en la clasificación de proteasas incluyen Barret y Salvesen, *Proteinase Inhibitors*, Elsevier Amsterdam, 1986; Bond y Beynon (eds.), *Proteolytic Enzymes, A Practical Approach*, IRL Press, Oxford, 1989; *Methods in Enzymology*, eds. E.J. Barret, volumen 244, 1994 y volumen 248, 1995; E. Shaw, *Cysteine proteinases and their selective inactivation*, *Adv Enzymol.* 63:271-347 (1990).

#### Clasificación según condiciones óptimas de comportamiento

El mecanismo catalítico de las proteasas, y el requisito de su integridad conformacional, determinan principalmente las condiciones en las que se puede utilizar la proteasa. Encontrar la proteasa que se comporta óptimamente en condiciones de aplicación es un reto importante. A menudo, las condiciones en las que han de funcionar las proteasas no son óptimas, y representan un compromiso entre las condiciones ideales para una aplicación particular y las condiciones que se adecuarían mejor a la proteasa. Aparte de las propiedades particulares de la proteasa, se debería observar que también la presentación de sustratos proteínicos depende de las condiciones, y como tal determina también qué condiciones son las más eficaces para la proteólisis. Las especificaciones para la enzima que son relevantes para la aplicación comprenden, por ejemplo, la dependencia del pH, la dependencia de la temperatura, la sensibilidad a o la dependencia de iones metálicos, la fuerza iónica, la concentración de sal, la compatibilidad con disolventes. Otro factor de vital importancia es la actividad específica de una proteasa. Cuanta mayor sea la actividad específica de la enzima, se necesita menos enzima para una conversión específica. Menores requisitos de enzima implican menores costes y menores niveles de contaminación proteica.

El pH es un parámetro importante que determina el comportamiento de la proteasa en una aplicación. Por lo tanto, la dependencia del pH es un parámetro importante para agrupar a las proteasas. Los grupos principales que son reconocidos son las proteasas ácidas, las proteasas neutras, las proteasas alcalinas, y las proteasas muy alcalinas. El pH óptimo iguala sólo en cierto grado el mecanismo proteolítico; por ejemplo, la proteasa aspártica muestra a menudo un óptimo a pH ácido; las metaloproteasas y tiol proteasas a menudo se comportan óptimamente alrededor de pH neutro a ligeramente alcalino; las serina peptidasas son principalmente activas en la región alcalina y muy alcalina. Para cada clase, se conocen excepciones. Además, también desempeña un papel la actividad acuosa global del sistema. El pH óptimo de una proteasa se define como el intervalo de pH en el que la proteasa muestra una velocidad óptima de hidrólisis para la mayoría de sus sustratos en un entorno particular en condiciones particulares. Este intervalo puede ser estrecho, por ejemplo una unidad de pH, así como bastante amplio, 3-4 unidades de pH. En general, el pH óptimo también depende de la naturaleza del sustrato proteínoso. Tanto la velocidad de recambio como la especificidad pueden variar en función del pH. Para cierta eficacia, puede ser deseable usar la proteasa lejos de su pH óptimo, debido a que se evita la producción de péptidos menos deseados. Los péptidos menos deseados pueden ser, por ejemplo, péptidos muy cortos, o péptidos que provocan un sabor amargo. Además, una especificidad más estrecha puede ser una razón para elegir condiciones que se desvíen de las condiciones óptimas con respecto a la velocidad de recambio. Dependiendo del pH, la especificidad puede ser estrecha, por ejemplo escindiendo sólo la cadena peptídica en una posición particular, o antes o después de un aminoácido particular, o puede ser más amplia, por ejemplo escindiendo una cadena en múltiples posiciones, o escindiendo antes o después de tipos más diferentes de aminoácidos. De hecho, la dependencia del pH puede ser una herramienta importante para regular la actividad proteolítica en una aplicación. En el caso de que el pH se desplace durante el proceso, la proteólisis puede cesar espontáneamente sin la necesidad de tratamiento adicional para inactivar la proteasa. En algunos casos, la propia proteólisis puede ser la conductora del desplazamiento de pH.

Muy crucial para la aplicación de proteasas es su estabilidad durante la manipulación y operación. Puesto que la estabilidad de la proteasa se ve fuertemente afectada por la temperatura de trabajo, la estabilidad también se denomina a menudo como termoestabilidad. En general, la estabilidad de una proteasa indica cuánto tiempo retiene una proteasa su actividad proteolítica en condiciones particulares. Las condiciones particulares pueden comprender condiciones de fermentación, condiciones durante el aislamiento y procesamiento aguas abajo de la enzima, condiciones de almacenamiento, condiciones formulación y de operación o aplicación. En el caso en el que las condiciones particulares engloben temperaturas elevadas, la estabilidad se refiere en general a termoestabilidad. Aparte de las causas generales para la inactivación enzimática, tales como modificación química, falta de plegamiento, agregación, etc., un problema principal con las proteasas es que se someten fácilmente a autodegradación. Especialmente para la utilización de proteasas, la temperatura óptima es un criterio relevante para agrupar a proteasas. Aunque hay diferentes definiciones, económicamente la definición más útil es la temperatura o el intervalo de temperaturas en el que la proteasa es más productiva en cierta aplicación. La productividad de la proteasa es una función tanto de la estabilidad como de la velocidad de recambio. Cuando la temperatura elevada en general incrementará la velocidad de recambio, la rápida inactivación contrarrestará el incremento en la velocidad de recambio, y finalmente conducirá a una baja productividad. La estabilidad conformacional de la proteasa bajo una condición del proceso dada determinará su temperatura máxima de funcionamiento. La temperatura a la que la proteasa pierde su conformación activa, a menudo indicado como pérdida de plegamiento o punto de fusión, se puede determinar según diversos métodos, por ejemplo RMN, espectroscopía de dicroísmo circular, calorimetría diferencial de barrido, etc. Para la proteasa, la pérdida de plegamiento viene acompañada habitualmente por un incremento tremendo en la velocidad de autodegradación.

En aplicaciones en las que se requieren temperaturas bajas, la proteasa se puede seleccionar con énfasis en una actividad intrínseca elevada a temperatura baja a moderada. Puesto que en tales condiciones la inactivación es relativamente lenta, en estas condiciones la actividad puede determinar enormemente la productividad. En procesos en los que se requiere una actividad de la proteasa sólo durante un corto período, se puede usar la estabilidad de la proteasa como un enchufe para apagar la proteasa. En tal caso, puede ser preferible una proteasa más lábil en lugar de una proteasa muy termoestable.

Otros parámetros medioambientales que pueden desempeñar un papel a la hora de seleccionar la proteasa apropiada pueden ser su sensibilidad a sales. La compatibilidad con iones metálicos que se encuentran frecuentemente en concentraciones bajas en diversos materiales naturales puede ser crucial para ciertas aplicaciones. En particular con metaloproteasas, ciertos iones pueden sustituir al ion metálico catalítico y reducir o incluso anular completamente la actividad. En algunas aplicaciones, los iones metálicos han de ser añadidos a propósito con el fin de evitar la eliminación por lavado de los iones metálicos coordinados a la proteasa. Es bien conocido que en aras de la estabilidad enzimática y tiempo de vida, se han de suministrar iones calcio a fin de evitar la disociación de calcio unido a proteína.

La mayoría de los microorganismos muestran una cierta tolerancia con respecto a la adaptación a cambios en la condición medioambiental. Como consecuencia, es probable que al menos el espectro proteolítico que el organismo es capaz de producir muestre al menos tolerancias similares. Tal espectro proteolítico puede ser cubierto por muchas proteasas que cubren juntas todo el espectro, o por sólo unas pocas proteasas de un amplio espectro. Teniendo en cuenta el espectro proteolítico completo de un microorganismo, puede ser muy importante tener en cuenta la localización.

#### Localización celular y caracterización del procesamiento y degradación proteolítica

Desde un punto de vista industrial, las proteasas que se excretan de la célula tienen ventajas específicas con respecto a la productividad a gran escala y a la tolerancia al estrés, puesto que tienen que sobrevivir sin la protección de la célula. El gran grupo de proteasa celular se puede subdividir además en soluble y unido a la membrana. Unido a la membrana puede comprender una proteasa en el interior así como en el exterior de la membrana. La proteasa soluble intracelular se puede subdividir además según compartimientos específicos de la célula en la que aparecen. Puesto que la célula protege a las proteasas en cierto grado del entorno, y debido a que la célula controla las condiciones en la célula, la proteasa intracelular puede ser más sensible a cambios medioambientales grandes, y sus óptimos se pueden correlacionar mejor con las condiciones intracelulares específicas. Conocer las condiciones del departamento celular en el que reside la proteasa puede indicar sus preferencias. Allí donde la proteasa extracelular en general no requiere ya ninguna otra regulación una vez excretada de la célula, las proteasas intracelulares a menudo se someten a un control y regulación más complicados.

Con respecto a la función de una proteasa particular, su localización es a menudo muy importante; por ejemplo, una gran cantidad de las proteasas vacuolares y periplásmicas están implicadas en la degradación proteica, mientras que muchas de las proteasas unidas a membrana son importantes en el procesamiento de proteínas (Suarez Rendueles y Wolf, 1988).

En van den Hombergh: Thesis Landbouwniversiteit Wageningen: An analysis of the proteolytic system in *Aspergillus* in order to improve protein production ISBN 90-5485-545-2, se ha publicado un repaso amplio sobre las propiedades biológicas y la evolución de proteasas.

## El problema de las proteasas

Una razón importante por el interés en proteasas microbianas es el problema de la expresión relacionada con proteasas observado en varios hospedantes de expresión usados en la industria del bioprocesamiento. El uso creciente de hospedantes heterólogos para la producción de proteínas, mediante tecnología de ADN recombinante, ha puesto recientemente este problema en el centro de atención, puesto que parece que las proteínas heterólogas son más tendientes a la proteólisis (Archer et al., 1992; van den Hombergh et al., 1996b).

En *S. cerevisiae*, ya a principios de los ochenta se reconoció el problema de las proteasas y la implicación de varias proteasas, complicando así los enfoques de ruptura de genes seleccionados como dianas para resolver este problema. Durante la secreción, una proteína se expone a varias actividades proteolíticas que residen en la ruta secretora. Adicionalmente, en un microorganismo prototrófico como *Aspergillus*, las proteínas segregadas se pueden exponer a varias actividades proteolíticas extracelulares.

El problema de la degradación de proteínas heterológamente expresadas está bien documentado en *Aspergillus* (van den Hombergh Thesis Landbouwniversiteit Wageningen: An analysis of the proteolytic system in *Aspergillus* in order to improve protein production ISBN 90-5485-545-2), y se ha dado a conocer en la expresión de proquimosina de vaca, interferón  $\alpha$ -2 humano, tPA, GMCSF, IL6, lactoferrina, lisozima de clara de huevo de pollo, PLA2 porcina, pectina liasa B de *A. niger*, enterotoxina B de *E. coli* y  $\beta$ -glucuronidasa, y pectato liasa 3 de *Erwinia carotovora*.

El problema de la proteólisis se puede resolver en diversas etapas en la producción proteica. Los ingenieros del bioproceso pueden resolver el problema de la proteólisis procesando aguas abajo a bajas temperaturas, mediante separación temprana de producto y proteasa o proteasas, o mediante uso de inhibidores de proteasas. Todo esto puede conducir a la reducción exitosa del problema. Sin embargo, ciertamente no está eliminado, debido a que gran parte de la degradación se produce *in vivo* durante la producción de la proteína.

A la hora de comprender cómo la proteólisis es controlada en la célula, una cuestión importante se refiere al mecanismo de reconocimiento mediante el cual se pone en marcha la proteólisis. En qué grado son reconocidas las proteínas proteolíticamente susceptibles (heterólogas) como aberrantes debido al plegamiento erróneo, o, si están correctamente plegadas, como "extrañas", debido a que no poseen rasgos esenciales para estabilidad que son específicos del hospedante. Diversos tipos de estrés pueden provocar que la proteólisis global en una célula aumente significativamente. Los factores que se sabe que incrementan la velocidad de proteólisis incluyen la falta de nutrientes y otros diversos tipos de estrés (es decir, elevación de la temperatura, estrés osmótico, sustancias tóxicas, y expresión de ciertas proteínas heterólogas). Para manejar los problemas de la expresión relacionados con la proteólisis *in vivo*, varios enfoques han demostrado ser exitosos, como se explicará más abajo. Sin embargo, se tiene que tener en cuenta que las "células no proteolíticas" verdaderas no pueden existir, puesto que la proteólisis mediante proteasas intracelulares está implicada en muchas reacciones metabólicas y de "mantenimiento y conservación domésticos" esenciales. Por lo tanto, la reducción de la proteólisis será un proceso en el que se han de analizar los antecedentes genéticos cambiados que dan como resultado una proteólisis reducida, en busca de efectos secundarios potenciales que podrían conducir a una producción reducida de proteína (por ejemplo, velocidad reducida de crecimiento o esporulación reducida).

## Ruptura de proteasas en hospedantes de expresión fúngicos filamentosos

Berka y colaboradores (1990) describen la clonación y ruptura del gen *pepA* de *A. awamori*. Más recientemente, se han descrito tres aspartil proteasas rotas en *A. niger*. Se describieron destructores para tanto las aspartil proteasas extracelulares principales como la aspartil proteasa vacuolar principal. Se generaron destructores dobles y triples vía recombinación, y se ensayaron en busca de los espectros de proteasas y la expresión y secreción de la proteína pectina liasa PELB de *A. niger*, que es muy susceptible a la degradación proteolítica (van den Hombergh et al., 1995). La ruptura de *pepA* y *pepB* dio como resultado la reducción en ambos casos de actividades de proteasas extracelulares, 80% y 6%, respectivamente. En el destructor  $\Delta pepE$ , también otras actividades de proteasas (vacuolares) se vieron afectadas de forma importante, provocado por la inactivación de la cascada proteolítica para otras proteasas vacuolares. Las actividades extracelulares reducidas se correlacionaron con la degradación *in vitro* reducida de PELB y la expresión *in vivo* mejorada de *pefB* (van den Hombergh et al., 1996f).

## Hongos filamentosos con mutantes deficientes en proteasas (prt)

Se han estudiado varios mutantes deficientes en proteasas de *Aspergillus* para saber si se mejora la producción proteica. Archer y colaboradores describen la proteólisis reducida de lisozima de clara de huevo de gallina en sobrenadantes de un mutante *prt* doble de *A. niger* generado por Mattern y colaboradores (1992), y concluyen que, aunque la degradación no está ausente, está significativamente reducida. Van den Hombergh et al., (1995) muestran que la degradación *in vitro* de PELB de *A. niger* está reducida en los siete grupos de complementación de *prt* que han aislado. Virtualmente no se observa degradación en los mutantes *prtB*, *prtF* y *prtG*. Recientemente, se demostró que la expresión del gen *pefB* estaba mejorada en seis grupos de complementación ensayados (*prtA-F*), y se observaron los mayores niveles de expresión en los mutantes *prtB*, *prtF* y *prtG*. Además de los mutantes individuales, que contenían actividades proteolíticas extracelulares residuales que varían de 2-80% en comparación con la actividad de tipo salvaje, se generaron mutantes dobles tanto mediante recombinación como mediante rondas

adicionales de mutagénesis. Vía este enfoque, se seleccionaron varios mutantes de *prt* dobles y se caracterizaron posteriormente, lo que mostró una reducción adicional de la degradación de PELB en comparación con sus cepas parentales.

En lugar de eliminar las actividades de proteasas vía ruptura o mutagénesis, la proteólisis reducida también se puede lograr vía disminución de las actividades proteolíticas que interfieren. Esto se puede lograr alterando genéticamente el promotor u otras secuencias reguladoras del gen. Como se muestra mediante Fraissinet-Tachet y colaboradores (1996), las proteasas extracelulares en *A. niger* están todas reguladas por la represión del catabolito de carbono y la represión del metabolito de nitrógeno. La falta de nutrientes también provoca que aumente enormemente la velocidad global de proteólisis en una célula, lo que tiene sentido para una célula que carece de nutrientes pero que posee proteínas, que, en condiciones de hambruna, no son necesarios o sólo son necesarios en cantidades más pequeñas. En estrategias de expresión que permiten la expresión elevada en medios que contienen concentraciones elevadas de glucosa y amoníaco, se ha dado a conocer proteólisis reducida. Varios promotores glucolíticos constitutivos (*gpd* y *pkIA*) están muy expresados en estas condiciones, y también se pueden usar para conducir la expresión génica (heteróloga) en fermentaciones continuas. El tipo de falta de nutrientes impuesto puede influir en grados variables en las diferentes proteasas, lo que significa que la importancia de las condiciones del nutriente en un proceso dado depende del tipo de proteólisis que está implicado. Por lo tanto, se pueden inducir proteólisis específicas mediante condiciones de limitación de sustrato, que se usan frecuentemente en muchos procesos de fermentación a gran escala.

El problema de la proteasa se puede resolver actualmente en parte mediante una o más de las estrategias anteriores. Sin embargo, la actividad proteolítica residual de enzimas proteolíticas todavía no identificadas constituye aún un problema importante en la técnica. A fin de reducir adicionalmente el nivel de proteólisis indeseada, existe una gran necesidad en la técnica de identificar nuevas proteasas responsables de la degradación de proteínas expresadas homóloga y heterológamente. Esta invención proporciona tales nuevas secuencias génicas de proteasas que codifican nuevas proteasas. Una vez que se conoce la secuencia primaria de una nueva proteasa, se puede emplear una o más de las estrategias de ADN recombinante anteriores para producir mutantes (carentes de un gen) con actividad proteolítica reducida.

A pesar de las aplicaciones ampliamente extendidas de las proteasas en un gran número de procesos industriales, las enzimas actuales también tienen puntos débiles significativos con respecto a al menos una de las siguientes propiedades.

Cuando se añaden al pienso animal, las proteasas actuales no son suficientemente resistentes a las enzimas digestivas presentes en el tubo digestivo (GI) de, por ejemplo, cerdos y aves de corral.

Con respecto a otro aspecto, las enzimas actualmente disponibles no son suficientemente resistentes a condiciones específicas de temperaturas (elevadas) y presiones (elevadas) que se aplican durante las operaciones de extrusión o formación de peletes.

También, las enzimas actuales no son suficientemente activas en un intervalo de pH de 3-7, condiciones que prevalecen en muchos productos alimentarios, de bebidas, así como en el tubo digestivo de la mayoría de los animales.

Según todavía otro aspecto, la especificidad de las proteasas actualmente disponibles es muy limitada, lo que da como resultado la incapacidad de las enzimas existentes para degradar o disolver ciertas proteínas "resistentes a proteasas", dando como resultado así rendimientos peptídicos o de aminoácidos bajos. Además, las proteasas con nuevas especificidades permiten la síntesis de nuevos péptidos.

Aún otro inconveniente de las enzimas actualmente disponibles es su baja actividad específica.

Por lo tanto, está claro que, para un gran número de aplicaciones, existe un fuerte deseo de proteasas que sean más resistentes a enzimas digestivas, a temperatura y/o presión elevada, y que muestren nuevas especificidades con respecto a sus sitios de hidrólisis. La presente invención proporciona tales enzimas.

#### Objeto de la invención

Es un objeto de la invención proporcionar nuevos polinucleótidos que codifican nuevas proteasas. Un objeto adicional es proporcionar proteasas producidas natural y recombinantemente, así como cepas recombinantes que las producen. Tales cepas también se pueden usar para producir de forma más rápida o con mayores rendimientos productos clásicos de fermentación. Todavía otro objeto de la invención es proporcionar una cepa de hongo filamentoso que es defectuosa a la hora de producir una proteasa según la invención. Tales cepas se pueden usar para una producción más eficiente de proteínas heterólogas u homólogas. También los anticuerpos y polipéptidos de fusión son parte de la invención, así como métodos para obtener y usar los polinucleótidos y polipéptidos según la invención.

## Sumario de la invención

La invención proporciona nuevos polinucleótidos que codifican nuevas proteasas.

- 5 Más en particular, la invención proporciona polinucleótidos que tienen una secuencia nucleotídica que se hibrida (preferiblemente en condiciones muy restrictivas) a una secuencia según una secuencia seleccionada del grupo que consiste en SEC ID NO: 10 ó 67. En consecuencia, la invención proporciona ácidos nucleicos que tienen alrededor de 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% de homología con las secuencias según una secuencia seleccionada del grupo que consiste en SEC ID NO: 10 ó 67.

En una realización más preferida, la invención proporciona tal polinucleótido aislado obtenible de un hongo filamentoso, preferiblemente *Aspergilli*, en particular se prefiere *A. niger*.

- 10 En una realización, la invención proporciona un polinucleótido aislado que comprende una secuencia de ácidos nucleicos que codifica un polipéptido con una secuencia de aminoácidos de SEC ID NO: 124 o sus equivalentes funcionales.

En una realización preferida adicional, la invención proporciona un polinucleótido aislado que codifica al menos un dominio funcional de un polipéptido según una secuencia de SEC ID NO: 124 o sus equivalentes funcionales.

- 15 En una realización preferida, la invención proporciona un gen de proteasa según una secuencia de SEC ID NO: 10. En otro aspecto, la invención proporciona un polinucleótido, preferiblemente un ADNc que codifica una proteasa de *A. niger* de SEC ID NO: 67, o variantes o fragmentos de ese polipéptido. En una realización preferida, el ADNc tiene una secuencia seleccionada del grupo que consiste en SEC ID NO: 67 o sus equivalentes funcionales.

- 20 También se puede obtener un clon genómico que codifica un polipéptido según la invención seleccionando sondas adecuadas para amplificar específicamente una región genómica que corresponde a las secuencias según SEC ID NO: 10 o sus fragmentos, hibridando esa sonda en condiciones adecuadas a ADN genómico obtenido de un organismo adecuado, tal como *Aspergillus*, por ejemplo *A. niger*, amplificando el fragmento deseado, por ejemplo mediante PCR (reacción en cadena de la polimerasa), seguido de la purificación y clonación del fragmento amplificado.

- 25 En incluso una realización preferida adicional, la invención proporciona un polinucleótido que comprende la secuencia codificante de los polinucleótidos genómicos según la invención; se prefiere una secuencia polinucleotídica de SEC ID NO: 10.

En otra realización preferida, la invención proporciona un ADNc obtenible clonando y expresando una secuencia de SEC ID NO: 67 en un organismo hospedante adecuado, tal como *A. niger*.

- 30 También se puede obtener un polipéptido según la invención clonando y expresando una secuencia de SEC ID NO: 10 en un organismo hospedante adecuado, tal como *A. niger*.

La invención también se refiere a vectores que comprenden una secuencia polinucleotídica según la invención y cebadores, sondas y fragmentos que se pueden usar para amplificar o detectar el ADN según la invención.

- 35 En una realización preferida adicional, se proporciona un vector en el que la secuencia polinucleotídica según la invención está ligada funcionalmente con secuencias reguladoras adecuadas para la expresión de la secuencia de aminoácidos codificada en una célula hospedante adecuada, tal como *A. niger* o *A. oryzae*. La invención también proporciona métodos para preparar polinucleótidos y vectores según la invención.

La invención también se refiere a células hospedantes producidas recombinantemente que contienen polinucleótidos heterólogos u homólogos según la invención.

- 40 En una realización, la invención proporciona células hospedantes recombinantes en las que la expresión de una proteasa según la invención está significativamente reducida, o en las que la actividad de la proteasa está reducida, o en las que la proteasa está incluso inactivada. Tales recombinantes son especialmente útiles para la expresión de proteínas homólogas o heterólogas.

- 45 En otra realización, la invención proporciona células hospedantes recombinantes en las que la expresión de una proteasa según la invención está incrementada significativamente, o en las que la actividad de la proteasa está incrementada. Tales recombinantes son especialmente útiles para la expresión de proteínas homólogas o heterólogas en las que la maduración está seriamente impedida en el caso en el que la escisión proteolítica requerida se convierta en la etapa limitante de la velocidad.

- 50 En otra realización, la invención proporciona una célula hospedante producida recombinantemente que contiene ADN heterólogo u homólogo según la invención, preferiblemente ADN que codifica proteínas que poseen secuencias señal, y en la que la célula es capaz de producir una proteasa funcional según la invención, preferiblemente una célula capaz de sobreexpresar la proteasa según la invención, por ejemplo una cepa de *Aspergillus* que comprende un número creciente de copias de un gen o ADNc según la invención.



En otra realización, la invención proporciona una célula hospedante producida recombinantemente que contiene ADN heterólogo u homólogo según la invención, y en la que la célula es capaz de segregar una proteasa funcional según la invención, preferiblemente una célula capaz de sobreexpresar y segregar la proteasa según la invención, por ejemplo una cepa de *Aspergillus* que comprende un número creciente de copias de un gen o ADNc según la invención.

En todavía otro aspecto de la invención, se proporciona un polipéptido purificado. Los polipéptidos según la invención incluyen los polipéptidos codificados por los polinucleótidos según la invención. Se prefiere especialmente un polipéptido según una secuencia seleccionada del grupo que consiste en SEC ID NO: 115 a SEC ID NO: 171 o sus equivalentes funcionales.

La invención también proporciona anticuerpos que reaccionan con un polipéptido según la invención. Estos anticuerpos pueden ser policlonales, aunque se prefiere especialmente que sean anticuerpos monoclonales. Tales anticuerpos son particularmente útiles para purificar los polipéptidos según la invención.

También están dentro del alcance de la invención las proteínas de fusión que comprenden un polipéptido según la invención. La invención también proporciona métodos para obtener los polipéptidos según la invención.

La invención se refiere además a un método para diagnosticar aspergilosis detectando la presencia de un polipéptido según la invención o sus equivalentes funcionales, o detectando la presencia de un ADN según la invención o sus fragmentos o equivalentes funcionales.

La invención también se refiere al uso de la proteasa según la invención en un proceso industrial como se describe aquí.

## Descripción detallada de la invención

### Polinucleótidos

La presente invención proporciona polinucleótidos que codifican proteasas que tienen una secuencia de aminoácidos de SEC ID NO: 124 o sus equivalentes funcionales. La secuencia de estos genes se determinó secuenciando un clon genómico obtenido a partir de *Aspergillus niger*. La invención proporciona secuencias polinucleotídicas que comprenden el gen que codifica estas proteasas, así como su secuencia de ADNc completa y su secuencia codificante. En consecuencia, la invención se refiere a un polinucleótido aislado que comprende una secuencia nucleotídica de SEC ID NO: 10, o una secuencia de SEC ID NO: 67, o sus equivalentes funcionales.

Más en particular, la invención se refiere a un polinucleótido aislado hibridable en condiciones restrictivas a un polinucleótido de SEC ID NO: 10 o una secuencia de SEC ID NO: 67, preferiblemente en condiciones muy restrictivas. Ventajosamente, tales polinucleótidos se pueden obtener a partir de hongos filamentosos, en particular a partir de *Aspergillus niger*. Más específicamente, la invención se refiere a un polinucleótido aislado que tiene una secuencia nucleotídica según una secuencia de SEC ID NO: 10 o una secuencia de SEC ID NO: 67.

La invención también se refiere a un polinucleótido aislado que codifica al menos un dominio funcional de un polipéptido según SEC ID NO: 124 o sus equivalentes funcionales.

Como se usan aquí, los términos "gen" y "gen recombinante" se refieren a moléculas de ácidos nucleicos que se pueden aislar a partir de ADN cromosómico, que incluyen un marco de lectura abierto que codifica una proteína, por ejemplo una proteasa de *A. niger*. Un gen puede incluir secuencias codificantes, secuencias no codificantes, intrones y secuencias reguladoras. Además, un gen se refiere a una molécula de ácido nucleico aislada como se define aquí.

Una molécula de ácido nucleico de la presente invención, tal como una molécula de ácido nucleico que tiene la secuencia nucleotídica de una secuencia de SEC ID NO: 10 o una secuencia de SEC ID NO: 67, o un equivalente funcional de las mismas, se puede aislar usando técnicas estándar de biología molecular y la información de secuencia proporcionada aquí. Por ejemplo, usando toda o parte de la secuencia de ácido nucleico de una secuencia de SEC ID NO: 10, o la secuencia nucleotídica de una secuencia de SEC ID NO: 67, como sonda de hibridación, se pueden aislar moléculas de ácidos nucleicos según la invención usando técnicas de hibridación y clonación estándar (por ejemplo, como se describe en Sambrook, J., Fritsh, E. F., y Maniatis, T. *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* 2ª, ed., Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, 1989).

Además, una molécula de ácido nucleico que engloba toda o una porción de una secuencia de SEC ID NO: 10 o una secuencia de SEC ID NO: 67 se puede aislar mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) usando cebadores oligonucleótidos sintéticos diseñados basándose en la información de secuencia contenida en una secuencia de SEC ID NO: 10 o una secuencia de SEC ID NO: 67.

Un ácido nucleico de la invención se puede amplificar usando ADNc, ARNm, o, como alternativa, ADN genómico, como molde, y cebadores oligonucleotídicos apropiados según técnicas de amplificación mediante PCR estándar. El

ácido nucleico así amplificado se puede clonar en un vector apropiado y se puede caracterizar mediante análisis de secuencia de ADN.

Además, se pueden preparar oligonucleótidos que corresponden a o son hibridables a secuencias nucleotídicas según la invención mediante técnicas sintéticas estándar, por ejemplo usando un sintetizador de ADN automatizado.

- 5 En una realización preferida, una molécula de ácido nucleico aislada de la invención comprende la secuencia nucleotídica mostrada en una secuencia de SEC ID NO: 67. La secuencia de una secuencia de SEC ID NO: 67 corresponde a la región codificante del ADNc de proteasa de *A. niger*. Este ADNc comprende secuencias que codifican el polipéptido de proteasa de *A. niger* según una secuencia de SEC ID NO: 124.

- 10 En otra realización preferida, una molécula de ácido nucleico aislada de la invención comprende una molécula de ácido nucleico que es un complemento de la secuencia nucleotídica mostrada en una secuencia de SEC ID NO: 10 o una secuencia de SEC ID NO: 57, o un equivalente funcional de estas secuencias nucleotídicas.

Una molécula de ácido nucleico que es complementaria a otra secuencia de ácido nucleico es aquella que es suficientemente complementaria a la otra secuencia nucleotídica, de forma que se puede hibridar a la otra secuencia nucleotídica formando de ese modo un dúplex estable.

- 15 Un aspecto de la invención se refiere a moléculas de ácidos nucleicos aisladas que codifican un polipéptido de la invención o un equivalente funcional del mismo, tal como un fragmento o dominio biológicamente activo, así como moléculas de ácidos nucleicos suficientes para uso como sonda de hibridación para identificar moléculas de ácidos nucleicos que codifican un polipéptido de la invención y fragmentos de tales moléculas de ácidos nucleicos adecuados para uso como cebadores de la PCR para la amplificación o mutación de moléculas de ácidos nucleicos.

- 20 Un "polinucleótido aislado" o "ácido nucleico aislado" es un ADN o ARN que no está inmediatamente contiguo a ambas secuencias codificantes con las que está inmediatamente contiguo (una en el extremo 5' y una en el extremo 3') en el genoma de origen natural del organismo a partir del que deriva. De este modo, en una realización, un ácido nucleico aislado incluye algunas o todas las secuencias no codificantes en 5' (por ejemplo, promotoras) que están inmediatamente contiguas a la secuencia codificante. Por lo tanto, el término incluye, por ejemplo, un ADN  
25 recombinante que se incorpora en un vector, en un plásmido o virus que se replica autónomamente, o en el ADN genómico de un procarionte o eucarionte, o que existe como molécula separada (por ejemplo, un ADNc o un fragmento de ADN genómico producido mediante PCR o tratamiento con endonucleasa de restricción) independiente de otras secuencias. También incluye un ADN recombinante que es parte de un gen híbrido que codifica un polipéptido adicional que está sustancialmente libre de material celular, material vírico, o medio de cultivo (cuando se produce mediante técnicas de ADN recombinante), o precursores víricos u otros productos químicos (cuando se sintetiza químicamente). Además, un "fragmento de ácido nucleico aislado" es un fragmento de ácido nucleico que no es de origen natural como fragmento, y que no se encontraría en el estado natural.

- Como se usa aquí, los términos "polinucleótido" o "molécula de ácido nucleico" están destinados a incluir moléculas de ADN (por ejemplo, ADNc o ADN genómico) y moléculas de ARN (por ejemplo, ARNm), y análogos del ADN o  
35 ARN generados usando análogos nucleotídicos. La molécula de ácido nucleico puede ser monocatenaria o bicatenaria, pero preferiblemente es ADN bicatenario. El ácido nucleico se puede sintetizar usando análogos o derivados oligonucleotídicos (por ejemplo, inosina o nucleótidos de fosforotioato). Tales oligonucleótidos se pueden usar, por ejemplo, para preparar ácidos nucleicos que tienen capacidades alteradas de emparejamiento de bases, o que tienen resistencia incrementada a nucleasas.

- 40 Otra realización de la invención proporciona una molécula de ácido nucleico aislada que es antisentido a una molécula de ácido nucleico de proteasa, por ejemplo la hebra codificante de una molécula de ácido nucleico de proteasa. También se incluyen en el alcance de la invención las hebras complementarias de las moléculas de ácidos nucleicos descritas aquí.

#### Errores de secuenciación

- 45 La información de secuencia, como se proporciona aquí, no se debería de interpretar tan estrechamente como para requerir la inclusión de bases erróneamente identificadas. Las secuencias específicas descritas aquí se pueden usar fácilmente para aislar el gen completo a partir de hongos filamentosos, en particular *A. niger*, que a su vez se puede someter fácilmente a análisis de secuencia adicionales, identificando de ese modo errores de secuenciación.

- 50 Excepto que se indique de otro modo, todas las secuencias nucleotídicas determinadas secuenciando una molécula de ADN aquí se determinaron usando un secuenciador automatizado de ADN, y todas las secuencias de aminoácidos de los polipéptidos codificados por moléculas de ADN determinadas aquí se predijeron mediante traducción de una secuencia de ADN determinada como antes. Por lo tanto, como se sabe en la técnica para cualquier secuencia de ADN determinada mediante este enfoque automatizado, cualquier secuencia nucleotídica determinada aquí puede contener algunos errores. Las secuencias nucleotídicas determinadas mediante  
55 automatización son típicamente al menos alrededor de 90% idénticas, más típicamente al menos alrededor de 95% hasta al menos alrededor de 99,9% idénticas a la secuencia nucleotídica real de la molécula de ADN secuenciada. La secuencia real se puede determinar de forma más precisa mediante otros enfoques, incluyendo métodos de

secuenciación manual de ADN, bien conocidos en la técnica. Como también se sabe en la técnica, una inserción o supresión individual en una secuencia nucleotídica determinada comparada con la secuencia real provocará un desplazamiento del marco en la traducción de la secuencia nucleotídica, de manera que la secuencia de aminoácidos predicha codificada por una secuencia nucleotídica determinada será completamente diferente de la secuencia de aminoácidos realmente codificada por la molécula de ADN secuenciada, comenzando en el punto de tal inserción o supresión.

La persona experta en la técnica es capaz de identificar tales bases, identificadas erróneamente, y sabe cómo corregir tales errores.

Fragmentos de ácidos nucleicos, sondas y cebadores

Una molécula de ácido nucleico según la invención puede comprender sólo una porción o un fragmento de la secuencia de ácido nucleico mostrada en una secuencia seleccionada del grupo que consiste en SEC ID NO: 1 a SEC ID NO: 57, o una secuencia seleccionada del grupo que consiste de SEC ID NO: 58 a SEC ID NO: 114, por ejemplo un fragmento que se puede usar como una sonda o cebador, o un fragmento que codifica una porción de una proteína de tipo proteasa. La secuencia nucleotídica determinada a partir de la clonación del gen de proteasa y ADNc permite la generación de sondas y cebadores diseñados para uso en identificar y/o clonar otros miembros de la familia de proteasas, así como homólogos de proteasa procedentes de otras especies. La sonda/cebador comprende típicamente oligonucleótido sustancialmente purificado, el cual comprende típicamente una región de secuencia nucleotídica que se hibrida preferentemente en condiciones muy restrictivas a al menos alrededor de 12 ó 15, preferiblemente alrededor de 18 ó 20, preferiblemente alrededor de 22 ó 25, más preferiblemente alrededor de 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, ó 75 o más nucleótidos consecutivos de una secuencia nucleotídica mostrada en una secuencia seleccionada del grupo que consiste en SEC ID NO: 1 a SEC ID NO: 57, o una secuencia seleccionada del grupo que consiste en SEC ID NO: 58 a SEC ID NO: 114, o en un equivalente funcional de la misma.

Las sondas basadas en las secuencias nucleotídicas de las proteasas se pueden usar para detectar transcritos o secuencias de proteasas genómicas que codifican las mismas proteínas o proteínas homólogas, por ejemplo en otros organismos. En realizaciones preferidas, la sonda comprende además un grupo lábil unido a ella, por ejemplo el grupo lábil puede ser un radioisótopo, un compuesto fluorescente, una enzima, o un cofactor enzimático. Tales sondas se pueden usar como parte de un kit de ensayo de diagnóstico para identificar células que expresan una proteína de tipo proteasa.

Identidad y homología

Los términos "homología" o "porcentaje de identidad" se usan de forma intercambiable aquí. Para los fines de esta invención, se define aquí que, a fin de determinar el porcentaje de identidad de dos secuencias de aminoácidos o de dos secuencias de ácidos nucleicos, las secuencias se alinean con fines de comparación óptima (por ejemplo, se pueden introducir saltos en la secuencia de una primera secuencia de aminoácidos o de ácidos nucleicos para el alineamiento óptimo con una segunda secuencia de aminoácidos o de ácidos nucleicos). Entonces se comparan los restos de aminoácidos o nucleótidos en las posiciones de los aminoácidos o posiciones nucleotídicas correspondientes. Cuando una posición en la primera secuencia está ocupada por el mismo resto de aminoácido o nucleótido que la posición correspondiente a la segunda secuencia, entonces las moléculas son idénticas en esa posición. El porcentaje de identidad entre las dos secuencias es una función del número de posiciones idénticas compartidas por las secuencias (es decir, % de identidad = número de posiciones idénticas/número total de posiciones (es decir, posiciones que solapan) x 100).

Preferiblemente, las dos secuencias tienen la misma longitud.

La persona experta estará al tanto del hecho de que existen varios programas de ordenador diferentes para determinar la homología entre dos secuencias. Por ejemplo, una comparación de secuencias y la determinación del porcentaje de identidad entre dos secuencias se puede lograr usando un algoritmo matemático. En una realización preferida, el porcentaje de identidad entre dos secuencias de aminoácidos se determina usando el algoritmo de Needleman y Wunsch (J. Mol. Biol. (48):444-453 (1970)), que se ha incorporado en el programa GAP en el paquete de software de GCG (disponible en <http://www.gcg.com>), usando una matriz Blossom 62 o una matriz PAM250, y un peso de salto de 16, 14, 12, 10, 8, 6, ó 4 y un peso de longitud de 1, 2, 3, 4, 5, ó 6. La persona experta apreciará que todos estos parámetros diferentes producirán resultados ligeramente diferentes, pero que el porcentaje global de identidad de dos secuencias no se altera significativamente cuando se usan algoritmos diferentes.

En todavía otra realización, el porcentaje de identidad entre dos secuencias nucleotídicas se determina usando el programa GAP en el paquete de software de GCG (disponible en <http://www.gcg.com>), usando una matriz NWSgapdna.CMP y un peso de salto de 40, 50, 60, 70 u 80 y un peso de longitud de 1, 2, 3, 4, 5, ó 6. En otra realización, el porcentaje de identidad de dos secuencias de aminoácidos o nucleotídicas se determina usando el algoritmo de E. Meyers y W. Miller (CABIOS, 4:11-17 (1989), que se ha incorporado en el programa ALIGN (versión 2.0) (disponible en [http://vega\(igh.cnrs.fr/bin/align-guess.cgi](http://vega(igh.cnrs.fr/bin/align-guess.cgi)), usando una tabla de restos de peso de PAM120, una penalización de longitud de salto de 12, y una penalización de salto de 4.

Las secuencias de ácidos nucleicos y proteicas de la presente invención se pueden usar además como una "secuencia de interrogación" para llevar a cabo una búsqueda frente a bases de datos públicas para, por ejemplo, identificar otros miembros de la familia o secuencias relacionadas. Tales búsquedas se pueden llevar a cabo usando los programas NBLAST y XBLAST (versión 2.0) de Altschul, et al. (1990) J. Mol. Biol. 215:403-10. Las búsquedas nucleotídicas de BLAST se pueden llevar a cabo con el programa NBLAST, puntuación = 100, longitud de la palabra = 12, para obtener secuencias nucleotídicas homólogas a moléculas de ácidos nucleicos de proteasas de la invención. Las búsquedas de proteínas de BLAST se pueden realizar con el programa XBLAST, puntuación = 50, longitud de la palabra = 3, para obtener secuencias de aminoácidos homólogas a moléculas proteicas de proteasas de la invención. Para obtener alineamientos con saltos con fines de comparación, se puede utilizar Gapped BLAST, como se describe en Altschul et al., (1997) Nucleic Acids Res. 25(17):3389-3402. Cuando se utilizan los programas BLAST y Gapped BLAST, se pueden usar los parámetros por defecto de los programas respectivos (por ejemplo, XBLAST y NBLAST). Véase <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>.

#### Hibridación

Como se usa aquí, el término "hibridar" pretende describir condiciones para la hibridación y lavado, en las que las secuencias nucleotídicas al menos alrededor de 50%, al menos alrededor de 60%, al menos alrededor de 70%, más preferiblemente al menos alrededor de 80%, incluso más preferiblemente al menos alrededor de 85% a 90%, más preferiblemente al menos 95% homólogas entre sí, permanecen típicamente hibridadas entre sí.

Un ejemplo preferido no limitante de tales condiciones de hibridación es la hibridación en 6X cloruro de sodio/citrato de sodio (SSC) a alrededor de 45°C, seguido de uno o más lavados en 1 X SSC, 0,1% de SDS a 50°C, preferiblemente a 55°C, preferiblemente a 60°C, e incluso más preferiblemente a 65°C.

Las condiciones muy restrictivas incluyen, por ejemplo, hibridar a 68°C en 5x SSC/5x de disolución de Denhardt/1,0% de SDS, y lavar en 0,2x SSC/0,1% de SDS a temperatura ambiente. Como alternativa, el lavado se puede llevar a cabo a 42°C.

El experto sabrá qué condiciones aplicar para las condiciones de hibridación restrictivas y muy restrictivas. En la técnica hay fácilmente una guía adicional con relación a tales condiciones, por ejemplo en Sambrook et al., 1989, Molecular Cloning, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Press, N.Y.; y Ausubel et al. (eds.), 1995, Current Protocols in Molecular Biology, (John Wiley & Sons, N.Y.).

Por supuesto, un polinucleótido que se hibrida sólo a una secuencia poly A (tal como el tramo poly(A) terminal de 3' de los ARNm), o a un trecho complementario de restos T (o U), no se incluirá en un polinucleótido de la invención usado para hibridarse específicamente a una porción de un ácido nucleico de la invención, puesto que tal polinucleótido se hibridaría a cualquier molécula de ácido nucleico que contenga un tramo de poly(A) o su complemento (por ejemplo, prácticamente cualquier clon de ADNc bicatenario).

#### Obtención de ADN de longitud completa a partir de otros organismos

En un enfoque típico, se identificarán librerías de ADNc construidas a partir de otros organismos, por ejemplo hongos filamentosos, en particular de la especie *Aspergillus*.

Por ejemplo, las cepas de *Aspergillus* se pueden identificar en busca de polinucleótidos de proteasas homólogas mediante análisis de transferencia Northern. Con la detección de transcritos homólogos a polinucleótidos según la invención, se pueden construir librerías de ADNc a partir de ARN aislado de la cepa apropiada, utilizando técnicas estándar bien conocidas para los expertos en la técnica. Como alternativa, se puede identificar una librería de ADN genómico total usando una sonda que se puede hibridar a un polinucleótido de proteasa según la invención.

Se pueden aislar secuencias génicas homólogas, por ejemplo llevando a cabo PCR usando dos cebadores oligonucleotídicos o conjuntos de dos cebadores oligonucleotídicos degenerados diseñados en base a las secuencias nucleotídicas enseñadas aquí.

El molde para la reacción puede ser ADNc obtenido mediante transcripción inversa de ARNm preparado a partir de cepas que se sabe o que se sospecha que expresan un polinucleótido según la invención. El producto de la PCR se puede subclonar y secuenciar para asegurarse de que las secuencias amplificadas representan las secuencias de una nueva secuencia de ácido nucleico de proteasa, o un equivalente funcional de la misma.

El fragmento de la PCR se puede usar entonces para aislar un clon de ADNc de longitud completa mediante una variedad de métodos conocidos. Por ejemplo, el fragmento amplificado se puede marcar y usar para identificar una librería de ADNc de bacteriófago o de cósmido. Como alternativa, el fragmento marcado se puede usar para identificar una librería genómica.

La tecnología de la PCR también se puede usar para aislar secuencias de ADNc de longitud completa a partir de otros organismos. Por ejemplo, se puede aislar ARN, siguiendo procedimientos estándar, a partir de una fuente celular o tisular apropiada. Se puede llevar a cabo una reacción de transcripción inversa sobre el ARN usando un

cebador oligonucleotídico específico para la mayoría del extremo 5' del fragmento amplificado para cebar la síntesis de la primera hebra.

El híbrido de ARN/ADN resultante se puede "colear" (por ejemplo, con guaninas) usando una reacción de transferasa terminal estándar, el híbrido se puede digerir con ARNasa H, y entonces se puede cebar la síntesis de la segunda hebra (por ejemplo, con un cebador poly-C). De este modo, se pueden aislar fácilmente secuencias de ADNc en dirección 5' del fragmento amplificado. Para un repaso de estrategias de clonación útiles, véase por ejemplo Sambrook et al., más arriba; y Ausubel et al., más arriba.

#### Vectores

Otro aspecto de la invención se refiere a vectores, preferiblemente vectores de expresión, que contienen un ácido nucleico que codifica una proteína de proteasa o un equivalente funcional de la misma. Como se usa aquí, el término "vector" se refiere a una molécula de ácido nucleico capaz de transportar otro ácido nucleico al que está enlazada. Un tipo de vector es un "plásmido", que se refiere a un bucle de ADN bicatenario circular, en el que se pueden ligar segmentos de ADN adicionales. Otro tipo de vector es un vector vírico, en el que se pueden ligar segmentos de ADN adicionales en el genoma vírico. Ciertos vectores son capaces de una replicación autónoma en una célula hospedante en la que se introducen (por ejemplo, vectores bacterianos que tienen un origen de replicación bacteriano, y vectores de mamíferos episómicos). Otros vectores (por ejemplo, vectores de mamíferos no episómicos) se integran en el genoma de una célula hospedante con la introducción en la célula hospedante, y de ese modo se replican junto con el genoma del hospedante. Además, ciertos vectores son capaces de dirigir la expresión de genes a los cuales están ligados operativamente. Tales vectores se denominan aquí como "vectores de expresión". En general, los vectores de expresión de utilidad en técnicas de ADN recombinante están a menudo en forma de plásmidos. Los términos "plásmido" y "vector" se usan aquí de forma intercambiable, ya que el plásmido es la forma más comúnmente usada de vector. Sin embargo, la invención pretende incluir tales otras formas de vectores de expresión, tales como vectores víricos (por ejemplo, retrovirus defectuosos en la replicación, adenovirus y virus adenoasociados), que tienen funciones equivalentes.

Los vectores de expresión recombinantes de la invención comprenden un ácido nucleico de la invención en una forma adecuada para la expresión del ácido nucleico en una célula hospedante, lo que significa que el vector de expresión recombinante incluye una o más secuencias reguladoras, seleccionadas basándose en las células hospedantes a usar para la expresión, que están operativamente enlazadas a la secuencia de ácido nucleico a expresar. Dentro de un vector de expresión recombinante, "operativamente enlazado" quiere decir que la secuencia nucleotídica de interés está enlazada a la secuencia o secuencias reguladoras de una manera que permite la expresión de la secuencia nucleotídica (por ejemplo, en un sistema de transcripción/traducción *in vitro*, o en una célula hospedante cuando el vector se introduce en la célula hospedante). La expresión "secuencia reguladora" pretende incluir promotores, potenciadores y otros elementos de control de la expresión (por ejemplo, señal de poliadenilación). Tales secuencias reguladoras se describen, por ejemplo, en Goeddel; *Gene Expression Technology: Methods in Enzymology* 185, Academic Press, San Diego, CA (1990). Las secuencias reguladoras incluyen aquellas que dirigen la expresión constitutiva de una secuencia nucleotídica en muchos tipos de células hospedantes, y aquellas que dirigen la expresión de la secuencia nucleotídica sólo en una cierta célula hospedante (por ejemplo, secuencias reguladoras específicas de tejidos). Se apreciará por los expertos en la técnica que el diseño del vector de expresión puede depender de factores tales como la elección de la célula hospedante a transformar, el nivel de expresión de proteína deseado, etc. Los vectores de expresión de la invención se pueden introducir en células hospedantes para producir de ese modo proteínas o péptidos, codificados por ácidos nucleicos como se describe aquí (por ejemplo proteínas de proteasas, formas mutantes de proteínas de proteasas, fragmentos, variantes o equivalentes funcionales de las mismas, proteínas de fusión, etc.).

Los vectores de expresión recombinantes de la invención se pueden diseñar para la expresión de proteínas de proteasas en células procariotas o eucariotas. Por ejemplo, las proteínas de proteasas se pueden expresar en células bacterianas tales como *E. coli*, células de insectos (usando vectores de expresión de baculovirus), células de levadura o células de mamíferos. Las células hospedantes adecuadas se explican adicionalmente en Goeddel; *Gene Expression Technology: Methods in Enzymology* 185, Academic Press, San Diego, CA (1990). Como alternativa, el vector de expresión recombinante se puede transcribir y traducir *in vitro*, por ejemplo usando secuencias reguladoras del promotor T7 y T7 polimerasa.

Los vectores de expresión útiles de la presente invención incluyen vectores derivados de cromosomas, de episomas, y de virus, por ejemplo vectores derivados de plásmidos bacterianos, bacteriófagos, episoma de levadura, elementos cromosómicos de levaduras, virus tales como baculovirus, virus de papova, virus de la vacuna, adenovirus, virus de la viruela aviar, virus de la pseudorrabia, y retrovirus, y vectores derivados de sus combinaciones, tales como los derivados de elementos genéticos de plásmidos y de bacteriófagos, tales como cósmidos y fagémidos.

El inserto de ADN se debería enlazar operativamente a un promotor apropiado, tal como el promotor PL del fago lambda, los promotores lac, trp y tac de *E. coli*, los promotores tempranos y tardíos de SV40, y promotores de LTR retrovíricas, por citar unos pocos. Otros promotores adecuados serán conocidos por la persona experta. En una realización específica, se prefieren promotores que son capaces de dirigir un nivel elevado de expresión de proteasas en hongos filamentosos. Tales promotores son conocidos en la técnica. Los constructos de expresión

pueden contener sitios para la iniciación de la transcripción, la terminación, y, en la región transcrita, un sitio de unión a ribosoma para la traducción. La porción codificante de los transcritos maduros expresados por los constructos incluirá un AUG iniciador de la traducción al comienzo, y un codón de terminación situado apropiadamente al final del polipéptido a traducir.

- 5 El ADN vectorial se puede introducir en células procariotas o eucariotas, vía técnicas de transformación o transfección convencionales. Como se usan aquí, los términos "transformación" y "transfección" se refieren a una variedad de técnicas reconocidas en la técnica para introducir ácido nucleico extraño (por ejemplo, ADN) en una célula hospedante, incluyendo coprecipitación con fosfato de calcio o cloruro de calcio, transfección mediada por DEAE-dextrano, transducción, infección, lipofección, transfección mediada por lípidos catiónicos, o electroporación.
- 10 Los métodos adecuados para transformar o transfectar células hospedantes se pueden encontrar en Sambrook, et al. (*Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 2ª, ed. Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, 1989), Davis et al., *Basic Methods in Molecular Biology* (1986), y otros manuales de laboratorio.

- 15 Para la transfección estable de células de mamíferos, se sabe que, dependiendo del vector de expresión y de la técnica de transfección usados, sólo una pequeña fracción de células puede integrar el ADN extraño en su genoma. A fin de identificar y seleccionar estos integrantes, generalmente se introduce en las células hospedantes, junto con el gen de interés, un gen que codifica un marcador seleccionable (por ejemplo, resistencia a antibióticos). Los marcadores seleccionables preferidos incluyen aquellos que confieren resistencia a fármacos, tales como G418, higromicina y metotrexato. El ácido nucleico que codifica un marcador seleccionable se puede introducir en una
- 20 célula hospedante en el mismo vector que aquel que codifica una proteína de proteasa, o se puede introducir en un vector separado. Las células transfectadas de forma estable con el ácido nucleico introducido se pueden identificar mediante selección por fármacos (por ejemplo, las células que han incorporado el gen del marcador seleccionable sobrevivirán, mientras que las otras células morirán).

- 25 La expresión de proteínas en procariotas se lleva a cabo a menudo en *E. coli* con vectores que contienen promotores constitutivos o inducibles que dirigen la expresión de proteínas de fusión o proteínas que no son de fusión. Los vectores de fusión añaden un número de aminoácidos a una proteína codificada allí, por ejemplo el término amino de la proteína recombinante. Tales vectores de fusión sirven típicamente para tres fines: 1) para incrementar la expresión de la proteína recombinante; 2) para incrementar la solubilidad de la proteína recombinante; y 3) para ayudar en la purificación de la proteína recombinante actuando como un ligando en la purificación por afinidad. A menudo, en vectores de expresión de fusión, se introduce un sitio de escisión proteolítica en la unión del resto de fusión y la proteína recombinante, para permitir la separación de la proteína recombinante del resto de fusión tras la purificación de la proteína de fusión. Tales enzimas, y sus secuencias de reconocimiento
- 30 cognatas, incluyen el Factor Xa, trombina y enterocinasa.

- 35 Como se indica, los vectores de expresión contendrán preferiblemente marcadores seleccionables. Tales marcadores incluyen dihidrofolato reductasa o resistencia a neomicina para el cultivo de las células eucariotas, y resistencia a tetraciclina o ampicilina para el cultivo en *E. coli* y otras bacterias. Los ejemplos representativos de hospedante apropiado incluyen células bacterianas, tales como *E. coli*, *Streptomyces* y *Salmonella typhimurium*; células fúngicas, tales como levadura; células de insectos, tales como *Drosophila* S2 y *Spodoptera* Sf9; células de animales, tales como CHO, COS y melanoma de Bowes; y células vegetales. Los medios y condiciones de cultivo apropiados para las células hospedantes descritas anteriormente son conocidas en la técnica.
- 40

- Entre los vectores preferidos para uso en bacterias están pQE70, pQE60 y pQE9, disponibles de Qiagen; los vectores pBS, vectores Phagescript, vectores Bluescript, pNH8A, pNH16A, pNH18A, pNH46A, disponibles de Stratagene; y ptrc99a, pKK223-3, pKK233-3, pDR540, pRIT5 disponibles de Pharmacia. Entre los vectores eucariotas preferidos están PWLNEO, pSV2CAT, pOG44, pZT1 y pSG disponibles de Stratagene; y pSVK3, pBPV, pMSG y pSVL disponibles de Pharmacia. Otros vectores adecuados serán fácilmente manifiestos para el experto.
- 45

- Entre los promotores bacterianos conocidos para uso en la presente invención están incluidos los promotores lacI y lacZ de *E. coli*, los promotores T3 y T7, el promotor gpt, los promotores PR, PL del fago lambda, y el promotor trp, el promotor de timidina cinasa de HSV, los promotores temprano y tardío de SV40, los promotores de las LTR retrovíricas, tales como los del virus del sarcoma de Rous ("RSV"), y promotores de metalotioneína, tales como el
- 50 promotor de metalotioneína I de ratón.

- La transcripción del ADN que codifica los polipéptidos de la presente invención por eucariotas superiores se puede incrementar insertando una secuencia potenciadora en el vector. Los potenciadores son elementos que actúan en cis de ADN, habitualmente de alrededor de 10 a 300 pb, que actúan para incrementar la actividad transcripcional de un promotor en un tipo de célula hospedante dado. Los ejemplos de potenciadores incluyen el potenciador de SV40, que está situado en el lado tardío del origen de replicación a pb 100 a 270, el potenciador del promotor temprano de citomegalovirus, el potenciador de poliovirus en el lado tardío del origen de replicación, y los potenciadores de adenovirus.
- 55

Para la secreción de la proteína traducida en la luz del retículo endoplásmico, en el espacio periplásmico o en el entorno extracelular, se puede incorporar en el polipéptido expresado una señal de secreción apropiada. Las señales pueden ser endógenas al polipéptido, o pueden ser señales heterólogas.

El polipéptido se puede expresar en una forma modificada, tal como una proteína de fusión, y puede incluir no sólo señales de secreción sino también regiones funcionales heterólogas adicionales. De este modo, por ejemplo, se puede añadir al término N del polipéptido una región de aminoácidos adicionales, particularmente aminoácidos cargados, para mejorar la estabilidad y persistencia en la célula hospedante, durante la purificación o durante la manipulación y almacenamiento subsiguientes. También, se pueden añadir restos peptídicos al polipéptido, para facilitar la purificación.

#### Polipéptidos según la invención

La invención proporciona un polipéptido aislado que tiene una secuencia de aminoácidos de SEC ID NO: 124, una secuencia de aminoácidos obtenible expresando un polinucleótido según la invención o en una realización preferida de una secuencia de SEC ID NO: 10 en un hospedante apropiado, así como una secuencia de aminoácidos obtenible expresando una secuencia polinucleotídica de SEC ID NO: 67 en un hospedante apropiado. También, dentro de la presente invención está comprendido un péptido o polipéptido que comprende un equivalente funcional de los polipéptidos anteriores. Los polipéptidos anteriores están comprendidos colectivamente en la expresión "polipéptidos según la invención".

Los términos "péptido" y "oligopéptido" se consideran sinónimos (como se reconoce normalmente), y cada término se puede usar de forma intercambiable según lo requiera el contexto para indicar una cadena de al menos dos aminoácidos acoplados mediante enlaces peptídicos. La palabra "polipéptido" se usa aquí para cadenas que contienen más de siete restos de aminoácidos. Todas las fórmulas o secuencias oligopeptídicas y polipeptídicas aquí están escritas de izquierda a derecha, y en la dirección desde el término amino al término carboxi. Habitualmente se conoce en la técnica el código de una letra de aminoácidos usado aquí, y se puede encontrar en Sambrook, et al. (*Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 2ª ed. Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, 1989).

Por polipéptido o proteína "aislado" se quiere decir un polipéptido o proteína retirado de su entorno nativo. Por ejemplo, los polipéptidos y proteínas producidos recombinantemente, expresados en células hospedantes, se consideran aislados para los fines de la invención como lo son los polipéptidos nativos o recombinantes que se han purificado sustancialmente por cualquier técnica adecuada, tal como, por ejemplo, el método de purificación de una sola etapa descrito en Smith y Johnson, Gene 67:31-40 (1988).

La proteasa según la invención se puede recuperar y purificar a partir de cultivos de células recombinantes por métodos bien conocidos, que incluyen precipitación con sulfato de amonio o etanol, extracción con ácidos, cromatografía de intercambio aniónico o catiónico, cromatografía en fosfocelulosa, cromatografía de interacción hidrófoba, cromatografía de afinidad, cromatografía de hidroxilapatito, y cromatografía de lecitina. Para los fines analíticos, se emplea muy preferiblemente la cromatografía de líquidos de altas prestaciones ("HPLC") para la purificación.

Los polipéptidos de la presente invención incluyen productos purificados de forma natural, productos de procedimientos sintéticos químicos, y productos producidos mediante técnicas recombinantes a partir de un hospedante procarionte o eucariota, incluyendo, por ejemplo, células bacterianas, de levadura, de plantas superiores, de insectos y de mamíferos. Dependiendo del hospedante empleado en un procedimiento de producción recombinante, los polipéptidos de la presente invención pueden estar glucosilados, o pueden estar no glucosilados. Además, los polipéptidos de la invención pueden incluir también un resto de metionina modificado inicial, en algunos casos como resultado de procesos mediados por el hospedante.

Además, una proteína según la invención puede ser una proteína precursora tal como un cimógeno, una proteína híbrida, una proteína obtenida como una prosequencia o una pre-prosequencia, o cualquier otro tipo de forma inmadura.

#### Fragmentos proteicos

La invención también se refiere a fragmentos biológicamente activos de los polipéptidos según la invención.

Los fragmentos biológicamente activos de un polipéptido de la invención incluyen polipéptidos que comprenden secuencias de aminoácidos suficientemente idénticas a o derivadas de la secuencia de aminoácidos de la proteína de proteasa (por ejemplo, la secuencia de aminoácidos de una secuencia seleccionada del grupo que consiste en SEC ID NO: 115 a SEC ID NO: 171), que incluye un menor número de aminoácidos que la proteína de longitud completa, y muestra al menos una actividad biológica de la proteína de longitud completa correspondiente. Típicamente, los fragmentos biológicamente activos comprenden un dominio o motivo con al menos una actividad de la proteína de proteasa. Un fragmento biológicamente activo de una proteína de la invención puede ser un polipéptido que tiene, por ejemplo, una longitud de 10, 25, 50, 100 o más aminoácidos. Además, se pueden preparar mediante técnicas recombinantes otras porciones biológicamente activas, en las que están suprimidas otras

regiones de la proteína, y se pueden evaluar en busca de una o más de las actividades biológicas de la forma nativa de un polipéptido de la invención.

La invención también se refiere a fragmentos de ácidos nucleicos que codifican los fragmentos biológicamente activos anteriores de la proteína de proteasa.

## 5 Proteínas de fusión

Las proteínas de la presente invención o sus equivalentes funcionales, por ejemplo sus porciones biológicamente activas, se pueden ligar operativamente a un polipéptido que no sea de proteasa (por ejemplo, secuencias de aminoácidos heterólogas), para formar proteínas de fusión. Como se usa aquí, una "proteína quimérica" o "proteína de fusión" de proteasa comprende un polipéptido de proteasa ligado operablemente a un polipéptido que no es de proteasa. Un "polipéptido de proteasa" se refiere a un polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos que corresponde a una secuencia polipeptídica según la invención, mientras que un "polipéptido que no es de proteasa" se refiere a un polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos que corresponde a una proteína que no es sustancialmente homóloga a una proteína según la invención, por ejemplo una proteína que es diferente de la proteína de proteasa y que deriva del mismo organismo o de un organismo diferente. Dentro de una proteína de fusión de proteasa, el polipéptido de proteasa puede corresponder a toda o a una porción de una proteína según la invención. En una realización preferida, una proteína de fusión de proteasa comprende al menos un fragmento biológicamente activo de una proteína según la invención. En otra realización preferida, una proteína de fusión de proteasa comprende al menos dos porciones biológicamente activas de una proteína según la invención. Dentro de la proteína de fusión, la expresión "ligado operativamente" pretende indicar que el polipéptido de proteasa y el polipéptido que no es de proteasa están fusionados en el marco entre sí. El polipéptido que no es de proteasa se puede fusionar al término N o al término C del polipéptido de proteasa.

Por ejemplo, en una realización, la proteína de fusión es una proteína de fusión de GST-proteasa en la que las secuencias de la proteasa se fusionan al término C de las secuencias de GST. Tales proteínas de fusión pueden facilitar la purificación de proteasa recombinante. En otra realización, la proteína de fusión es una proteína de proteasa que contiene una secuencia señal heteróloga en su término N. En ciertas células hospedantes (por ejemplo, células hospedantes de mamíferos y de levaduras), la expresión y/o secreción de la proteasa se puede incrementar a través del uso de una secuencia señal heteróloga.

En otro ejemplo, como secuencia señal heteróloga se puede usar la secuencia secretora de gp67 de la proteína de cubierta de baculovirus (*Current Protocols in Molecular Biology*, Ausubel et al., eds., John Wiley & Sons, 1992). Otros ejemplos de secuencias señales heterólogas eucariotas incluyen las secuencias secretoras de melitina y de fosfatasa alcalina de la placenta humana (Stratagene; La Jolla, California). En todavía otro ejemplo, las secuencias señal heterólogas procariotas útiles incluyen la señal secretora de phoA (Sambrook et al., *más arriba*) y la señal secretora de la proteína A (Pharmacia Biotech; Piscataway, New Jersey).

Una secuencia señal se puede usar para facilitar la secreción y aislamiento de una proteína o polipéptido de la invención. Las secuencias señal se caracterizan típicamente por un núcleo de aminoácidos hidrófobos que se escinden generalmente de la proteína madura durante la secreción en uno o más sucesos de escisión. Tales péptidos señal contienen sitios de procesamiento que permiten la escisión de la secuencia señal a partir de las proteínas maduras a medida que pasan a través de la ruta secretora. La secuencia señal dirige la secreción de la proteína, tal como desde un hospedante eucariota en el que se transforma el vector de expresión, y la secuencia señal se escinde subsiguiente o concurrentemente. La proteína se puede purificar entonces fácilmente del medio extracelular por métodos reconocidos en la técnica. Como alternativa, la secuencia señal se puede ligar a la proteína de interés usando una secuencia que facilita la purificación, tal como con un dominio de GST. De este modo, por ejemplo, la secuencia que codifica el polipéptido se puede fusionar a una secuencia marcadora, tal como una secuencia que codifica un polipéptido, que facilita la purificación del polipéptido fusionado. En ciertas realizaciones preferidas de este aspecto de la invención, la secuencia marcadora es un péptido de hexahistidina, tal como la etiqueta proporcionada en el vector pQE (Qiagen, Inc.), entre otros, muchos de los cuales están comercialmente disponibles. Como se describe en Gentz *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86:821-824 (1989), por ejemplo, la hexahistidina proporciona una purificación conveniente de la proteína de fusión. La etiqueta de HA es otro péptido útil para la purificación que corresponde a un epítipo derivado de la proteína de hemaglutinina de la gripe, que ha sido descrita por Wilson *et al.*, *Cell* 37:767 (1984), por ejemplo.

Preferiblemente, una proteína quimérica o de fusión de proteasa de la invención se produce mediante técnicas de ADN recombinante estándar. Por ejemplo, fragmentos de ADN que codifican las diferentes secuencias polipeptídicas se ligan juntos en el marco según técnicas convencionales, por ejemplo empleando términos con extremos romos o extremos escalonados para la ligación, digestión mediante enzimas de restricción para proporcionar términos apropiados, llenado de los extremos cohesivos según sea apropiado, tratamiento con fosfatasa alcalina para evitar la unión indeseable, y ligación enzimática. En otra realización, el gen de fusión se puede sintetizar mediante técnicas convencionales, incluyendo sintetizadores de ADN automatizados. Como alternativa, se puede llevar la amplificación mediante PCR de fragmentos génicos usando cebadores de anclaje, que dan lugar a salientes complementarios entre dos fragmentos génicos consecutivos que se pueden hibridar subsiguientemente y reamplificar para generar una secuencia génica quimérica (véase, por ejemplo, *Current Protocols in Molecular Biology*, eds. Ausubel *et al.*



John Wiley & Sons: 1992). Además, hay comercialmente disponibles muchos vectores de expresión que ya codifican un resto de fusión (por ejemplo, un polipéptido de GST). Se puede clonar un ácido nucleico que codifica la proteasa en tal vector de expresión, de manera que el resto de fusión esté ligado en el marco a la proteína de proteasa.

#### Equivalentes funcionales

- 5 Las expresiones “equivalentes funcionales” y “variantes funcionales” se usan aquí de forma intercambiable. Los equivalentes funcionales de un ADN según la invención son fragmentos de ADN aislados que codifican un polipéptido que muestra una función particular de una proteasa de *A. niger* como se define aquí. Un equivalente funcional de un polipéptido según la invención es un polipéptido que muestra al menos una función de una proteasa de *A. niger* como se define aquí.
- 10 Los equivalentes proteicos o polipeptídicos funcionales pueden contener sólo sustituciones conservativas de uno o más aminoácidos de una secuencia de SEC ID NO: 124 o sustituciones, inserciones o supresiones de aminoácidos no esenciales. En consecuencia, un aminoácido no esencial es un resto que se puede alterar en una secuencia de SEC ID NO: 124 sin alterar sustancialmente la función biológica. Por ejemplo, se predice que los restos de aminoácidos que están conservados entre las proteínas de proteasas de la presente invención son particularmente
- 15 no susceptibles a alteración. Además, no es probable que los aminoácidos conservados entre las proteínas de proteasas según la presente invención y otras proteasas sean susceptibles a alteración.

- La expresión “sustitución conservativa” quiere decir aquella sustitución en la que el resto de aminoácido se sustituye por un resto de aminoácido que tiene una cadena lateral similar. Estas familias son conocidas en la técnica, e incluyen aminoácidos con cadenas laterales básicas (por ejemplo lisina, arginina e histidina), cadenas laterales ácidas (por ejemplo ácido aspártico, ácido glutámico), cadenas laterales polares sin carga (por ejemplo, glicina, asparaginas, glutamina, serina, treonina, tirosina, cisteína), cadenas laterales no polares (por ejemplo, alanina, valina, leucina, isoleucina, prolina, fenilalanina, metionina, triptófano), cadenas laterales ramificadas en beta (por ejemplo, treonina, valina, isoleucina) y cadenas laterales aromáticas (por ejemplo, tirosina, fenilalanina, triptófano, histidina).
- 20

- 25 Los equivalentes de ácidos nucleicos funcionales pueden contener típicamente mutaciones silenciosas o mutaciones que no alteran la función biológica del polipéptido codificado. En consecuencia, la invención proporciona moléculas de ácidos nucleicos que codifican proteínas de proteasas que contienen cambios en restos de aminoácidos que no son esenciales para una actividad biológica particular. Tales proteínas de proteasas difieren en la secuencia de aminoácidos de una secuencia de SEC ID NO: 124 aunque retienen al menos una actividad biológica. En una
- 30 realización, la molécula de ácido nucleico aislada comprende una secuencia nucleotídica que codifica una proteína, en la que la proteína comprende una secuencia de aminoácidos sustancialmente homóloga de al menos alrededor de 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o más homóloga a la secuencia de aminoácidos mostrada en una secuencia de SEC ID NO: 124.

- Por ejemplo, en Bowie, J.U. et al., Science 247:1306-1310 (1990) se proporciona una guía que se refiere a cómo
- 35 obtener sustituciones de aminoácidos fenotípicamente silenciosas, referencia en la que los autores indican que hay dos enfoques principales para estudiar la tolerancia al cambio de una secuencia de aminoácidos. El primer método se basa en el proceso de evolución, en el que las mutaciones se aceptan o se rechazan mediante selección natural. El segundo enfoque usa manipulación genética para introducir cambios de aminoácidos en posiciones específicas de un gen clonado, y selecciona o identifica secuencias que mantienen la funcionalidad. Como afirman los autores,
- 40 estos estudios han revelado que las proteínas son sorprendentemente tolerantes a sustituciones de aminoácidos. Los autores indican además qué cambios son probablemente permisivos en una cierta posición de la proteína. Por ejemplo, los restos de aminoácidos más enterrados requieren cadenas laterales no polares, mientras que generalmente se conservan pocos rasgos de las cadenas laterales de la superficie. Otras de tales sustituciones fenotípicamente silenciosas se describen en Bowie et al., más arriba, y las referencias citadas allí.

- 45 Una molécula de ácido nucleico aislada que codifica una proteína de proteasa homóloga a la proteína de SEC ID NO: 124 se puede crear introduciendo una o más sustituciones, adiciones o supresiones nucleotídicas en las secuencias nucleotídicas codificantes según SEC ID NO: 10 o una secuencia de SEC ID NO: 67, de manera que se introducen en la proteína codificada una o más sustituciones, supresiones o inserciones de aminoácidos. Tales mutaciones se pueden introducir mediante técnicas estándar, tales como mutagénesis dirigida al sitio y mutagénesis
- 50 mediada por PCR.

- La expresión “equivalentes funcionales” también engloba ortólogos de la proteína de proteasa de *A. niger*. Los ortólogos de la proteína de proteasa de *A. niger* son proteínas que se pueden aislar de otras cepas o especies, y poseen una actividad biológica similar o idéntica. Tales ortólogos se pueden identificar fácilmente ya que comprenden una secuencia de aminoácidos que es sustancialmente homóloga a una secuencia de SEC ID NO: 124.

- 55 Como se define aquí, la expresión “sustancialmente homóloga” se refiere a una primera secuencia de aminoácidos o nucleotídica que contiene un número suficiente o mínimo de aminoácidos o nucleótidos idénticos o equivalentes (por ejemplo, con cadena lateral similar) a una segunda secuencia de ácidos nucleicos o nucleotídica, de forma que las secuencias de aminoácidos o nucleotídicas primera y segunda tienen un dominio común. Por ejemplo, las

secuencias de aminoácidos o nucleotídicas que contienen un dominio común que tienen alrededor de 60%, preferiblemente 65%, más preferiblemente 70%, incluso más preferiblemente 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, o 99% de identidad o más, se definen aquí como suficientemente idénticas.

5 También, los ácidos nucleicos que codifican otros miembros de la familia de proteasas, que tienen así una secuencia nucleotídica que difieren de una secuencia de SEC ID NO: 10 o una secuencia de SEC ID NO: 67, están dentro del alcance de la invención. Además, los ácidos nucleicos que codifican proteínas de proteasas a partir de diferentes especies, que tienen así una secuencia nucleotídica que difiere de una secuencia de SEC ID NO: 10 o una secuencia de SEC ID NO: 67, están dentro del alcance de la invención.

10 Las moléculas de ácidos nucleicos que corresponden a variantes (por ejemplo variantes alélicas naturales) y homólogos del ADN de proteasa de la invención se pueden aislar basándose en su homología con los ácidos nucleicos de proteasas descritos aquí usando los ADNc descritos aquí o un fragmento adecuado de los mismos, como una sonda de hibridación según técnicas de hibridación estándar, preferiblemente en condiciones de hibridación muy restrictivas.

15 Además de las variantes alélicas de origen natural de la secuencia de proteasa, la persona experta reconocerá que se pueden introducir cambios mediante mutación en las secuencias nucleotídicas de una secuencia de SEC ID NO: 10 o una secuencia de SEC ID NO: 67, conduciendo de ese modo a cambios en la secuencia de aminoácidos de la proteína de proteasa sin alterar sustancialmente la función de la proteína de proteasa.

20 En otro aspecto de la invención, se proporcionan proteínas de proteasas mejoradas. Las proteínas de proteasas mejoradas son proteínas en las que al menos se mejora una actividad biológica. Tales proteínas se pueden obtener introduciendo al azar mutaciones a lo largo de toda o parte de la secuencia codificante de la proteasa, tal como mediante mutagénesis de saturación, y los mutantes resultantes se pueden expresar recombinantemente y se pueden identificar en busca de la actividad biológica. Por ejemplo, la técnica proporciona ensayos estándar para medir la actividad enzimática de proteasas, y de este modo se pueden seleccionar fácilmente proteínas mejoradas.

25 En una realización preferida, la proteína de proteasa tienen una secuencia de aminoácidos según una secuencia de SEC ID NO: 124. En otra realización, el polipéptido de proteasa es sustancialmente homólogo a la secuencia de aminoácidos según una secuencia de SEC ID NO: 124, y retiene al menos una actividad biológica de un polipéptido según una secuencia de SEC ID NO: 124, aunque difiere en la secuencia de aminoácidos debido a variación natural o mutagénesis como se describe anteriormente.

30 En una realización preferida adicional, la proteína de proteasa tiene una secuencia de aminoácidos codificada por un fragmento de ácido nucleico aislado capaz de hibridarse a un ácido nucleico según una secuencia de SEC ID NO: 10 o una secuencia de SEC ID NO: 67, preferiblemente en condiciones de hibridación muy restrictivas.

35 En consecuencia, la proteína de proteasa es una proteína que comprende una secuencia de aminoácidos de al menos alrededor de 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, o 99% o más de homología con la secuencia de aminoácidos mostrada en una secuencia de SEC ID NO: 124, y retiene al menos una actividad funcional del polipéptido según una secuencia seleccionada del grupo que consiste en SEC ID NO: 124.

40 Los equivalentes funcionales de una proteína según la invención también se pueden identificar, por ejemplo, detectando librerías combinatorias de mutantes, por ejemplo mutantes de truncamiento, de la proteína de la invención en busca de actividad de proteasa. En una realización, una librería variada de variantes se genera mediante mutagénesis combinatoria a nivel de ácido nucleico. Una librería variada de variantes se puede producir, por ejemplo, ligando enzimáticamente una mezcla de oligonucleótidos sintéticos en secuencias génicas de forma que un conjunto degenerado de secuencias proteicas potenciales es expresable como polipéptidos individuales, o, como alternativa, como un conjunto de proteínas de fusión más grandes (por ejemplo, para la presentación de fagos). Existe una variedad de métodos que se pueden usar para producir librerías de variantes potenciales de los polipéptidos de la invención a partir de una secuencia oligonucleotídica degenerada. En la técnica se conocen métodos para sintetizar oligonucleótidos degenerados (véanse, por ejemplo, Narang (1983) Tetrahedron 39:3; Itakura et al. (1984) Annu. Rev. Biochem. 53:323; Itakura et al. (1984) Science 198:1056; Ike et al. (1983) Nucleic Acid Res. 11:477).

45 Además, se pueden usar librerías de fragmentos de la secuencia codificante de un polipéptido de la invención para generar una población variada de polipéptidos para identificar una selección subsiguiente de variantes. Por ejemplo, se puede generar una librería de fragmentos de secuencias codificantes tratando un fragmento de PCR bicatenario de la secuencia codificante de interés con una nucleasa en condiciones en las que el mellado se produce sólo alrededor de una vez por molécula, desnaturalizando el ADN bicatenario, renaturalizando el ADN para formar ADN bicatenario, que puede incluir pares sentido/antisentido de diferentes productos mellados, eliminando las porciones monocatenarias de los dúplex reformados mediante tratamiento con nucleasa S1, y ligando la librería del fragmento resultante en un vector de expresión. Mediante este método, se puede derivar una librería de expresión que codifica fragmentos N-terminales e internos de diversos tamaños de la proteína de interés.

En la técnica se conocen varias técnicas para identificar productos génicos de librerías combinatorias obtenidas mediante mutaciones de punto de truncamiento, y para identificar librerías de ADNc en busca de productos génicos

que tienen una propiedad seleccionada. Las técnicas usadas más ampliamente, que son susceptibles de análisis de rendimiento elevado, para identificar grandes librerías génicas incluyen típicamente clonar la librería génica en vectores de expresión replicables, transformar células apropiadas con la librería resultante de vectores, y expresar los genes combinatorios en condiciones en las que la detección de una actividad deseada facilita el aislamiento del vector que codifica el gen cuyo producto se detectó. Se puede usar mutagénesis de ensamblaje recurrente (REM), una técnica que potencia la frecuencia de mutantes funcionales en las librerías, en combinación con los ensayos de identificación para identificar variantes de una proteína de la invención (Arkin y Yourvan (1992) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:7811-7815; Delgrave et al. (1993) Protein Engineering 6(3):327-331).

Además de la secuencia génica de la proteasa mostrada en una secuencia de SEC ID NO: 10, será manifiesto para la persona experta en la técnica que pueden existir en una población dada polimorfismos de la secuencia de ADN que pueden conducir a cambios en la secuencia de aminoácidos de la proteína de proteasa. Tales polimorfismos genéticos pueden existir en células procedentes de diferentes poblaciones, o en una población, debido a variación alélica natural. Las variantes alélicas también pueden incluir equivalentes funcionales.

Los fragmentos de un polinucleótido según la invención también pueden comprender polinucleótidos que no codifican polipéptidos funcionales. Tales polinucleótidos pueden funcionar como sondas o cebadores para una reacción de PCR. Tales polinucleótidos también pueden ser útiles cuando se desea abolir la actividad funcional de una proteasa en un organismo particular (mutantes carentes de genes).

Los ácidos nucleicos según la invención, independientemente de si codifican polipéptidos funcionales o no funcionales, se pueden usar como sondas de hibridación o cebadores de la reacción en cadena de polimerasa (PCR). Los usos de las moléculas de ácidos nucleicos de la presente invención que no codifican un polipéptido que tiene una actividad de proteasa incluyen, entre otros, (1) aislar el gen que codifica la proteína de proteasa, o sus variantes alélicas, a partir de una librería de ADNc, por ejemplo a partir de otros organismos distintos de *A. niger*; (2) la hibridación in situ (por ejemplo FISH) a extensiones cromosómicas metafásicas, para proporcionar una localización cromosómica precisa del gen de proteasa como se describe en Verma et al., Human Chromosomes: a Manual of Basic Techniques, Pergamon Press, New York (1988); (3) el análisis de transferencia Northern, para detectar la expresión de ARNm de proteasa en tejidos y/o células específicos, y (4) sondas y cebadores que se pueden usar como una herramienta de diagnóstico para analizar la presencia de un ácido nucleico hibridable a la sonda de proteasa en una muestra biológica dada (por ejemplo, tejido).

También está englobado por la invención un método para obtener un equivalente funcional de un gen o ADNc de proteasa. Tal método supone obtener una sonda marcada que incluye un ácido nucleico aislado que codifica toda o una porción de la secuencia según una secuencia de SEC ID NO: 124 o una variante de la misma; identificar una librería de fragmentos de ácidos nucleicos con la sonda marcada, en condiciones que permitan la hibridación de la sonda a los fragmentos de ácidos nucleicos en la librería, formando de ese modo dúplex de ácidos nucleicos, y preparar una secuencia génica de longitud completa a partir de los fragmentos de ácidos nucleicos en cualquier dúplex marcado, para obtener un gen relacionado con el gen de proteasa.

En una realización, un ácido nucleico de proteasa de la invención es al menos 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o más homólogo a una secuencia de ácido nucleico mostrada en una secuencia de SEC ID NO: 10, una secuencia de SEC ID NO: 67, o el complemento de las mismas.

En otra realización preferida, un polipéptido de proteasa de la invención es al menos 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o más, homólogo a la secuencia de aminoácidos mostrada en una secuencia de SEC ID NO: 124.

#### Células hospedantes

En otra realización, la invención se refiere a células, por ejemplo células hospedantes transformadas o células hospedantes recombinantes, que contienen un ácido nucleico englobado por la invención. Una "célula transformada" o "célula recombinante" es una célula en la que (o un ancestro en el que) se ha introducido, por medio de técnicas de ADN recombinante, un ácido nucleico según la invención. Se incluyen células tanto procariotas como eucariotas, por ejemplo bacterias, hongos, levaduras, y similares; se prefieren especialmente células de hongos filamentosos, en particular *Aspergillus niger*.

Se puede escoger una célula hospedante que modula la expresión de las secuencias insertadas, o modifica y procesa el producto génico de una manera específica y deseada. Tales modificaciones (por ejemplo, glucosilación) y procesamiento (por ejemplo, escisión) de productos proteicos pueden facilitar el funcionamiento óptimo de la proteína.

Diversas células hospedantes tienen mecanismos característicos y específicos para el procesamiento post-traduccional y la modificación de proteínas y productos génicos. Se pueden escoger estirpes celulares o sistemas de hospedantes apropiados, familiares para aquellos expertos en la técnica de biología molecular y/o microbiología, para asegurar la modificación y procesamiento deseados y correctos de la proteína extraña expresada. Para este fin, se pueden usar células hospedantes eucariotas que poseen la maquinaria celular para el procesamiento apropiado

del transcrito primario, glucosilación, y fosforilación del producto génico. Tales células hospedantes son bien conocidas en la técnica.

Las células hospedantes también incluyen, pero no se limitan a, estirpes celulares de mamíferos, tales como CHO, VERO, BHK, HeLa, COS, MDCK, 293, 3T3, WI38, y estirpes celulares del plexo coroideo.

- 5 Si se desea, los polipéptidos según la invención se pueden producir mediante una estirpe celular transfectada de forma estable. Hay disponibles al público un número de vectores adecuados para la transfección estable de células de mamíferos; también se conocen públicamente métodos para construir tales células, por ejemplo en Ausubel et al. (más arriba).

#### Anticuerpos

- 10 La invención se refiere además a anticuerpos, tales como anticuerpos monoclonales o policlonales, que se unen específicamente a proteínas de proteasas según la invención.

- 15 Como se usa aquí, el término "anticuerpo" (Ab) o "anticuerpo monoclonal" (Mab) incluye moléculas intactas así como fragmentos de anticuerpos (tales como, por ejemplo, los fragmentos Fab y F(ab')<sub>2</sub>) que son capaces de unirse específicamente a proteína de proteasa. Los fragmentos Fab y F(ab')<sub>2</sub> carecen del fragmento Fc del anticuerpo intacto, se aclaran más rápidamente de la circulación, y pueden tener menos unión no específica a tejidos de un anticuerpo intacto (Wahl *et al.*, *J. Nucl. Med.* 24:316-325 (1983)). De este modo, se prefieren estos fragmentos.

- 20 Los anticuerpos de la presente invención se pueden preparar mediante cualquiera de una variedad de métodos. Por ejemplo, se pueden administrar células que expresan la proteína de proteasa o un fragmento antigénico de la misma a un mamífero, a fin de inducir la producción de sueros que contienen anticuerpos policlonales. En un método preferido, se prepara una preparación de proteína de proteasa y se purifica para hacerla sustancialmente libre de contaminantes naturales. Tal preparación se introduce entonces en un animal a fin de producir antisueros policlonales de mayor actividad específica.

- 25 En el método más preferido, los anticuerpos de la presente invención son anticuerpos monoclonales (o sus fragmentos de unión a proteína de proteasa). Tales anticuerpos monoclonales se pueden preparar usando tecnología de hibridoma (Kohler *et al.*, *Nature* 256:495 (1975); Kohler *et al.*, *Eur. J. Immunol.* 6:511 (1976); Hammerling *et al.*, en: *Monoclonal Antibodies and T-Cell Hybridomas*, Elsevier, N.Y., p. 563-681 (1981)). En general, tales procedimientos implican inmunizar a un animal (preferiblemente un ratón) con un antígeno de la proteína de proteasa, o con una célula que expresa la proteína de proteasa. Se extraen los esplenocitos de tales ratones y se fusionan con una estirpe celular de mieloma adecuada. Se puede emplear cualquier estirpe celular de mieloma adecuada según la presente invención; sin embargo, es preferible emplear la estirpe celular de mieloma progenitora (SP<sub>2</sub>O), disponible de la American Type Culture Collection, Rockville, Maryland. Tras la fusión, las células de hibridoma resultantes se mantienen selectivamente en medio HAT, y después se clonan mediante dilución limitante como se describe por Wands *et al.* (*Gastro-enterology* 80:225-232 (1981)). Las células de hibridoma obtenidas a través de tal selección se evalúan entonces para identificar clones que segregan anticuerpos capaces de unirse al antígeno de la proteína de proteasa. En general, los polipéptidos se pueden acoplar a una proteína portadora, tal como KLH, como se describe en Ausubel et al., más arriba, mezclada con un adyuvante, y se pueden inyectar en un mamífero hospedante.

- 40 En particular, diversos animales hospedantes se pueden inmunizar mediante inyección de un polipéptido de interés. Los ejemplos de animales hospedantes adecuados incluyen conejos, ratones, cobayas, y ratas. Se pueden usar diversos adyuvantes para incrementar la respuesta inmunológica, dependiendo de la especie hospedante, incluyendo, pero sin limitarse a, adyuvante de Freund (completo e incompleto), geles minerales adyuvantes tales como hidróxido de aluminio, sustancias tensioactivas tales como lisolecitina, polioles de tipo Pluronic, polianiones, péptidos, emulsiones oleosas, hemocianina de lapa californiana, dinitrofenol, BCG (bacilo Calmette-Guerin) y *Corynebacterium parvum*. Los anticuerpos policlonales son poblaciones heterogéneas de moléculas de anticuerpos derivadas de los sueros de los animales inmunizados.

Tales anticuerpos pueden ser cualquier clase de inmunoglobulina, incluyendo IgG, IgM, IgE, IgA, IgD, y cualquier subclase de las mismas. Los hibridomas que producen los mAb de esta invención se pueden cultivar *in vitro* o *in vivo*.

- 50 Una vez producidos, los anticuerpos policlonales o monoclonales se ensayan en busca del reconocimiento específico de un polipéptido de proteasa o equivalente funcional del mismo en un inmunoensayo, tal como un análisis de transferencia Western o un análisis de inmunoprecipitación, usando técnicas estándar, por ejemplo como se describe en Ausubel et al., más arriba. Los anticuerpos que se unen específicamente a proteínas de proteasas o sus equivalentes funcionales son útiles en la invención. Por ejemplo, tales anticuerpos se pueden usar en un inmunoensayo para detectar proteasa en cepas patógenas o no patógenas de *Aspergillus* (por ejemplo, en extractos de *Aspergillus*).

Preferiblemente, los anticuerpos de la invención se producen usando fragmentos de los polipéptidos de proteasas que parecen probablemente antigénicos, mediante criterios tales como frecuencia elevada de restos cargados. Por

- ejemplo, tales fragmentos se pueden generar mediante técnicas estándar de PCR, y después se pueden clonar en el vector de expresión pGEX (Ausubel et al., más arriba). Entonces, las proteínas de fusión se pueden expresar en *E. coli* y se pueden purificar usando una matriz de afinidad en gel de agarosa con glutatona, como se describe en Ausubel et al., más arriba. Si se desea, se pueden generar varias (por ejemplo, dos o tres) fusiones para cada proteína, y cada fusión se puede inyectar en al menos dos conejos. Los anticuerpos se pueden producir mediante inyecciones en serie, incluyendo típicamente al menos tres revacunaciones. Típicamente, los anticuerpos se comprueban en busca de su capacidad para inmunoprecipitar un polipéptido de proteasa recombinante o sus equivalentes funcionales, mientras que las proteínas no relacionadas pueden servir como un control para la especificidad de la reacción inmunitaria.
- 5 Como alternativa, las técnicas descritas para la producción de anticuerpos monocatenarios (patentes U.S. 4.946.778 y 4.704.692) se pueden adaptar para producir anticuerpos monocatenarios frente a un polipéptido de proteasa o sus equivalentes funcionales. Los kits para generar e identificar librerías de presentación de fagos están comercialmente disponibles, por ejemplo, de Pharmacia.
- 15 Adicionalmente, los ejemplos de métodos y reactivos particularmente susceptibles para uso en generar e identificar la librería de presentación de anticuerpos se pueden encontrar, por ejemplo, en la patente U.S. nº 5.223.409; en la Publicación PCT nº WO 92/18619; en la Publicación PCT nº WO 91/17271; en la Publicación PCT nº WO 20791; en la Publicación PCT nº WO 92/20791; en la Publicación PCT nº WO 92/15679; en la Publicación PCT nº WO 93/01288; en la Publicación PCT nº WO 92/01047; en la Publicación PCT nº WO 92/09690; en la Publicación PCT nº WO 90/02809; Fuchs et al. (1991) *Bio/Technology* 9:1370-1372; Hay et al. (1992) *Hum. Antibod. Hybridomas* 3:81-85; Huse et al. (1989) *Science* 246:1275-1281; Griffiths et al. (1993) *EMBO J.* 12:725-734.
- 20 Los anticuerpos policlonales y monoclonales que se unen específicamente a polipéptidos de proteasas o sus equivalentes funcionales se pueden usar, por ejemplo, para detectar la expresión de un gen de proteasa o un equivalente funcional del mismo, por ejemplo, en otra cepa de *Aspergillus*. Por ejemplo, el polipéptido de proteasa se puede detectar fácilmente en inmunoensayos convencionales de células o extractos de *Aspergillus*. Los ejemplos de ensayos adecuados incluyen, sin limitación, transferencia Western, los ELISA, radioinmunoensayos, y similares.
- 25 Por "se une específicamente" se quiere decir que un anticuerpo reconoce y se une a un antígeno particular, por ejemplo un polipéptido de proteasa, pero no reconoce ni se une sustancialmente a otras moléculas no relacionadas en una muestra.
- 30 Los anticuerpos se pueden purificar, por ejemplo, mediante métodos de cromatografía de afinidad, en los que el antígeno polipeptídico se inmoviliza sobre una resina.
- Se puede usar un anticuerpo dirigido frente a un polipéptido de la invención (por ejemplo, anticuerpo monoclonal) para aislar el polipéptido mediante técnicas estándar, tales como cromatografía de afinidad o inmunoprecipitación. Además, tal anticuerpo se puede usar para detectar la proteína (por ejemplo, en un lisado celular o un sobrenadante celular) a fin de evaluar la abundancia y el patrón de expresión del polipéptido. Los anticuerpos también se pueden usar de forma diagnóstica para monitorizar los niveles proteicos en células o tejido como parte de un procedimiento de ensayo clínico, por ejemplo para determinar la eficacia de un régimen de tratamiento dado, o en el diagnóstico de aspergilosis.
- 35 La detección se puede facilitar acoplando el anticuerpo a una sustancia detectable. Los ejemplos de sustancias detectables incluyen diversas enzimas, grupos prostéticos, materiales fluorescentes, materiales luminiscentes, materiales bioluminiscentes, y materiales radioactivos. Los ejemplos de enzimas adecuadas incluyen peroxidasa de rábano picante, fosfatasa alcalina,  $\beta$ -galactosidasa o acetilcolinesterasa; los ejemplos de materiales fluorescentes incluyen umbeliferona, fluoresceína, isotiocianato de fluoresceína, rodamina, diclorotriazinilamin fluoresceína, cloruro de dansilo o ficoeritrina; un ejemplo de un material luminiscente incluye luminol; los ejemplos de materiales bioluminiscentes incluyen luciferasa, luciferina, y aecuatorina; y los ejemplos de materiales radioactivos adecuados incluyen  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{35}\text{S}$  o  $^3\text{H}$ .
- 40 Los epítomos preferidos englobados por el péptido antigénico son regiones que están localizadas sobre la superficie de la proteína, por ejemplo regiones hidrófilas. Se pueden usar gráficas de hidrofobia de las proteínas de la invención para identificar regiones hidrófilas.
- El péptido antigénico de una proteína de la invención comprende al menos 7 (preferiblemente 10, 15, 20, ó 30) restos de aminoácidos contiguos de la secuencia de aminoácidos de una secuencia seleccionada del grupo que consiste en SEC ID NO: 115 a SEC ID NO: 171, y engloba un epítomo de la proteína de manera que un anticuerpo provocado frente al péptido forma un complejo inmunitario específico con la proteína.
- 50 Los epítomos preferidos englobados por el péptido antigénico son regiones de proteasa que están localizadas en la superficie de la proteína, por ejemplo regiones hidrófilas, regiones hidrófobas, regiones alfa, regiones beta, regiones de enrollamiento, regiones de vuelta y regiones flexibles.
- 55

## Inmunoensayos

La determinación cualitativa o cuantitativa de un polipéptido según la presente invención en una muestra biológica se puede realizar usando cualquier método conocido en la técnica. Las técnicas basadas en anticuerpos proporcionan ventajas especiales para ensayar niveles polipeptídicos específicos en una muestra biológica.

- 5 En éstas, el reconocimiento específico se proporciona mediante el anticuerpo primario (policlonal o monoclonal), pero el sistema de detección secundario puede utilizar materiales fluorescentes, enzimas, u otros anticuerpos secundarios conjugados. Como resultado, se obtiene un inmunocomplejo.

En consecuencia, la invención proporciona un método para diagnosticar si cierto organismo está infectado con *Aspergillus*, que comprende las etapas de:

- 10
- aislar una muestra biológica de dicho organismo sospechoso de estar infectado con *Aspergillus*,
  - hacer reaccionar dicha muestra biológica con un anticuerpo según la invención,
  - determinar si se forman inmunocomplejos.

Los tejidos también se pueden extraer, por ejemplo, con urea y detergente neutro, para la liberación de proteína para el ensayo de transferencia Western o de punto/ranura. Este técnica también se puede aplicar a fluidos corporales.

- 15 Otros métodos basados en anticuerpos, útiles para detectar la expresión del gen de proteasa, incluyen inmunoensayos, tales como el ensayo inmunsorbente ligado a enzima (ELISA) y el radioinmunoensayo (RIA). Por ejemplo, los anticuerpos monoclonales específicos de proteasas se pueden usar tanto como un inmunoabsorbente como una sonda marcada enzimáticamente, para detectar y cuantificar la proteína de proteasa. La cantidad de proteína de proteasa presente en la muestra se puede calcular haciendo referencia a la cantidad presente en una preparación estándar usando un algoritmo de ordenador de regresión lineal. En otro ensayo ELISA, se pueden usar dos anticuerpos monoclonales específicos distintos para detectar la proteína de proteasa en un fluido biológico. En este ensayo, uno de los anticuerpos se usa como el inmunoabsorbente, y el otro como la sonda marcada enzimáticamente.
- 20

- 25 Las técnicas anteriores se pueden llevar a cabo esencialmente como un ensayo de “una etapa” o de “dos etapas”. El ensayo de “una etapa” implica poner en contacto la proteína de proteasa con anticuerpo inmovilizado, y, sin lavar, poner en contacto la mezcla con el anticuerpo marcado. El ensayo de “dos etapas” implica lavar antes de poner en contacto la mezcla con el anticuerpo marcado. También se pueden emplear otros métodos convencionales según sea adecuado. Habitualmente es deseable inmovilizar un componente del sistema de ensayo sobre un soporte, permitiendo de ese modo que otros componentes del sistema se pongan en contacto con el componente y que sean eliminados fácilmente de la muestra.
- 30

Los marcadores enzimáticos adecuados incluyen, por ejemplo, aquellos del grupo oxidasa, que catalizan la producción de peróxido de hidrógeno reaccionando con sustrato. La actividad de un marcador de oxidasa se puede evaluar midiendo la concentración de peróxido de hidrógeno formado por la reacción de anticuerpo marcado con la enzima/sustrato.

- 35 Además de las enzimas, otros marcadores adecuados incluyen radioisótopos, tales como yodo ( $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ), carbono ( $^{14}\text{C}$ ), azufre ( $^{35}\text{S}$ ), tritio ( $^3\text{H}$ ), indio ( $^{112}\text{In}$ ), y tecnecio ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ), y marcadores fluorescentes, tales como fluoresceína y rodamina, y biotina.

- La unión específica de un compuesto de ensayo a un polipéptido de proteasa se puede detectar, por ejemplo, in vitro inmovilizando reversible o irreversiblemente el polipéptido de proteasa sobre un sustrato, por ejemplo la superficie de un pocillo de una placa de microtitulación de poliestireno de 96 pocillos. Los métodos para inmovilizar polipéptidos y otras pequeñas moléculas son conocidos en la técnica. Por ejemplo, las placas de microtitulación se pueden revestir con un polipéptido de proteasa añadiendo el polipéptido en una disolución (típicamente, a una concentración de 0,05 a 1 mg/ml en un volumen de 1-100  $\mu\text{l}$ ) a cada pocillo, e incubando las placas a temperatura ambiente hasta 37°C durante 0,1 a 36 horas. Los polipéptidos que no se unen a la placa se pueden eliminar agitando la disolución en exceso de la placa, y lavando después la placa (una vez, o repetidamente) con agua o con un tampón. Típicamente, el polipéptido está contenido en agua o en un tampón. La placa se lava entonces con un tampón que carece del polipéptido unido. Para bloquear los sitios de unión a proteína libres en las placas, las placas se bloquean con una proteína que no está relacionada con el polipéptido unido. Por ejemplo, son adecuados 300  $\mu\text{l}$  de seroalbúmina bovina (BSA) a una concentración de 2 mg/ml en Tris-HCl. Los sustratos adecuados incluyen aquellos sustratos que contienen una química de reticulación definida (por ejemplo, sustratos plásticos, tales como poliestireno, estireno, o sustratos de polipropileno de Corning Costar Corp. (Cambridge, MA), por ejemplo). Si se desea, como sustrato, se puede usar una partícula en forma de perla, por ejemplo agarosa en perlas o sefarsa en perlas.
- 40
- 45
- 50

- La unión del compuesto de ensayo a los polipéptidos según la invención se puede detectar mediante cualquiera de una variedad de métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, se puede usar un anticuerpo específico en un
- 55

inmunoensayo. Si se desea, el anticuerpo se puede marcar (por ejemplo, fluorescentemente o con un radioisótopo) y detectar directamente (véase, por ejemplo, West y McMahon, J. Cell Biol. 74:264, 1977). Como alternativa, se puede usar un segundo anticuerpo para la detección (por ejemplo, un anticuerpo marcado que se une a la porción Fc de un anticuerpo anti-AN97). En un método de detección alternativo, el polipéptido de proteasa se marca, y se detecta el marcador (por ejemplo, marcando un polipéptido de proteasa con un radioisótopo, fluoróforo, cromóforo, o similar). En todavía otro método, el polipéptido de proteasa se produce como una proteína de fusión con una proteína que se puede detectar ópticamente, por ejemplo la proteína fluorescente verde (que se puede detectar bajo luz UV). En un método alternativo, el polipéptido de proteasa se puede unir covalentemente a o fusionar con una enzima que tiene una actividad enzimática detectable, tal como peroxidasa de rábano picante, fosfatasa alcalina,  $\alpha$ -galactosidasa, o glucosa oxidasa. Los genes que codifican todas estas enzimas se han clonado y están fácilmente disponibles para uso por los expertos en la técnica. Si se desea, la proteína de fusión puede incluir un antígeno, y tal antígeno se puede detectar y medir con un anticuerpo policlonal o monoclonal usando métodos convencionales. Los antígenos adecuados incluyen enzimas (por ejemplo, peroxidasa de rábano picante, fosfatasa alcalina, y  $\alpha$ -galactosidasa) y polipéptidos no enzimáticos (por ejemplo, proteínas séricas, tal como BSA y globulinas, y proteínas lácteas, tales como caseínas).

#### Epítopos, antígenos e inmunógenos

En otro aspecto, la invención proporciona un péptido o polipéptido que comprende una porción que posee un epítipo de un polipéptido de la invención. El epítipo de esta porción del polipéptido es un epítipo inmunógeno o antigénico de un polipéptido de la invención. Un "epítipo inmunógeno" se define como una parte de una proteína que provoca una respuesta de anticuerpo cuando la proteína completa es el inmunógeno. Se cree que estos epítopos inmunógenos están confinados en unos pocos loci en la molécula. Por otro lado, una región de una molécula proteica a la que se puede unir un anticuerpo se define como un "epítipo antigénico". El número de epítopos inmunógenos de una proteína generalmente es menor que el número de epítopos antigénicos. Véase, por ejemplo, Geysen, H. M. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81:3998-4002 (1984).

En cuanto a la selección de péptidos o polipéptidos que poseen un epítipo antigénico (es decir, que contienen una región de una molécula proteica a la que se puede unir un anticuerpo), es bien sabido en esa técnica que los péptidos sintéticos relativamente cortos que imitan parte de una secuencia proteica son capaces de forma habitual de provocar un antisuero que reacciona con la proteína parcialmente imitada. Véase, por ejemplo, Sutcliffe, J. G. et al., Science 219:660-666 (1984). Los péptidos capaces de provocar sueros reactivos con la proteína están representados frecuentemente en la secuencia primaria de una proteína, se pueden caracterizar mediante un conjunto de reglas químicas simples, y no están confinados en regiones inmunodominantes de proteínas intactas (es decir, epítopos inmunógenos) ni en los terminales amino o carboxilo. Los péptidos que son extremadamente hidrófobos, y aquellos de seis restos o menos, generalmente son ineficaces induciendo anticuerpos que se unen a la proteína imitada; habitualmente son eficaces los péptidos más largos, solubles, especialmente aquellos que contienen restos de prolina. Sutcliffe et al., más arriba?. Por ejemplo, 18 a 20 péptidos diseñados según estas guías, que contienen 8-39 restos que cubren el 75% de la secuencia de la cadena polipeptídica de HAI de hemaglutinina del virus de la gripe, indujeron anticuerpos que reaccionaron con la proteína HA1 o virus intacto; y 12/12 péptidos procedentes de la polimerasa de MuLV y 18/18 de la glucoproteína de la rabia indujeron anticuerpos que precipitaron las proteínas respectivas.

Los péptidos y polipéptidos de la invención que poseen epítopos antigénicos son útiles por lo tanto para provocar anticuerpos, incluyendo anticuerpos monoclonales, que se unen específicamente a un polipéptido de la invención. De este modo, una proporción elevada de hibridomas obtenidos mediante fusión de esplenocitos procedentes de donantes inmunizados con un péptido que posee un epítipo antigénico segrega generalmente anticuerpo reactivo con la proteína nativa. Sutcliffe et al., más arriba, en 663. Los anticuerpos provocados por péptidos o polipéptidos que poseen epítopos antigénicos son útiles para detectar la proteína imitada, y los anticuerpos dirigidos contra diferentes péptidos se pueden usar para rastrear el destino de diversas regiones de un precursor proteico que sufre un procesamiento de post-traducción. Los péptidos y los anticuerpos antipeptídicos se pueden usar en una variedad de ensayos cualitativos o cuantitativos para la proteína imitada, por ejemplo en ensayos de competición, puesto que se ha demostrado que incluso péptidos cortos (por ejemplo, alrededor de 9 aminoácidos) se pueden unir y desplazar a los péptidos más grandes en ensayos de inmunoprecipitación. Véase, por ejemplo, Wilson, I.A. et al., Cell 37:767-778 en 777 (1984). Los anticuerpos antipeptídicos de la invención también son útiles para la purificación de la proteína imitada, por ejemplo mediante cromatografía de adsorción, usando métodos bien conocidos en la técnica.

Los péptidos y polipéptidos de la invención que poseen epítopos antigénicos diseñados según las guías anteriores contienen preferiblemente una secuencia de al menos siete, más preferiblemente al menos nueve, y lo más preferible entre alrededor de 15 y alrededor de 30 aminoácidos contenidos en la secuencia de aminoácidos de un polipéptido de la invención. Sin embargo, los péptidos o polipéptidos que comprenden una porción más grande de una secuencia de aminoácidos de un polipéptido de la invención, que contienen alrededor de 30 a alrededor de 50 aminoácidos, o cualquier longitud hasta e incluyendo la secuencia completa de aminoácidos de un polipéptido de la invención, también se consideran péptidos o polipéptidos de la invención que poseen epítopos, y también son útiles para inducir anticuerpos que reaccionan con la proteína imitada. Preferiblemente, la secuencia de aminoácidos del péptido que posee epítopos se selecciona para proporcionar solubilidad sustancial en disolventes acuosos (es decir,

la secuencia incluye restos relativamente hidrófilos, y preferiblemente se evitan secuencias muy hidrófobas); y se prefieren particularmente secuencias que contienen restos de prolina.

Los péptidos y polipéptidos de la invención que poseen epítomos se pueden producir por cualquier medio convencional para obtener péptidos o polipéptidos, incluyendo medios recombinantes que usan moléculas de ácidos nucleicos de la invención. Por ejemplo, una secuencia corta de aminoácidos que posee epítomos se puede fusionar a un polipéptido más grande que actúa como un portador durante la producción y purificación recombinante, así como durante la inmunización para producir anticuerpos antipeptídicos.

Los péptidos que poseen epítomos también se pueden sintetizar usando métodos conocidos de síntesis química. Por ejemplo, Houghten ha descrito un método simple para la síntesis de gran número de péptidos, tal como 10-20 mg de 248 péptidos de 13 restos diferentes que representan variantes de aminoácidos individuales de un segmento de polipéptido HAI que se prepararon y caracterizaron (mediante estudios de unión de tipo ELISA) en menos de cuatro semanas. Houghten, R. A., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 82:5131-5135 (1985). Este proceso de "síntesis peptídica múltiple simultánea (SMPS)" se describe adicionalmente en la patente U.S. nº 4.631.211 de Houghten et al. (1986). En este procedimiento, las resinas individuales para la síntesis en fase sólida de diversos péptidos están contenidas en paquetes permeables a disolventes separados, que permiten el uso óptimo de las muchas etapas repetitivas idénticas implicadas en los métodos de fase sólida.

Un procedimiento manual permite que se lleven a cabo simultáneamente 500-1000 o más síntesis. Houghten et al., más arriba en 5134.

Los péptidos y polipéptidos de la invención que poseen epítomos se usan para inducir anticuerpos según métodos bien conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Sutcliffe et al., más arriba; Wilson et al., más arriba; Chow, M. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 82:910-914; y Bittle, F.J. et al., J. Gen. Virol. 66:2347-2354 (1985).

Generalmente, los animales se pueden inmunizar con péptido libre; sin embargo, el título de anticuerpo antipeptídico se puede incrementar acoplando el péptido a un portador macromolecular, tal como hemocianina de lapa californiana (KLH) o toxoide tetánico. Por ejemplo, los péptidos que contienen cisteína se pueden acoplar a un portador usando un ligador tal como éster de maleimidobenzoil-N-hidroxisuccinimida (MBS), mientras que otros péptidos se pueden acoplar a un portador usando un agente ligante más general, tal como glutaraldehído.

Los animales tales como conejos, ratas y ratones se inmunizan con péptidos libres o acoplados al portador, por ejemplo mediante inyección intraperitoneal y/o intradérmica de emulsiones que contienen alrededor de 100 ug de péptido o proteína portadora y adyuvante de Freund. Pueden ser necesarias varias revacunaciones, por ejemplo a intervalos de alrededor de dos semanas, para proporcionar un título útil de anticuerpo antipeptídico que se puede detectar, por ejemplo, mediante ensayo ELISA usando un péptido libre adsorbido a una superficie sólida. El título de anticuerpos antipeptídicos en el suero procedente de un animal inmunizado se puede incrementar seleccionando anticuerpos antipeptídicos, por ejemplo mediante adsorción al péptido sobre un soporte sólido y elución de los anticuerpos seleccionados según métodos bien conocidos en la técnica.

Los péptidos de la invención que poseen epítomos inmunógenos, es decir, aquellas partes de una proteína que provocan una respuesta de anticuerpo cuando la proteína completa es el inmunógeno, se identifican según métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, Geysen et al., 1984, más arriba, describen un procedimiento para la síntesis concurrente rápida sobre soportes sólidos de cientos de péptidos de suficiente pureza para que reaccionen en un ensayo inmunosorbente ligado a enzimas. La interacción de los péptidos sintetizados con los anticuerpos se detecta entonces fácilmente sin retirarlos del soporte. De esta manera, un péptido que posee un epítomo inmunógeno de una proteína deseada se puede identificar de forma habitual por cualquier experto en la técnica. Por ejemplo, el epítomo inmunológicamente importante en la proteína de recubrimiento del virus de la glosopeda fue localizado por Geysen et al. con una resolución de siete aminoácidos mediante síntesis de un conjunto solapante de todos los 208 hexapéptidos posibles que cubren toda la secuencia de 213 aminoácidos de la proteína. Después, se sintetizó un conjunto de sustitución completo de péptidos en el que los 20 aminoácidos se sustituyeron a su vez en cada posición dentro del epítomo, y se determinaron los aminoácidos particulares que confieren especificidad para la reacción con el anticuerpo. De este modo, mediante este método se pueden obtener de forma habitual análogos peptídicos de los péptidos de la invención que poseen epítomos. La patente U.S. nº 4.708.781 de Geysen (1987) describe además este método para identificar un péptido que posee un epítomo inmunógeno de una proteína deseada.

Todavía más, la patente U.S. nº 5.194.392 de Geysen (1990) describe un método general para detectar o determinar la secuencia de monómeros (aminoácidos u otros compuestos) que es un equivalente topológico del epítomo (es decir, un "mimétopo") que es complementario a un paratopo particular (sitio de unión a antígeno) de un anticuerpo de interés. Más generalmente, la patente U.S. nº 4.433.092 de Geysen (1989) describe un método para detectar o determinar una secuencia de monómeros que es un equivalente topográfico de un ligando que es complementario al sitio de unión a ligando de un receptor particular de interés. De forma similar, la patente U.S. nº 5.480.971 de Houghten, R.A. et al. (1996) en Mezclas Oligopeptídicas Peralquiladas describe oligopéptidos peralquilados de alquilo C1-C7 lineales, y conjuntos y librerías de tales péptidos, así como métodos para usar tales conjuntos y librerías de oligopéptidos para determinar la secuencia de un oligopéptido peralquilado que se une preferentemente



a una molécula aceptora de interés. De este modo, mediante estos métodos se pueden obtener de forma habitual análogos no peptídicos de los péptidos de la invención que poseen epítomos.

Eliminación o reducción de la actividad de proteasa

5 La presente invención también se refiere a métodos para producir una célula mutante de una célula progenitora, que comprende destruir o suprimir una secuencia de ácido nucleico que codifica la proteasa o una secuencia de control de la misma, que da como resultado que la célula mutante produzca menos proteasa que la célula progenitora.

10 La construcción de cepas que tienen actividad reducida de proteasa se puede lograr convenientemente modificando o inactivando una secuencia de ácido nucleico necesaria para la expresión de la actividad de proteasa en la célula. La secuencia de ácido nucleico a modificar o inactivar puede ser, por ejemplo, una secuencia de ácido nucleico que codifica la proteasa o una parte de la misma esencial para mostrar actividad de proteasa; o la secuencia de ácido nucleico puede tener una función reguladora necesaria para la expresión de la proteasa a partir de la secuencia codificante de la secuencia de ácido nucleico. Un ejemplo de tal secuencia reguladora o de control puede ser una secuencia promotora o una parte funcional de la misma, es decir, una parte que es suficiente para afectar a la expresión de la proteasa. Otras secuencias de control para la posible modificación incluyen, pero no se limitan a, una secuencia líder, una secuencia de poliadenilación, una secuencia de propéptido, una secuencia señal, y un sitio de terminación.

20 La modificación o inactivación de la secuencia de ácido nucleico se puede realizar sometiendo a la célula a mutagénesis y seleccionando células en las que se ha reducido o eliminado la capacidad de producir proteasa. La mutagénesis, que puede ser específica o aleatoria, se puede llevar a cabo, por ejemplo, usando un agente mutagenizante físico o químico adecuado, mediante uso de un oligonucleótido adecuado, o sometiendo a la secuencia de ADN a mutagénesis generada por PCR. Además, la mutagénesis se puede llevar a cabo mediante uso de cualquier combinación de estos agentes mutagenizantes. Los ejemplos de un agente mutagenizante físico o químico adecuado para el presente fin incluyen irradiación ultravioleta (UV), hidroxilamina, N-metil-N'-nitro-N-nitrosoguanidina (MNNG), O-metilhidroxilamina, ácido nitroso, metanosulfonato de etilo (EMS), bisulfito de sodio, ácido fórmico, y análogos nucleotídicos. Cuando se usan tales agentes, la mutagénesis se lleva a cabo típicamente incubando la célula a mutagenizar en presencia del agente mutagenizante de elección, en condiciones adecuadas, y seleccionando células que presentan una expresión reducida o ninguna expresión de la actividad de proteasa.

30 La modificación o inactivación de la producción de una proteasa de la presente invención se puede lograr mediante introducción, sustitución, o eliminación de uno o más nucleótidos en la secuencia de ácido nucleico que codifica la proteasa o un elemento regulador requerido para la transcripción o traducción de la misma. Por ejemplo, se pueden insertar o eliminar nucleótidos para dar como resultado la introducción de un codón de parada, la eliminación del codón de parada, o un cambio del marco de lectura abierto. Tal modificación o inactivación se puede lograr mediante mutagénesis dirigida al sitio o mutagénesis generada por PCR, según métodos conocidos en la técnica.

35 Aunque, en principio, la modificación se puede llevar a cabo *in vivo*, es decir, directamente sobre la célula que expresa la secuencia de ácido nucleico a modificar, se prefiere que la modificación se lleve a cabo *in vitro*, como se ejemplifica a continuación.

40 Un ejemplo de una manera conveniente para inactivar o reducir la producción mediante una célula hospedante de elección se basa en técnicas de sustitución génica o interrupción génica. Por ejemplo, en el método de interrupción génica, se mutageniza *in vitro* una secuencia de ácido nucleico que corresponde al gen endógeno o fragmento génico de interés para producir una secuencia de ácido nucleico defectuosa, la cual se transforma entonces en la célula hospedante para producir un gen defectuoso. Mediante recombinación homóloga, la secuencia de ácido nucleico defectuoso sustituye al gen endógeno o fragmento génico. Puede ser deseable que el gen o fragmento génico defectuoso también codifique un marcador que se puede usar para la selección de transformantes en los que el gen que codifica la proteasa se ha modificado o destruido.

45 Como alternativa, la modificación o inactivación de la secuencia de ácido nucleico que codifica una proteasa de la presente invención se puede llevar a cabo mediante técnicas antisentido consolidadas, usando una secuencia nucleotídica complementaria a la secuencia que codifica la proteasa. Más específicamente, la producción de la proteasa por una célula se puede reducir o eliminar introduciendo una secuencia nucleotídica complementaria a la secuencia de ácido nucleico que codifica la proteasa, que se puede transcribir en la célula y es capaz de hibridarse al ARNm de proteasa producido en la célula. Se reduce o elimina así la cantidad de proteasa traducida, en condiciones que permiten que la secuencia nucleotídica antisentido complementaria se hibride al ARNm de proteasa.

55 Se prefiere que la célula a modificar según los métodos de la presente invención sea de origen microbiano, por ejemplo una cepa fúngica que es adecuada para la producción de productos proteicos deseados, ya sea homólogos o heterólogos a la célula.

La presente invención se refiere además a una célula mutante de una célula progenitora que comprende una interrupción o supresión de una secuencia de ácido nucleico que codifica la proteasa o una secuencia de control de la misma, lo que da como resultado que la célula mutante produzca menos proteasa que la célula progenitora.

Las células mutantes así creadas, deficientes en proteasa, son particularmente útiles como células hospedantes para la expresión de polipéptidos homólogos y/o heterólogos. Por lo tanto, la presente invención se refiere además a métodos para producir un polipéptido homólogo o heterólogo, que comprenden (a) cultivar la célula mutante en condiciones que conduzcan a la producción del polipéptido; y (b) recuperar el polipéptido. En el presente contexto, la expresión "polipéptidos heterólogos" se define aquí como polipéptidos que no son nativos a la célula hospedante, una proteína nativa en la que se han realizado modificaciones que alteran la secuencia nativa, o una proteína nativa cuya expresión está alterada cuantitativamente como resultado de la manipulación de la célula hospedante mediante técnicas de ADN recombinante.

Los métodos de la presente invención para producir un producto esencialmente libre de proteasa son de particular interés en la producción de polipéptidos eucariotas, en particular proteínas fúngicas tales como enzimas. Las células deficientes en proteasa también se pueden usar para expresar proteínas heterólogas de interés para la industria alimentaria, o de interés farmacéutico.

#### Uso de proteasas en procesos industriales

La invención también se refiere al uso de la proteasa según la invención en un número selecto de procesos industriales y farmacéuticos. A pesar de la experiencia a largo plazo obtenida con estos procesos, la proteasa según la invención posee un número de ventajas significativas con respecto a las enzimas usadas actualmente. Dependiendo de la aplicación específica, estas ventajas pueden incluir aspectos como menores costes de producción, mayor especificidad frente al sustrato, menor antigenicidad, menos actividades secundarias indeseables, mayores rendimientos cuando se producen en un organismo adecuado, intervalos de pH y temperatura más adecuados, mejores sabores del producto final, así como aspectos de kósher y grado alimentario.

En aplicaciones industriales a gran escala dirigidas a la producción de alimentos o de piensos, las enzimas proteolíticas se usan habitualmente para mejorar aspectos como la solubilidad de la proteína, rendimientos de la extracción, viscosidad o sabor, textura, valor nutricional, minimización de la antigenicidad o factores antinutricionales, color o funcionalidad, así como aspectos del procesamiento como capacidad de filtración de la materia prima proteínica. En estas aplicaciones, la materia prima proteínica puede ser de origen animal o vegetal, y los ejemplos incluyen proteínas vegetales tales como proteína de soja, gluten de trigo, proteína de colza, proteína de guisante, proteína de alfalfa, proteína de girasol, proteína de haba, proteína de semilla de algodón o de sésamo, proteína de maíz, proteína de cebada, proteína de sorgo, proteína de patata, proteína de arroz, proteínas de café, y proteína derivada de animales, tales como proteína láctea (por ejemplo caseína, proteína del suero), clara de huevo, proteína de pescado, proteína de carne, incluyendo gelatina, colágeno, proteína de la sangre (por ejemplo hemoglobina), pelo, plumas y harina de pescado.

Un aspecto importante de las proteasas según la invención es que cubren un intervalo completo de óptimos de pH y temperatura que son adecuados idealmente para una variedad de aplicaciones. Por ejemplo, muchos procesos a gran escala se benefician de temperaturas de procesamiento relativamente elevadas, de 50 grados C o superiores, para controlar los riesgos de infecciones microbianas. Varias proteasas según la invención cumplen con esta demanda, pero al mismo tiempo muestran estabildades térmicas no extremas, de manera que resisten los intentos para inactivar la enzima mediante un tratamiento térmico adicional. Este último rasgo permite rutas de producción que producen productos finales libres de actividad proteolítica residual. De forma similar, muchos productos de piensos y de alimentos tienen valores de pH ligeramente ácidos, de forma que se prefieren, para su procesamiento, proteasas con óptimos de pH ácidos o casi neutros. Una proteasa según la invención cumple igualmente con este requisito.

La especificidad de las endoproteasas se define habitualmente en términos de escisiones preferentes de enlaces entre el carboxilo del resto del aminoácido en la posición P1 y el grupo amino del resto en la posición P1', respectivamente. La preferencia puede estar condicionada predominantemente por P1 (por ejemplo restos cargados positivamente en sustratos para tripsina), por P1' (por ejemplo restos hidrófobos en escisiones mediante termolisina), o por tanto P1 como P2 (por ejemplo escisiones específicas entre dos restos cargados positivamente mediante serina endoproteasa de la médula suprarrenal). En algunos casos, restos más distantes pueden determinar la preferencia de la escisión, por ejemplo P2 para peptidasa A estreptocócica. Se sabe que algunos restos influyen negativamente sobre las escisiones; es bien conocido que los enlaces con prolina en la posición P1' son resistentes a la acción de muchas proteasas. La mayoría de las endoproteasas escinden preferentemente en un entorno hidrófobo o en la cercanía de restos cargados negativamente. Por ejemplo, las endoproteasas disponibles industrialmente como quimiotripsina (obtenida de páncreas bovino) o subtilisina, metaloproteasa neutra o termolisina (todas obtenidas de la especie *Bacillus*) tienden a favorecer la escisión "por detrás" de los aminoácidos hidrófobos como -Phe, -Leu y -Tyr. Otras endoproteasas disponibles industrialmente (obtenidas de páncreas bovino) escinden preferentemente detrás de -Arg y -Lys, y la papaína (una mezcla compleja de diversas enzimas que incluyen proteasas obtenidas de las frutas de la papaya) escinden preferentemente por detrás de -Arg.

En contraste, los enlaces peptídicos formados por restos de pequeño tamaño tales como Ala, Gly, Ser, Thre, así como Ile y Pro, son malos sustratos (Keil, B et al.; Protein Seq Data Anal (1993) 5; 401-407). Esta situación tiene profundas implicaciones para la industria farmacéutica, la industria de bebidas y de alimentos, la agroindustria e incluso para la industria química. Una proteasa según la invención presenta preferencias de escisión no habituales.

Las exopeptidasas actúan sólo cerca de los extremos de las cadenas polipeptídicas. Aquellas que actúan en el término N libre liberan un resto de aminoácido individual (denominadas aminopeptidasas) o un dipéptido o un tripéptido (denominadas dipeptidil-peptidasas y tripeptidil-peptidasas). Aquellas que actúan en el término C libre liberan un único resto (las denominadas carboxipeptidasas) o un dipéptido (las denominadas peptidil-dipeptidasas).

5 Las carboxipeptidasas están destinadas a tres grupos en base al mecanismo catalítico, es decir, carboxipeptidasas de tipo serina, metalocarboxipeptidasas, y carboxipeptidasas de tipo cisteína. Otras exopeptidasas son específicas para dipéptidos (las denominadas dipeptidasas), o son capaces de escindir enlaces peptídicos diferentes de aquellos de los grupos alfa-carboxílico o alfa-aminico (las denominadas omega peptidasas). Los ejemplos de tales nuevas omega peptidasas son la piroglutamil-peptidasa y la acilaminoacil-peptidasa como se identifica en la

10 presente invención (véase la Tabla 1, genes 18 y 45, respectivamente).

Los ejemplos típicos de aplicación industrial que dependen del uso de endoproteasas puras y en los que se puede esperar que la proteasa según la invención suministre un comportamiento superior incluyen el procesamiento de materiales de origen vegetal o animal. Estas etapas de procesamiento se pueden dirigir a modificar un gran conjunto de características del material bruto o de la fracción proteica (parcialmente) purificada. Por ejemplo, estas etapas de

15 procesamiento se pueden dirigir a maximizar las solubilidades de los productos, las capacidades de filtración, las capacidades de separación, los rendimientos de la extracción proteica y las capacidades de digestión, o a minimizar toxicidades, malos sabores y viscosidades. Además, el tratamiento se puede dirigir a alterar características físico-químicas del material crudo o de la proteína purificada (o parcialmente purificada). Estas ventajas se aplican no sólo si la endoproteasa según la invención se aplica como un auxiliar del procesamiento en aplicaciones industriales, sino

20 también si se aplica como un componente enzimático activo en el pienso para animales. Específicamente, la endoproteasa según la invención se puede aplicar como un mejorador del pan en la industria panadera, por ejemplo para retardar el endurecimiento del pan, o para disminuir la viscosidad de las masas. O la endoproteasa se puede usar en la industria cervecera y vinícola, para prevenir o minimizar la formación de enturbiamientos proteicos indeseables. Como alternativa, se puede usar en la industria cervecera para optimizar los rendimientos de extracción

25 de la proteína de cereales usados en la preparación del mosto. Además, se puede usar también ventajosamente en la industria láctea como agente de coagulación de la leche, con características superiores, o para optimizar las características de texturización, espumación o endurecimiento de diversos componentes de la leche. Otra aplicación en la industria láctea es el uso de la nueva proteasa en la preparación de quesos modificados con enzimas (EMC).

Además, diversos sustratos proteínicos se pueden someter a una endoproteasa según la invención, habitualmente en combinación con otras enzimas proteolíticas, para obtener hidrolizados para aplicaciones médicas o no médicas. Aquí, la endoproteasa según la invención es sorprendentemente eficaz logrando una hidrólisis completa del sustrato

30 proteínico de manera que se hidrolizan completamente incluso las partes resistentes a proteasas; la endoproteasa también es sorprendentemente activa minimizando la alergenicidad del hidrolizado final, o suprimiendo la formación de sabores amargos desagradables.

Más específicamente, la endoproteasa según la invención se caracteriza por su preferencia por escindir proteínas en enlaces peptídicos no habituales, especialmente con los restos de aminoácidos de pequeño tamaño de Ala, Gly, Ser y Thr, o los restos de Ile y Pro en la posición P1 o la P1' (Keil, B et al.; Protein Seq Data Anal (1993) 5; 401-407). Como resultado, aquellas fracciones de los materiales de partida proteínicos que resisten la hidrólisis al usar

35 endoproteasas de la técnica anterior, se pueden disolver e hidrolizar usando la endoproteasa según la invención. Los ejemplos no limitantes de tales fracciones resistentes a proteasas incluyen las denominadas extensinas en materiales vegetales y colágeno, gelatina pero también componentes lácteos específicos en el material de origen animal.

Diversos productos alimentarios, tales como, por ejemplo, habas de soja, contienen inhibidores de tripsina. Estas proteínas inhiben la actividad de tripsina en el tubo digestivo de, por ejemplo, cerdos y aves de corral. Esta actividad

45 inhibidora de tripsina da como resultado una digestibilidad proteica subóptima en estos animales, dando como resultado un aumento de la producción de desechos y una mala economía. Este problema se puede superar en parte tostando habas de soja a temperaturas elevadas. Se han identificado en habas de soja dos tipos diferentes de inhibidores de tripsina, es decir, los inhibidores de tripsina de tipo Bowman-Birk, y los inhibidores de tripsina de tipo Kunitz.

La invención proporciona ahora una manera alternativa para degradar la actividad inhibidora de tripsina con respecto al tostado, por cuanto proporciona una cisteína proteasa (EC 3.4.22, tabla 1) capaz de escindir el enlace peptídico de leucina 176-aspartato 177 cerca del término carboxílico del inhibidor de tripsina de tipo Kunitz (según se repasa en Wilson (1988) en CRC Critical Reviews in Biotechnology 8 (3): 197-216). Esto da como resultado la inactivación

50 de este inhibidor de tripsina en haba de soja. Se encontró sorprendentemente que las cisteína proteasas segregadas por el hongo *Aspergillus niger* satisficieron estos criterios mucho mejor que enzimas similares derivadas de otros organismos.

Las proteasas también se usan ampliamente en la técnica de obtención de quesos. En la producción de quesos, es necesario coagular la leche del queso para ser capaces de separar las materias del queso, por ejemplo caseína, del suero de la leche. Se han descrito varias enzimas que coagulan la leche, también denominadas como coagulantes, e incluyen quimosina (bovina), pepsina bovina, pepsina porcina, así como enzimas microbianas como proteasa de

60 *Rhizomucor miehei*, proteasa de *Rhizomucor pusillus*, y proteasa de *Cryptonectria parasitica*. La quimosina se

puede obtener de estómagos de ternera, pero también se puede producir de forma microbiana, por ejemplo, mediante *Kluyveromyces lactis*. Todas estas enzimas se caracterizan por tener una especificidad por el enlace peptídico entre el resto 105 (fenilalanina) y el resto 106 (metionina), o el enlace adyacente a aquel en  $\kappa$ -caseína. Esto significa que, empleando estas enzimas en la obtención de quesos, la  $\kappa$ -caseína se divide en la unión entre

5 para- $\kappa$ -caseína y el resto macropeptídico denominado glucomacropéptido (GMP) que posee las cargas negativas. Cuando esto ocurre, el macropéptido se difunde en el suero lácteo, se pierde su efecto estabilizante sobre la solubilidad de las micelas de caseína, y las micelas de caseína pueden comenzar a agregarse una vez que se ha hidrolizado suficiente kappa-caseína. Para una elaboración adicional sobre la coagulación enzimática de la leche (por ejemplo D.G. Dalgleish en Advanced Dairy Chemistry vol. 1 editado por P.F. Fox, Elsevier, Londres, 1992).

10 Los coagulantes actualmente disponibles permiten un rendimiento más bien elevado de quesos; sin embargo, se debería observar que, debido a los enormes volúmenes de queso producidos, un aumento del rendimiento del orden de magnitud de decenas de puntos porcentuales puede constituir una ventaja económica sustancial. En consecuencia, existe una gran necesidad en la técnica de coagulantes con un rendimiento (incluso ligeramente) mejorado.

15 Los coagulantes se caracterizan por su elevada especificidad por el sustrato, que, sin embargo, depende del pH y de la temperatura. En un proceso típico de obtención de queso, el pH cambiará desde el pH inicial de 6,3 a valores de pH más bajos, en el intervalo de 4,5-5,5, dependiendo el valor final de las condiciones usadas durante el proceso de producción del queso. Algunos coagulantes son más sensibles a los cambios de pH que otros. La proteasa de *Rhizomucor pusillus*, por ejemplo, es más sensible a cambios de pH que la quimosina. Además del pH, también

20 otros parámetros, como la temperatura y el contenido de agua, pueden afectar a la especificidad de la proteasa. Es bien sabido que la mayoría de los coagulantes muestran una especificidad cambiante por el sustrato cuando cambia el pH, dando como resultado una actividad proteolítica alterada en las etapas finales del proceso de obtención del queso. También es bien conocido que los coagulantes difieren en el grado de proteólisis de la caseína; pueden mostrar también diferencias en los patrones peptídicos producidos durante la proteólisis. Hay factores relevantes

25 durante la maduración del queso, y pueden afectar a las propiedades del queso como sabor, aroma y textura. En algunos casos, los coagulantes dan lugar a efectos indeseados, como la formación de péptidos de sabor amargo, o malos sabores. Además, los cambios en la especificidad proteolítica pueden conducir a una reducción del rendimiento. La pepsina, un componente bien conocido en muchas preparaciones de quimosina bovina, es un ejemplo de una proteasa que da lugar a menores rendimientos y efectos de sabor cuando se compara con la quimosina pura. Todavía existe la necesidad de coagulantes que den lugar a una nueva textura y sabor mejorados del queso. Tales nuevos coagulantes dan como resultado el desarrollo acelerado de perfiles de sabor y textura relacionados con el envejecimiento de los quesos, proporcionando con ello un beneficio económico sustancial.

Es bien sabido que los aminoácidos libres son muy importantes en la generación de sabor y aroma. Especialmente, los aminoácidos leucina, fenilalanina, metionina y valina desempeñan un papel importante en la generación de

35 componentes de sabor y aroma típicos del queso. Los aminoácidos libres se convierten, vía fermentación por microorganismos que son añadidos durante el proceso de fabricación del queso, en los compuestos reales generadores de aroma y sabor, como metanodiol, disulfuro de dimetilo, ácido metilpropanoico y metilpropanal. Las exopeptidasas desempeñan un papel importante en la generación de aminoácidos libres. Sin embargo, sólo pueden ser eficaces cuando se combinan con una endoproteasa de especificidad apropiada. Se pueden usar combinaciones

40 apropiadas de exo- y endopeptidasas en la obtención de quesos, dando como resultado la fabricación de quesos con perfiles de sabor nuevos y mejorados.

Las enzimas según la invención se pueden usar para hidrolizar materiales proteinosos de origen animal, tales como leche entera, leche desnatada, caseína, proteína del suero, o mezclas de caseína y proteína de suero. Tales mezclas de caseína y proteína de suero se pueden usar, por ejemplo, en relaciones similares a las encontradas en

45 la leche humana. Además, la mezcla enzimática según la invención se puede usar para hidrolizar materiales proteinosos de origen vegetal, tales como, por ejemplo, gluten de trigo, cebada malteada o sin maltear u otros cereales usados para obtener cerveza, leche de soja, sus concentrados o aislados, concentrados proteicos de maíz y sus aislados, y proteínas de arroz.

Dentro del área de procesos industriales a gran escala, algunas aplicaciones se basan sólo en el uso de endoproteasas, mientras que en otras aplicaciones son esenciales las combinaciones de endoproteasas con exoproteasas. Los ejemplos típicos que dependen del uso de endoproteasas puras y en los que la proteasa según la invención puede proporcionar un comportamiento superior incluyen aplicaciones como el procesamiento de proteínas de soja o de guisantes o de cereales dirigido a minimizar viscosidades u optimizar la espumación u otras

50 características físico-químicas, mejoradores del pan en la industria panadera también dirigidos a disminuir la viscosidad de las masas, auxiliares del procesamiento en la industria cervecera y vinícola dirigidos a la prevención de enturbiamientos proteicos o a optimizar los rendimientos de extracción de cereales, aditivos alimentarios en la bioindustria dirigidos a potenciar la absorción intestinal o a modular las actividades microbianas en el intestino, auxiliares del procesamiento en la industria láctea dirigidos a optimizar las características de coagulación, espumación o endurecimiento de diversos componentes de la leche. Además, para segmentos de mercados

55 específicos, las proteínas derivadas de la leche o de la soja o del colágeno se exponen a proteasas para producir los denominados hidrolizados proteicos. Aunque los principales mercados de estos hidrolizados proteicos son fórmulas infantiles y productos alimentarios para personas hospitalizadas, los productos destinados a personas sin

60

necesidades médicas, tales como atletas, o personas en una dieta de adelgazamiento, forman un segmento que crece rápidamente. En todas estas aplicaciones, los hidrolizados proteicos ofrecen ventajas atractivas, tales como alergenicidades reducidas, captación gastrointestinal facilitada, menor deterioro químico de aminoácidos deseables como glutamina y cisteína, y, finalmente, ausencia de precipitación proteínicas en bebidas ácidas durante períodos de almacenamiento prolongados. Todas estas ventajas se pueden combinar si el hidrolizado se ofrece como una mezcla de di- y tripéptidos. Sin embargo, actualmente todos los hidrolizados comercialmente disponibles se producen combinando varias endoproteasas. Este último enfoque implica una degradación no uniforme e incompleta de la proteína. Para obtener la mezcla deseada de di- y tripéptidos, sería ideal un proceso de hidrólisis que implicase una combinación de diversos di- y tripeptidil peptidasas. Desafortunadamente, sólo se conocen unas pocas de estas enzimas procedentes de microorganismos de grado alimentario e industrialmente aceptables, sin mencionar industrialmente disponibles. Según la invención, varias de las di- y tripeptidil peptidasas enormemente útiles son obtenibles económicamente en un estado relativamente puro. Se prefieren aquellas di- o tripeptidil peptidasas que presentan una baja selectividad por el sustrato a escindir, es decir, presentan sólo mínimas preferencias por la escisión de restos de aminoácidos. Se prefieren las combinaciones de aquellas di- o tripeptidil peptidasas que hidrolizan un porcentaje elevado de los enlaces peptídicos de origen natural. A pesar de esta elevada actividad hacia enlaces peptídicos de origen natural, se evita la hidrólisis total hasta aminoácidos libres por la naturaleza de las di- y tripeptidil peptidasas. También se prefieren aquellas di- o tripeptidil peptidasas que son óptimamente activas entre pH 4 y 8, y muestran una estabilidad adecuada de temperatura. La estabilidad adecuada de temperatura implica que al menos 40%, preferiblemente al menos 60%, más preferiblemente entre 70 y 100% de la actividad hidrolítica inicial sobrevive después de calentar la enzima junto con el sustrato durante 1 hora a 50 grados C.

Aunque el proceso con respecto a una producción eficiente de mezclas de di- o tripéptidos o di- y tripéptidos depende de la disponibilidad de las enzimas según la invención, la primera incubación enzimática con el sustrato proteínico será habitualmente una endoproteasa. Preferiblemente, una endoproteasa con una endopeptidasa de amplio espectro adecuada para la situación, por ejemplo subtilisina (Delvolase de DSM), metaloproteasa neutra (Neutrased de NOVO) o termolisina (Thermoase de Daiwa Kasei) para las condiciones casi neutras, y pepsina o aspergillopepsina (por ejemplo Sumizyme AP de Shin Nihon, Japón) para las condiciones ácidas. El objetivo de esta primera digestión es mejorar la solubilidad, reducir la viscosidad, y reducir las características de termoendurecimiento de la mezcla de agua/proteína. Además, este pretratamiento con una endonucleasa es esencial para crear suficientes puntos de partida para las di- y tripeptidil peptidasas, acelerando con ello el proceso de la formación de di- o tripéptidos. Opcionalmente, en esta etapa del proceso, o más tarde, se puede incluir una proteasa destinada a desamargar el hidrolizado, junto con las di- o tripeptidil peptidasas.

El objetivo principal de estos últimos hidrolizados es minimizar la alergenicidad del producto, o facilitar la captación gastrointestinal. En la producción de tales hidrolizados, es de especial importancia el uso de dipeptidil- y tripeptidil-peptidasas, puesto que estas ofrecen una forma eficiente de producir hidrolizados.

Otras aplicaciones en estas industrias alimentaria y de piensos se basan totalmente en combinaciones de una o más endoproteasas con una o más exoproteasas. Tales combinaciones de una endoproteasa con una exoproteasa se usan típicamente en industrias para mejorar aspectos como el sabor y el color del producto final. La razón para esto es que el desarrollo del sabor y del color depende en gran medida de la presencia de aminoácidos libres. Los aminoácidos libres se pueden obtener no sólo mediante exoproteasas tales como carboxipeptidasas y aminopeptidasas, sino también mediante peptidil-dipeptidasas. Si se combinan con endoproteasas, o incluso con dipeptidil- o tripeptidil-peptidasas, las carboxipeptidasas, aminopeptidasas y peptidil-dipeptidasas pueden crear mayores cantidades de aminoácidos libres en menos tiempo. Sin embargo, en todos estos procesos se debería evitar una liberación incontrolada de aminoácidos o incluso componentes no proteínicos, para minimizar reacciones secundarias indeseables.

Aunque los aminoácidos libres como tales pueden provocar un número de impresiones de sabor, estas impresiones de sabor son muy básicas (amarga, dulce, agria y "umami"), y la concentración de aminoácidos requerida para percibir estos sabores es muy elevada. A pesar de estos valores umbral elevados, los aminoácidos libres son capaces de crear efectos sensoriales importantes a intervalos de concentraciones mucho menores, a través de un número de mecanismos que potencian el sabor. Uno de estos mecanismos implica la combinación de aminoácidos libres con azúcares en las denominadas reacciones de Maillard. Comparados con los aminoácidos libres, con estos productos de Maillard se pueden desarrollar sistemas de sabor y olor abrumadoramente complejos, con valores umbral que son de varios órdenes de magnitud menores que los registrados para los aminoácidos libres. Los productos de Maillard se forman a temperaturas elevadas, habitualmente durante la cocción, horneado o tueste, cuando se preparan productos alimentarios o de piensos. Durante estos tratamientos, se desarrolla tanto color como un gran conjunto de aromas. En estas reacciones, los grupos amino reaccionan con compuestos reductores como primera etapa, y finalmente conducen a una familia completa de rutas de reacción. En alimentos o piensos, los compuestos amínicos implicados son predominantemente aminoácidos libres que son liberados de la materia prima proteínica mediante diversas proteasas, y los compuestos reductores requeridos representan principalmente azúcares reductores. La implicación es que, durante el procesamiento de la materia prima, se debería evitar la liberación indeseada de aminoácidos libres y azúcares, para minimizar los malos sabores que se podían generar durante etapas subsiguientes de calentamiento, como por ejemplo durante el secado por pulverización o durante la esterilización. Esta última noción enfatiza una vez más el beneficio de la pureza superior y bajos costes en uso de la enzima según la invención.

Aparte de las reacciones de Maillard, los aminoácidos también pueden sufrir importantes transiciones químicas a temperaturas ambiente. Este último tipo de transiciones dependen de las enzimas, y son bastante habituales en alimentos fermentados tales como cerveza, yogur, maduración del queso y procesos de maduración de la carne y del vino. En estos procesos de fermentación, los aminoácidos libres se liberan de las materias primas usadas mediante las proteasas añadidas, o mediante actividad enzimática proteolítica a partir de la materia prima o los fermentos microbianos usados. Durante la fase de maduración, la actividad metabólica microbiana convierte entonces a los aminoácidos libres en derivados con propiedades sensoriales aumentadas. Por ejemplo, L-leucina, L-isoleucina y L-valina conducen a la formación de alcoholes de fusel valiosos como alcoholes amílicos e isobutanol en la fermentación de la cerveza. De forma similar, los volátiles del queso, tales como metanotiol y disulfuro de dimetilo, se han rastreado hasta la aparición de metionina en el queso, así como ácido metilpropanoico y metilpropanal hasta valina. Finalmente, el aminoácido libre glutamato puede crear efectos potenciadores del sabor potentes, debido a su sinergia con los productos de ruptura de ARN, denominados 5'-ribonucleótidos. Si se combinan con las concentraciones apropiadas de 5'-ribonucleótidos, tales como 5'-IMP y 5'-GMP, se sabe que el umbral de detección del sabor de umami generado por glutamato se reduce en casi dos órdenes de magnitud.

A fin de obtener efectos de sabor pronunciados y precisos en todos estos procesos, los sustratos proteinosos se deberían de hidrolizar usando una combinación de una endo- y una exoproteasa, en la que al menos una de las endo- o exoproteasa, preferiblemente tanto la endo- como la exoproteasa, son puras y preferiblemente selectivas con respecto a un conjunto específico de aminoácidos o preferentemente liberan el aminoácido o aminoácidos preferidos. Las proteasas así preferidas se caracterizan por una gran selectividad con respecto a las secuencia de aminoácidos que se pueden escindir, noción la cual hace a la categoría enzimática en *Aspergillus* conocida como "madurasas" particularmente importante.

Aparte de las industrias alimentaria y de piensos, las proteasas también se aplican habitualmente por las industrias química, farmacéutica, de diagnóstico y de cuidado personal.

En la industria del cuidado personal, las proteasas se usan para crear péptidos que se añaden a una variedad de productos, para mejorar aspectos como la sensación, el brillo o la protección de la piel. Además, hay una nueva tendencia a la aplicación tópica directa de la proteasa. Muy similar al uso enzimático en la industria del cuero, el objetivo primordial en esta última aplicación es limpiar, eliminar el pelo y suavizar la piel.

En la industria química y farmacéutica, las proteasas se están desarrollando como herramientas valiosas para producir ingredientes o intermedios costosos. En estas industrias, las proteasas no sólo se usan debido a su capacidad hidrolítica, sino también debido a su capacidad para sintetizar péptidos de aminoácidos naturales o no naturales. Esta última opción se demuestra claramente mediante la posibilidad de sintetizar aspartamo a partir de sus bloques constructores a base de aminoácidos usando una endoproteasa como termolisina.

A diferencia de la situación en la industria alimentaria y de piensos, la estereo- y regioselectividad de las proteasas también se consideran ventajas importantes, aunque se pueden necesitar condiciones de reacción no habituales para lograr la transformación química deseada. Los ejemplos típicos de la aplicación de proteasas en esta industria incluyen el uso de endoproteasas, aminopeptidasas, así como carboxipeptidasas, en la producción de diversos intermedios para fármacos como insulina, antibióticos, renina, e inhibidores de ACE. En *Industrial Biotransformations*, A. Liese, K. Seelbach, C. Wandrey, Wiley-VCH; ISBN 3-527-30094-5 se presenta un repaso de tales usos.

A la vista de las especificidades deseadas, estereo- y regioselectividades, la ausencia de actividades secundarias y la resistencia a condiciones de reacción no habituales tales como concentraciones elevadas de disolventes, el comportamiento mejorado de la proteasa según la invención ofrece ventajas sustanciales.

Desde un punto de vista farmacéutico, el papel de las proteasas se ilustra mediante un número sustancial de referencias en Martindale's, "The Extra Pharmacopoeia" (Pharmaceutical Press, Londres, UK). Además, el papel importante de proteasas muy específicas a la hora de regular todo tipo de procesos biológicos se ilustra por el hecho de que muchas hormonas se convierten en activas sólo después del procesamiento de una molécula precursora, mayoritariamente inactiva, por tal proteasa muy específica. Los inhibidores activos frente a ciertas categorías de tales proteasas específicas se han visto implicados en el desarrollo de todo tipo de nuevos fármacos. Por lo tanto, ahora se pueden identificar inhibidores nuevos y eficaces para proteasa usando las secuencias proporcionadas aquí.

Tabla 1

Número de SEC ID			Función de la proteína codificada	Número EC
Gen	ADNc	Proteína		
1	58	115	Pepsina A3	EC3.4.23.1
2	59	116	Metaloproteasa	EC3.4.24.56

## ES 2 368 285 T3

3	60	117	Acilaminoacil-peptidasa	EC3.4.19.1
4	61	118	Tripeptidilaminopeptidasa	EC3.4.14.-
5	62	119	serina carboxipeptidasa	EC3.4.16.6
6	63	120	Serina endoproteasa	EC3.4.21.-
7	64	121	Carboxipeptidasa Y	EC3.4.16.5
8	65	122	aspergiloepsina II - hom	EC3.4.23.19
9	66	123	Tripeptidil peptidasa	EC3.4.14.9
10	67	124	Tripeptidil peptidase	EC3.4.14.9
11	68	125	aspergiloepsina II – hom	EC3.4.23.19
12	69	126	Tripeptidil peptidasa	EC3.4.14.9
13	70	127	Metaloproteasa	EC3.4.24.-
14	71	128	aspergiloepsina I	EC3.4.23.18
15	72	129	Pepsinógeno E	EC3.4.23.25
16	73	130	aspergiloepsina I - hom	EC3.4.23.18
17	74	131	aspergiloepsina II	EC3.4.23.19
18	75	132	Pyro-Glu peptidasa	EC3.4.19.3
19	76	133	dipeptidil peptidasa	EC3.4.14.2
20	77	134	aminopeptidasa secr.	EC3.4.11.10
21	78	135	D-peptidasa alcalina	EC3.4.16.4
22	79	136	Carboxipeptidasa	EC3.4.16.1
23	80	137	Carboxipeptidasa	EC3.4.16.1
24	81	138	Carboxipeptidasa-II	EC3.4.16.1
25	82	139	proteínasa aspártica	EC3.4.23.-
26	83	140	Tripeptidil peptidasa	EC3.4.14.9
27	84	141	Carboxipeptidasa	EC3.4.16.1
28	85	142	cisteína proteinasa	EC3.4.22.-
29	86	143	Metalocarboxipeptidasa	EC3.4.17.-
30	87	144	Subtilisina hom.	EC3.4.21.62
31	88	145	Carboxipeptidasa Y	EC3.4.16.5
32	89	146	Metaloproteasa	EC3.4.24.-
33	90	147	Carboxipeptidasa Y	EC3.4.16.5
34	91	148	Metaloproteasa	EC3.4.24.-
35	92	149	Tripeptidil peptidasa	EC3.4.14.9
36	93	150	proteína aspártica	EC3.4.23.24
37	94	151	proteína aspártica	EC3.4.23.24

38	95	152	Pepsina A3	EC3.4.23.1
39	96	153	proteasa aspártica	EC3.4.23.24
40	97	154	proteasa aspártica	EC3.4.23.24
41	98	155	Kex	EC3.4.21.61
42	99	156	Serina proteasa	EC3.4.21.-
43	100	157	Glutamil endoproteasa	EC3.4.21.82
44	101	158	Aspergillopepsina II - hom	EC3.4.23.19
45	102	159	acilaminoacil-peptidasa	EC3.4.19.1
46	103	160	Tripeptidilaminopeptidasa	EC3.4.14.-
47	104	161	Serina carboxipeptidasa	EC3.4.16.6
48	105	162	Gly-X carboxipeptidasa	EC3.4.17.4
49	106	163	proteinasas aspártica	EC3.4.23.-
50	107	164	Tripeptidil peptidasa	EC3.4.14.9
51	108	165	Carboxipeptidasa-I	EC3.4.16.1
52	109	166	serina carboxipeptidasa	EC3.4.16.6
53	110	167	serina carboxipeptidasa	EC3.4.16.6
54	111	168	aminopeptidasa secr.	EC3.4.11.10
55	112	169	Prolil endopeptidasa	EC3.4.21.26
56	113	170	Aspergillopepsina I - hom	EC3.4.23.18
57	114	171	Aminopeptidasa	EC 3.4.11.-

## EJEMPLOS

### Ejemplo 1

#### Evaluación de la actividad proteolítica y especificidad

- 5 La especificidad de la proteasa se puede explorar usando diversos sustratos peptídicos. Los sustratos sintéticos se usan ampliamente para detectar enzimas proteolíticas en la identificación, en la fermentación, durante el aislamiento, para estudiar la actividad enzimática, para determinar concentraciones enzimáticas, para investigar la especificidad, y para explorar las interacciones con los inhibidores. Para estudiar la actividad de la proteasa, preferiblemente se usan p-nitroanilidas peptídicas, ya que la actividad puede ser seguida de forma continua, y por lo tanto permite la medida cinética. La escisión de p-nitroanilidas peptídicas puede ser seguida midiendo el incremento en la adsorción a 410 nm al liberar 4-nitroanilida. Los sustratos de paranitroanilida se usan generalmente para serina y cisteína proteasas. Además, se usan tioésteres peptídicos y derivados peptídicos de 7-amino-p-metilcumarina. Los tioésteres peptídicos son sustratos muy sensibles para serina y metaloproteasas, que presentan una velocidad de recambio relativamente elevada, puesto que el enlace de tioéster es más fácil de escindir que el enlace amídico. La escisión de los ésteres de tiol puede ser seguida con un reactivo tiólico tal como 4,4-ditiopiridina (324 nm) o ácido 5,5-ditiobis-2-nitrobenzoico (405 nm). Habitualmente se observa la misma velocidad incrementada de recambio para la escisión de enlaces de éster con relación al enlace amídico. Los sustratos mejor conocidos para estudiar la actividad de esterasa de las proteasas son los derivados de p-nitrofenol. La liberación de p-nitrofenol se puede monitorizar a diferentes longitudes de onda, dependiendo del pH que se use, por ejemplo alrededor de pH neutro se usa una longitud de onda de 340 nm, mientras que, por encima de pH 9, la monitorización se realiza alrededor de 405 nm. Además, la hidrólisis de los ésteres también puede ser seguida mediante valoración usando equipo medidor del pH. En caso de la medida cualitativa de la actividad de esterasa, se pueden aplicar colorantes sensibles al pH.

25 Como alternativa, los péptidos se pueden unir a un grupo saliente fluorescente. La proteólisis está acompañada por un incremento en la fluorescencia cuando se monitoriza a las longitudes de onda apropiadas. Habitualmente se usan peptidil 2-naftilamidas y peptidil 4-metil-7-cumarilamidas. La liberación de, por ejemplo, 7-amino-4-metilcumarina se



mide usando una longitud de onda de excitación de 350 nm, y una longitud de onda de emisión de 460 nm. El uso de 7-amino-4-trifluorometilcumarina tiene la ventaja de que el grupo saliente es tanto cromógeno (absorción 380 nm) como fluorógeno (excitación 400 nm, emisión 505 nm). Cuando es esencial que en ambos lados del enlace escindible esté presente un aminoácido, puede ser útil la introducción de un grupo que apague la fluorescencia. Las características generales de tales sustratos son que la secuencia peptídica separa un grupo donante fluorescente de un grupo aceptor, que actúa como el apagador de la fluorescencia. La escisión del enlace peptídico entre el grupo apagador y el fluoróforo conducirá a un incremento sustancial de la fluorescencia. Se han dado a conocer varios pares de donante-aceptor, incluyendo ácido o-aminobenzoico (Abz) como donante y 2,4-dinitrofenilo (Dnp) como aceptor, ácido 5-[(2'-aminoetil)-amino]naftalenosulfónico (EDANS) como donante y ácido 4-[[4'-(dimetilamino)fenil]azo]-benzoico (DABCYL) como aceptor. El par Abz/EDDnp representa un par de donante-aceptor muy conveniente, puesto que, tras la hidrólisis total, la fluorescencia aumenta en un factor de 7 a 100, y el espectro de absorción de EDDnp no cambia con el pH. Además, la secuencia peptídica puede contener hasta 10 restos sin pérdida del efecto apagador. A medida que aumenta el tamaño de los péptidos que se conectan, la posición del enlace escindible puede hacerse menos específica. Por lo tanto, además de establecer si se produce la proteólisis, puede ser necesario un análisis adicional de los productos. Esto se puede hacer analizando y separando mediante HPLC los péptidos producidos, y determinando la secuencia de aminoácidos de los fragmentos. Además, la composición peptídica del digerido se puede analizar directamente usando una técnica combinada de HPLC/espectroscopía de masas.

Para estudiar la especificidad de las proteasas, aparte de usar péptidos de secuencia definida, también se pueden usar librerías peptídicas sintéticas. Los péptidos se sintetizan mediante síntesis en fase sólida de manera al azar o semialeatoria. Por ejemplo, Meldal et al. (PNAS USA 91, 3314, 1994) dan a conocer la preparación de una familia de sustratos de proteasa partiendo de H-Lys(Abz)-resina, extendiendo la resina con péptidos hasta una longitud de seis aminoácidos, y finalmente acoplado Tyr(NO<sub>2</sub>) a los péptidos. Cada perla de resina tiene una secuencia única, y, al tratarla con las proteasas, las más susceptibles se hacen fluorescentes a medida que se libera el péptido que contiene Tyr(NO<sub>2</sub>). El análisis de secuencia de los péptidos en las susceptibles dará información sobre la información de la proteasa.

La actividad de proteasa se expresa habitualmente en unidades. Generalmente, la unidad estándar internacional (UI) se define como la cantidad de enzima que, en condiciones definidas, transfiere un micromol de sustrato por minuto. Específicamente, con proteasas, la UI se referiría a la hidrólisis de un micromol de enlace peptídico por minuto. Sin embargo, en el caso de unidades de proteasa, las desviaciones de la definición internacional son más una regla que una excepción. Así como con los péptidos modelos, que se escinden específicamente en un enlace, el cálculo de las UI es directo, para sustratos proteínicos, en los que la proteasa puede escindir en diversas posiciones en diverso grado, se usan muchas definiciones de unidad que se desvía. Aparte de una definición de la unidad usada, cualquier experimento de hidrólisis requiere una descripción adecuada de las condiciones en las que se miden las unidades. Tales condiciones comprenden, por ejemplo, la concentración de sustrato, la relación enzima-sustrato, el pH y la temperatura. Los ensayos típicos para determinar la actividad específica de proteasas comprenden un sustrato proteínico, tal como, por ejemplo, hemoglobina desnaturalizada, insulina o caseína. El sustrato polipeptídico es digerido por una proteasa en condiciones fijas durante un intervalo de tiempo fijo. Los polipéptidos sin digerir y grandes son precipitados con TCA, y el producto soluble en TCA se determina midiendo la absorbancia a 220 ó 280 nm, o valorando los péptidos solubles con el reactivo de folina, ninhidrina, fluoro 2,4, dinitrobenceno/cloruro de dansilo, método de TNBS, o fluoresceína. En lugar de marcar el producto después de la hidrólisis, también se pueden usar sustratos polipeptídicos que ya están marcados por colorantes específicos o fluoróforos, tales como, por ejemplo, fluoresceína. Además, se pueden aplicar métodos estándar de análisis de aminoácidos usando analizadores estándar de laboratorio. A fin de obtener una idea de la distribución de tamaños de los péptidos generados por una proteasa, se pueden llevar a cabo experimentos de cromatografía en gel. Además de esto, se aplica HPLC usando técnicas de fase inversa, a fin de obtener una mejor resolución de los patrones peptídicos generados por la proteasa. El transcurso de la hidrólisis de los sustratos proteínicos se expresa habitualmente en grado de hidrólisis o DH. En el caso en el que se use la cifra de pH para seguir el transcurso de la hidrólisis, el DH se puede derivar a partir del consumo de base durante la hidrólisis (Enzymatic Hydrolysis of Food Protein, J. Adler-Nissen, 1986, Elsevier Applied Science Publishers LTD). El DH está relacionado con diversas propiedades funcionales útiles del hidrolizado, tales como solubilidad, capacidad emulsionante, espumación y estabilidad de la espuma, expansión del batido, calidad organoléptica. Además, el sabor es un aspecto importante de los hidrolizados de grado alimentario. El amargor puede ser un problema importante en hidrolizados proteicos. La terminación de la reacción de hidrólisis se puede realizar cambiando el pH, mediante inactivación térmica, agentes desnaturizantes tales como SDS, acetonitrilo, etc.

Los polipéptidos mostrados en la Tabla 1 se expresaron y se purificaron al menos parcialmente según procedimientos estándar conocidos en la técnica. Se analizaron según al menos uno de los métodos descritos anteriormente, y se encontró que tienen las actividades enunciadas en la Tabla 1.

## Ejemplo 2

Determinación directa de la relación  $k_{cat}/K_m$  para sustratos de proteasa

Se pueden usar sustratos sintéticos para monitorizar la actividad enzimática durante la purificación, para determinar la concentración enzimática, para determinar las constantes de inhibición, o para investigar la especificidad del sustrato. La determinación de la relación  $k_{cat}/K_m$  da una medida de la especificidad del sustrato. Permite comparar la especificidad de diferentes sustratos por una enzima, o la comparación de las velocidades de hidrólisis con diferentes enzimas que escinden al mismo sustrato. Esta relación tiene una unidad de una constante de velocidad de segundo orden, y entonces se expresa como  $1/(\text{concentración} \cdot \text{tiempo})$ . Se considera que los sustratos que tienen una relación  $k_{cat}/K_m$  en el intervalo de  $10,5\text{-}10,6 \text{ M}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$  son muy buenos sustratos, es decir, tienen buena afinidad y un recambio rápido. Sin embargo, algunos sustratos pueden ser muy específicos con valores de  $k_{cat}/K_m$  en el intervalo de  $10,4 \text{ M}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$ .

La relación  $k_{cat}/K_m$  se puede calcular después de la determinación de los parámetros individuales. En ese caso,  $K_m$  y  $V_m$  se pueden obtener a partir de diversas representaciones gráficas lineales (por ejemplo el método de Hanes o de Cornish-Bowden, o mediante un método de regresión no lineal. Sabiendo que  $V_m = k_{cat} \cdot E_t$  (en la que  $E_t$  es la concentración de enzima activa final), entonces  $k_{cat} = V_m/E_t$ . La determinación de la relación  $K_{cat}/K_m$  por el método anterior se puede evitar cuando se produce la inhibición del producto o del sustrato, o cuando el sustrato precipita a concentración elevada. Sin embargo, es posible obtener un valor exacto de la relación  $k_{cat}/K_m$  trabajando en condiciones de primer orden, es decir, a una concentración de sustrato muy por debajo de la  $K_m$  estimada. En estas condiciones, la ecuación de Michaelis-Menten:  $v = (V_m \cdot S)/(K_m + S)$  se convierte en:

$$v = (V_m \cdot S)/K_m \text{ puesto que } S \ll K_m$$

$$o \ v = (V_m/K_m) \cdot S = k_{obs} \cdot S = -dS/dt$$

que se integra como  $\ln S = -k_{obs} \cdot t + \ln S_0$ , en la que  $S_0$  es la concentración de sustrato de partida y  $S$  es la concentración de sustrato en un tiempo dado. La velocidad es proporcional a la concentración de sustrato. En otras palabras, la hidrólisis del sustrato obedece a un proceso de primer orden, con  $k_{obs}$  como la constante de velocidad de primer orden.  $k_{obs} = V_m/K_m = (k_{cat} \cdot E_t)/K_m$  puesto que  $V_m = k_{cat} \cdot E_t$ .

Un registro continuo de la hidrólisis del sustrato permitirá la determinación de  $k_{obs}$  a partir de la gráfica de  $\ln S$  frente al tiempo. La relación  $k_{cat}/K_m$  se infiere simplemente a partir de  $k_{obs}$  con tal de que se sepa la concentración de enzima activa:

$$k_{cat}/K_m = k_{obs}/E_t$$

Método de ensayo: usar una concentración de sustrato de partida muy por debajo de la  $K_m$  estimada, y una concentración enzimática baja para permitir registrar la hidrólisis del sustrato. Se obtendrá una curva de primer orden para la generación del producto:

tras la hidrólisis total del sustrato, la absorbancia (o unidades de fluorescencia) del producto permitirá la determinación exacta de  $S_0$ , puesto que  $P_t = S_0$ .  $k_{obs}$  se determina a partir de la pendiente de la gráfica de  $\ln S$  frente al tiempo, o, como alternativa, usando un software de ajuste (Enzfitter, SigmaPlot...).

Nota: No se olvide de calcular la concentración de sustrato para cualquier tiempo dado a partir de la concentración del producto ( $S = S_0 - P$ ), puesto que la representación gráfica de  $P$  frente al tiempo no proporcionaría la  $k_{obs}$  correcta ( $dP/dt = k_{obs} \cdot S$  no se integra de la misma manera).

Como alternativa, se puede medir  $t_{1/2}$  (semitiempo) sucesivo a partir de la curva de aparición del producto, puesto que en el proceso de primer orden:

$$t_{1/2} = \ln 2/k_{obs} = 0,693/k_{obs}, \text{ entonces } k_{obs} = 0,693/t_{1/2}$$

El uso de este método permite comprobar que se tiene un decaimiento de primer orden verdadero (valores idénticos para los  $t_{1/2}$  sucesivos).

## Ejemplo 3

## Inactivación de genes de proteasa en Aspergillus

La forma más conveniente para inactivar genes de proteasa en el genoma de Aspergillus es la técnica de sustitución de genes (también denominada "ruptura génica de una etapa"). Los principios básicos de esta técnica se han descrito por Rothstein RJ en Meth. Enzymol. 101, p. 202, 1983. Esencialmente, la técnica se basa en la recombinación homóloga de fragmentos de ADN transformados con el ADN genómico de una célula fúngica. Vía cruzamiento doble, el gen a inactivar se sustituye (parcialmente) por el fragmento de ADN con el que se transforma la célula. Preferiblemente, el fragmento de ADN transformado contiene un gen marcador seleccionable para Aspergillus niger. Básicamente, la manipulación de ADN y la generación de un constructo de inactivación se realizan

usando técnicas generales de biología molecular. En primer lugar, se aísla ADN genómico de la cepa de *Aspergillus niger*, que se usa más tarde para la inactivación del gen de la proteasa. El ADN genómico de *A. niger* se puede aislar por cualquiera de las técnicas descritas, por ejemplo mediante el método descrito por de Graaff et al. (1988) Curr. Genet. 13, 315-321, y conocidas por la persona experta en la técnica. Este ADN genómico se usa como molde para la amplificación de las regiones de flanco del gen de proteasa, usando la reacción en cadena de la polimerasa (PCR; Sambrook et al. (1989) Molecular cloning, a laboratory manual, 2ª edición, Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York). Con regiones de flanco se quiere decir aquí las regiones no codificantes en dirección 5' y en dirección 3' del gen de proteasa que se inactivarán. Preferiblemente, las regiones de flanco deberían tener cada una más de 1,0 kb de longitud.

Para el cebado de la amplificación mediante PCR de cada región de flanco, se usan dos oligonucleótidos de ADN monocatenario. Para la región de flanco de 5', un cebador es homólogo a una secuencia de ADN en dirección 5' del comienzo de la secuencia codificante del gen de proteasa. Preferiblemente, la región homóloga está situada más de 1,0 kb en dirección 5' del sitio de comienzo de la traducción. El segundo cebador es homólogo a la secuencia de ADN complementaria e inversa situada inmediatamente en dirección 5' de la secuencia codificante del gen de proteasa.

Para la región de flanco de 3', un cebador es homólogo a la secuencia de ADN inmediatamente en dirección 3' de la secuencia codificante del gen de proteasa. El segundo cebador es homólogo a una secuencia de ADN complementaria e inversa situada preferiblemente más de 1,0 kb en dirección 3' de la secuencia codificante del gen de proteasa.

La secuencia de ADN incluida en todos los cebadores y homóloga al genoma de *A. niger* debería tener como mínimo una longitud de 15 nucleótidos, preferiblemente una longitud de más de 18 nucleótidos. De forma más conveniente, todos los cebadores deberían contener una secuencia de ADN que codifica el sitio de reconocimiento de enzimas de restricción adecuadas en dirección 5' de la secuencia que es homóloga al genoma de *A. niger*. Estos sitios de reconocimiento adicionales facilitan el proceso de clonación.

Ambos cebadores y el ADN genómico de *A. niger* se usan en una reacción de PCR en condiciones conocidas por los expertos en la técnica. La temperatura de hibridación de los cebadores se puede calcular a partir de la parte de la secuencia de ADN que es homóloga al genoma de *A. niger*. Ambos fragmentos que contienen la región de flanco de 5' y la región de flanco de 3' se clonaron en un vector que se puede propagar en *E. coli* usando técnicas generales de biología molecular. Entonces se clona entre las dos regiones de flanco un gen que se puede usar como marcador de selección en *Aspergillus niger*. Más convenientemente, el gen marcador está bajo el control de un promotor que se expresa en *A. niger*, preferiblemente un promotor de *A. niger* endógeno. La orientación de la inserción del gen marcador es preferiblemente en la misma dirección que el gen de proteasa original. El fragmento de inactivación final contiene la región de flanco de 5', un gen marcador de selección preferiblemente bajo el control de un promotor endógeno de *A. niger*, y la región de flanco de 3', todo en esta dirección y orientación. El ADN del constructo final se clona en un vector, que se puede propagar en *E. coli*.

El constructo de inactivación se digiere con enzimas de restricción adecuadas, para eliminar las secuencias del vector de *E. coli*, y el fragmento de inactivación se aísla usando técnicas estándar (Sambrook et al. (1989) Molecular cloning, a laboratory manual, 2ª edición, Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York). Finalmente, *Aspergillus niger* se transforma con el fragmento de inactivación usando un método descrito en la bibliografía, por ejemplo mediante el método descrito por Kusters-van Someren et al. (1991) Curr. Genet. 20, 293-299. Las células transformadas se seleccionan cultivando en placas la mezcla de transformación sobre placas de agar que son selectivas para el crecimiento de cepas de *Aspergillus niger* que expresan el gen marcador. Tras la purificación de las cepas de *Aspergillus* transformadas mediante cultivo en placas por réplicas, se analiza un número representativo de cepas mediante transferencia Southern usando métodos estándar (Sambrook et al. (1989) Molecular cloning, a laboratory manual, 2ª edición, Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York). Por lo tanto, el ADN genómico de micelio de cepas transformadas se aísla y se digiere con enzimas de restricción adecuadas. Los fragmentos de restricción se separan usando electroforesis en gel de agarosa, se transfieren a membranas de microcelulosa y se sondan con un fragmento marcado del gen marcador. La hibridación y el lavado se realizan en condiciones restrictivas. Las cepas que contienen fragmentos de restricción marcados de la longitud correcta se consideran correctas.

Usando este método, se pueden seleccionar cepas de *A. niger* con un gen de proteasa inactivado de elección.

#### Ejemplo 4

##### Aislamiento de proteasas mediante cromatografía de intercambio iónico

Pequeñas cantidades de la proteasa codificada por la secuencia nucleotídica según se proporciona aquí se obtienen construyendo un plásmido de expresión que contiene la secuencia de ADN relevante, transformando una cepa de *A. niger* con este plásmido, y haciendo crecer la cepa de *A. niger* en un medio adecuado. Tras recoger el caldo libre de células contaminantes, se puede purificar la proteasa buscada.

Para aislar la proteasa según es codificada por la secuencia nucleotídica proporcionada en una forma esencialmente pura, se pueden seguir varias estrategias. Todas estas estrategias se han descrito adecuadamente en la bibliografía científica pertinente (véase, por ejemplo, el Protein Purification Handbook, 18-1132-29 Edición AA según se publica por Amersham Pharmacia Biotech, Uppsala, Suecia). Más abajo se proporciona aquí un procedimiento que es aplicable para purificar proteasas a partir de mezclas complejas. Es esencial que exista un ensayo adecuado que sea selectivo con respecto a las características enzimáticas buscadas. Para proteasas, típicamente se usa un sustrato peptídico cromogénico sintético como se describe en el Ejemplo 1. Tales sustratos peptídicos pueden ser selectivos con respecto a endoproteasas, carboxipeptidasas, aminopeptidasas u omega peptidasas. En el Ejemplo 11 se describe la selectividad con respecto a una tripeptidil peptidasa específica. Eligiendo los restos de aminoácidos correctos en el péptido sintético relevante, se pueden seleccionar proteasas con la especificidad deseada.

En primer lugar, se debería determinar si la proteasa es excretada al medio, dependiendo del sistema de expresión elegido para producir la proteasa, puede ser excretada o estar contenida en la célula. Si la proteasa es excretada al medio de fermentación, las células productoras o fragmentos de estas células se han de eliminar mediante centrifugación o filtración, y el medio claro o aclarado resultante es el punto de partida para la purificación posterior. En aquellos casos en los que la proteasa buscada no es excretada, las células productoras se han de destruir para permitir la purificación de la proteasa. En tales casos, la masa celular recogida se tritura mejor con un abrasivo, se muele con perlas, se somete a ultrasonidos, o se somete a una prensa francesa o a un homogeneizador de Manton-Gaulin, y después se filtra o se centrifuga. En el caso en el que la proteasa sea hidrófoba o esté unida a membrana, puede ser necesaria la adición de un detergente no iónico para solubilizar la proteasa antes de la etapa de filtración o centrifugación.

Tras la etapa de la clarificación, se puede aplicar una estrategia de purificación de tres fases, para obtener las proteasas desconocidas en un estado esencialmente puro. En todas o algunas de estas tres fases, puede ser necesaria la adición de un detergente.

En la fase primera o de captura, la proteasa diana se aísla, se purifica parcialmente y se concentra. Durante la fase de purificación intermedia subsiguiente, se elimina la mayoría de las impurezas voluminosas, y, en la fase de pulido final, se eliminan cantidades en trazas de impurezas que quedan de cantidades más grandes de sustancias estrechamente relacionadas, y la enzima se disuelve en el tampón deseado. Dependiendo de la naturaleza y de las propiedades físicas de la proteasa disponible, la persona experta en la técnica es capaz de optimizar las tres fases usando versiones ligeramente modificadas de los diferentes materiales de unión a proteínas, y aplicar éstas en condiciones en cierta manera cambiadas. Sin embargo, en todos los casos es indispensable un ensayo analítico selectivo, ya que permitirá la monitorización continua de la actividad proteolítica cada vez más purificada. Los ensayos analíticos adecuados para el fin incluyen el uso de sustratos peptídicos cromógenos como se ha mencionado anteriormente.

En la primera fase de captura de la purificación, preferiblemente se usa una potente resina de intercambio iónico de tipo aniónico para aplicar el medio que contiene la enzima clarificada y desalada. Para garantizar la unión de la actividad proteolítica deseada a la resina, se ensayan tres o cuatro valores de pH diferentes de medio y de resina, en condiciones de baja conductividad. En estos ensayos, la resina se equilibra siempre con un tampón del mismo valor de pH y conductividad que el medio que contiene la enzima. El medio se aplica entonces a la columna en condiciones de pH las cuales han demostrado que permiten la unión adecuada de la proteasa a la resina, es decir, no se puede detectar actividad enzimática deseada en el medio que ha pasado a través. Subsiguientemente, la actividad enzimática deseada se eluye de la resina de intercambio iónico usando un gradiente salino continuo que comienza con el tampón de equilibrado de la resina y termina con este tampón al que se ha añadido 1 mol/litro de NaCl. Las fracciones eluidas que contienen la actividad deseada según el ensayo se reúnen y entonces se preparan para una etapa de purificación adicional. Esta etapa de purificación adicional depende de la pureza de la enzima deseada en la fracción reunida: si es casi pura, una etapa de filtración en gel adicional demostrará ser adecuada. Si no es casi pura, se aplica cromatografía sobre una resina de interacción hidrófoba, seguido de una etapa de filtración en gel.

La cromatografía sobre una resina de interacción hidrófoba se lleva a cabo incrementando en primer lugar el contenido salino de la fracción reunida obtenida de la resina de intercambio iónico hasta 4 moles/litro de NaCl, y eliminando cualquier precipitado formado. Si la fracción clara resultante no contiene la actividad deseada, esta actividad está presente obviamente en el precipitado, y se puede recuperar en un estado esencialmente puro. Si la fracción clara resultante todavía muestra en el ensayo la actividad deseada, entonces el líquido se aplica como tal a una resina fenólica de sepharose (Pharmacia), equilibrada en este tampón con gran concentración salina con un pH y conductividad idénticos. Si la actividad enzimática deseada se une a la resina fenólica de sepharose, la actividad se eluye con un gradiente continuo de contenido decreciente de sal, seguido de un lavado libre de sal y, si es necesario, con un agente caotrópico. Como antes, aquellas fracciones procedentes del gradiente que presentan actividad en el ensayo se reúnen y se someten finalmente a una etapa de filtración en gel. Si la actividad enzimática deseada no se une a la resina fenólica de sepharose, lo harán muchos de los contaminantes, de manera que la actividad proteolítica deseada según está presente en el volumen vacío de la columna requiere sólo una etapa de ultrafiltración adicional para obtener la actividad en una forma más concentrada antes de aplicarla a la columna de

filtración en gel. La columna de filtración en gel no sólo elimina contaminaciones en trazas, sino también lleva a la enzima al tampón, lo que es necesario por uso subsiguiente.

Aunque este método es aplicable generalmente para el aislamiento y purificación de proteasas según la invención, en el Ejemplo 4 se describe una técnica de aislamiento más específica. En ese ejemplo se describe el aislamiento de una proteasa de *Aspergillus* usando bacitracina inmovilizada, un antibiótico peptídico conocido por su interacción selectiva con diversos tipos de proteasas.

#### Ejemplo 5

##### Aislamiento de proteasas mediante cromatografía de afinidad

Un método alternativo para purificar pequeñas cantidades de proteasa es mediante cromatografía de afinidad. Para obtener la proteasa en forma purificada, se hizo crecer un cultivo de 100 mililitros en un matraz de agitación bien aireado. Tras la centrifugación para eliminar cualquier materia no soluble, el sobrenadante se aplicó a una columna de bacitracina-sepharose de 40 mililitros, equilibrada con 0,05 moles/litro de acetato de sodio pH 5,0. Las proteasas unidas a la columna se eluyeron usando el tampón de acetato suplementado con 1 mol/litro de NaCl y 10% (v/v) de isopropanol (J. Appl. Biochem., 1983 p. 420-428). Las fracciones activas se recogieron, se dializaron frente a agua destilada y se aplicaron a una columna de bacitracina-sepharose de 20 mililitros, nuevamente equilibrada con tampón de acetato. Como antes, la elución se llevó a cabo usando el tampón de acetato suplementado con NaCl e isopropanol. Las fracciones activas, es decir, las fracciones que presentan las actividades buscadas, se recogieron, se dializaron frente a tampón de acetato 5 milimoles/litro pH 5,0, y después se concentraron por medio de ultrafiltración con una membrana Amicon PM-10. Para obtener la proteasa en un estado esencialmente puro, el líquido concentrado se cromatografió sobre una columna Superdex 75, equilibrada con el tampón de acetato de sodio 0,05 moles/litro pH 5,0 y suplementada con 0,5 moles/litro de NaCl.

Experimentos adicionales llevados a cabo con la enzima purificada en PAGE pueden confirmar si el peso molecular está en línea con lo que se puede esperar basándose en los datos de secuencia disponibles. La confirmación final se puede obtener llevando a cabo un análisis parcial de aminoácidos N-terminales.

#### Ejemplo 6

##### Propiedades de una nueva cisteína proteasa procedente de *A. niger*

En este ejemplo se clonó el gen nr 28 de *Aspergillus*, y se sobreexpresó en *A. niger* como se describe anteriormente. La enzima obtenida se purificó según procedimientos descritos en el Ejemplo 4, y se usó para destruir la actividad inhibidora de tripsina de las habas de soja en diversas condiciones. Como materiales de referencia, se usaron papaína y bromelaína. La bromelaína se obtuvo de Sigma, y la papaína se obtuvo de DSM Food Specialties Business Unit Beverage Ingredients, PO Box 1, 2600 MA Delft, Países Bajos.

La inhibición de la tripsina se midió según el método de Kakade, M.L., Rackis, J.J., McGhee, J.E. y Puski, G. (1974): J. Cereal Chemistry 51: 376-382. La degradación del sustrato N-benzoyl-L-arginina-p-nitroanilina a N-benzoyl-L-arginina y p-nitroanilina se tomó como una medida de la actividad de tripsina. La tripsina se obtuvo de British Drug Houses Ltd., y derivó de páncreas de vaca que contiene más de 0,54 unidades Anson por gramo de producto. El inhibidor Kunitz para habas de soja también se obtuvo de Sigma.

El inhibidor de tripsina se preincubó a una concentración de 2 mg/ml con las enzimas de cisteína proteasa mencionadas anteriormente, a pH 3, en tampón de acetato de sodio 50 mM, antes de medir la inhibición de la tripsina. Las enzimas se añadieron a una relación de proteína enzimática a inhibidor de tripsina de 1:100 (p/p). La albúmina sirvió como control negativo para las enzimas. La actividad de tripsina que queda se midió tras la incubación durante 3 horas a 37°C. Los resultados se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Efectos de diversas cisteína proteasas sobre la inactivación enzimática del inhibidor de tripsina de tipo Kunitz procedente de habas de soja.

1	2	3	4	5
Enzima ensayada	Actividad de TI que queda (%)	Actividad de TI que queda tras el tratamiento con pepsina	Actividad de TI que queda tras el tratamiento térmico a 75°C	Actividad de TI que queda tras el tratamiento térmico a 90°C
Papaína	25	55	78	95
Bromelaína	30	62	86	99

<i>A. niger</i>	26	26	28	35
Albúmina (control)	100	100	100	100

TI: Actividad del inhibidor de tripsina

Los experimentos se repitieron en presencia de pepsina durante la preincubación de las cisteína proteasas con el inhibidor de tripsina. La pepsina se añadió a una concentración final de 1,3 mg/ml. Los resultados se muestran en la columna 3.

- 5 Se llevó a cabo otra serie de experimentos para comprobar la estabilidad térmica. Las cisteína proteasas se incubaron a 75 y 90°C durante 5 minutos antes de añadir estas enzimas a la preincubación con los inhibidores de tripsina. Los resultados se muestran en las columnas 4 y 5.

Estos resultados demuestran claramente la actividad superior de estas nuevas cisteína proteasas procedentes de *Aspergillus niger* con respecto a las cisteína proteasas actualmente disponibles para la inactivación de inhibidores de tripsina en pienso para animales.

10

#### Ejemplo 7

Exopeptidasas que promueven la maduración del queso y el sabor del queso

- 15 Las aminopeptidasas codificadas por los genes nr 20 y 54 (véase la Tabla 1) se sobreexpresaron en *A. niger* según métodos descritos anteriormente. La purificación de estas enzimas se llevó a cabo según procedimientos como se describe en el Ejemplo 4. La actividad de las muestras enzimáticas purificadas se determinó a pH 7,2 en un tampón acuoso de fosfato (50 mM) que contiene el derivado de para-nitroanilida de un número de aminoácidos hidrófobos (3 mM) como sustrato. La conversión del sustrato por la aminopeptidasa se determinó monitorizando el cambio en la densidad óptica a 400 nm como resultado de la conversión del sustrato, usando una disolución que no contiene la enzima como referencia. La actividad (A) se calculó como el cambio en la OD por minuto, y se expresó como, por ejemplo, unidades de Phe-AP, Leu-AP o Val-AP, dependiendo del sustrato usado. Se inoculó leche de queso normal con cultivo de fermento del intervalo Delvo-tec™ DX 31 (DSM Food Specialities Delft, Países Bajos), para obtener un queso de tipo Gouda, y la coagulación se ejecutó con una dosis media de coagulante (50 IMCU por litro de leche de queso). Además, se añadieron 25 unidades Phe de cada exoproteasa a dos quesos experimentales, mientras que el control no contuvo ninguna de las exoproteasas. Se usaron parámetros de obtención de queso conforme al procedimiento aplicado para queso semiduro para ambos quesos. Se observó una diferencia en términos de desarrollo de sabor y de aroma entre los quesos experimentales y el queso del control hasta un grado tal que los quesos experimentales obtuvieron la mayoría de sus propiedades organolépticas después de tres (3) semanas, mientras que el queso de control obtuvo una clasificación similar después de seis (6) semanas. Se demostró que el nivel de aminoácidos libres después de tres semanas era dos veces tan alto en los quesos experimentales; después de seis semanas de maduración, los niveles fueron nuevamente comparables. Se llevó a cabo un análisis de aminoácidos según el método Picotag de Waters (Milford MA, USA).

30

Estos datos sugieren que el producto está listo para la venta tres semanas antes, sin disminuir el mantenimiento de la calidad del queso. El carácter organoléptico de los quesos experimentales difirió del del control hasta tal punto que el sabor de queso blando con una tendencia ligera al amargor del queso del control se superó en el queso experimental en presencia de la aminopeptidasa. Se encontró que la textura de los quesos era igualmente algo más suave.

35

#### Ejemplo 8

Nueva especificidad de una proteasa codificada por el gen 55

- 40 Como se explica anteriormente, ciertas proteínas pueden resistir la hidrólisis enzimática como resultado de composiciones de aminoácidos específicas o estructuras terciarias específicas. En tales casos, la cantidad de péptidos que se puede solubilizar a partir de proteínas resistentes a proteasas se puede mejorar drásticamente usando proteasas que presentan nuevas especificidades.

45

La beta-caseína es una proteína con una estructura terciaria muy limitada, pero con un extraordinario nivel elevado de restos de prolina. Muchas proteasas tienen dificultades a la hora de escindir secuencias que contienen prolina, de manera que la hidrólisis de beta-caseína con proteasas disponibles normalmente produce un hidrolizado que es relativamente rico en péptidos grandes resistentes a proteasas. Estos últimos péptidos resistentes pueden contribuir a un número de propiedades indeseables del hidrolizado. Por ejemplo, es bien sabido que estos péptidos más grandes tienen un efecto relativamente fuerte sobre la alergenicidad y amargor. Además, estos péptidos soportan una degradación posterior a aminoácidos libres, de forma que, en ciertos procesos, la aparición de estos péptidos grandes, resistentes a proteasas, es sinónimo de pérdidas de rendimiento. Por lo tanto, la disponibilidad y uso de proteasas que son capaces de escindir las partes resistentes a proteasas de las proteínas se traducen en beneficios técnicos y económicos importantes.

50

La beta-caseína representa una de las fracciones principales de caseína de la leche bovina. La proteína se ha caracterizado bien en términos de su secuencia de aminoácidos, y está comercialmente disponible en forma casi pura. Como tal, la beta-caseína ofrece un excelente sustrato de ensayo para estudiar la relación entre los sitios de escisión enzimática y la longitud de diversos péptidos formados durante la hidrólisis enzimática.

- 5 Este Ejemplo demuestra que, a pesar del carácter de escisión de amplio espectro de la endoproteasa subtilisina, la adición de una enzima muy específica como una prolil endopeptidasa, según es codificada por el gen 55 (véase la Tabla 1), tiene un impacto importante sobre el tamaño de los fragmentos de beta-caseína formados.

- 10 Se obtuvo beta-caseína de leche bovina (polvo liofilizado, esencialmente libre de sales) con un mínimo de 90% de beta-caseína a partir de Sigma. La subtilisina de *B. licheniformis* (Delvolase®, 560000 DU por gramo) se obtuvo de DSM Food Specialities (Seclin, Francia). La endoproteasa específica de prolina según es codificada por el gen 55 se sobreexpresó en *A. niger* y se purificó usando procedimientos descritos en el Ejemplo 4.

- 15 El polvo de beta-caseína se disolvió a una concentración de 10% (p/p) junto con 0,1% (p/p) de polvo de Delvolase™ en un tampón de fosfato de 0,1 moles/litro pH 7,0. Después de una incubación de 24 horas a 45°C en un baño de agua agitado, la reacción se detuvo calentando la disolución durante 15 minutos a 90°C. A la mitad de la disolución (1 ml que contiene 100 miligramos de beta-caseína) se añadieron 100 microlitros de la proteasa específica de prolina, y la reacción se continuó durante otras 24 horas a 45°C. Después de otro choque térmico a 90°C, las muestras de material de beta-caseína tratado tanto con Delvolase™ como con Delvolase™ + endoproteasa específica de prolina se analizaron mediante equipo de LC/MS para estudiar las distribuciones precisas de tamaños de péptidos en las dos muestras.

- 20 Análisis de LC/MS

- Se usó HPLC, que usa un espectrómetro de masas de trampa iónica (Thermoquest™, Breda, Países Bajos) acoplado a una bomba P4000 (Thermoquest™, Breda, Países Bajos), para caracterizar los hidrolizados proteicos enzimáticos producidos por la mezcla enzimática de la invención. Los péptidos formados se separaron usando una columna PEPMAP C18 300A (MIC-15-03-C18-PM, LC Packings, Ámsterdam, Países Bajos), en combinación con un gradiente de ácido fórmico al 0,1% en agua Milli Q (Millipore, Bedford, MA, USA; Disolución A) y ácido fórmico al 0,1% en acetonitrilo (Disolución B) para elución. El gradiente comenzó a 100% de Disolución A y aumentó hasta 70% de disolución B en 45 minutos, y se mantuvo a esta última relación durante otros 5 minutos. El volumen de inyección usado fue 50 microlitros, el caudal fue 50 microlitros por minuto, y la temperatura de la columna se mantuvo a 30°C. La concentración de proteína de la muestra inyectada fue aprox. 50 microgramos/mililitro.

- 30 La información detallada sobre los péptidos individuales se obtuvo usando el algoritmo de MS/MS "dependiente del barrido", que es un algoritmo característico para un espectrómetro de masas de trampa de iones. El análisis de barrido completo fue seguido por un análisis de barrido de zoom, para la determinación del estado de la carga del ion más intenso en el intervalo de masas de barrido completo. El análisis subsiguiente de MS/MS de este último ion dio como resultado una información de secuencia peptídica parcial, que se pudo usar para la búsqueda en bases de datos usando la aplicación SEQUEST de Xcalibur Bioworks (Thermoquest™, Breda, Países Bajos). Los bancos de datos usados se extrajeron del banco de datos OWL.fasta, disponible en el NCBI (National Centre for Biotechnology informatics), que contiene las proteínas de interés para la aplicación usada.

Usando esta técnica como método de identificación, sólo los péptidos con una masa que oscila desde aprox. 400 hasta 2000 Daltons se consideraron adecuados para el análisis posterior mediante secuenciación de MS.

- 40 Para ajustar la sensibilidad óptima en el modo de MS, se usó angiotensina (M = 1295,6), y para la fragmentación óptima en el modo MS/MS, llevando a cabo una infusión constante de 60 µg/ml, dando como resultado principalmente especies doble y trípemente cargadas en el modo MS, y una energía de colisión óptima de alrededor de 35% en el modo MS/MS.

- 45 En la muestra digerida con Delvolase sola, el análisis de LC/MS/MS identificó 40 péptidos que cubren diversas partes de la molécula de beta-caseína. Juntos, estos péptidos dieron cuenta del 79% de la secuencia total de beta-caseína. Se pudieron rastrear nuevamente tiempos de retención diferentes de los péptidos en la columna C18 hasta longitudes peptídicas que oscilan de 2 a 23 restos de aminoácidos. Juntos, < 15% de los péptidos encontrados fueron más pequeños de 6 aminoácidos. La muestra digerida con Delvolase™ y la proteasa específica de prolina también generó un gran número de péptidos identificables a partir de beta-caseína. Juntos, estos péptidos cubrieron > 50% de la secuencia total de la proteína de beta-caseína. En esta muestra, la distribución de tamaños de los péptidos fue notablemente homogénea, ya que los péptidos oscilaron en longitud sólo entre 2 y 6 restos. Los resultados muestran que, en el hidrolizado obtenido con la proteasa específica de prolina, contiene una gran fracción de dipéptidos, tripéptidos, y de péptidos con hasta 6 AA, que muestran el efecto beneficioso distinto de la coincubación con una endoproteasa que presenta una especificidad inusual. También está claro a partir de estos experimentos que la endoproteasa según el gen 55 codifica una endoproteasa que escinde la cadena peptídica en el término carboxi del resto de prolina.

## Ejemplo 9

La liberación selectiva de aminoácidos específicos para promover la formación de sabor.

Los aminoácidos libres como leucina y fenilalanina no sólo han estado implicados en reacciones de Maillard, sino también como precursores para aromas deseables en diversas fermentaciones alimentarias. Para promover la formación de tales aromas en fermentaciones alimentarias o durante la fase de calentamiento, tueste o cocción del alimento, sería ventajoso incorporar en estos productos un hidrolizado proteico que contenga niveles relativamente elevados de estos aminoácidos específicos en una forma libre. En este Ejemplo se describe la producción de extractos de levadura enriquecidos selectivamente en leucina y fenilalanina. Este enriquecimiento se obtiene combinando una endoproteasa con una preferencia de escisión para un conjunto seleccionado de restos de aminoácidos con una exoproteasa que favorece la liberación de un conjunto similar de restos de aminoácidos. La preferencia de la endoproteasa debería de coincidir con la preferencia de la exoproteasa usada. Por ejemplo, se ha establecido que las aminopeptidasas codificadas por los genes 20 y 54 (véase la Tabla 1) presenta una preferencia definida por liberar restos de leucina y fenilalanina que coincide con las preferencias de escisión de termolisina. Las carboxipeptidasas codificadas por los genes 23 y 24 tienen preferencia por liberar restos de arginina y lisina, que coincide con las preferencias de escisión de tripsina. La carboxipeptidasa codificada por el gen 5 presenta una preferencia muy inusual por liberar glicina, que se podría combinar con ciertas endoproteasas presentes en papaína. La carboxipeptidasa codificada por el gen 51 es capaz de eliminar restos de glutamato, lo que coincide con la proteasa específica de glutamato codificada por el gen 43.

Se sabe que la endoproteasa termolisina (comercialmente disponible como Thermoase) C180 de Daiwa Kasei KK (Osaka, Japón) escinde enlaces peptídicos en el lado aminoterminal de aminoácidos hidrófobos voluminosos como Leu y Phe. Para liberar los aminoácidos así expuestos de los péptidos recientemente formados, se usaron las aminopeptidasas codificadas por los genes nr 20 y 54 (véase la Tabla 1). Estos genes se sobreexpresaron en *A. niger* según métodos descritos anteriormente, y la purificación de estas enzimas se llevó a cabo según procedimientos como se describe en el Ejemplo 4.

Para liberar tanta leucina y fenilalanina como sea posible sin la liberación concomitante de aminoácidos indeseados con esta combinación de enzimas, es evidente que se deberían seleccionar con cuidado las condiciones usadas durante la hidrólisis enzimática. Además, se han de inactivar las proteasas endógenas (y probablemente inespecíficas) de las propias levaduras. Después de un número de incubaciones de ensayo, se obtuvo un protocolo que conduce a una liberación sorprendentemente selectiva y eficaz de leucina y fenilalanina a partir de las proteínas de la levadura usando estas dos nuevas enzimas.

Para inactivar las proteasas endógenas de las levaduras, la suspensión de levadura se mantuvo durante 5 minutos a 95 grados C. Después, la suspensión se enfrió rápidamente hasta la temperatura requerida, y el pH se ajustó a 7,0 usando NaOH 4N. La levadura, la termolisina y una de las aminopeptidasas se incubaron todas simultáneamente en las siguientes condiciones. Después del choque térmico, el pH de los 2000 mililitros de suspensión de levadura se ajustó a 7,0, después de lo cual se añadieron 680 miligramos de Thermoase y, tras agitar, la aminopeptidasa purificada. La mezcla se incubó con agitación a 50 grados C durante 3 horas, y se centrifugó. Para detener todas las actividades enzimáticas, el pH del sobrenadante se ajustó a 4 y se sometió a otro tratamiento térmico de 45 minutos a 95 grados C. Después de otra centrifugación, se obtuvo del sobrenadante una muestra para el análisis de aminoácidos. La materia precipitada o no disuelta se eliminó mediante centrifugación durante 15 minutos a 3500 rpm en una centrifugadora Hereaus Megafuge 2.0 R. El sobrenadante se retiró y se mantuvo congelado a -20°C. Las muestras del sobrenadante se analizaron en busca del contenido de aminoácidos según el método Picotag de Waters (Milford, MA, USA), inmediatamente después de descongelarlas.

En el análisis de aminoácidos, los valores de Trp y Cys se omitieron, y los valores de Asp y Asn se sumaron como un valor. Según los datos obtenidos, en el hidrolizado resultante la relación entre alanina y leucina (21,3:11,7) fue 1:0,5. Los hidrolizados de levadura comercialmente disponibles presentan típicamente relaciones de alanina frente a leucina de 1:0,3.

En un segundo experimento, se preparó un extracto de levadura que estaba enriquecido en glutamato libre. Para lograr esto, se hizo uso de una endoproteasa que presenta una preferencia por la escisión en el extremo C-terminal de restos de glutamato (codificada por el gen nr 43 en la Tabla 1), y una carboxipeptidasa (codificada por el gen nr 51 en la Tabla 1) capaz de eliminar estos restos de glutamato así expuestos. La endoproteasa codificada por el gen nr 43 y la carboxipeptidasa codificada por el gen 51 (véase la Tabla 1) se sobreexpresaron en *A. niger* según métodos descritos anteriormente. La purificación de estas enzimas se llevó a cabo según procedimientos como se describe en el Ejemplo 4.

El papel esencial de glutamato libre en un número de procesos formadores de aroma está bien documentado, y MSG, la sal sódica del ácido glutámico, está reconocida como el componente potenciador del sabor más importante individual.

En este Ejemplo, el pH de 200 ml de suspensión de levadura sometida a choque térmico se ajustó a 8,0, después se añadió el producto enzimático purificado codificado por el gen 43, y la mezcla se incubó durante 4 horas a 50 grados



C. Después, el pH se redujo a 5,0, y la suspensión se centrifugó. A 100 mililitros de sobrenadante se añadió el producto génico purificado del gen 51. La incubación con esta carboxipeptidasa tuvo lugar durante 30 minutos a 50 grados C, con ajustes continuos del pH. Después de detener la incubación enzimática mediante un tratamiento térmico de 5 minutos a 95 grados C, el material se centrifugó nuevamente (véase más arriba), y se obtuvo una muestra para el análisis de aminoácidos.

Según los datos de aminoácidos obtenidos (véase anteriormente), en el hidrolizado resultante la relación entre alanina y glutamato (30,0:48,7) fue 1:1,6. Los hidrolizados de levadura comercialmente disponibles presentan típicamente relaciones de alanina frente a glutamato de 1:1.

#### Ejemplo 10

Evaluación del sabor de hidrolizados de levadura enriquecidos en aminoácidos específicos.

Para demostrar que un hidrolizado proteico enriquecido en aminoácidos específicos según la invención puede generar aromas específicos, se llevó a cabo un número de experimentos con los hidrolizados de levadura descritos en el Ejemplo previo. Para ese fin, se prepararon y liofilizaron porciones más grandes de estos hidrolizados. El comportamiento de los polvos resultantes se comparó con el comportamiento de un extracto de levadura comercialmente disponible (Gistex LS, obtenible de DSM Food Specialties, Delft, Países Bajos) en una mezcla estandarizada bajo varias condiciones de reacción. La mezcla estandarizada consistió en uno de los hidrolizados, mezcla base y agua.

La mezcla base contenía 22 gramos de Maxarome Plus Powder (un extracto de levadura especializado, con un contenido elevado de nucleótidos naturales, también obtenible de DSM Food Specialties), 29,2 gramos de glucosa, 9 gramos de grasa REFEL-F (aceite de soja hidrogenado, obtenible de Barentz, Hoofddorp, Países Bajos) y 0,2 gramos de estearoil lactilato de calcio (emulsionante, obtenible de Abitec, Northampton, UK), mezclado a conciencia en un mortero.

Todas las mezclas estandarizadas contenían 5 gramos de polvo de hidrolizado de levadura (es decir, el material enriquecido en leucina o en glutamato, o el extracto de levadura comercial), 3 gramos de la mezcla base, y 3 gramos de agua. Después del mezclamiento a conciencia, estas tres suspensiones se sometieron a diferentes regímenes de calentamiento, es decir, 65 minutos a 90-95 grados C en un vial de reacción (reacción líquida), o se secaron a 20 milibares a 120 grados C en un horno de vacío (reacción de tueste a vacío), o se calentaron en un vial de reacción abierto a 120 grados C durante 10 minutos tras disipar todo el agua (reacción de tueste).

Después del tratamiento térmico, los tres productos asumieron colores que oscilan desde el marrón oscuro hasta casi negro. En el caso de la reacción de tueste a vacío, sólo se usaron las capas superiores de color claro. La evaluación del sabor de los productos calentados se llevó a cabo moliendo las tortas oscurecidas hasta polvos finos, y disolviendo estos polvos hasta una concentración de 2% (p/p) en agua que contiene 0,6% (p/p) de NaCl. Las observaciones del panel de sabor se especifican en la Tabla 3.

Tabla 3

	Referencia	Leucina	Glutamato
Líquido	Caldo, ligeramente tostado	Té frío, ligeramente florido, similar a levadura	More caldo, carnosos, similar a levadura
Tueste a vacío	Quemado, patatas fritas	Astringente, habas, similar a levadura	Quemado, caldo, similar a levadura
Tueste	Tostado oscuro, caldo, umami	Menos tueste, florido, umami	Tueste, más caldo, más umami

#### Ejemplo 11

Hidrolizados proteicos de suero no alergénicos formados con tripeptidil peptidasas.

Las dipeptidil peptidasas codificadas por los genes 19 y 55, así como las tripeptidil peptidasas codificadas por los genes 4, 9, 10, 12, 26, 35, 46, y 50 (véase la Tabla 1), se pueden sobreproducir como se describe, y se pueden purificar según los métodos proporcionados en el Ejemplo 4. Tras la purificación, el pH óptimo y la estabilidad de temperatura de cada enzima individual se pueden establecer por cualquiera de los métodos disponibles y conocidos por la persona experta. Además, la especificidad de cada enzima individual se puede determinar usando los métodos explicados en el Ejemplo 1. En el siguiente experimento se ilustra la selectividad mostrada por las tripeptidil peptidasas.

La enzima codificada por el gen 12 se sobreprodujo en una célula hospedante de *Aspergillus niger*, y se purificó mediante procedimientos descritos en el Ejemplo 4. La enzima así obtenida se incubó a pH 5 y a 50 grados C con

diferentes sustratos cromógenos sintéticos, es decir, Ala-Ala-Phe-pNA y Ala-Phe-pNA (ambos de Bachem, Suiza). La incubación con el sustrato Ala-Ala-Phe-pNA condujo a un incremento significativo de la absorbancia a 410 nm, mientras que la incubación con Ala-Phe-pNA no lo hizo. Esta observación demuestra claramente que las tripeptidil peptidasas escinden tripéptidos y no presentan actividad de aminopeptidasa que puede conducir a un incremento indeseable de aminoácidos libres.

Además, la enzima codificada por el gen 12 muestra características de estabilidad enzimática favorables, como se muestra en el siguiente experimento. Se incubaron cuatro muestras de la enzima a pH 5 durante una hora a 0, 40, 50 y 60 grados C, respectivamente. Después, cada muestra enzimática se incubó con el sustrato Ala-Ala-Phe-pNA mencionado anteriormente en un tampón de citrato a pH 5, y se determinó la actividad residual en cada muestra individual midiendo el incremento de absorbancia a 410 nm. La muestra a 0 grados C presentó una actividad de 100%, la muestra a 40 grados presentó una actividad residual de 96%, la muestra a 50 grados presentó una actividad residual de 92%, y la muestra a 60 grados presentó una actividad residual de 88%.

En un proceso típico dirigido a producir un hidrolizado con una proporción elevada de tripéptidos, se puede disolver/suspender proteína de suero (WPC 75) en una concentración de 100 gramos de proteína/litro, en un medio acuoso que tiene un pH de 8,5. La primera incubación enzimática se realiza con la endoproteasa de amplio espectro subtilisina (Delvolase®, 560000 DU por gramo, de DSM). Después de una predigestión del suero con esta enzima en una concentración de 0,5% de concentrado enzimático por gramo de proteína durante 2 horas a 60°C, la mezcla se trató con calor para inactivar la endoproteasa usada. Después, la temperatura se ajustó a 50 grados C y se añadió la tripeptidil peptidasa, y toda la mezcla se incubó hasta que se alcanzó el nivel deseado de tripéptidos. Las etapas del procesamiento adicionales del hidrolizado así obtenido dependen de la aplicación específica, pero pueden incorporar microfiltración o centrifugación seguido de evaporación y secado por pulverización.

#### LISTADO DE SECUENCIAS

<110> DSM NV

<120> Nuevos genes que codifican nuevas encimas proteolíticas

<130> 20095WO

<160> 171

<170> PatentIn version 3.1

<210> 1

<211> 2520

<212>. DNA

<213> Aspergillus niger

<400> 1

# ES 2 368 285 T3

cgacaggcgtc	cgttgcgccg	cgaaaacctg	ccgagtgggc	cgtttaggct	ttgggtctcc	60
ccacgatgta	agcataatca	ttctgtgcct	gagtgatgaat	tctcctgttg	gaggctgcat	120
cttaattctt	aactgcatga	aaagcacttg	gggtgctat	tttttttcc	ttctttcttt	180
tccgtgttca	tttccattcc	cttgcctctc	ttctttgtgt	cgacatttac	aaatcacatt	240
tttcttatac	tttcttttct	tcacctcggt	tcttctctatt	cactctctgt	gttcagcatt	300
cgttatcagc	actttatctt	ttgctcgtct	cttttatctt	cacttggttg	tgcctttcca	360
ctagcaatct	atcgtttgat	ctttctagag	cattgtcttg	attgtgtcat	tctgtcattg	420
actccggcta	tgaaatatta	ttctcaatct	gcctaaaacc	aaattctact	ctatcactac	480
acatttgat	cacctgatct	ggctgagata	ggagagtccg	gcctctctac	gtctgcatca	540
gacaattgag	ataaattcat	tgtttgcacc	tgttattgat	tcttccaagt	tatgcatctc	600
cgacaggcgtc	tcgttacagc	agcgtgtctt	tgcgccagtg	ccacggcttt	catcccatac	660
accatcaaac	tcgatacgtc	ggacgacatc	tcagcccgtg	attcattagc	tcgtcgtttc	720
ctgccagtac	caaaaccaag	cgatgctcta	gcagacgatt	ccacctctac	tgccagcgat	780
gagtcctgt	cactgaacat	caaaaggatt	cccgttcgtc	gtgacaatga	tttcaagatt	840
gtggttagcgg	aaactccctc	ttggtctaac	accgccgctc	tcgatcaaga	tggttagcgac	900
atttcataca	tctctgtcgt	caacattggg	tctgatgaga	aatctatgta	catgttgctc	960
gacacaggcg	gctctgatac	ctgggttttc	ggttccaact	gcacgtccac	accctgcacg	1020
atgcacaata	ccttcgggtc	ggacgattct	tcgacccttg	aaatgacatc	ggaagagtgg	1080
agtgtgggct	atggaactgg	gtctgtcagc	ggcttgctag	gaaaagacaa	gttcacgatt	1140
gcaaagtgtca	ctgtacgcat	gactttcgga	cttgcttcca	acgcatcgga	taacttcgag	1200

tctgtacccaa	tggacggcat	tctcgggtctc	ggtcgaacca	acgatagttc	ctacgacaac	1260
ccaacattca	tggatgccgt	tgcagaaagt	aacgttttca	agtcgaatat	cgttggcttc	1320
gccctttcac	gtagccccgc	caaggatggc	acggtcagct	ttggcactac	tgacaaggac	1380
aagtacaccg	gcgatatcac	ctacaccgat	accgtcggat	cggacagcta	ttggcgcatt	1440
cccgtggacg	atgtctatgt	tggcggcact	tcatgcgatt	tctccaacaa	atcagccatc	1500
atcgataccg	gaactttctta	tgtatgtctg	ccttcaagcg	actcgaagac	gctgcacagt	1560
ctcattcccc	gcgccaaatc	ttcggggagc	taccacatta	ttccgtgcaa	cacaactact	1620
aagctacaag	tggcattctc	tgggtgtgaat	tacaccatct	cggcgaagga	ctacgtggga	1680
gcaacttcag	gttctggatg	cgtttcgaac	attatcagct	acgacttatt	tggatgatgac	1740
atctggctcc	tgggtgacac	gtttctcaaa	aatgtgtatg	ctgtgtttga	ctacgatgag	1800
ttacgggtcg	gatttgcaga	gcgttcctcg	aacaccacct	ctgcgtcgaa	ctctacgagc	1860
tctggaacaa	gcagcacctc	gggatccact	acaacgggca	gctcaacgac	tacgacgagc	1920
tctgctagct	ctagtagttc	atctgatgct	gaatcaggaa	gtagcatgac	cattcccgtc	1980
cctcagtatt	tcttctctgc	tctggcgatt	gcttccttca	tgctttggct	ctagttaacc	2040
gcatcttact	cgagcgctga	acctcgggaa	acatatgcat	tatttacaca	tgctgctgat	2100
ttgtatttgc	atatattctt	cgagcctgga	cggcgtgcgg	gtcatattac	cttacattcg	2160
aagtccttct	ctaataatc	aacatttatt	cttactccac	cagttctggc	tcgcaattaa	2220
ccctgtctaa	gaaaaagttg	gtatagaaca	tggcatccac	tacctggaac	attcaaagaa	2280
ccttgctccg	gatcagtggt	tatgacttcg	ggtagcatte	tgacatgaca	gttagcgtcc	2340
atcctgagga	ttcatcctga	tctccttacc	tagtatggac	ttatcaaagt	ccttgacgct	2400
attgtaccct	cccacagcca	tcaggatatc	gaaatcggcc	aacagcgact	tcatcacatg	2460
gcgaacaccc	tcctcaccca	tgatactgag	gccccagatc	cagagccggc	cgacgaaaac	2520

<210> 2  
 <211> 5001  
 <212> DNA  
 <213> *Aspergillus niger*

<400> 2	
taggaaaatc	agaggcgaca atttgctccg atactggata agtaccatcg gtcacgaaat 60
tcagcaccga	ctggcttatg tcctgctccg ataccttagc ggacattatg ttagtagttc 120
taagcaagag	cccttggttc ttggtaatcg gcggatcaaa aacgtaaaga agacaaacag 180

aagcgccaca ctaggctctg cctccctctt acagaagatc tgccaggtat cgatccacaa	240
agatatacca aggactccaa tgcagcagat cgcaaccgaa agggaaggcg agctgtcaac	300
accgccatgt gacttcaccg ctcaccgcct tagctgcgat gggcaagacc acgaacgatc	360
tcgctcttcc ccagggccag actgaggccg attatatgat ttttttcttt cttttccgtg	420
tgtctcgtct gctgctatat tcttattttt ctgttcggta aagatacctc ctaagaatag	480
acacgggttg tttttttgtg aattatctgt tgggtgtggtg ctctctatcg aaccggaac	540
ctgaactcca ctctgaaccg ttacagttgg agggtaacct tcgttcagcg gccaaactgtg	600
tgacctcaaa attcctgaaa catcataatc ggcgtcaagc agagcccatc gtgttgtctc	660
agttactatt gagaagcctg attcgggcaa acgcttctcg atccatgtga gtcatgcttg	720
taccagccct gaactccatt gaataaaaaa aaagcaagaa aagagattgc cctcctcgcg	780
ttttctgtat taaacatcca atcctcaacc ggcagcctta cattggctgc cacagatttg	840
tgctccata cagcatgctt cgtggtcttc gtgatgtcgt attattacaa tttgcaatcc	900
ccttggtctt gctattggta tttcaaacat ggaatgggtg cttttcccggt ttcaattccc	960
cgcaccctga acctcaagca ttgctagctt ctctaaaatg aataaaaactg ttatacttgc	1020
ttcctaaaag tttgcgcttc tggcctatgg attactaaca gcattttaga ttatcgctac	1080
ggggtgtgat cacaggattt ggttctaaat cacatttcca gagaccattg agcaaaatgt	1140
catctactca aaagagccat ttcaagctac tccagaagtt caaacggag tactcgctta	1200
gcgagtttgc tcagtatgag tcggagagaa caggcatgag ggtagtggtc attgacaaaa	1260
aaggacccaa agtcacaggt tattttggtc tagccacaga gattctcgat gattcagggtg	1320
ctcctcacac gttggagcac ttgtgcttta tgggctcgcg gaactataga tataagggct	1380
tccttgacaa gctagcaaca cgtgtttatt cgagcaccaa tgcttgacg gccacagacc	1440
acacggccta caccttgga acagcagget gggaagggtt cgctcaaate ttgcccgtgt	1500
acctagagca tgttatagct ccaacactga cagatgaagg gtgctatacc gaagtgcac	1560
atattgatgg cgctggagac gacgctggag tcgtctactc ggagatgcag ggtgtgcaga	1620
ataactctgc agagttaatc gatctaaccg ctcgtcgatt gacttaccg catggtgtag	1680
gttttcgcta cgagacaggc ggtatgatgg agcagctccg cgctctcacc gcggaccgta	1740
tccgagcgtt ccatcgtag atgtaccagc ccaagaactt atgcctaate atcacaggcg	1800
aagtagatca ccagaacatg ctggagacct tggacaagtt cgaagatact attctagatg	1860

tcattcccag	tcctgattca	cctttcaaga	ggccgtgggt	agattccaag	cagggcgccgc	1920
cattggagaa	gtccattgtc	cagactgtgg	aatttccgga	agaagatgaa	tctttcgggg	1980
agatagaaat	tagattcctc	ggccggact	gtaccgaccc	tgttcaaagt	gagtgttccg	2040
ctgtcctcat	ttcgaagata	tacttactct	gttatagccg	gggctgtcaa	tgttgcatlg	2100
ctgtatctgg	ccggttcatc	tgcttctcta	ttggataaca	tcctgggtga	gaaggagcag	2160
ctcgccagt	ctgtctatta	tgctaccgaa	gatcatccca	gcattgagat	ccgcttcaca	2220
ttaaccagt	tggagacaga	gaaactcgcg	aaggtagagc	aacggttttt	cgaagtgtct	2280
aaggacgcta	tggagaaaaga	tttagacatg	aggtatatca	aggagtgcac	tgaccggcaa	2340
agacggacct	ggaagttctc	taccgaaagc	tccgcctctt	cctttgcgga	gtacgtgatc	2400
tcggattttc	ttttcggaaa	gagagacgga	tcgactatgc	ttgatgttgc	gaccttgcaa	2460
gagtacgacg	tgctggagaa	gtggagtga	gaacagtggc	gcagttttat	caaaacatgg	2520
atttctgatg	ccaacatgt	cactatcctt	gggtgtccgt	ccgttaagat	gtctgacaca	2580
ttaaagaagg	aggaggaagc	tagagtcgca	gagcaaaaga	agcgcttggg	tgatgagggg	2640
ctgaagaagt	tggccgacaa	gctggaaaaa	gctaaagctg	aaaatgacaa	ggagatcccc	2700
aaggagatgc	tggagagggt	ccaaatccct	ggaatagagt	ctatccattt	cgtggacact	2760
actacagcca	ggctctgggt	agccctcgat	gccgggccc	catcccacaa	ggcgcaaaaa	2820
ctggtggatg	ctgatggctc	tgatctgccc	ttgttcatcc	atttcgagca	tatccccagt	2880
agcttcgtgc	agctctccct	cctcatctcg	gcacaggccg	tacctgtgca	gcttcgtcca	2940
ctgctgtctg	tgtatactga	ggcattcttc	aacctgcctg	tcaaccggaa	cggggaaacc	3000
atcaactttg	agcaggtggg	tgtcgagttg	gaaagggata	ctgttggcta	ctccatggaa	3060
ggagctagaa	gcctaggaaa	ctcggagatg	ttgcggatct	cattccaggt	ggagcttgag	3120
aagtatcaca	cggcgatcgc	atggatccag	gaactttcct	ggaactcgat	tttcgatgtc	3180
gagcgactcc	gagcgattac	cagtcgactg	ctctccgatg	tgcccgattc	caagcgtagt	3240
ggcgacgaca	tgctcgcggc	tgttcatgtg	atgggtccact	atgcagcaga	gtctattgtt	3300
cgggctcgga	gcaccttggg	gaaggcgcg	tatttgaaac	ggatcaagaa	gcaattagca	3360
gaagagccga	agtctgtcgt	tgcgcggatg	gaagaaatca	gagatgcgct	tttccgtttc	3420
gagaacatgc	gagtcttagt	tatcgctgac	ctggagaaac	ttcaaaacc	tgtgtcagca	3480
tggaaaccat	ttgctgagcg	tttgggtgca	ggtgcccctc	tacagcctat	cacgactaga	3540
agaccgttgc	tcagtgaggc	aggccagaag	ttgggcggtg	agtcgtatgt	ggttcctatg	3600

```

ccgacgattg attcatcggt cgcatatgct accgcacgtg gtttggattc ttatgatgat 3660
ccaagacttc ctgccttaat gggttgaatt gcatacatga acgcgggtga gggccccctc 3720
tgggttgcag ttcgaggcaa ggggttggca tatggcagca actttgccta taacattgat 3780
accggattcg tcaacttcga cgtttaccgc tcccccaacg cccataaagc cttcgactcc 3840
agcaagcaga ttgttgagga tcacctctct ggtgcgatgc ccttcgatcc cttgatgctg 3900
gagggttcca ttagcagcat tgtggttaagc tttgcgaatg aacagtcgac aattggtagc 3960
gcagcctcag gcagtttcat ccgacaggtg attcggcgcc tgcctagcga ctacaaggag 4020
cgggtgctca agcaggtgcg ggctactagc gttgatgacg tgaaaggcgc tctgaaggac 4080
atcattctgc ctttgtttaa cccgtccacg gccaatatcg tggttacctg cgctacagtg 4140
cttgaggagg tttgtcattc catgaagaaa ttatgatctt cttgtgtatc atttactaac 4200
tgtcggttta gactatcaag gaaggtctcc aggcacggg attcacgcct gcggtgcagc 4260
cactcaaaga attcgaagat gactatgggc tgaaggctcg cgatgacgag gacgaggagt 4320
ccgacgatga cgacgatgag tatgaaaccg gatctgaaga tgaagatgac agtgatgaag 4380
acatggagga tgacgaagat gatgagtgat gcaatctata cgacaacctc tagacatgac 4440
aagatttatc tgagccagtt cctggataac acctaggtcg aaagaccagc taccctggg 4500
ggcccagata tgccgaccg tgtgatctgt attgttagag atgtctccaa ctagcagacg 4560
cgcaatgatt tttgatgtta atgatatac gtacaacata agtgggtaac caccacaaat 4620
ctgcacctaa atcttagttg tgattatcgg tacctaccaa acccgagtaa acgttgccag 4680
aagtttatga aaaagctctc gttcttctta tttcattgaa tgttgtaata aaaagtgcata 4740
gcagatgctt tcgctatcgg gccactact atgattaacc tgaagcttag tctcttaggt 4800
gacataacct gttctacaca ggctgccatt atatttgcaa cacacagctt ctatctctga 4860
cctttgtgag aataatacaa ttactagaaa ccccaggaga tataaataca ctctactcct 4920
accgaactaa caccagatc gacaaattat aaaccaaacc acgtgacaat atgatatcta 4980
tatatgaata tgtataaggt a 5001

```

```

<210> 3
<211> 3850
<212> DNA
<213> Aspergillus niger

```

```

<400> 3
gcgcgggggt cctgcatgtc tttcatgggt gggagggtata tgtacatgta atgcggttg 60

```

gttctggata cccacaataa agtggtttcta ctattacttt tgcattgtta gactttgaag	120
gtgctctgt aaggggccat tccgttgagg tcaacaacc gtctgtccgc gggcatatgt	180
ctcagtctga ggtgagaact gcaatataca ctccaagctt tctcaatctg atgcacagat	240
tgcaaacatc tcccttgctg tgtggtaaag tctccctttc tcggtgaacc ttcttcgggg	300
tcgcaactga ttccattgac cctcaccatc tgtcgaattg ttcccgaaag ctgcgctcca	360
aataggcttt acggacgcca cagctgctcg aggccatctc caagggggaa tgaacaatgg	420
aatggtaagc cgctaagaaa ggggaactgt cggttctggg cgattggcag ggtcagggca	480
gtgcttgggc tgttcctctg gccctccctt gcttcaagct ggccccgatt tggcagctcg	540
tgaagctcac cagacattca gccagccaga tgaactggac ctttccgctg ggcataaatt	600
ggccctggca gccatgtcat gccaatcttg gctccaggac cagtcattcc ttttcttgtt	660
cctgtcaaac agatcaagtc ctcgaggatg ggagctcttc agtggctgtc catcacggt	720
gctgcggcct ccgcagtgtc agccttgacc ccggagtaag tatctccaat catttggaac	780
tggcccatat tgtgcatagc taaccagctt acctgcatag gcagatgac ggtgccccac	840
ggagaaccga agttatacca aacccctccg gtgtatgccc attgccaggt ccagccttac	900
aaagaagcgt cgtctgtga cagcagaagg acaccggtct attctcgacc tccaatggt	960
cgtttgacac tcattctgag agcacctggg ggagcttgat cgacctcaa tcgggcaaga	1020
ccaccactct caccgatgat agcgatatcg aggagatcat ctggcttggc tctgacaatt	1080
ctacgctcct ctacatcaac agcaccaacg cgcaggttcc cgggtggcgtg gagctgtgga	1140
ttgcggactc ttctgacttt gcaaattgct tggttcaggg ctttaacgat gcctctgcag	1200
actagtgtta atcctacttg gtgcagttac aaggcagcct ctctctccgc cggttttctc	1260
ggcatcaaat caaccgtgac agattccggc gacgtgcatt tcaccttcg tggaaagtcc	1320
tatcccaacg gaacggcata caatgatcag ctgcgcgaga cctatcccag tacagcccgc	1380
atctacgaca gcatctttgt gcggcactgg gacacttacc tgaccaccgc ctcccacget	1440
gtattctccg gtaccctgca aagctcgacc agcgacgacg gcaatgttca atatacctct	1500
tcagggggat tgaccaacct ggttaacca gtcaagggtg ccgaaagccc attccctcct	1560
tttgagggca acgacgacta tgacctctcg cctgacggca aatgggttac cttcaagagc	1620
aaagcgccag agctgcctct tgctaacaac acggctgcct atgtctatct cgtcccacac	1680
gacggctctg cgactgcctt tgccgtcaac ggccctgata gtccctgcaac cccggaggga	1740



gttgaaggag aatccaacaa tcccgtgttc tcccctgata gcgacaaaat agcgtacttc	1800
caaatggcta ctaatacata cgagtcggac cgcaacgtgc tatacgtata ctccatcgcc	1860
gatgacacca tcactcccct tgcaaaggac tgggaccgat cgcctagctc cgtgacatgg	1920
gtcgatggag acaacctcgt cgtggcaagc caagatctag gacgaaccag acttttcgcc	1980
atcccaggcg atgcagggga cgacttcaag cccacgaact tcaccgacgg cggctccgtg	2040
tccggtcaat acgtcctatc caactctacc ctccctgtca cgtccagcgc cttctggaca	2100
agctggagcg tctacaccgc cagccctgac gagggcgtga tcaacacact ggctcagcc	2160
aacgagatcg accccgagct tagcggcctt agttcctccg actttgaaga gttctacttt	2220
gacggcaact ggactaccgt aagtctatcc ctccctgccc ccaccaccac atcacaaaca	2280
tactaaactc accgcagctc caaggatgga tcacctacc ccaagacttc gactcatcca	2340
agaaataccc cctcgccttc ctcatccacg gcggccccga agacgcctgg gcggatgaat	2400
ggaacctgaa atggcactcc aaggtcttcg ccgaccaggg atacgtcgtc gtccagccaa	2460
acccacaggg aagcacggg ttcggccagc agctcacaga cgctatccaa cttaactgga	2520
gtacgccatt ccctatcccc aaactcccct cttaaacata cagctaaca atgaaataac	2580
agccggcgcc gcctacgacg acctaaccaa agcctggcaa tacgtgcacg atacctacga	2640
cttcategac acggacaacg gcgtcgccgc gggctcccagc ttcggcgcggt tcatgatcac	2700
ctggatccag ggcgatgact ttggacgcaa gttcaaggcg ctgggttagcc atgatggctc	2760
gttcattggc gatgcgtggg tcgagacgga tgagttatgg tttgttgagc atgaggtgag	2820
tggaccaagc caaaccccc ttttctcccc ttacaccatt acccctatac aaatatgatg	2880
attctgaccg tgtatagttc aacggcacct tctggcaagc gcgcgacgca ttccacaaca	2940
cggatccatc cggccccagc cgcgtcctcg catacagcac cccccagctc gtcateccaca	3000
gtgacaagga ttatcgata cctgtggcaa atgggattgg actgtttaat acgctgcagg	3060
agaggggctg gccagtcgg tttttgaatt tcccggatga ggatcattgg tatgttcata	3120
cccttttctt ccccttttt tctcccatga ttatgggtgt tgtggatgct gatgtagcta	3180
tgtgtgtgtt tagggtcacc gggcaagaaa acagcctcgt ctgggtatcag caggtgctgg	3240
gatggattaa tcggtattct ggggtgggag ggtcgaatcc tgatgcgatt gctttggagg	3300
atacggtgaa tccggtggtg gatttgaatc cttgatcatt cctgttgct cgttactact	3360
agtcagttat gatcatgttc tggctgggtc ccaggataga tggacggtta ttactggctg	3420
ttatatctctg tttgcagtgg ttactagttg gtagatcagt tacgagatga tgtatgagac	3480

gacagaaaga cttatgctta tgttgggagc tgcttcattt gtatatcaat ttattcttgt 3540  
 agtgattgat aactaactac tgtctgactg tctgtcaacc gctatactaa cattatacca 3600  
 accaaccaac caatcaaate aatttctggg tcttcttctt cttctgtttc ttcacctcgc 3660  
 aactagacca attcatcaag gacagggcag gacaggatct ggtatctgaa cggaacaacc 3720  
 gaaggaaaaa caaatcatat acaagctttt gtacaatcaa accataagaa tcagtacagc 3780  
 tttctctttc agcctttcca aatgagagga aggacagaga aaatacaaag atgataccct 3840  
 agaaacgaaa 3850

<210> 4  
 <211> 3139  
 <212> DNA  
 <213> *Aspergillus niger*

<400> 4  
 attgagtagg ctgcgctctt tgattctttg cgaggacta aacccaaaca ggcaattgag 60  
 atgttcggga gagaatatgc ggggatgcta tgctgtttgc agggatgatt atctccacac 120  
 tagcgcgtta aagggttagt agcctgagat ggattgccga tctccgaccg ggccctgcct 180  
 cagccccagt acttgtggaa cgcgtcgaag atttacaaca ccatgccaga cctaactagg 240  
 taataaagtt gcgatgatgg ggactgccgc aaggctgtca atttgggggc cgaactcagc 300  
 ctcaacctgg aaaaattaac tccgattgtt ttgatttgat catgggagat tacagtctac 360  
 gtgaaatgag cttataaaga acgttggagt accggctctc aacctgtctt gtacctgcaa 420  
 gctttcctca attccttctt atctttctta aaatcctctc attagacatc atgacgaggc 480  
 agacttctct cgttcccagg ctactaacgc tagcctcact agctgcactt tcacaagcag 540  
 agctaggcaa gatccaatgg aaaggatctt gcaacttgac cacttatccg gcattgatct 600  
 gtggaacact agacgtgcc aacgactaca cggagtcaaa ttccagcaag aacttgactc 660  
 tcgacatcgc caagtggcca gcgaccaaga aaccagtctc ggagcccatc atatttaact 720  
 ttggaggacc tgggtgtcaat tcgttcgagg gccttgggct ttatggagag gaatttcagg 780  
 cgtaggttgc agttctgctt tgataccgca tcttatgctg actgacattg ttctctagta 840  
 ttcttggagg tcacaatgat ttgatagctt ttaacaaccg gtttgtcgtt cttctttctt 900  
 gagctagaaa catctactaa cgttgtacct ttatatagag gcgttggaaa caccatcccc 960  
 ttctctctgct acagcgatga cgccaccctg gaactcgtcg ccttcaagc tcctaacgac 1020  
 ggcagagcgt ccagcacggc tttgggagaa atctgggccc agaacgcaaa catcgcacag 1080

gcatgctatg ctacgaacaa tcaaactggt agtcttattg gaactagctt tgctgcaagg	1140
gacatcatgc aggtegetga tgcgctcagt ggaaaggata gtttgggtcaa ctactgggggt	1200
aaatatcacg gctgaaccga gtttatactt ttgctgacaa tctacacttt aggattctca	1260
tacggcacta caategggtgc tgttctcgca gccatgttcc cggatcgaat ggggaatgtc	1320
gcgcttgacg gagtggacaa cccagagag gctctttatg gatagtgagt ggcccttgaa	1380
gtttgcccga tctggtatga ttcagacagc taattccttc cgaaaagcaa cgcacaagcg	1440
gttgtggacg tcgacaaagt tttcgaagga ttctgcacgg gctgcatggc cgcaccggac	1500
ctctgcccta tcgccaagga gtacaccagc gccgccaact tggaagccgc aatttacctg	1560
atgctggaaa acctcaagta caaccgatt gccattcccg aaaccggtgg aatcgtaact	1620
tggagcgacg tcaagtcgac catttttgag gccatgtacc tgccaagctc ttggcccttg	1680
acctctgagc ttctttacta cgtgcaaacc cgcaacacaa cgatccttgg caactctgaa	1740
gtatacgaca ccatcaaadc ctacggtcaa tcggcttctt tgacttcggc ttccgatgag	1800
gtcggcacgg ccattacatg ctccgacaag catcgatctg ccaccattaa agaggctctc	1860
ccgtacgtca aagccagaca ggctctgacc aagatcggaa gtgatggctc ggacggcgac	1920
atgagatgcg cgcagtggaa tccgaagatg ttcgccaagg agcgctactc cggtgacttt	1980
gaagtcaaga cagccaaccc ggtgttgatt ctgagcaaca cttacgatcc agcgactcct	2040
cttcccgcag cgaagaacct gacagagacc tttgagggaa gtgtcttgct cgagcagaac	2100
ggatacggtg tatgtttata cttccccttc tcatcatatc aaaagtgagc aagcagctaa	2160
cctactgatg atagcatact accctgtcta tgccatctct ttgcactgcc aaggccgtcc	2220
gggcttactt caccaatggc acattgcccc ctgacggaac gatctgccag gtggacgtgc	2280
ctctgttcac gaacttgacc tacaaggatg tgtggccgaa gagtttccaa cggagcggtg	2340
agtcgagggg tgatgcgact atcctcaagg ctttgatgtc ggtccgtgat aagatgtcgc	2400
gacgcaggat gtggttaagcg catgctatag atggggatgt tgaaaaccca aagcgatgac	2460
tggataatgt tcttcatata atttattctg tgccgattcc ggcatacgct cgtcatgtaa	2520
tagagtttag ttaatgttgc aagggtattg atagtattta tttgtacacc aacagcgctt	2580
catggagacc ggaacttccc tgagtacaga atttccatc taggctttta tttaactttg	2640
acaatactca gtagtttgga tgtcgatagc attgaggcaa gtaccgggtg ttgttttggt	2700
agtggagtga atcaggactg tcccacaaca atccgctgat ctgaatgttt gatgtttcga	2760

tctgaggtat ctgagctgcg agcctccaaa tcggcaaccc catacttcag ggatattcca	2820
gaacattact agccttggag gctttgaggt ttagctgcag ggcggtcaaa ctaattgatt	2880
tctctcaatt gtectaccgc tattgagtga tcttttagtgg atgagtggaa cggagaattc	2940
ccggtcggat aatgcctgca ttagtattgg ccaacagagt attccatcaa cgactcccg	3000
gctgacattt aatccatgca caccctgaat tacctcgagc ttattctcgg tcctacattt	3060
gacctctca tactttccct tatgtccttg cccacttget ttacagattg aatccggatc	3120
cttcagcact cggcagaca	3139

<210> 5  
 <211> 2940  
 <212> DNA  
 <213> *Aspergillus niger*

<400> 5	
atagcagaac agaacatgta tcttgtcaac gaattgattg atttcagcac ggaaatgttc	60
aaggcatgga acaattgctt ctgacccgga accgcggtt gcaaggatgg atatgtggat	120
cagatgggtgt gaagaagatc tgtctgttag catacttcac aagttccaag gaggagtaaa	180
tgtggagtca taagagtaat atcgaatata atagaatggg gttgtcttgc taacggtgaa	240
tcggactccg tcggctctgc cagcgatcgg caggtcacgc gtctgcgtaa cttggtactt	300
atcttcccag tcacctaaagc actgttactc cactcttctc tctttgacga taagaagata	360
gcagagactc ttgataaaaa gggttgggag catgctttga atttcttcac tccgagagct	420
ttctgtcccc atctggtctc ttgttgtccc cgatgtacta ctctctctgg gttgctgcct	480
tggtggccgc gctgccgctc tcccgggccc agtttgtggc tccgcccacg gatctcatte	540
ccaccaaggg atatctcgac atccccgtcc gctacaaaca ggtccccacc ggcatattgtg	600
agactgatcc cagtgtcaag agcttctccg gttacgtcga tgcgctgag catgagcaca	660
tcttctctctg gttcttcgag gcgcgcaacc aagatccac cgaggctccc ttgaccgtct	720
ggatcaatgg aggcattgtc gaccccggtc attatttctt tccaattgct aaccgttcgt	780
aggtcctggg tctctctcca tgateggctt gttccaagag cactggcccat gcggcattga	840
cgccaatggc tccgtctaca acaacccta ctctggaac aacgccagca acatgctcta	900
catcgaccag cccgtgcaga ccggcttctc ctacagcatt ccggttcccc gctatgtgga	960
ttcttccaca gacaatgtta ttgctctgcc ctccccgcc tgccccgact atgcagcgga	1020
tatgttctgt ggcacttact cctaccccaa cgtgagcctt acggctaatt ccaccgacaa	1080

cgccgcccc	aacttctacc	gcgccctaca	gggttttatg	ggcgcatttc	ctcagtactc	1140
gcgcgaaacc	ttccacttca	ccacggagag	ttatggcggc	cactacgggc	ccgtcttcaa	1200
cgagtacatc	gaggagcaga	acgcccctct	ccagccggga	gccaagaaga	tccaactggg	1260
cagtgtgatg	atcggcaatg	gctggtatga	cccgattatt	caataccagg	cctactacaa	1320
ctttacggta	cactacctgg	tttctgatcc	ttatccttac	agcctggaca	ctaactctatc	1380
tacaggtata	tccgggcaac	acatacgact	acctgccatt	caacaagtcc	atcagctcgc	1440
tgatgtacaa	caacctctat	ggccccggaa	actgcctcga	ccagctctac	gactgcgccg	1500
cccgaggcat	cgacgagatc	tgcagcactg	ccgacgattt	ttgcgccaac	gaggtcga	1560
acgtctacga	catttactcc	ggtcgggatg	agtatgactt	tcgtgaactc	actccggacc	1620
cgttccctta	cgagttctac	gttgactacc	tgaacaaagc	gtccgtgcag	gccgccatcg	1680
gcgcatacat	caattacacg	gagagcaaca	acgctgttgg	actcgccctt	tcgtccaccg	1740
gtgacgacgg	gcgactcatg	aacaccatcc	aggatgtggg	caagctgctc	aaacagggtg	1800
tcacggtggt	catgtacgcc	ggggatgccg	actataactg	caactggctg	ggtggggaag	1860
ccgtgtcggt	gcaggtcaag	gccgccaaact	tcagtagtgc	gggttacacc	aacattgtca	1920
cctcggatgg	agtgacacac	ggccaggtgc	gccaggcggg	gcaatttgcc	tttgtgcgag	1980
tgtatgagag	tggacatgag	gttcccttct	atcaaccctt	gcttgcgctg	gagatgtttg	2040
agcgcgtcat	tggcggcaag	gatgtggcga	cgggaaagat	tcccatctcg	tcgagtttac	2100
agacggtggg	cacgcccacg	agttactacc	gggagggcaa	cagcacgatt	cagtgggagg	2160
tgttggattc	tctggcgacg	tacaacacaa	ccacgaatgc	tccgaacccg	gtgagccgga	2220
ggctgaagcg	gatgggacca	gctttgcggg	ttcagatgta	gatctgaagt	acctgcgatt	2280
gtgcattgaa	gtacattggt	cagtgcattt	accgatcatg	gctagctgtg	ccgccccaaag	2340
ggggaagcta	caatctaaac	gccatatctt	tcgatgcaga	caccttacga	gccatgaaat	2400
gccatthtat	gatcaggcta	tctactgccg	gtgattttat	gtagtggttg	aaattttctg	2460
ttcaatcgca	acccaaagga	accaactggc	tgtaaaagac	acaacataac	tcgccagagc	2520
caaactgtgc	gaagatatga	gaagcaaagt	ttaaacgctc	ccaagccatg	gtttccctgt	2580
caagcctcat	tcactctatt	ggcttcagct	gaaagaagag	gataaacatt	caggggtaga	2640
accagacaaa	atctggtctg	gcggggatct	ggtggggacc	cgaatccaag	ttgcgttagt	2700
ttgaggcatg	gatcgacacg	cgacgaacat	gcagtggagg	gccgctatcg	ctgttttgac	2760
tcgacatcgg	acccaaacca	aggaaattcg	tattcatcga	tcgatagttc	ttctcatctg	2820

gcaaggcatg gatccgtctc cccacttcag ccggtacctc ccggcacaac aaaaggagca 2880  
 tggcagcctg atttcctgcg ttccaactgt tcgtcgggtg atctccctga tcaagtccag 2940

<210> 6  
 <211> 4550  
 <212> DNA  
 <213> *Aspergillus niger*

<400> 6  
 tgaaccatca ggtgggacca cagagccac cgtccagctc aaggcagctc tctattcgaa 60  
 gaaagaggta ctggatatat cgggtacttc tagctccagg tcgtgaagcg ttgcgagata 120  
 cacaaatact gttggcgatc gaatgggacg aacatgtgaa tgttagcacc agaagtggat 180  
 ggtagctacg aacgatggga ggcgagggtc cgagtgtacg atagagctgt ggagatagat 240  
 tcgtatataa tagagatata tattcattgc attgcattgc tgtggtagaa aacttgtttt 300  
 ggatcgcagc aattgctggc ctgaatgac aggtcagaag acgccgcagc tccgccggac 360  
 aagagccaat cagagggcgc caatcggggt gtccgcccgg tcccttttc agtgtctgtc 420  
 actgcagctc gcctgacttc agttcctttt ctcttctc acggtcctcg tcattcgccc 480  
 ctctctgttg cagtctctct tgttgggggg tcttgtgaat gtcttgctc tggctccaca 540  
 tccacaaaag gagcctactg tctgtcgcta cgaacaattc tgttgcgagg gccgctgcct 600  
 ctacctcgc cgcgccgcgc ccgccgtcat cgccgcgcgc tggttctaata acttatcgc 660  
 ctctttatcg ccccatcacc aatcccatcg gatttacttt gtgcctcg aggtcactag 720  
 tttctcgcaa tctaaattt cctgcctatc ggcgtctag tcgacacttt tctttgtgcc 780  
 cggccgctgc aacgcccggg gtcaccacga gcatctgccc tggtcaggcg cccgtccgct 840  
 ctctcagctc gctcattata cactctacga gaccccgctc tatacgtatc cgtaccgacc 900  
 agatggattt gaatggagac gcaggcgcca agcgcaagcg cagctccatc accacaccg 960  
 ccgaacggcc cgtaaagcac cttcgccccg aatcgagcgc attgacaccc ggggattcga 1020  
 cgctgcgcaa tgggactgta tacgatgtgg aggatgatga agatgcgagt cgtctgctgc 1080  
 ctgtagggcc tgctcaggcc gactcaccg aatggcaagc taccatagag gaggttgtga 1140  
 aaagcgtagt gtctatccac ttctgtcaga cctgtcctt cgacacggag ctgtccatga 1200  
 gtagtcaggc tactggggtt gtggtagatg cagagaatgg gtacatattg acaaaccgac 1260  
 acgtgggttg cccgggacct ttctggggat actgcattt tgataaccat gaggaagtat 1320  
 gttgtacatt ccacatgtgg atcgccttat gacagtgatg ctgatttgaa ttggttacta 1380

gtgcgacggt	cgtcctgtgt	atcgggaccc	tgttcacgac	tttggaaattt	tgaaattcga	1440
cccgaaggct	attcgatata	tgaaattgag	ggaactgaaa	ctgcagccgg	atgcagctaa	1500
agtgggatca	gaaattcgcg	ttgtgggtaa	tgatgcagga	gaaaaactga	gtattctgtc	1560
tgggtgcatt	agtcggctgg	atagaaacgc	gcccgaatac	ggcgatggct	acagtgcatt	1620
caatacgaat	tacatccagg	ccgccgcagc	agctagcggg	ggaagttccg	gcagtcctgt	1680
agttaacatt	gatggccatg	cgattgctct	gcaggccggg	ggtcgtgcag	acgggtgcagc	1740
gacggattac	ttcctccctc	tggaccgacc	gctacgcgca	ctggaatgca	tccgtcgcgg	1800
agagcctgtc	acgcgtggaa	cgattcagac	gcagtggatc	ttgaagccgt	tcgacgagtg	1860
tcgtcggttg	ggcttgacgc	ctgagtggga	ggcgaccgtg	cgtaaagcag	cgcccacgga	1920
aaccagcatg	ctggtggccg	agatcatcct	gcctgaaggc	ccggcggacg	gaaagctcga	1980
ggaaggagac	gtgctcctgc	aggtcaacgg	gggtgcttctc	acccaattca	tccggttggga	2040
tgacatcctg	gattcgagtg	ttgggcagac	agtgcgtctg	cttgtccaaa	gaggcggcca	2100
gaatgtggag	attgagtgcc	aggttggcga	cctgcagtgc	atcacgcccg	accggttcgt	2160
gacggtggct	ggaggcacgt	tccataacct	gtcttaccag	cagtcgcggc	tgtatgccat	2220
cgctactcgc	gggtgtctacg	tctgcgaggc	tgccggctcc	ttcaaactgg	aaaacacact	2280
gtcaggatgg	atcatcgact	cggtggacaa	gcggcccact	cgcaatctgg	atgagttcgt	2340
ggagggtgatg	cgaacgattc	ccgatcgttc	gcgcgtgggc	atctcgtatc	ggcatattcg	2400
cgatctccac	acccgaggca	ccagcatcgt	ctatatcgat	cgacactggc	accccaagat	2460
gcgactggct	gtgcgcaacg	acgacaccgg	tctgtgggac	ttttcggacc	tcgcggaccc	2520
tatcccagct	cttcctccgg	ttccgaggaa	agccgatttc	attcaactcg	atggtgttag	2580
ccagcctgct	gcggccgaca	ttgtgcgcag	cttcgtacga	gtatcctgta	cgatgcccct	2640
gaagctggac	ggctaccccc	aggccaagaa	gactgggttc	ggattggtcg	tcgatgcaga	2700
gaagggtttg	gtggttgtgt	cgcgagcgat	cgtgccgtac	gacctctgcg	acatcaacgt	2760
cacggtggcc	gactccatca	tcgtgaacgc	taaagtagtt	ttcctgcata	cgctccaaaa	2820
ctacagcatc	atccagtacg	acccaagcct	gggtgcaggcg	ccggttcaga	gtgccaaact	2880
cgccaccgac	tacatcaagc	agggacagga	cacgatcttt	gtgggattca	accagaactt	2940
ccggattgtc	gtggccaaga	ccgccgtaac	cgacatcacc	actgtttcta	ttccagccaa	3000
cgcgtccgca	ccgcgctacc	gcgcgatcaa	cctggacgcc	atcactgtgg	acaccggact	3060

cagcgggagc tgttctaacg gtgtcctgat tggcgaggac ggagtgggtgc aggcattgtg 3120  
 gttgaactat cttggagaac gcacatctaa ttcgcataag gatgtggaat accatctagg 3180  
 atttgcgact ccactctctt ttcctgtcct gtcgaagggtg cagcagggag agatgccgga 3240  
 attgctggatt ctgaacatgg agagctacgt ggtccagatg agtcaagctc gtatcatggg 3300  
 cgtgtcggag gaatggatcg agaagggtgac gcaagctaac ccatcgccgc atcagctctt 3360  
 catggtgcgc aagggtcgatt gcccaccgcc tgggttcaac tcagcggccg acacgttcga 3420  
 ggagggtgat atcatcctga ccttggacgg acagctgate acccgctctt cggagttgga 3480  
 tatcatgtac gagaaggata cgctggaagc cctgattgtt cgaaatggac aagaaatgag 3540  
 gatccagggtg ccgactgttc caacagagga cctagagact gaccgtgcgg tcgtgttctg 3600  
 tgggtgctgtg ttgcagaaac cacaccatgc ggtccgtcag cagatttcta agctacacag 3660  
 cgaagtctac gtcagcgcaa gagtatgttc ctcaccctt aaccactgcc atcaagtaac 3720  
 taaccacctt atcccttcaa cagagtcgag gatccccctc ctaccaatac ggcttggccc 3780  
 caaccaatct catcaccgcc gtaaaccggc ttccaacccc gaacctggac cgcttctccg 3840  
 aagaagttag caaaatcccc gacaacacat atttccgctt acgggagggtg acattcgaca 3900  
 atgtgccgtg ggtagtgacc gtgaagaaga acgatcatta cgtatgccac aaccctccc 3960  
 tctttacctc caccaaattc agagaatgtg gagactaaca caataatctc cagttcccca 4020  
 tgtccgagta tatcaaagac cagtccagc cttccggttg gcggaccgtg tctcacgaca 4080  
 aggataaata taaagacggc attgcaccgg atgctgcgaa cttgaacccg gatgctatgg 4140  
 acgaagggtt tgatggagtc agtgatattg agccggattt ggagtgattg aaggcggact 4200  
 gtatagtatt ctgtgatgag catggctgtg ttagatgtgt atagcagaca tggcttgaa 4260  
 tagtagaaaa agtgaaaaat gggaaaatga tagagattaa atcggttcgc atatacgaag 4320  
 ttgtagatgg atgtattgtt tcggatgttt acgtagtacg tagtggctac tctatcgagg 4380  
 tgtgatgata gcattagtct ttgatttgtt ttcgtcccat ctgcacatgt actccgtata 4440  
 tgagaagtat gttgctcgac aaccaagtc tgaaagtatg aatgaacgaa tcgacaacac 4500  
 acatgaagat aattttatcc aagcaaaaga agccccattt catcttattt 4550

<210> 7  
 <211> 2660  
 <212> DNA  
 <213> *Aspergillus niger*  
 <400> 7



gaatgcgctg aaaaaaatgc tgttgatagc ctaaggtagt caccgcacgg gcttgtgatt	60
ggaggaaacc gcaatgacgc tggteccgtg ccatgagctg actcagctgg ctgactcaac	120
gcgtgacttt ctgcaaaggg aaggcaccgg catgtgattg gtcgccttcc gttcctgcta	180
tcgaggcgtc atcgccctaca gcccatcgag tacacctcct cttctctcct ctctccttcc	240
ttccttcttc tccatcctct tctgggtttc cattgatcac ccagtagctg gtattttctg	300
agctacttgc tttttctatt ttgatacttt tgtgtccgta agttcacttt atgccctctg	360
acccccccct tgataaccgg tgetgataag ctccctgccc aggtaccgta ccttccagac	420
cgcaaggtag ccatcctctg cctactcatc ccatcaccat ctcaattcat accggccccg	480
taggggtttca gcaacaatga gagtccttcc agctgctatg ctgggtggag cggccacggc	540
ggccgttcct ccttccagc aggtccttgg aggtaacggt gccaaagcac gtgccgacca	600
tgcggccgag gtccctgcgg atcacagtgc cgacgggttc tccaagccgc tgcacgcatt	660
ccaggaggaa ctgaagtctc tctctgacga ggctcgtaag ctttgggatg aggtggccag	720
cttcttcccc gagagcatgg atcagaacct tctcttttcc ctccccaaga agcacaaccg	780
ccgtcccgac tcgcaactggg accacatcgt ccgcggtcc gacgttcaga gcgtctgggt	840
cactggtgag aacggtgaga aggagcgaga ggctgatggc aagctggaag cctatgatct	900
cagggtcaag aagaccgatc ctggctctct tggcatcgac cccggcgtga agcagtagac	960
cggttatctc gatgacaacg agaatgataa gcatttggtc tactgtaagc acaccttgggt	1020
tcaagatcac gctttttata tgctctggat atctaacgca acttaggggt cttcgagtct	1080
cgcaatgacc ccgagaatga tcccgttggt ctgtggctga acggtggccc tgggtgctct	1140
tccttcaccg gtctcttcat ggagcttggc cctagcagca tcaacaagaa gatccagccg	1200
gtctacaatg actacgcttg gaactccaac gcgtccgtga tcttcttga ccagcctgtc	1260
aatgtcgggt actcctacag taactctgct gtcagcgaca cggctgctgc tggcaaggac	1320
gtctatgcct tgcttaccct cttcttcaaa caattccccg agtatgctaa gcaggacttc	1380
cacattgccg gtgaatctta tgctggtcac tatatccccg tcttcgcttc ggagatcctg	1440
tctcacaaga agcgcaacat caacctgcag tccgttctca ttggcaacgg tctcaccgac	1500
ggatacaccc agtacgagta ctaccgtccc atggcctgcg gtgacggcgg ttaccagct	1560
gtcttggacg agagctcctg ccagtccatg gacaacgctc ttcctcgctg ccagtctatg	1620
attgagtctt gctacagttc cgagagcgct tgggtttgtg tcccggctc catctactgt	1680
aacaacgccc tccttgcccc ttaccagcgc actgggcaga acgtctatga tgtccgtgggt	1740

aagtgcgagg atagctctaa cctttgctac tcggctatgg gctacgtcag cgactacctg 1800  
aacaagcccc aagtcctcga ggctgttggc gctgaggcca acggctacga ctcgtgcaac 1860  
tttgacatca accgcaactt cctcttccac ggtgactgga tgaagcccta ccaccgcctc 1920  
gttccgggac tcctggagca gatccctgtc ttgatctatg ccggtgatgc tgatttcatt 1980  
tgcaactggc tgggcaacaa ggcctggact gaagccctgg agtggccccg acaggctgaa 2040  
tatgcctccg ctgagctgga ggatctggtc attgtcgaca atgagcacac gggcaagaag 2100  
attggccagg ttaagtccca tggcaacttc accttcatgc gtctctatgg tggtgccac 2160  
atgggtccga tggaccagcc cgagtcgagt ctcgagttct tcaaccgctg gttgggaggt 2220  
gaatggttct aaagacgtgc taccaccgca tatagacttt ctggtcattt cggtgacact 2280  
gcagatatgt ttcttaacga tagtttgagc atgcttgtca atgcccacta gtcccgatcc 2340  
ttatatgttg catggtatct atgagttttg tcaactatag gcattataca tttgtacttc 2400  
gtatgagaat gaatcgatcg catttacacg catataaata gtacccaaac cgtctggaca 2460  
tgaataaggc ccggccagta gtttacatac agtgtagaaa actaggcgta cagacgtctc 2520  
agtacgtaat caatggttaa aaaaaccact cccatagaag ccaagccata agagcctact 2580  
catgtagttc gccactgaac gcaccggtat atcgtaaacc agcagaaaga gaaaaggaaa 2640  
attgaggaaa ggacgatttg 2660

<210> 8  
<211> 1680  
<212> DNA  
<213> *Aspergillus niger*

<400> 8  
aaaacgtgcg cactgcaccc actcgttccg gctgggggtct agaaatctgg acgggtcccag 60  
gcagatcggg gcctgggcaa aaccttgata aaaatagctt gttcgatctt gagttagaca 120  
gccaatgtga tactcactag agacacttga tgattcagtc tgtgacgtac gtgcacctcc 180  
acactccgtc gatggattat gtgtccccgt gggcacgcgg agatcgggga catcagtcga 240  
gaaacttgcc taatctagtg acaagcagaa aagtcaaagt catccgatg cgacttgacg 300  
atcatctaga gggatataat aaagtcgtgc gtttatgacc ttgcaggaaa cgaccgcct 360  
cctcctgcct ctttattatc gataccctct gccactagcg tcgtacatca cacttcacaa 420  
tccattctcc tctcattcat catgaagttc acaaattatc tcttgacgac tgcaacgctc 480  
gcaagcagtg tcctagcggc tcctgctccc cgcaccgggt tggaggacag actccgtgcc 540

cggtcattgc agcgtcaatc acatcctctg gcacctattc cacttgacac atccaccaaa 600  
 gagaattcca gactcctcga agccgacgag aataccaccc atgttacata cagcagtaac 660  
 tgggcgggcg cagtgcgcga gcaaccacct ccgcaaggca cgtattctgc cgtgtcggca 720  
 accttttcgtg taccagaacc cacggcgcaa ggggggagcg gaacgcaggc tgggtcggcc 780  
 tgggtcggga tagatggcga cacatacagc aacgccattc tacagacagg agtcgacttc 840  
 tacgtggaaa acgggcagac gtacaacgat gcctgggatg agtggtagcc agactatgca 900  
 tatgacttcg acctagatgt aagcacaggg gacacgatcg tcgccaaggt ggaagccatc 960  
 tcgccaagtc aagggtgtagc cactattgag aacatatcga cggggaagaa ggccacgcag 1020  
 acgatcagag cccagctgc gacagctacc cttgccggcc agaagtcgga ctggatcgtg 1080  
 gaggatttcc agtctggcga ctcaatggtc gatctggctg gctttggcga gatcagcttc 1140  
 tggggcggtg aagcacaagg aggagggctt acatggggtg tagatgatgc gactattgtc 1200  
 gaactgaagc agggcaacga agtggtgaca gacgtggagg tgcaaagtga ttcggccttt 1260  
 acggtgaaat atacgagctg atgtgatggt atatggctgc atattctcat ccttcgacta 1320  
 atctttctcc ttttggacgg tgacataatt tttctgggtg attttgaaaa tgccttgatg 1380  
 tatttcggta gtagttttaa ggttgatact tccagcatgc gggctcggct attgggagga 1440  
 accaagaagg ctatatggcc ctcggttatt cgccgcattc taaggtcgca tgccttctcg 1500  
 gctttcctta tatatatcta ctttccattt ccccaacctc attcttgatg cgagaatcta 1560  
 cccacacata cagttaatca tgtcccgat ataccaacta agccgagcat ttcagcgag 1620  
 ccaagttggc ggcgtccggc cgcgctctct actaccgct cggtcatccc gctgcggctt 1680

<210> 9  
 <211> 2590  
 <212> DNA  
 <213> *Aspergillus niger*

<400> 9  
 ttacatgctc tgtgtgttgg taaacacgct gtcacattct tcatgtcttc tggattgcac 60  
 gataacttta ccgctctct ccaaccggat tgatgaaact atcaacaggg ccccgatta 120  
 ttggcataac cgacattttg aaaaagtatc gcgggagaga agagagcctt tttcgacaac 180  
 aaacgtcggg ctcttttggt tgcacgaga gacatagata cagttgaccg cggcgcgaca 240  
 ctttttagga gcgcagagga cggtttctgc ggcgatttga tccgcaggcg agcaaaggctc 300  
 taagacacct ctgtttggaa ctgcgcagg accagaactc gaaactaatg cgacattcga 360

gcgacgatga tatatgtcaa ctatatcctg ggactttctgt ccctcttaca caccgctgta	420
gccacagctc ctgattatgt cgtggtagac caactgaaca gcatccccga cggatggaca	480
aaaggcgag ctccccgcc atttactccg atgaagttct ggttgatgat gcatcacgag	540
tacaaggcgg acttcgagca gaaagtcac gatatctcga caccgggtca ccgggattat	600
ggacggcata tgaaacgcaa cgatgtcatg gcctttatgc gcccaccca tcaaggtctca	660
aagatcatct tctcttggct tgagtcggag catgttccac caaatgccat cgaagatcgc	720
ggggattggg tcgccttcac agtcccgttg gccaagcac aatcaatgat gaagaccgat	780
ttttacaact tccaccacct ggaacaaaac acaacccaaa ttaggacct caagtactcc	840
gttcccgagc aagtcgatgc tcatctgcaa atgattccgc caacgactcg ctccggccga	900
cctaagacac aaaccagcct accgagcctc atgccagtgt cgggttaacat tgatgaaata	960
agcgaagact gcttgacagg cgtgacgccc atttgccctc gccagctcta tggtttacct	1020
agcaccaagg caagccccga ctcgagaaac gtcctcgga tttccggcta tctggaccag	1080
tacgcgcgct acagtgacct cgacgagttt ctagccgtat actctccaaa cagcgtagac	1140
gccgacttct ccgtagtata gatcaacgga ggccaaaacc cacaaaactc acaagaggga	1200
agcacagagg ccagtctcga catccaatac gccctctcca tggcatttga cgctaacgcg	1260
actttctaca ctaccgccgg acgtgcgcca tccgtctcag actcgggtac ggtgagcacc	1320
gacggctcga ccaacgagcc gtatctcga cagctccagt atctgggtggg tcttccggac	1380
gaggatcttc ctgcagtgt tagcacgtct tacggcgagg atgagcaaag tctgccggag	1440
gaatacacag aagccacgtg caattttattt gcccaattag gtgcacgcgg ggtctcggtg	1500
atcttcagca gcggagactc gggcgctcga ggatcgtgtg tatctaacga cggaagccag	1560
aggaccgct ttcagcctat cttcccggcg tcgtgcccggt ttgttacatc cgtgggtggg	1620
actgagggcg tcggggccgga aaaggctgtg gacttttcga gtggagggtt ctccgagcgc	1680
tttgctcgcc cgtcgtacca gaatgcgagt gtggaagcat accttgcccg cttaggagat	1740
aaatgggatg gattgtataa tccagacgga cggggtattc ctgatgtgtc ggcccaggct	1800
agcaactatg taatcaggga ccatgggcaa tggctacaaa ctgcgggaac aaggttagtg	1860
gccctacca gtcaacaatt gaaaatcaaa cgagctgata atattacagt gctgccgcc	1920
ctgtctttgc agcagtcac tctcgactga acgctgcacg tctcgagcag ggtaaacct	1980
cactagggtt tctgaatcct tggctgtact cactcgacca gcaaggattt acggatattg	2040

tagacggcgg atcagtgggt tgtgacgggt caaatggagg agctcttggt ccgtatgcca 2100  
 gttggaatgc caccaaggga tgggatccgg ttactgggct ggggacacct ctgtatcaga 2160  
 ctctggagca gttggcgag tctgcttagt actgcggcgg gatggcctat tttgtgtcgt 2220  
 tgatgttttt gtcccctaaa tgtcaacgcc attaatctt ctcaagtgcg attagatttc 2280  
 gtaaaacaga agctggacaa tatgcagaaa ttagagtaca aagctggaga cagaaggctcg 2340  
 atctccagaa tttgctaatt gttgtggtac tcacgtcagg gtgctcgagc acaccagcta 2400  
 actaccaact ttaccggtta attctaccgc agtagtaatc tagaaaatac tagataagct 2460  
 gatcaagctt gaaacaaata agcttaccga ccgagacca tacagcctcg cagtacaaca 2520  
 acttactacg ggtgagacat cctcacccgt ccgtaagatc gaaaggatta ctatacacgg 2580  
 agtaagcact 2590

<210> 10  
 <211> 3080  
 <212> DNA  
 <213> *Aspergillus niger*

<400> 10  
 ggtacagtag tgggttttag tttggatgta tctggagaca tcgatgcttg ttcgccggcg 60  
 ctaatttggg gccatcgctt agggaagaaa aagaaaggaa ggatttcac tgccgcggca 120  
 tttttggtca ggcattggca atactccaag cagcttgcca aagtgagaaa tgtgcttatg 180  
 aataatattg agtaatagtt aatcaattgt cttacaggat aatatgggaa tagcattggc 240  
 attgcgtggt tggcaggcag catgttgcaa attgcaacaa cgcgatcccg gcgatcgccg 300  
 tcggactccg ggtgggaatc agggttggag acccattgct tatcaacaac agccgacgcc 360  
 agtcgttctg ggggtgattt gcagaatctt tggacgaatc agccttttgt cagtatcggc 420  
 cggteegaat tgaccagct tgctagccgt tggagacatg caatgatgcc attgtctcgt 480  
 ccgataagca agtgcggcca atccctcggt ccttctgggt gtctcagaaa agttataatg 540  
 tccgtctcgc ctgcctagcg aacaattcga actctgtgtg tgttgtccct ctcaaggctc 600  
 ccagcatgcg ttcttccggt ctctacacag cactcctgtg ctccctggcc gcctcgacca 660  
 acgcgattgt ccatgaaaag ctgcgcgcgg tcccctccgg ctggcatcat gtcgaagatg 720  
 ctggctccga ccaccagata agcttgctga tcgcgctggc acgcaagaac ctcgatcagc 780  
 ttgaatccaa gctgaaagac ttgtcaacac ctggcgaatc gcaatacggc cagtggctgg 840  
 accaggagga tgtcgacacg ctgttcccg tggccagcga caaggctgtg attaatggc 900

tgcgagcgc caacatcacc catatttccc gccagggcag cttggtgaac tttgcgacca	960
cggtcgataa ggtgaacaag cttctcaacg ccacctttgc ctactaccaa agcggctctt	1020
cccagagatt gcgcacaaca gagtactcca tcccggatga tctggtcgac tcaatcgacc	1080
tcatctcccc aacgaccttc ttcggcaagg aaaagaccac tgctggtctg aaccagcggg	1140
cgcaaaagat tgacacccat gtggccaaac gctccaacag ctcgctctgt gccgatgtca	1200
tcacgctgtc ctgcctgaag gagatgtaca attttggcaa ctacactccc agcgctctgt	1260
cgggcagcaa gctgggcttc ggcagcttcc tgaacgaatc cgcctcgat tctgaccttg	1320
ccaagttega gaagctgttt aacctgccct cccagagctt ttccgtggag ttggtcaacg	1380
gcggtgtcaa tgatcagaat caatcgacgg ctctcttgac cgaggcggac ctcgatgtgg	1440
aattgctcgt cggagttgct catccccctc cggtgactga gttcatcact tctggcgaac	1500
cgtgagtatt gaattcctag acagagcttg aatcgaagct aattgtgtag tcctttcatt	1560
cccgaccccg atgagccgag tgccgccgac aacgagaacg agccttacct ccagtactat	1620
gagtaccttc tctccaagcc caactcggt ctgccccaa tgatttcaa ctctatggt	1680
gacgacgaac aggtacgacc ccacattccc ccttcctgt atgtagatac taaccggacc	1740
agaccgttcc agagtactac gccaaagcgag tctgcaacct gatcggactt gttggcctgc	1800
ggggcatcag tgtcctcgag tcgtccggtg acgaaggtag acttacttcc cctgtcctat	1860
tccttgcatc gaaaataccc taacagcagc acaggtatcg gatctggtg ccgaaccacc	1920
gacggcacca accgaaccca attcaacccc atcttcccg ccacctgtcc ctacgtgact	1980
gccgtgggag gaacaatgtc ctatgcccc gaaatcgctt gggaagccag ttccggcgga	2040
ttcagcaact acttcgagcg ggcgtggttc cagaaggaag ctgtgcagaa ctacctggcg	2100
caccacatca ccaacgagac caagcagtag tactcgcaat tcgccaactt tagcggctgc	2160
ggatttcctg acgttgctgc ccatagcttt gagccttctg agtccattc ccagcatcat	2220
gataatacga aataggtctt aatgacatct gcagatatga gggtatcttc tacggcgccc	2280
gtacggctc cggcggtacc tcagccgct gtccccctt ctctgcgcta gtgggcatgc	2340
tgaacgatgc tcgtctgcgg gcgggcaagt ccacgctggg tttcttgaac cccctgctct	2400
atagcaaggg gtacagagcg ttgactgatg tgacgggggg ccagtcgac ggatgcaatg	2460
gcattgatcc gcagaatgat gagactgtt cggcgcggg cattatcccg tggcgccact	2520
ggaatgccac ggtcggatgg gatccggtga ctggattggg acttctctgac tttgagaagt	2580
tgaggcagtt ggtgctgtcg ttgtagatgt atactatata tatggtatga gattatgtat	2640

gtgatatgtg atattatgtg agagagaatg gtttagactg tgcgtcatat acatggacag	2700
ttcattttct cattaaacga gcaccttcat acggtaagga cctcagaggt tctctccatt	2760
gttatgaccg cttcccttct ttctagagat acatgcttcc ccaccccgcc tcaacgcgac	2820
cgtctacgga caccagtcag aagaccccaa caaccacta ttagtggcta gtaaggacga	2880
catgcataat tactccgtga aacccccgaa attaagcccg acaggggcat agagaaaccg	2940
atccaatcac ttaacttacc ccgcttctag cacggcatag ggctgagcga tgcgatggcg	3000
caatggccac gccgttgccg attagccgta gggccagttg tgaatttccg ggatcacccct	3060
acaacacatg cttcatgcgt	3080

<210> 11  
 <211> 1890  
 <212> DNA  
 <213> *Aspergillus niger*

<400> 11	
gaggatgata gtctgatggc cattccgctt gaggcaaagt gtgcccgaat gtcacgcggt	60
cagctagtct tctgcaggtc tgcagttgga caggggaact tgagtgtat tctcgccaag	120
gtgaatgttc tctaccgctt tgataccaga gtgatcgctc cttttgccgt cactcttggg	180
gttgccaagc agatgtcggt cgtttgcata tgggagccga agatccacgc aggggtgcttg	240
aaaagacata ctgcgatcct cccgtttcca agaagcttg tacacttgaa gtttttgtca	300
agatcccccc gcctggccag tcccagagta agcgaaatga gctttccctc aatgctgcag	360
acaggagaca ccacgccttt ggcgccttgg caccatcagc caccgtcggt cctatcatca	420
tcgccctggt caatagggaa cgcgtcaatt gcgtatctgg gtagtggtat ctgctcgata	480
ttgcaccggc agagcaggaa tcgggatttg cggtatgtag gaaaattcag cttcaaggag	540
gggggaaggg agacgctgaa atggtataaa accacgtcca attccctacc agatagccct	600
catccagcag catcaaaagc atcttccact cagactccaa gcagctccca gtccctcttc	660
aattcattac cttccaaaca tcatcccatc aagatgaaga ctactgctct cttgaccgcc	720
ggcctgctgg ccaccactgc tatggccgct cctctgacgg ccaagcgcca ggctgctcgg	780
gccaaagcgt ccacgaaccg ccagagcaac cctcccttca agcctggcac caacgaggtc	840
ctcgccctta acggcaccaa gaatgtggag tacagctcca actggggccg tgccgtcctc	900
attggcactg gttacactgc cgtgaccgcc gagttcgtcg tgcccacccc ctccgtgccc	960
tccggtggct cgagccgcga ggagtactgt gcctccgctt ggggtggcat tgacgggtgac	1020

acctgtgaca ctgctatcct ccagaccggt gtggactttt gtgtccaggg cagcgagggtg	1080
agcttcgatg cctggtacga gtggtacccc gactacgcct acgacttcag cggcatctcc	1140
atctcggcgg gtgataccat caaggtcacc gtcgatgcca gcagcgacac caccgggtact	1200
gccacgattg agaacgtgag cactggtacc acggtcacccc acagcttcac gggcgggtgtt	1260
gatggtgatc tgtgtgagta caacgctgag tggatcgtcg aggacttcga ggaggatgac	1320
tccctcgttc cctttgccga ctttggcacc gtgactttca ccagctgctc cgctaccaag	1380
gatggttcct ctggtggccc tgaggatgct accatcatcg acatcgagca gaatgagggtg	1440
ctgacctcgg tttccgtctc cagtagcgag gtcgttgtca agtacgtcta agacgttgga	1500
tgtatgggggt tccggattgt tgatgccccg atgggtgtgc tttcgacggc aatggtgaga	1560
tgagtgatgg aaatgagagg ttggtctttt ggccccggggc tagttttctc ttggtactcc	1620
tgaaaagcca atagttcaaa tgtctttatc ttgttagttt gatgttatag tttgccttga	1680
gttgatttaa ttgaaccaac gttggatcat cgtatccctt agcgcaaata aaatattacg	1740
tacgcctttt aaaatattat gtatgtctgt taaggttctg actgttcaga tttatgtcaa	1800
acaacagcaa atcattggta atccaggact cggggatatg agcttcagac attcacccca	1860
ttactgcatg actatgaccg tgtcttttagc	1890

<210> 12  
 <211> 3080  
 <212> DNA  
 <213> *Aspergillus niger*

<400> 12	
ttgttgtgat tgctaagaga catcacattg ctcatatgag tttgattgcg actgttaata	60
ttaatgtccg actgggagga aatgagtggc gttatccagg cagctgcatg caatactaca	120
ttccccctac gagggaaatc tggccatctc ggaaatcaat ggtgtcatcc gagttgattc	180
ccctcaataa tggctctgat aagccactat tgctgcagaa cgcctatctg tgccgtagt	240
gcatgcatag tgtccccagt tctttttctg ccgattaatc tattgccaga cggactccgt	300
cgcgcttcgg aatgccggga accgcggcta agctttgctg tagctttgct gcaggaacat	360
ctgcatcttt caaaatatct tcagaggagc cgatcgctga gtttctcaag agattagatg	420
aatgttcgta cttggccgca atataagctt catggcggct tcaaccttcc atgagaaata	480
agaataaggc tgccggggat ggcctcaccg tgctccctgca tgcaagggat gcataatgca	540
ccgtgacctg ttccaccacg ccggagcccc cccgcctcc gacggcccaa acccactgca	600



gaatggcttg	attaagttcc	ccttctataa	ctaaccgggt	gttcctcgtc	gttgtctgct	660
ctgctctcca	cccagggctg	tttttgcttt	tgcctcctta	accatggctg	ccttttcccg	720
catctcggca	ggcttcgccc	ttgccgcccc	tgccctggcc	agcgtcgtcc	tggagaccgt	780
caagtctggt	cccagcgact	ggaagctcgt	ggaggtctgt	gataccagct	ccacaatttc	840
tttgtccggt	gctctggcgc	gtcagaacct	ggaccagttg	gaggagaagc	tcctggccgt	900
gtccaccctt	ggcaaggaca	cctacggcca	gttcttggat	ctggacgaca	tcaatgagca	960
gtttcctctc	gcagatgacg	ctgctgttgt	ggcttggctg	aagaaggcag	gcgtcaccca	1020
gatccataag	gagggtggtc	tgctgaactt	tgcgaccact	gtgggcacag	ccaaccagct	1080
tctcaacacc	accttctcgg	tgtacaagag	cggatctacc	cagaagctgc	gcacaacgca	1140
atactctggt	ccggatgagc	tgaccgggtc	cattgatctc	atctcgccga	ctgttttctt	1200
tggaaagtcc	aacgctgcgc	gctcggcggc	cgtgcgtgct	tcgcagacta	ccaaggagac	1260
cagcagaaag	aagagcagta	atgtgtgcga	gtacatcact	ccggattgcc	tcaaagagca	1320
gtatagcatt	gactatacgc	ccgaggcatc	gtcgggaagt	cgtgttgggt	ttggcagttt	1380
cttgaacgag	tcggccttgt	actcggattt	ggatctgttc	accagttact	ttgacattcc	1440
ccagcagagt	ttcactgttg	agactatcaa	cgggggaatc	aacaaccagg	agaatgatcc	1500
ggatggtgaa	gccgatctcg	atgtccagaa	catcgtgggc	atctcgcatc	ccttgccggt	1560
gacggagtac	attaccggag	gatctccgtg	agtgttccca	aagatgcaat	tgaattaaag	1620
ctaattggtc	agtccattca	ttcccagcgt	cgagactact	accgacgaga	acgagcctta	1680
cctgcagtac	tacgagtatc	tgctggccaa	gaccaacgac	gagctgccac	tggttatcag	1740
caactcgtac	ggcgtatgac	aagatgtaag	catccctgcc	tcccacacaa	atcgctgct	1800
gacagaatag	accgttccca	ttgcctacgc	cacccgcgta	tgcaacctca	tcggcctgat	1860
gggcacacgt	ggtatctcca	tcctcgagtc	ttccggcgac	tctggtacgt	tgtaccccat	1920
atatattgca	tcaagtcccc	actgacaaat	acaggtgtgg	gcggcgcatg	catgtccaac	1980
gacggcaccg	acaagaccga	attcaccctc	atgttcccag	gaacatgccc	gtacatcacc	2040
gcggtcggcg	gcacccaaga	cgtgcccga	gtcgctggg	tggacagctc	cggcggcttc	2100
agcaactact	tctcgagccc	gtcgtaccag	tcggatcagg	tggagacctc	cctggacaag	2160
tacatctctg	cctcgacgaa	gaagtactac	gagcagtaca	ccaacttcag	cggtcgcgcg	2220
ttccctgacg	tgtctgcgtt	tgcaggttct	ccttagtatg	tatccatccc	agatgattgt	2280

atggacatct gctaattgtcc gacagctacg aaacttatat tgatgggtcag ctgggccttg	2340
tggcgggtac ttctggcgct agccctgtgt ttgcggggat cgtcgcgctg ctgaacgatg	2400
cccgtctgcg ggccaacaag acatcccttg gcttcctgaa cccttggtg tactcgagcg	2460
gctacaagag cctgaatgac attaccagt ggcaggcagt gggctgccaa ggcgatgtgg	2520
agggcgctgg agtcattcct tgggcgagct ggaatgccac gacgggatgg gatccggcga	2580
cagggctggg aacgcctaataa ttgccaagc tgaaggaggc gggtcttgcg ttgtaagcag	2640
gaggatactg agtggacgtg cggagtgaag gatatgtgca aggcgttaac ttataatagc	2700
ctgtgtgtgg actatagaat catctacagc ccacaaccaa ttagcttctg catagtcacc	2760
acccttaaac taaggataat caattgttta ccgctgtcag tctcaaatec gtcattgtcat	2820
ggaccctgtt cgatcaactt gaaacaagct taatctacca gggcggtga tgaaccgcc	2880
agcggacact tgtttcagtt acccgcaagc ctgtatccag tatgcaagcc ctacttaaac	2940
ccttcaccac cctgattatt ctactctctc tctctctcca accacaccat tctttctctc	3000
attgtgccg tccatccat tctttacttt cattctctc ccttctcttc tcttctctac	3060
ttccccaagt cactcattat	3080

<210> 13  
 <211> 3598  
 <212> DNA  
 <213> *Aspergillus niger*

<400> 13 accggagcag aggaacaagc ggagaagctg aaacgtatga atgctgagta cgagcaaaag	60
ttccctggct tgcggtttgt gtatgttctc tcagtatacc caacgacttg tgttggctg	120
acatatctcc ctggcatagt acttttgtaa acggctgcaa ccgggatgtc atcatggagg	180
agatgcgtga gaggattgac cggggcaatg ccgatcgtga ggtggaggag attatacagg	240
tgagatggct gtctacccaa acacggagca gtgctgacag ttcgctcctt taaaggcaat	300
gtgcgatatt gcaaaggatc gggcgcgga actggagcag tccgctaaga tatagttcac	360
atactgcaag catatattta aacaatgaat acccttcgat ttcagcaggc gctgcgacat	420
ctccttgctg aatcgctgct ttacaagcca tatttcggtc catgcgattc atctatggag	480
cactctgcct ctgtccggaa acaatggctg gtaatctgca tggaaacttg tgattccgtt	540
agtataaagt gaccaactag tgccggcgaa ttatgggaag cctgccttgt cttacgacgg	600
gacgatcttc cgtcgaacgc gtgctaccag cattttcata gtatgacggg tccgtatttg	660

atttactatc gatggtaaaa cgcctcctct atgggggtccc ctagcactcg gcaggccagc	720
ttgtgagaca acccgggagg tcagccatta ttaggccaat gagagctggc aggttggaga	780
ggttgacttt cgacaatggt ggacagccat gcaacgtcgg acaatagctt tgatagggaa	840
tatcctaagg gcgaaccagg agggataggg gtaggtatgg ctgtatcgat tagtagtccc	900
tctttcacc cagaacaaact ctagtatata tagtagtaaa tgttccgcgg atggccaatg	960
accccaaatc atctttcatc ccatccacgc atgagcaaac atgcatggtc tgcgcctagt	1020
atgcagcata gggacattgc ctttggttat cctggcatat ccggcggctt cattgcatac	1080
aacttcagca gccgtggact tggactccct tcgtctgacc tctaactccg aatacgtcaa	1140
ttctgtccat gtagacacga atcgatcagt cgcagtgtcc gctgaagaac attataccga	1200
tacagcagct cgactggttc agaacattgt tectggagcg agctttcgtc tcatcgatga	1260
ccactttgtc ggcgacaatg gagttgcaca tgtatacttc cgccaaacgc tccatggtat	1320
tgacattgac aatgcggatt tcaatgttaa tgtctgtccc ccaattactc tgttcggaag	1380
gaagcttact gttacagatt ggaaaagatg gactggctct gtctttcgga cattcgctct	1440
tcacaggcgc gttgccgagc agccatctgg acaataccaa cgttttgagt ccggaggctg	1500
cacttagagg agcaagggac gctatacagc ttccactgac tattgacaat gtttctactg	1560
aagctgcaga ggggcggaac gagtacatat tcagagaggc agtgggagcg gtatctgacc	1620
ccaaagctaa gctagtctac cttgtcaagc cagaagggac tctggcgctc acctggagga	1680
tagaaacaga catgtatgag cactggctac tgacatacat tgatgcagag actaccactg	1740
tccacggcgt ggttgactat gtcgcagacg cgacatatca agtttagtga gtggctctcc	1800
ccatcgaata acgaagctaa gacaacagtc cctggggcac aaacgatcca gcagaaggac	1860
atcgcaccat tgtcaccgac ccctgggacc tatccgcac cgcatacacc tggataagcg	1920
atggacggga caactacacc acaaccagag gcaacaatgc catcgcacac tggaaatccga	1980
ccggcggtgg ctctatctc tacaacctac gtccatccga ccccaacttg aatttccaat	2040
ggccatactc cccaacatg tccccacccc gatcatacat caacgcctcc atcgtccaac	2100
tcttctacac agcaaacgcc taccacgacc tctctatac actcggcttc accgaatccg	2160
ctggcaactt ccaatggaat aacagcgccc acggcgggccg agacaaagac tacgtgatcc	2220
tcaacgcaca agacggctcc gggttcagca acgcaactt tgcaacccca ccgatggta	2280
tccccggccg tatgcgcatg tacatctgga tcgagtctac tccgtcgcgt gatggaagtt	2340
ttgacgcggg cattgtaatt cacgaatata ctacgggtgg taagcatctc ccagaagat	2400

ggaagtccta atctaacaaa ccagtatcca atcgtctcac cggcggctcc cacaacgccg 2460  
 gatgcctcag cgccctcgaa tcgggtggca tgggcgaagg ctggggcgac tttatggcga 2520  
 cggccatccg aatcaagccc aacgatacac gcacaacgtc ttacactatg ggtgcatggg 2580  
 cagataatga taaatgtggt gtccgggact atccttattc tacctccttt actgagaacc 2640  
 ctttgaacta tacgagcgtg aataccatga acggcgtgca cgccatcgga actgtctggg 2700  
 caaccatgct atacgaggtc ttgtggaacc tcatcgacaa gtacgggaag aatgatgggt 2760  
 cgaggccggt gtttagaaac ggggtgccta cagatggaaa gtacttgatg atgaagttgg 2820  
 tgggtggatgg gatggcactg taagtgatgc acagaatagc ttctttcacc tttgtaatgt 2880  
 ccgtgggtatc ctgactaatg gactgaaggc aaccatgtaa tccgaacttc gtgcaagcca 2940  
 gggacgcgat ccttgacgca gacattgtgt tgactggcgg gaagaatcgc tgtgagatct 3000  
 ggaggggggtt tgcaagaga ggattggggc aaggagcggc tcatagtagt ttaaattgga 3060  
 tgcgaggggg gagtacactt cttcctacgg gatgttagtc ttgcacaggt cgttcttggg 3120  
 gagagatgag tggagatgcc tggtttatta gaataggact aattatctag cactaataca 3180  
 atatcgacag atctaaacag taagtataaa tctataagtt atcacacgca taaaccccat 3240  
 caccctctag tctacttcga aacaaacacc acaccaccaa catcctcatc ctcaccaaac 3300  
 accctcccc cgcataagaa cctaaacaac agccctcaac tccatactct gcgccccct 3360  
 cgccacacac aacaacaacc caccacgag cagactcacc cccgcgtata tcgacagcgc 3420  
 cagaaaccca tacttctgca ccagcgcccc ggaaataggt atcccagcca tagcactaca 3480  
 ctcccagata agatatgatt agcaaaatcc acccttactc cccaagaaga tcaattcaaa 3540  
 ataaatctaa tgtgcatacc tcaaagccgt agccccata acaaccccca ccgccaac 3598

<210> 14  
 <211> 2847  
 <212> DNA  
 <213> *Aspergillus niger*

<400> 14  
 cttttggctt gtgatcttga ttgctagaga tgtatatcct cacggatacc gccggagtgc 60  
 gccatttctg gttaccttct ctttcccttt ttgtctcgat cgtgaggcgg aacgcaggat 120  
 gaagacacgg cttctccatc gcggcccacc aaccaacaat gtccttggac gcccaactct 180  
 ccatctactg gtcattgggc caatgcagag actccgtcga gctcaaattg gccggccaac 240  
 cccgagtcgt caggggcagc ggcagcgacg agctaaatta gaccactgat aagacgcgat 300

agtcctaaagt ctgaccgtca cattgtgcca ggcagataag ttgaatcgtg tgactggatg	360
ttggctaacg tatggcgtct ccggaggccc gacggaccct gcgcgatcgg cgggtggagcg	420
caatctaagg acatccgcgc ctaagatata tacccttcag cagttcagcc tagccctgca	480
gacttgctcg accagtgtca tcgtgatcgg cccccacggt cgaatgagct cttgtctctt	540
tccgtcagac cctgccagtt aatctgtctat ctactccgcg gtaacatcgt gcctgtctcc	600
actaaggcag ggtccagggc tgtatgtctt actttgcacc gagtcggccg ccggttggtc	660
ctgtcttggc aattgcgaat atcctcacgg gcgacggacg acacggattt ggacggacat	720
gcggagatct tcgtcgggtt attcctggaa gggacatcat ctccttccat catgacggct	780
gccatagcgg ggactctgag acatttttgc tctgaagagc atggtcgact tggatgatgg	840
aggagttagt cgaggtcaat gaggagaggg ttgcaagtat aagaagagac tgctcgacca	900
gcagaatgga tcttcttgtt catcaaccaa gagtccaagg cttctttgtc tggttctatc	960
tcttctccga actctcttgc ttgacattct cgtggtcaaa atggtcgtct tcagcaaaac	1020
cgtgcctctc gttctgggtc tgcctccgc cgtctctgcg gcgccggctc ctactcgcaa	1080
gggcttcacc atcaaccaga ttgcccggcc tgccaacaag acccgcacca tcaacctgcc	1140
aggcatgtac gcccggtccc tggccaagtt tggcggtacg gtgccccaga gcgtgaagga	1200
ggctgccagc aagggttagtg ccgtgaccac gccccagAAC aatgacgagg agtacctgac	1260
tcccgctact gtcggaaagt ccaccctcca tctggacttt gacaccggat ctgcagatct	1320
gtaagcttcc ctgctcgggt gtctcgggcaa atcgtgacta acctggacta gctgggtctt	1380
ctcggacgag ctcccttcct cggagcagac cggtcacgat ctgtacacgc ctagctccag	1440
cgcgaccaag ctgagcgggt acacttggga catctcctac ggtgacggca gctcggccag	1500
cggagacgtg taccgggata ctgtcactgt cggcgggtgtc accaccaaca agcaggctgt	1560
tgaagcagcc agcaagatca gctccgagtt cgttcagaac acggccaatg acggcctttt	1620
gggactggcc tttagctcca tcaacactgg tgagtcaatc ctacatcagc cgggttgacc	1680
tacctgtga ccgatacaca gtccagccca aggcgcagac caccttcttc gacaccgtca	1740
agtcccagct ggactctccc cttttcgccg tgcagctgaa gcacgacgcc cccggtgttt	1800
acgactttgg ctacatcgat gactccaagt acaccgggtc tatcacctac acggatgccg	1860
atagctccca gggttactgg ggcttcagca ccgacggcta cagtatcggg gacggcagct	1920
ccagctccag cggcttcagc gccattgtgt gtaagaaccg ccttcattta acacacaact	1980

tgtccacctc tttactaact agtgtataga caccgggtacc accctcatcc tctctgatga	2040
cgaaatcgtc tccgcctact acgagcaggt ttctggcgct caggagagcg aggaagccgg	2100
tggctacgtt ttctcttgtc cgaccaaccc ccttgacttc actgtcgtga ttggcgacta	2160
caaggccggt gtcccgggca agtacatcaa ctacgctccc atctcgactg gcagctccac	2220
ctgctttggc ggtatccaga gcaacagcgg tctgggactg tccatcctgg gtgatgtttt	2280
cttgaagagc cagtacgtgg tcttcaactc tgaggggcct aagctgggat tcgccgctca	2340
ggcttagatt atccactgaa gtggagtcta tgatctgctg attgatccct cgacgatgaa	2400
ctacatgtgg aaatgcatag cagacgaggg tgatgggtgat gatgttgatt tgatgatgac	2460
ccgtacatac ttgatgaagc tcggtacata tgcaaagtgt actgtatcta tgtgatgaat	2520
atatgtatcc atctcatggc ttttggctat gagtgcagga taaacacctg aaccagtagt	2580
agtactttcc cacctatata tactgcgggtg cctcgtccgg cccaacatca cccagaggt	2640
ggccgcagag gagtcttata agatagctac tatcagttac aacacctctc tgacagatgt	2700
gaaggagtac aataaatcac cgaaacacaa attcaactaa agtcggtaag taataataat	2760
ttaagacca atccacgcaa tgttaaacta tctctggtgt tgaaagatct ctcccctggc	2820
aacacctagt tgtgggagaa ctgtgtt	2847

<210> 15  
 <211> 2899  
 <212> DNA  
 <213> *Aspergillus niger*

<400> 15	
gcccaggtga agaccggaca ggaagcggat aggtacggga cattttctaa tctacccgcg	60
atcgggacat ggctaaccaa gcatatagac tcgaattcta ccggtaaatc aagtatggga	120
cgtgcatcag gctggatata ggattacgca aggcgaacag ggggaccgtt agctgtatta	180
tcaacatcta ggctatttca tattaggaca acgactgacg cattgggtat tccgctgggg	240
tagtcttata ggttggggcc aagtaccttg tagaactgta acccacgtta ataccgccac	300
ttggctgggg cggtgattta gcatatgtaa gctccagttg gacggctacc cgagcttccc	360
atgatctaca ggagtacgtg tctggctgtc tgctgcctac ttggtagaca ggtcagcgat	420
aggtagatag gacctgtccg cagctgttgg ctagtttggg aaggcggttg cgctagtttg	480
aagtaggcag gcaccgggaa cctaaggcgg tcttacatca tcaccgcgc tcggattcgc	540
gtgatccgac catcacgata aggcctcagg tagcaaggag accttccaga cagctctgaa	600

tgagactcaa aggtagatat aatgatggaa agataggata gctagatcag gcttattgta	660
cctgatcggt aagagcctag agaagatgta cctggaagac ctggcagcta caatcacctg	720
gagcgataac ccgtgacgat ccccttgcca aatgacgcag ccgggctggc caaccattgg	780
ctgcgacctg gcaggtcgct ccgcaaccag cgccgcccgg ctccaagtca cccgcatcac	840
tcttccctac cccagacct cctcttttcc cttgtatatcc tccatctctt cttcatcggt	900
ctttgtctct atcatcattt tctattcata cgtgcatcat tcagtcgttt ggcccagtc	960
atcatatccc gctgggtagc cgtttccgcc gtcgcccata atgaagtcag cctccttgc	1020
cacagcatcc gtgctgttg gctgtgcctc cgccgaggtt cacaagctca agcttaacaa	1080
ggtgcctctg gaagagcagc ttgtgagtgt ggtctttcac tgctttgttt ttttagcta	1140
gttagcttca aagaagctcc agaaccattc aaagctgatt tcgtggtcta tagtacagc	1200
ataacatcga cgcctatgtc cgcgtctctg gccagaagta catgggtatc cgcccgtcca	1260
tccacaaaga gctggtcgag gagaacctta tcaatgacat gagccgtcat gatgttctgg	1320
tggacaactt cctgaacgca cagtgtatgg agataccgtc ttcttatggc tgcaactgct	1380
gaccttccct gccatagact tctctgagat cgagctgggt actcccccc agaagttcaa	1440
ggttgctctg gacactggca gctcgaacct ttgggttccct tcgagcgaat gcagctctat	1500
cgctgctac ctccacaaca agtatgattc gtctgcctcc agtacgtatc acaagaatgg	1560
cagtgaattc gccatcaagt acggctctgg cagccttagc ggattcattt ctcaggacac	1620
cctgaagatt ggcgacctga aggtcaaggg acaggacttc gctgaggcga ccaatgagcc	1680
tggccttgcc tttgccttcg gccggttcga tggcattctc ggcttgggtt atgacaccat	1740
ctcgtgaac aagattgttc ctcccttcta caacatgctt gaccagggaac tcctcgacga	1800
gccgggtctt gccttctacc ttggagatac caacaaggag ggtgacgagt ccgtggcgac	1860
cttcgggtgt gtcgacaagg accactacac cggcgagctg atcaagattc ccctccgtcg	1920
caaggcttac tgggagggtg agcttgacgc cattgctctt ggcgatgatg ttgctgagat	1980
ggagaacacc ggtgtcattc tggacactgg tacctccctg attgctctgc ctgctgacct	2040
ggctgagatg atgtaagtcg aattcttcgg attcctgggt tgaaaagaaa tgctgctaac	2100
aaccttctag caatgctcag atcggtgcta agaagggtg gaccggccag tacaccgttg	2160
actgcgacaa gcgtcgtcc ctgcccgatg ttactttcac ccttgccggc cacaacttca	2220
ccatctctc gtatgactac accttgaggg tgcagggtc ttgcgtcagt gccttcatgg	2280
gcattggaatt ccctgagccg gttggtccct tggccatttt gggcgatgcg ttctgcgca	2340

agtgggtacag cgtgtatgac ctgggcaaca gcgctgttgg tctggccaag gccaaagtaaa 2400  
 ttagttctgc gggttgatgt ggtatctatg atgcagctgk tgctgtcatt attgcttctt 2460  
 gtagcttgat ctatgatttt tgcagacgaa cacacgtgat gttgtgaatg gttttcctca 2520  
 tgtttgacgc ggttgccgga tagattctag ggatcttcaa tggaaagccg gtgatattat 2580  
 ttgaccttta tttgggcact gagaatcttg actgtatgaa atatgatagt aacaccttaa 2640  
 acatgaatgc aaatggcgta aaccgtgtga tgcagtcaca ataaccagca accgcggtac 2700  
 cagccgaagt ctgggccggc gagtctcgcc ccgcacaggc caggcgccaa acccaagcag 2760  
 cgctcttggc agccaagcct tcttcacac gctctcacca cctcctccat ccaggctttc 2820  
 tctctgctcg gtctttgttt catcatctc ccacgcctgc ccttctattc aaccgctctt 2880  
 cgatcttcat atccgatcg 2899

<210> 16  
 <211> 2738  
 <212> DNA  
 <213> *Aspergillus niger*

<400> 16  
 gaggcagag gcatttctga ggcccgtac tccgcattct gcagcatatc gtctctgcgt 60  
 aggggaggtc gaaaccagct gtaggactcg gcttcggtgt atctgtaccg actgactaga 120  
 aatcgctcaa tcgtgtagta tagctgtctc tttgttcctc acaacatgtc tacgatatgc 180  
 tattaacaaa agcagaagat ggagtcagag ccaccgggtt agggccgggc cgcccgagg 240  
 gagaacaaaa tacgggacag aatctcagtg atgggggaga agagagagtg gcgacctgac 300  
 aattcacaca cgacacgaat aatagccgaa actaacaaga taaatcacat cacatcatga 360  
 agaagacctg cgtaatgatg ataagcaatc ccaccaataa tacaatgcca ttgatagtgg 420  
 ctgacctgaa gcaattcggg gaggagacgc caagctcgac gatcaccgga gcttgaaaga 480  
 ccaacgagac aagatgacag gcccgctgca ccacgccact aactgcccta acagaaatcg 540  
 gcctgaatag tgcgacgagt gtcccggttc tgggcctcca cgataagata agtcatgggc 600  
 ttatcgcgtc atcggcgccc atctcgcgat cagctgaaac caatcattca atcaatttgc 660  
 atcacccgac tgggggagag atttcagggc cagctgaaac ggtcggctgc cgagattgtc 720  
 agtggatgat gaatgttatg ctggaagaga gggggagaat gacgtctcaa ttctgggtca 780  
 ctactagtt gactagccac ctagtattta gctgctagct agggattcgg tttaaaagcc 840  
 tgggtggttc tctctctctc tcgtcatttt ctcttcatct cataccatt cttaaaaact 900



cctccacttt gatcaattat cctccatcat ggctaccaaa atcaagctca tccccaatct	960
caactacaag cgctcaggca ccaagtccta cgtgcacttg atgcgcaagt accgcttcca	1020
tcccaccaag cctggtcctt acactctcag cagctccatc caacagaccg gtcgtccgta	1080
cactgaaaag cccatcgggg gtcggggcca tatccggcag ctgggtgcgga agaagagcac	1140
caccagcgat gaggttggcg aggttccggc cgaagatgtg cagaacgact ccatgtatct	1200
ggcgaccgtg gggatcggaa ccccggcgca gaacctgaag ttggactttg aactgggttc	1260
agctgatctt tgggtacacc cccattatga aagacctaat atggaaacga gcgtcactga	1320
cagatgtagg tctgggtccaa caaactcccc tcaaccttc tatccgagaa caagacccat	1380
gcgatcttcg actcgtccaa atcgagcacc ttcaagacct tggaagggtga atcctggcaa	1440
atctcctacg gagatggatc ctccgcatca gggagtgtgg gcaccgacga cgtcaacatt	1500
ggcggcgtag tcgtcaagaa ccaagccgtt gagctggcag agaagatgtc cagcacattc	1560
gccaaggcg aaggggacgg attgctcggc ctgacattca gcaacatcaa cagggtacag	1620
ccaaagtccg tgaaaacgcc cgtcgagaac atgactctgc aggatgacat tccaagtgcg	1680
gctgagctgt tcacggccaa gctggatacc tggcgggaca ctgatgacga gtcgttttac	1740
acctttggct tcattgacca ggatctggtg aagacggcag gtgaagaggt ctactacacc	1800
cctgtcgata acagtcaagg cttctggcta ttcaactcga cctccgcgac ggtaaattga	1860
aagaccatta accggtcggg taacaccgcc attgctgata ccggtacgac gctggccttg	1920
gtggacgatg acacgtgtga ggccatttat agtgcaattg acggcgccta ttatgatcag	1980
gaagtacagg gctggatcta tccgaccgat acggcgcagg ataagctacc cactgtgtcg	2040
tttgccgtgg gtgaaaagca gttcgtggtg cagaaggagg acctggcggt ttccggaggcg	2100
aagacgggct atgtctatgg aggaatccaa agtcgtggtg atatgaccat ggacatcttg	2160
ggagacacat ttttgaagag tatttatgct gtaagtgcac tgctgttggc gttaaggggt	2220
gatatcgaag ctactaact ggattgcaga tctttgatgt cgggaacctg cgctttggag	2280
ccgtccagcg cgaggagtgt gccagagcc tgaagtcgga gtagacgagt ggctgaatct	2340
atcatggttt gatgatgtta tgtatttgca tgtcccgttt ttttggttaa atcctagtgg	2400
cttttgagcc ccgaagtatg tacgcagtaa atagcagtgc aatatagtac tccgtacctt	2460
gttatcagat gctctggttt gaagcacaaa ggaagccatc agtctcccaa tcagagcttc	2520
cagcccgccc cgtccttcca tttccacaac ctccagcgcca tgaaacatgc catccctgct	2580

# ES 2 368 285 T3

cctaccataa ccgcccga aaa aagctgcccc ttccagaaaa cagcatgttc cagatccaac 2640  
 aacgccccgg caataggatt tccaatgaga atgccaaagg ccgcgaacac gaaagacatg 2700  
 cccatccacg tccccacaac agccatgtct ggacacaa 2738

<210> 17  
 <211> 2349  
 <212> DNA  
 <213> *Aspergillus niger*

<400> 17  
 cgcgcactaa cctccacgt attccaatat accaaatctg cccaaagcgc cagccagctt 60  
 cctcaagcct tgcggtcaga taaggccctg tacctagcta gttgccgctg ctccccggcg 120  
 tgggccaagc cgtcggacgt ccgtcccccc tctttcccc tcttctccc tctccactgg 180  
 tggaacgatg tctggctgtt gccatcgctc tcagaagcaa cgcacctgg atcgggtggc 240  
 tgtcgtacta ttgcatgttc gtccgcgcta ctaggaaagt ttttttccca cccggagtat 300  
 ccgtgttttag tccgcgggct ggctgaccgg ctagctggcc gtgccagttg ggtaaggctc 360  
 caagggagga ccttactagg tagaaacggg atccaacaat gaggggaaaa gggcggatat 420  
 ggcttgccgg ggggtcattg cggcctggac gaagaaagg agatgatcac taatgcaaca 480  
 caatcttggc ttgcaaggaa ttgcgtcca accagaatgt ctctgcgtag ggatgccaat 540  
 tcgtgcgggc catgctggat ggatagtagc ctgctccact ctctctcgac cttttgcagt 600  
 ccacaatcgt tccccgtat cgttgggcgg gggcgTTTT ctgcagctat ggttgctgct 660  
 gccccgacgg tgaaccttcc tgcaccccc gtttttagtcg atttttagttg gcgggcctgg 720  
 agattaaact ccgtcggacg aagaggagca gtggtgtcat cgtcggcgga ttgcatgcta 780  
 tcggaagagc atggaagagg gaaaacatca acttcatttg caaacgctc gagcataaat 840  
 agaggcctgg attccgccgt tctggtgtct tttcttcttc atccagcacc gcaagtctct 900  
 caagcaccgc ctggttcgtt cttctcactc ttccaccacc agccttgtca ataagttagc 960  
 tcttcatctt ttgaagaaa ccaattctcc aaacgtcaaa atgaagttct ctaccatcct 1020  
 taccggtcc ctcttcgcca ctgccgctct ggctgctcct ctactgaga agcgccgtgc 1080  
 tcgcaaggag gcccgcgccg ctggcaagcg ccacagcaac cctccctaca tccctgggtc 1140  
 cgacaaggag atcctcaagc tgaacggcac ctccaacgag gattacagct ccaactgggc 1200  
 tggtgccgtc ctgatcggcg acggctacac caaggtcact ggcgagttca ctgtccccag 1260  
 tgtctctgct ggatctagca gctccagtgg ctacggcggt ggctacggct actacaagaa 1320

caagagacaa tccgaggagt actgcgccctc cgcttggggtt ggtatcgacg gtgacacctg	1380
cgagaccgct attctccaga ctggtgtcga cttctgctac gaggatggcc agacttccta	1440
cgatgcctgg tacgagtggg accccgacta cgcctacgac ttcaacgaca tcaccatctc	1500
cgaggggtgac accatcaagg tcaactgtcga ggccaccagc aagagcagcg gtagcgccac	1560
cgttgagaac ctgaccactg gccagtcctg caccacacacc ttcagcggca acgtcgaggg	1620
tgacctttgc gagaccaacg ccgagtggat cgtcgaggac ttcgagtctg gtgactctct	1680
tgtggctttc gctgacttcg gctccgttac cttcaccaat gctgaggcta ccagcgacgg	1740
ttccactgtc ggccccctctg acgctaccgt tatggacatt gagcaggatg gcaccgtcct	1800
caccgagacc tccgtctctg gcgacagcgt cactgtcacc tacgtttaaa tgcattctcta	1860
tgcattgagat atcggtcgct tcaatgtctt cgagacgaag acaaaccctg gggatgaatg	1920
aaaaaatgag tgatgagcta tccggattga tctgatcttg ttgagttggt aattccgttt	1980
ctgttgatgt ttttgaatga ttatacctac ttttaagtag aagaaatgga tgagcgcggtg	2040
catgctgaaa atgactgtcc ctgcttatat tgtagaagat cttccagaaa gctgtgctgc	2100
cgatctgaag atctgaagat cactagttag atctcgcagc tcggctgtgt aagtgcattt	2160
gctctgtcga tcataacttt gtaaaagctt gtatgcatag cagacatctg tcgattattt	2220
agatgcttcg atttgatcat ctttactaga atccccattc gagtagagct tcagagcgctc	2280
gggtggaaat atcgggtcgt ggatgggtatc ggagaagtct cacaacatga acgaaagatc	2340
cgcggtata	2349

<210> 18  
 <211> 1495  
 <212> DNA  
 <213> *Aspergillus niger*

<400> 18	
tgattgtgca gacttcctca tcatcgaagg agacaacaat gaaaccccag ggagacacgg	60
aagcaggaaa acagactgcg gccggcgaga aagacacgat gtgacgaagg cttatctctg	120
gacgccaaga caatgcgggg aaagctgccc ttccaagacc caactggcct gcctctttct	180
cattacaacc tcatcgctt gattgacttt ctggaccttg gtggcttgga ggccggctgc	240
atcgagcttg ctactcgcta cttgctttgt ttcgatgact ggctttcgtt gatcgcaaca	300
ttctttcttg gtatttttgt agggatagct agttgcttat catgggagat tacggccccg	360
gagtgtcgtc actcacggca cagctacctg gaaatccgcc tgtctctgaa acagatcagg	420

atgagatctc	agtacttgta	acgggctttg	gggtaagctt	ccagtgtcca	taccattctc	480
ccaatatcgc	aactcacatg	ttctacagcc	attcaagtct	aatctagtga	acgcctcata	540
tctgatagcc	tcgtccctac	cacctctttt	cacattctca	cctgcatctt	cagacggctc	600
tgatgctgtt	ccccgtcgag	tttcgataaa	tgtccatcct	tcacccatac	ccgttgcata	660
ttcatcggtg	cggacgaccc	tccccgtcat	tctcgatgac	tatgccaaga	cgcacggagg	720
ccgacgcca	gacatcgta	tacacattgg	catagcagca	atgaggaact	actattccgt	780
ggagacgcag	gctcaccgtg	atgggtatct	gatgtccgac	atcaaaggca	gatccgggta	840
cgaggatggc	gagaagctgt	ggagggagct	cgacttgcca	ctgggtgctta	gggctggccc	900
ttcagagggg	cacgcctcgg	agaagaaaca	tctcagcccc	cgtccaccgg	acgaagattt	960
cctagcagca	tggaagacat	tttgccctcc	agaaacogat	gcgcggatct	ccactgatgc	1020
cggacgttat	ctctgcgagt	tcactctgta	caccagcttg	gcactggcat	accaggcggg	1080
tgaggatcgc	aatgtcacct	tcttccatgt	tcccgcgtca	tgcttggatg	aggatataga	1140
gacgggcaag	gaggttgccg	tcgcgcta	caaggctctt	gtgactagct	ggagtgcgca	1200
gcagcacagc	gttccctagt	tctgaatgac	tttttcaatc	ttctcggagt	tgtgacattg	1260
catgtcccag	cagttttggt	ttatcgggtg	tcctatctga	gtactatatt	tttttggcaa	1320
tattttgcat	tagtgaatac	atatgggcgc	ctgatgggtt	atgatcgcat	cacacctggc	1380
gccgcataga	ttttgggcat	aaggagtgtt	ggtgtaagat	caccatcaat	ttattactgg	1440
tgttggat	gtgtagggat	agaaccaata	tagattaaat	tctcacgcca	tacat	1495

<210> 19  
 <211> 2501  
 <212> DNA  
 <213> *Aspergillus niger*

<400> 19	
gcgtcttcgg	caagcggaag ggaccccgca aaagctacgc attgccattg ttcaggaacc 60
cactaaataa	acacacggac atgtggtttt ggctgcccgt gcgccccgaa gccgcagccc 120
gaacggaggc	attaaccctg atgcgtccgt tgattgttat ggtcttgctc aacataacgg 180
ggaatttctg	accgcacacg atgccaggca acccatttta tcacggctga gcatgttgat 240
aggtgttgaa	ttcattttcc gtaggcagac gtctcctaga gcaatttctg ctgtatggca 300
gacattcgtg	accgaaaccg tctcactcac ggtctaccat ggtagttatg cttcgtacat 360
aagacaagaa	aggaatgcct tcaatcatgg caagaaggga atttggtaat ttgggtgcta 420

ctgccgtctt	cctttgttgt	gaaccttctc	cattacacac	agtgtccctt	gaaggccccg	480
tatgccttca	tactccgcca	caatagccgc	catcggggct	ttcttgcttt	cgcagcccgt	540
catgggctca	aggcagggaa	aggccccctt	tggttggggt	actcagtcac	ttgctcactt	600
tggtatcaac	ccagaccttg	ggttgacaaa	ccagcagaac	ctcaactccc	tcatttcaca	660
ttcagcgatg	gccactgctg	tggagacgga	atatgccacc	gtatgaaaag	caccagccct	720
ggctcttagt	cctgatcact	gattgtagac	tcagatccct	attgaccata	acaacgcctc	780
ggctggcact	tatcaaaatc	ggttctgggt	cagcgatgaa	ttctatcagc	ctggcaaccc	840
gatattttgt	tacgataccg	gggagtcgga	tggcggatcg	atagcccagt	cctacctaac	900
ctccactctc	tccttcttca	gagaattcct	gatcgaattc	aacgccatgg	gaatcgccctg	960
ggagcacaga	tactatggaa	actcgacccc	ggctcccgtg	tcctatgaaa	ctccaccgga	1020
ggcatggcaa	tacctacca	ccaagcaggc	gctcgcgga	cttcctgact	ttgctagtaa	1080
ctttagccgc	gagaagtatc	ctgacatgga	cctgacgccg	cagggcacgc	cgtggatcat	1140
ggtggggcgc	tcgtacgcag	ggattcgtgc	tgcattaact	cgcaaggagt	accagagac	1200
gatattcgca	gccttttctt	catcgtctcc	ggtggaagca	caggtcaata	tgagcgcgta	1260
ttacgaccaa	gtctatcggt	gcattggtgc	cagcggatgg	accaactgct	cggcagatat	1320
ccacgctgct	ctggaatata	ttgacgatca	actttcggat	gaagatacag	ctacctcggt	1380
caaacaactt	ttcttcggat	ctggcgccga	gaccaactcc	aacgggtgatt	tcactgcagc	1440
gctaactgcc	atctacggct	acttccaaag	ttatggatatg	gcgggaggta	ttggaggctt	1500
aggcgcatte	tgcgagtatc	tcgaaattga	tccaagacg	aacgggacta	caggaccgga	1560
tggccttgcc	cctacgtatg	gcggccagta	tgctcgccgaa	cgatggggccg	catggccaac	1620
ctttctcgag	ctggtcaatc	tgaatatggg	gaccaactgc	gggcctcagg	acgcgtctca	1680
gccaatggac	tgtgactttt	ccaagccata	cggcgatccc	tcggccatca	cttggacttg	1740
gcaatactgc	agcgaatggg	ggttcttcca	ggcgaacaac	gatggggccgc	actcgtctggc	1800
ctcgcgatat	cagtcggtgg	aataccagca	agaagtatgt	aaccggcagt	tccccgatgc	1860
agtggacaag	ggactgctgc	ctccgtcgcc	gcggggcgat	gatgtcaacc	aagagtttgg	1920
gggatggacg	atccgcccgt	ccaatgttta	cttcagcgga	ggagaattcg	atccgtggcg	1980
atcattgtcc	attctgtcga	cagaagattt	cgcacctcaa	ggggtggagt	ttacgagcgc	2040
gatcccagcc	tgtgggggtgc	agaccaatga	ggacaccgtc	tttgatagc	tcattgcagaa	2100
ctcggaacat	tgctttgact	ttcaagcgac	gccgaccgtg	gggaagttat	cacgcggcat	2160

```

cttcacatcc gccttggtgc aatggctcga atgttttggg cagaactcaa gccaatccag 2220
gtgatctggg gggccagggg gtgtgtgggt gtgtaggtgt ggggtgtgtt ggttgtgctg 2280
gagcctggag ccaggataaa gaagatagga caaggatgac tgagtggatc ctgggatgct 2340
cctacttact tagaaaggta cagggcgcggt cacggcggaag gtagactcgt accccagatt 2400
agatgatcaa cgagaagcct cggaggtttt ggatcaacgt tgggttttag cgtcacgtcc 2460
aaagtcctgc atgcagggtgc cgctttttccc ttttgggaga t 2501

```

```

<210> 20
<211> 2660
<212> DNA
<213> Aspergillus niger

```

```

<400> 20
agagtcgcc ttgacaatgt ctaagaaagc atgctgagcc ccctcccca gtgtttatag 60
gtgagtagga atggagtata gtgcttgagt gctttcacgc tggtaaaccg acccgctggg 120
cggctagact gccttgtttt cggcttagga accattcaag attcaacggc tacaagtcaa 180
gtcagaccat ctatcaatag tgcgagatag cagagagtcg gaccggagtc tcacaggcat 240
ccttggcggg cgaggagtga tgagttgtgc gaccagcgcg tgttccttat ttaagccgcg 300
cgcgcacctc tgacgcaacg gtctcaaagg ggggtctcac ctcttgcattg ttcggctgca 360
ttcaattcga cctctccgtg tctgtctagc atcaccccaa atcctatcgg aatagtcctc 420
cggttaagtc aacattgcaa atcagtcctt tcatttttgc ccagctcagc gctcggcctt 480
ctgtgaccct tggagcctga tcaattgccg aaagggtgttc gggcgggtca gccttggaca 540
gctcatttgc agtgagagg ttcatcagca tcagctgtac tacttgactt cctatcatca 600
ttattgatta ttatattata tcctatcttc tccgccaatc ttccatcgcc ggtagttttt 660
cgtagacaac atgaagctct caatagctct tgcactcggc gcaacggctt cgacgggggt 720
gttggctgct gttgtaccgc agcaagaacc gctgataacc cccaagatc cccaactca 780
tcacatcag gagaagttct tgategagtt ggctccttat cagacgagat gggttaccga 840
ggaagaaaag tgggacttaa aactggtata gcaacattcc ccattttatt actgtcacia 900
tagcacatct cactgatcgc tctgcgaatg ttccattagg atggcgtgaa cttcatcgat 960
attactgaag aacgaaacac tgggttctac ccaacgttgc atgctggtag ctatgttcac 1020
tatccgccga cgatgaagca tgcggagaag gtggttcccc ttctgcgggg tctctccaag 1080
gacaacatgg agcaaacct caacaaattt acctatttc acactcgcta ctataggteg 1140

```

tccactggta ttgagtcgc aaagtggcta tacagtaggg ttccggatgt cattgagcag	1200
tcgggtgcag cagagtacgg cgccactgtg gagcagttcg ctactcatg gggccaattc	1260
agtatcattg ctccgatccc aggccagact aacaaaactg ttgtcctggg cgcacatcag	1320
gacagcatca atcttttctt cccctccatc ctactgtcac ctggtgccga tgatgacgga	1380
agtggaaccg tgactatact cgaagctttg cgtggtctgc tgcagtcaga cgccattgtc	1440
cggggcaacg cttccaacac aatcgaattc cactggtact cggcagagga aggtggtatg	1500
cttgggttcg aagccatatt ctctcaatat aagagagata agcgagacat caaggcgatg	1560
cttcaacagg atatgactgg ttatacccag ggagctctgg acgccggtcg tcaagaagcc	1620
attgggatta tggttgacta cgttgatgag ggactgacac aattcctcaa agatgtcact	1680
actgaggtaa ggtcactccc gctttccttc tttgtgagac atataactaa cgattgcggg	1740
caaagtattg tggattggc tacatcgaaa ccagatgtgg ctacgcctgt tcggaccaca	1800
cgtccgcaag caaatatggc tatcccgcag ctatggcgac ggaatccgaa atggaaaaca	1860
gcaacaagag gatccacacg actgatgaca gcatccggta tctaagcttc gatcatatgc	1920
tggagcatgc gaggttgaca cttggcttcg cttacgagct ggcctttgct caattctagt	1980
gtccttcatg attttacgtt gtaaccgggt ctagcagata attctggcta actagtgagg	2040
cttatatgtg ttcagggttc ctatgtcggg ttattgtggc attagacaag attacagagt	2100
aaccaatact ccattttgta atggaataga tgtctgaggc ccaagtgttg gcaaggaacc	2160
ttgcctatat accacagatt aatactattg gctttgggtga ttcaagaata ggcctatggc	2220
tggactttat atatgttgac attctatctt gtaccggcaa cagactctaa cactagcacc	2280
taacaaataa aacacgtgtg actcttatgg gtggcatgat gatagtctgc agaattggccc	2340
gataagataa acgaaggaga tcctactata ccgattgag tcacactagc ctgaaacaga	2400
aagacggtca ctccgccggg gcgatcactt ccactggctt caatcttcga gtcattcctg	2460
cggctctgtt tctccttggt accactccct ttgcccttca gatcagatcc tgaacggaga	2520
aagctcacc ttcatactac ataataattct acataacttg cttggactga attggcgata	2580
ttccgtcggg cgctcctatc tatcgccctac gtcaccagcg gtgcccctcc aaggaagacc	2640
ccaccatcag accttggatc	2660

<210> 21  
 <211> 2047  
 <212> DNA

<213> *Aspergillus niger*

<400> 21

ccgagctata caaatgcgca tacaaaaaatg gacagagtta catttcaacg ataaacatga	60
atgataagct tccagcaatg gcggccaagc gatatgcaaa ccgatttttag tacgcattcg	120
gtttatctgt tatctctctc ggagtaaact gtatgctctt cgccgaaacc acaaaagtaa	180
gcggggaaac gtatactacc aatcaaacac cccgagatgg tgactccgaa cgcagcagac	240
ctatttagat atatttaggc atgacaagta tcaatggatg acagaaacac cgagacctgg	300
tacaatctaa gttgaggaga gatttgaatc agaaagcagc tcgcacattt catcatgaga	360
actactacgt cttttgctag gcttgcatg gcagtggcct cagttggtat tgtctttgct	420
agtccaacaa aaaataacga tgggaaactg gtatatggct caccagaatc cgtcggcatg	480
atatccgccc ctttgcacca aatgggtccaa aatggttagcg catatacaca tgctgccaac	540
tatagcaagt tctcgtacga caaagtccat cccatcgagc caggggtctgt taccctgggtg	600
gctctcgacg gtgtcatcgt cagcgaattt gccttgggca agagaaatct ctacgccgat	660
gtcaacggca ccaatttacc tcgatacctg caggaagaca ccaccctgga tacagtctac	720
gatatggcaa gcctcacgaa gctgttcacc acggtagctg ctttacggga acttgacgct	780
ggtcgaattg cgcttaatgt aactgttgca acttatatac cggactttgc gacgaatggg	840
aaggagaata ttactatctt ggagctgttc acgcatacaa gcgggtttcgc ttctgatcca	900
tcgccaccac ttttctctgc ttattatacg acgtatgatg aacgcattaa agcaattttg	960
acgcaaaaaa ttatcaatac ccccggcagc acatacctct acttagatct caactttatg	1020
tcgctgggcc tcgttatcga gaccgtaacg ggacgtgccc tggatgatct tatttatgac	1080
ttcaccagac cgcttgaaat gacatctacc ttcttcaacc gcgggaatat cgaaggctct	1140
acaccccagt cacccaacta cgaccgcaca gccgtacaag aatttcagat cgcagccctc	1200
ggaccctcag aaccacagcg tccacaacca gtgcgcggca cagttcacga cgagaacgca	1260
tggtccctag acggcgatc aggtcatgca ggtctattct cactgtgcg cgatacagcg	1320
acattctgcc agatgatcct caacaacggc acatatgcag gccaacggat ctttctcga	1380
acagcggtag acatgatttt caaaaacttc aatgccaggt ttccggggga tgctcgtagt	1440
ttagggtttg agttggatca gtattctact gcgggaccga tggcgagttt gcaaactgcg	1500
agtcacactg gatttactgg gactacgttg gtgatggata ggacgtataa cgccttttgg	1560
ttgcatttta gtaaccgggt gcatccgtct agggcatggt ctagcaatac tattgtgaga	1620



gaggctattg ggtattgggt tgggaagagc ttgggggttg atgttgcgtt tgctctgttg	1680
taatgggttga gcgaggagacg taccagatgg gatcctggat tcattccttc gatacacttg	1740
tatgtacacg aggaatgtat tcgaatgcaa atacctcata tattacagaa tccgcagtat	1800
gaatccggat aattttgtta aggcaaatcc agaaatttct aaaggttcac taccataaac	1860
acaaatattc accattcaat atggcatgtt atcatccatt ctcataaaaag accctcgatc	1920
cggaagaccg atcctgtcag ggaattagtc aaccctctcc aataaatgca gcatgaaaga	1980
aatctaccat gaatcaaccg cgagccctaa ataatccgaa aagatccagt ctggtgacag	2040
tcgaggg	2047

<210> 22  
 <211> 2730  
 <212> DNA  
 <213> *Aspergillus niger*

<400> 22	
tggccacgcc atcctcttat gctctctcta tccactctct cctcagctt ctctcaacca	60
cttccttacc catctttcac cctctcttcc cctttccccc ttccaaatct cttgaccttc	120
aagtctggcg cgcgtctgga cagcggctct tgtgctagag gtcttaactc ctaccccgcc	180
ttcctctggc cttgaccttc tctgttcttg aaccagggtc cctcccggtc ctctccgccc	240
acgttatccc cgacattgtg ctgctcatta cctccgcccc caaggtaacg ggtaagcgaa	300
aagtgcgaag cccagttggc taaatttcga tgactccttg agcgcgactc caagtcgcgt	360
tgggaccggt tctccgctc cgtcttcggc aatatctact actactacta ttactattac	420
taccccggtc agccgcccgc gccgtattac aagtacccat cgcctactga tggctctctt	480
atcattccgc ggggagacca cttccattcc ctccatggcg tcttggttgc tctcgacgct	540
cctttttctg agcccgtcct tgggtgtcagc caaatcggcc gcagactatt atgttcactc	600
cttgcccgggt gccccgagg ggcccttgct gaagatgcat gccgggtaag cttcgctgtc	660
ccggaacggt ccgcttagca cctatatact gacttattgc ctccacgcgc agccatattg	720
aggtggatcc acagaacaat ggaaatcttt tcttctggca ctaccagaat cgccatattg	780
ccaaccgcca gcggactgtg atctgggtga acggtgggtc cgcatgtagt tccatggacg	840
gcgcgttgat ggaggtcggc ccgtatcgcc tgaaggacaa tgaaaccttg acctataatg	900
agggttcctg ggacgaattc gccaatctgt tgttcgtcga tcagccagtc ggaaccgggt	960
tcagttatgt caacacggac agctatcttc atgagctcga tgagatgtcg gctcagttca	1020

ttgtctttct ggaagagtgg ttcagattat ttccggagta tgaacgcgat gatgtatgct	1080
gcaatcacct atgctgccct agtcctgcac cttcacggat tctgttctaa catctgcgac	1140
agatctacat tgccggcgag tcttacgccg gtcagcatat tccatacatc gccaaagcca	1200
tccaggaacg gaacaagaac gttcaaggga agaccatcgc ttcgtggaat ctaaaaggcc	1260
tattgattgg caatggttgg atttctccta atgaacagta catgtcctac ttgccttacg	1320
catatgaaga aggccttatc aaggaaggca gccggaccgc gaaggaactc gaagttttac	1380
agtcagtctg taagtccagg ctggaaactg gcaagaacaa ggtccacctc aacgactgcg	1440
agaaggtcat gaatgctctg ttggataaga cggtcgaaga caacaaatgt ctcaacatgt	1500
atgacatccg ccttcgtgac accaccgatg catgcggtat gaactggccc accgacctgg	1560
aggacgtgaa gccctatctg cagcgggaag atgtggttaa agcgcttaac atcaatccgg	1620
agaagaagtc tggctgggtg gagtgttcag gtgcagtgag cagcgctttc aatccgcaaa	1680
agtccccgcc ctcggttcaa ctacttcccc gcttgctgga atcgggactt caaatcctcc	1740
ttttcagcgg agacaaggac ctgatttgca accatgttgg aacggaacag ctcatcaata	1800
acatgaagtg gaacggaggc acgggtttcg agacctcacc tggcgtctgg gtcctcgcac	1860
acgactggag ttctgaaggc gagccggcgg gtatctatca atatgccaga aacctgactt	1920
acgtgctcat ctacaacgca agccatatgg ttccctacga ccttcctcgt cagagccggg	1980
acatgctaga tcgcttcatg aatgtcgata tcgcgagcat cggaggcagc cccgccgact	2040
cgcgcattga cggcgagaag ctgccccaga cgtcgggtggg cggccatccc aacagcaccg	2100
cggcggagga gcaggagaag gagaggatca aggagacgga atggaaagcc tacgccaagt	2160
caggcgaagc cgttctcctc gtcgtcatta tcgggtgatt agtttggggc ttcttcatct	2220
ggcgcagccg ccggcgtcac cagggatacc ggggcgtctg gcataaggac atgagcggaa	2280
gctctgttct cgagcgggtc cacaacaagc gcacgggagg cgcagacgtc gaagcggggg	2340
atttcgacga ggcggagctc gatgaccttc attctccaga cctcgaaaga gaacactacg	2400
ccgtgggcga ggacagcgac gaggatgata ttacacgaca gcattctcaa caggcctccc	2460
gagccggggg cagtcataat ctatcctagt tcatctttgg ttgggtaaac ttgtgatggt	2520
gtaggtgtat ggcttgcttg gggctcttgc cttttgtttt tgttttcttg gccacgaaag	2580
gacgtgcctc cttatatgtg catttatcat tttatctagc tggctgcctg gcatcattta	2640
acatttagac atgaacaaag tttatgaccg cttcctgata catagccagg cggaattcc	2700
tcccgtctat aagccaacag tctcatccac	2730

<210> 23  
 <211> 2660  
 <212> DNA  
 <213> *Aspergillus niger*

<400> 23  
 actttattgc caagcgaatg acttcgactt tcttatttct gcaacgcgtt tggccagtta 60  
 ataatttgct agactcaact gattgctcgg tgccatctta ccagggatcg gcaagccgaa 120  
 aagtacgcta ttgcacccaa tctgtaaaga agacttctcc aaactccaaa gtagaacaga 180  
 cccatcttta gctttaataa ctccaatcat gacgattgga actatcggaa aatataatct 240  
 aagttcaatg gatctgggtcc gtcgctagaa tatcggagta aatgagccca acccctggcc 300  
 atcaggttcg acggagggaat tcttctgggt gggtagaaga ttgacacgat ccccttggcc 360  
 gctgaacgtc actcttccgc tgtcaaagct tggtggctga cttcgatccc ggatgatggt 420  
 tctgatttca cctgcagtga cagttgcggc tgcacttctg ctgatcaacg gcgcaggagc 480  
 aactcaatct gaacgaagtc gggctgccgc tcatttttcc aaacgtcatc cgacgtaccg 540  
 tgctgcgacc agagcccagt cgagcaacac ttccgactac cgattcttca ataataggac 600  
 caagcgtatg tattacaccg gccatgaact ctattcgctg ctgacatgtg gtcacccctg 660  
 gatagcccac ttggtggaaa gcttaccoga tgtgcacttc gatgttgggg agatgtactc 720  
 ggggtcgatc cctatcgatg acagcaacaa tggatctcga tccctgtttt atatcttcca 780  
 acctaagata ggcgaacctt cagacgacct taccatttac ctcaatggag ggccaggctg 840  
 ttctctccga cagggattct ttcaggaaaa tggcaggttc acatggcagc ctggtaccta 900  
 tgcaccgctc atcaacgaat attcttgggt caatttgacg aacatgctat ggtacgcttc 960  
 ttcttgagga ttaaattgga ggtatgcact ctgtacattt tatgagacta atgtgaataa 1020  
 attcaggggt gaccaaccag tcggaaccgg attttccggt ggaaatgtta cagccaccaa 1080  
 cgaagaagag attgccgccg attttctcga cttctttgaa aagtttgaag atctatacgg 1140  
 gataaagaac ttctgcattt tcatgaccgg tgagagctac gccggtcgct atgttcccta 1200  
 tatctcgtcg gcaatgctag acaagaacga caccacgcgt ttcaatctga gcggtacgag 1260  
 ccctgtctac tcataactac taccctata agcttagttg actgaaactg actttttaac 1320  
 gtccctctag gagcccttct ttatgacgcc tgcacggccc aatgggacta catccaggcc 1380  
 gaactccctg cctaccctt cgtcaagcag cacgcttcac tattcaactt caatcagtc 1440  
 tacatgaacg agcttgaaac cacctacgaa gaatgcggct acaaggccta cttcgatgag 1500

tactttgcct ttccaccaag cggcatccaa cccccaaaat acatgaacta ctccgagtgc	1560
gacatctata acatgatcta ctacgaagcc tataaccgga acccatgctt caatccctac	1620
cgcgtcattg atgagtgtcc acttctctgg gacgtcctgg gctggccgac agacttggca	1680
tacgagcctg cgcccaccac atacttcaac cgtatcgatg tcaagaaggc cctgcacgcc	1740
cccatggatg tggaatggga gctctgcagc tacgacctcg tcttcgctgg aggcgacgct	1800
gacccgggtc cggagcagca aggggatgac tcacccaacc ccaccgaggg tgtcctcccg	1860
cgtgttattg aggcgaccaa ccgcgtgctc attgccaaag gtgactggga ctacctgatt	1920
atcaccaacg gcaccctcct cgccatccag aatatgacct ggaacggcca gctgggcttc	1980
cagtcgcgac ctgccacacc gatcgatatt cagatgcccg atctccagtg ggttgagatt	2040
tttgaggccc aggagggata tggagggtcg gatggccctc aggggggttat ggggtgtacaa	2100
cattatgagc gcggtttgat gtggggcggag acatatcagt cggggcataa gcaggctcag	2160
gatcagggcc gtgtctcgta tcgccatctg cagtggctgt tggggcaagt tgagattctt	2220
tagtctcccg ccttagatat aattgatatc acactgtaat gtccctcca aaaagcttca	2280
tttattgata gtttcagtga attttggtac ttccagtaac aactctatta tggcattccc	2340
tggtttttaa tgctgcctcc ttttacgta gctacggcta tgactacata taacggactg	2400
atTTTTctat ctcaacttaa ctttgtattg cccoctggat cctgactaca gaaaataaat	2460
aattcaaatt gatatttatt ggccttttat tggcagcata atatctttct catataagca	2520
cgcgagaaac ttgttctca tcatactata tttatcccca cagctgatgc cgtgattcgg	2580
taatgaagat ggagattatg cggattgcgc acttcataat caaacatcgt ataagtgtgt	2640
cagtaatata tatctataat	2660

<210> 24  
 <211> 2800  
 <212> DNA  
 <213> *Aspergillus niger*

<400> 24	
aatgccgaag cttgacctga tacgacttca aggtatcgtc accgacaatc gttatcatca	60
cgctacaggc ccgcagtttc cgcttgaatt cccgcattag gaaatgagca tcgcattcct	120
cttcccacga ggtctctttc cgagggcagc cgctgcaaca tcattgggat catgcttggt	180
tctctctctc catagctgtc cgcgagcttc tcattggtac ctcttcgcta cctcgttgca	240
tcctattcgc gcatggcccc gccagagatg tttctgcaag gtcccatcac cttgccgcgt	300

tgctattccc	cgccctcgag	ttcccgacaa	gttactttgt	gtcagtggct	gagaagcctg	360
gttctgagag	tgtactcaga	caatcatatg	gttccctcca	tgtgctacgt	cgtcctagcg	420
tcgctgcact	acatcatcgt	taggcagcat	ggaactggca	cccgcacata	aagccccga	480
cacccccatc	gataggctcg	gtgttcgtgc	acgcctgtcc	actggccct	ccccaaagg	540
cccttcatca	gtatgctgtt	tcgcagtctg	ttgtcgacgg	ctgtcctagc	cgtctcgctg	600
tgcacggata	atgcttcagc	tgctaaacat	ggtcgatttg	gccaaaaagc	tcgcgacgcc	660
atgaacatcg	cgaagcgttc	cgctaacgcc	gtgaaacact	cgttgaagat	ccctgtcgag	720
gactatcagt	tcttgaacaa	caagactaag	cgtatgtatc	tcagttcgat	attgaacgat	780
ggctgatttg	cttccgtcgg	acagcttacc	gcgtggaaag	cctgcctgat	gttcacttcg	840
atctgggcga	gatgtattcc	ggcttgggtcc	ctattgagaa	gggcaacgtg	tcacgggtccc	900
ttttctttgt	cttccagccc	actattggcg	agcctgtgga	tgagatcacc	atctggctga	960
atgggtggccc	tggttgcagt	tcccttgagg	cctttctcca	ggagaatggg	agattcgtgt	1020
ggcagcctgg	aacctaccag	cctgttgaga	accatactc	gtgggtgaat	ctcaccaatg	1080
ttctgtggta	agtgtgatat	tactggatcg	ctagttgagt	ttacatgggc	ggtatcgacc	1140
taacctattt	tttgtagggt	tgaccaacct	gtgggaacgg	gattctctct	gggtgtccca	1200
accgctacgt	ccgaggagga	gattgctgaa	gactttgtga	agttcttcaa	gaactggcag	1260
cagatctttg	ggatcaaaaa	cttcaagatc	tatgttactg	gagaaagtta	tgcgggccgt	1320
tatgttcctt	acatatccgc	tgctttccta	gatcagaatg	atacagaaca	cttcaaccta	1380
aaaggtgagt	tatacttcac	caaagtaatc	tttaactagg	gcttgtactg	attgtactat	1440
ctaggtgcac	tggcatatga	tccctgtatt	ggtcagtttg	actacgtgca	ggaggaagca	1500
cctgttggtc	cctttgtcca	gaagaacaat	gccctcttca	atttcaatgc	aagctttttg	1560
gcggaactag	agagcatcca	tgagcaatgt	ggatacaagg	atttcatcga	ccagtatcta	1620
gtcttcccag	catccggtgt	ccagccgcc	aaggctatga	actggagcga	tcccacctgt	1680
gatgtttatg	acatcgtaa	taacgccgtc	ctggatccca	accggtgctt	caaccctac	1740
gaaatcaacg	agatgtgccc	cattctctgg	gacgttcttg	gattccccac	cgaagtcgac	1800
tatctccctg	cgggcgccag	catctacttt	gaccgcgctg	atgttaagcg	tgccatgcac	1860
gctcctaaca	tcacctggtc	cgagtgtcgc	gtggagagcg	tctttgtcgg	gggcgacggc	1920
gggtcccgagc	aggagggcga	ctactcggcc	aaccccatcg	agcatgtctt	gccccaggtc	1980

atcgaaggca ccaaccgagt tctgatcggg aacgggtgatt atgacatggg catccttacc	2040
aacgggcaccc ttctctcggat ccagaacatg acatgggaatg gaaagcttgg attcgacacg	2100
gccccagca ccccatcaa catcgacatc cctgacctga tgtacaatga agtggttcatt	2160
gagaacggct atgacccaca aggtgggtcag ggtgtcatgg gcatccagca ctatgagcgt	2220
ggctcttatgt gggctgagac cttccagagc ggacacatgc agccccaatt ccaaccaga	2280
gtgtcatacc gtcaccttga gtggctgctt ggccggcggg ataccctgta aggcgggtag	2340
gctaccacgg gggacgatgt cacgatgata gtcataagtt atgatctgta gatacgttgt	2400
atgcgaatgt acatgaattg cttttactgg cagtctctaa agcaaaattc atagtagagt	2460
actggcctac ttaccctcac tccccctatc ttttcaacct gaagaccgga agaattgtaa	2520
ctaacaagca taacgtagct gatttgaagc agagcataac acactctacc cctcggcact	2580
tctacttatg acgctatttg actgctaact cgggtttaat cctgaagctg cagtccaatc	2640
gtacattaaa ctcaatgtgc cttgcccagg aaacgatatt tgacttatat gatctgaaaa	2700
tgaacaattg tccccgagag agagagagag agcgagcggg aaatacttag caagtcagtc	2760
acgcagtatc ctccactaat gccgtaacac aggaaatgga	2800

<210> 25

<211> 2165

<212> DNA

<213> *Aspergillus niger*

<400> 25

gaatcaggat ggaggccccga cggccatcaa ccgccgaaca tccggctgct cgaccgaatt	60
cggagacatg gtcggagcta ggccgggaata gccgtccaaa gtcacgatag gtcgcttgta	120
ctgtgtagaa gtcagaccct ttggatccag cgttcggttg gaatggctcc acgcagcctt	180
tgctttgacc aatttggggc tgagtcactt ggtcgatgat gactggctat accagtgcaa	240
agtgtagaca ccatgcttac actattgcct tagcctggcc gttgaagctg acatgagagg	300
aacaggcaga agagaaatgc tgccttgcct cttgggggcc aatttaacct cccagactg	360
cggcacatcc gtcttggaact tgtgcttctt tgcaacttac gttataacga gtctgtgaac	420
aggaaaacag acgcccgggc agtcaagatg aaagggtgcg cgctaattcc tcttgccggc	480
ggcattcctt ttgcccattg cctgtctctc cataaacgcg acgggcctgc cgtcgttcgt	540
atgcccattg agcgcaggag cgcccagtc ttcagaaaac gagattctac ggtcgggtgtg	600
actttgcaga actgggtatg ttaagctata cggccgtgaa gtatagatca tgctgacaat	660

cgctaggatg cgacctatta cgcagtcac ctgacgttag gaacacctgc gcaaaaggta	720
tcattagctt tggacactgg cagcagcgac ctctgggtga acaccggcaa ctcaacttac	780
tgctcaatcg acaatctatg cacccttat ggcttgtaga atgccagcga atcgtctact	840
gtaaagaccg tgggcacaca cctcaacgat acatatgagg acggcacaaa cttttacggt	900
ccttatgtga ccgataagct caccgatcggc aacacaacaa tcgataatat gcagtttggg	960
atcgccgagt caacgactag taaacgtggg tgaaccgttt gtccatgaat gatcgtcgct	1020
gactaggtct actataggcg ggatcgccgg cgctcggttac aagatttcga cctaccaagc	1080
cgagcatgac gacaaagtct acgccaacct cctcaggcc ctcgctgaca gcggtgccat	1140
taagtctgct gcgtacagca tatggctaga tagtttggag gcgtcgactg gtcctctct	1200
tttcggaggt gtcaatacag ccaagtacaa gggcgatctg cagactcttc cgatcattcc	1260
tgtgtatggc aaatactact cctcggccat cgcccttacg gagctcagcg ttgcgaccga	1320
ctccaactcc agtagcttca ccgacagtct cccctctct gtgtcactcg atactggcac	1380
caccatgacg gcactgcca gcgacctggg caacaaggte tacgatgcgc tcaacgcaac	1440
ctacgacaag acatacgaca tggcctacat cgactcgac actagagagg cggattacaa	1500
tgtaacatac agtttctccg gggcaacgat caccgtgagc atgagtgagc tgattatccc	1560
cgcaacggag ccgggggtggc ccgacaacac gtgtgtcttg ggctcgtgc ctagccagcc	1620
gggcgtgaac ctgctcgggtg atacattcct gcgcagtgcg tacgtcgtgt atgatctcga	1680
gaacaacgaa atctctctcg ccaataccaa ttccaatcca ggcgacgatg atatcctcga	1740
aatcggaacg ggaacgtctg ctgtgccagg agccacaccg gtccctctg ctgtctcttc	1800
tgcaactgga aatggactga tctcgtctgg caccgcagtg cccacgctgt cgggtgtcac	1860
aataactgct acagccacag caaccggctc aaccggcact ggctctagcg gtggttcgct	1920
ggctgaagcc acgagtactt cctcggaggg cgctcgggcg caagctacga gcaaccgat	1980
gaacctgctc ccaggacttg cgggtatcgg cctacttctc gctctgtaac gcgattgtac	2040
ctactcaaat agatatcacg acgagactct aatgtaataa tgtggtatac aataacccca	2100
atatctacat ttccttaacc gtaaactgca tactctacac caaatccacc accaaaatac	2160
atacc	2165

<210> 26  
 <211> 2800  
 <212> DNA  
 <213> *Aspergillus niger*

<400> 26  
gcccagccaa tcataagaaa cccgggtcctg gcaaggtctt ggcggggatg gtgcaagcca 60  
gccaaacaac cggtttggtg gacgccctgc ggtacactga aatcttgggc tgttcgacaa 120  
aaacaaagca ggtaacacaa agatataata cggcggaatg ataggatata cctgtcgatc 180  
agccggacag gatggcgcta gtgtcacctc cagcttcggc taccctcgca gcggacccaa 240  
tcagcgtccc tcccagcccc cgatacagta atggtatgca catcgcagtc ttaatcgctt 300  
gcagcggcag taatgatagt cctgccggtg aataataccc cataacaaac aaataaataa 360  
tactacttat ctctcctcgt ccctttcact ttccctttgc cgtcttcaat cccctcatct 420  
tggtctcttc ggcagccttt caccatgctg tcgtctctcc ttagccaggg agcagccgta 480  
tccctcgcgg tgttgtcgct gctcccttcg cctgtagccg cggagatctt cgaaaagcta 540  
tccggcgccc ccaatggtga gttatagacc ccaattcttc attttgagcc acatactgac 600  
gtgattcctt cgaatactac caggctggag atacgccaac aatcctcaag gcaacgaggt 660  
cattcgcttg caaatcgccc ttcagcagca tgatgtcgtt ggtttcgaac aagccgtgat 720  
ggatatgtcc acccccggac acgccgacta tggaaagcat ttccgcaccc acgatgagat 780  
gaagcgcatt ttgctcccca gcgagactgc cgtcgactca gtccgcgact ggctggaatc 840  
cgccggtgtc cacaatatcc aggtcgacgc cgactgggtc aagttccata ccaccgtaaa 900  
caaggccaat gccctgctgg atgccgactt caagtgggat gtcagcgacg ccaagcatat 960  
tcgtcgtctg cgcaccctgc aatactccat ccccgacgcc ctggtctcgc acatcaacat 1020  
gatccagccc accaccgctt ttggccagat ccagcccaac cgtgccacca tgcgcagcaa 1080  
gcccaagcac gccgatgaga cattcctcac cgcagccacc ctggcccaga acacctccca 1140  
ctgcgactcc atcatcacac cgcactgtct gaagcagctg tacaacatcg gtgactacca 1200  
ggccgatccc aagtccggca gcaagatcgg ctttgccagc taccttgagg aatacgcccg 1260  
gtatgccgat ctcgagaggt tcgagcagca cctggctccc aatgccatcg gccagaactt 1320  
cagcgtcgtc caattcaacg ggggcctcaa cgatcagctt tcatcgagtg acagcggcga 1380  
agccaacctc gacctgcagt acatcctggg cgtcagcgtt cccgtcccca tcaccgagta 1440  
cagcaccggc ggacgcggcg aactagtccc cgacctgagc tccccgacc ccaacgacaa 1500  
cagcaacgag ccctaccttg acttccttca gggaatcctc aagcttaaca actccgacct 1560  
cccacaagtc atctctacct cctacggtga agacgaacag gtatgcacct cacctgaccc 1620  
attccatttt acatccctca cctctctcaa ccaaactaac aacaccaaca gactatcccc 1680



gtccctacg cccgcaccgt ctgcaacctc tacgeccaac tcggcagccg cggcgtctct	1740
gtaatcttct ccagcggcga ctccggcgtc ggcgcgcct gcctaccaa cgacggcacc	1800
aaccgcacgc acttccctcc tcaattcccc gcctcctgcc cctgggtaac ctccgtcggc	1860
gcaacctcca agacctcccc cgagcaagcc gtctccttct cctccggcgg cttctccgac	1920
ctctggcccc gccctccta ccaacacgcc gccgtgcaa cctacctcac caagcacctg	1980
ggcaacaagt tctcggggct tttcaacgcc tccggccgcg ccttccccga cgtctccgcg	2040
cagggcgta actacgctgt ttacgacaag ggcattgctt gccagttcga cgggacgagt	2100
tgctccgcgc cgacgttcag tggcgatcgc gcgttggtga acgatgcgag actgagggcc	2160
gggttgcttg tgatgggggt cttgaatccg ttctgtatg gtgtcggag tgagaaggggt	2220
gcgttgaatg atattgtgaa cggcgggagt gtgggttggt atgggaggaa tcggttcggg	2280
ggcacgccta atggtagtcc tgttggtgcc tttgctagtt ggaatgccac gaccgggtgg	2340
gacctgtgt cggggttggg aacgccggat tttgcgaagt tgaaaggggt ggcgttgggt	2400
gaggaggggt gtaattaagt gtgagatggg gggaaaggga ttttcttttc gatgtgaata	2460
ttaggtgaat tgtgtggata attttcatac ataattaagt ctgcattggc agtgataacc	2520
tggaagaaat gtctaataag tgtgatttgt ttacttatgt atattgagta atggaatgta	2580
gatgacttgt ctttgtactg tataacgaaa tgattatttg agtggagggt attaaagaac	2640
tataaaatat atacaaaggt taacccatgc agtcgtaacc cataatgcaa agctctactc	2700
tatctgtatc ggtagcagat aagtgtatgc aatctatctt tgttgatgat gcaatcaagc	2760
gggcacacca ccagtgccaa acagctccat cttgatgcgg	2800

<210> 27  
 <211> 2660  
 <212> DNA  
 <213> *Aspergillus niger*

<400> 27	
ggagacagaa tacatggaat tgatgctcaa caacgacaag gagctcgcgt tccgtaatgc	60
caagttcatc gcttagattg ggaggatcgg ccaggctctgt atataggccg cgatagaaca	120
cgaaataaat gatttatgac tatttgccgg catgagccct cacgtagtgt gctatagacc	180
gtagacttgg taaacattgc tatcgatccc ccccttcgta tattagtcac aattcttcct	240
gatgtcaact ctcaaaacac agcattccac agcgttcata tgatgtcaat gtctcaatcc	300
ctaacgtttt gctgaaacag gtacctcttg gttatttttc atatagtagg aaggctcggc	360

ttgcatgtgg tatgagacca ttggcggcat ctagcttgaa tggactcaa tatgaccagt	420
agtctccact tcagcagtggt gtttgtgata gccaaagacat cggcagtagt tcttcgagag	480
cttctacacc tcttcatctt cacttcacca atccactctc tcaactgctca cttctagttt	540
cgcaacacta gagaatcatg tggctctttc tcgtgtgcag tatcctgctg ccacttggag	600
tagtcaacgc acagtctcaa tacttcaaca acaaaaccaa aggtatacca catcgcgtca	660
gtttgaatcc cactaacagc gctagaattc gtcgtcaatg gctctgctat tctttttgtc	720
gatttcgaca ttggcgagtc ctatgcgggc tacttaccca acacgccttc tggaatctcg	780
agtctatact tctggttctt tccatcttct gatcctgatg cgtctgatga ggtatgctta	840
tcgccgtctc atatgcttcg cacggctaata aaacagatca ccgtctggct gaatggcggc	900
ccaggatgca gctctctggc aggcattcatg ctcgagaacg gccccttctt atggcaacct	960
ggtacctacc gaccctgctg caacccttat gcctggaaca acctcacaaa tatggtgtac	1020
attgatcagc ctgctggaac gggattctcg cttggcccggt ctacgggtggc ctgagaattt	1080
gatgtagcca gacagtttat ggacttcttg aggcgggttca tgaaaacatt cgatctgcag	1140
aatcgaaaga tatatctcac tggcgagagc tatgcggggc agtacatccc atacatcgcg	1200
tcgcagatgc ttgaccagga tgatgatgag tatttccggg ttgccggcat ccagatcaat	1260
gatccctaca tcaatgagct gccagttttg caagatggta tgccctctgac acaggttatt	1320
gcttactcct ctgacattga tgacttccag tgccctgcagt tgcgaccgtc aatcagcacc	1380
gctccctctt tccctttaat gacaccttca tgagtcaaat caccaagctt tccgacgatt	1440
gtggctacac ttcgtttctt gacgatgcc ttacctttcc acccgttct caattcccat	1500
cagtgcctta taatgctagc tgcaacatct gggatatcat aaacaacgct tctctagctc	1560
tcaacctatg cttcaaccgc taccatatcc ccgacgctg cccaccccc tggaaccag	1620
tcggcgggcc catcgttga cttgggtccga ccaactactt caaccgcagt gacgtccaga	1680
aagccatcaa cgcgtacca acggactatt tcgtctgcaa ggatggaatc tccccgacgg	1740
ccaacggact ggacacatcc cctccaagct ccctgggacc gctgccgcgc gtcacgaac	1800
agaccaacaa taccatcatt gcgcacggcc tgatggattt cgagctgctg gcgcagggaa	1860
ccctgatcag tatccagaat atgacctgga atgggaagca ggggttcgag cgggagccgg	1920
tggagccgtt gttcgtgccg tatggtggat catcgggagg aggcgtgctg ggaacggcac	1980
atacagagcg tggattgaca ttttcgacag tatttagttc aggcattggt aggtccatat	2040

ctcagtatgc gatgcagcgg gttgctaaca ggaatagaaa tcccgggaata tgcaccgggg	2100
gcggcatatc gccagctgga gtttttgctg gggagggttg cgaatctgtc ggtgggttga	2160
ccggagacag caaagagaat gaagaaaaga aaaaaaaaaa aaaaaaacia tatgaataat	2220
tgcagacaat tattgagcag gtgcagataa cagagcagaa tggttgagct gtcagatcgg	2280
ttgacttttc ggcaatgaga tttggggaag ctagctctga gattggctct cgcctaaagc	2340
tatcgcaatc atgatccaat caacactgca tactaccttg atccccctgc tgtagaccgc	2400
tattgccgga caaacaattg actagatatg aactcttgat tataaaccaa tcaagacccc	2460
cagtagcgca tattatcacc cccatacggt catgatcggc agcctaatac gaggtcggat	2520
cggaattcc ttcaaactct gaaaccgcgc tgggtccacc ccgcatcttc acagtaaaaa	2580
tctaagattc cctcaatcc ctgctccatc tactttcctc cctctcatac cacttttgct	2640
ttttgtatag taaatatcca	2660

<210> 28  
 <211> 1540  
 <212> DNA  
 <213> *Aspergillus niger*

<400> 28	
taaacagAAC taagcaaaag tccagatctt gtgtcccctt cgactaccaa tccgaacaat	60
aggaattaac tattagcctg caactgtctg caccatcatg caaccctctc cgttgtgatt	120
gtctctgttt tacattcccc gagacatgct catctagtgt caagccatct ctaaccacc	180
tgcattgaagg gtgcagaaac acgaacagtg gcgtggtagc acacactctc tgcagtactc	240
gatgccaaata tttccaccag ctgaactaca atctccgctc cagaattaat atataaccat	300
caccaatacc ccttacatcc caactcagta actacagcaa tacttacacc tatectccac	360
aacccccaaa ctccacccca tcatgtccaa actctccgct gctatctcca aggtacttcc	420
ccatatccac aacaccccc acaccatccc tcaaatactaa caacaataac aataacctct	480
caccacccca gctctccctc tccaccatag ccaccactct gctcctcctt acccccccaa	540
ccaccgcta cttctacaaa tatcccgccc tcttcgtcta caaagacacc aactgcaccg	600
atatctcctt ctcaattgtc taccctccc tgggtaactg caacggcgga tactacgact	660
acgggggtc attccagatg ttcaatatcg atgctgcgta tacctgtaat ggcagtgact	720
cgacactgat gtttgagatg tataatagct ccggctcgga ttgtggagat gagagtgatt	780
tgttggttag acagccggtg acggaggagt gtactgttgc ggatgtggag agtccggggc	840

```

cgttggagat gccggtttgg tttgagttgg ggtgatgta attgattcgt tgagtcggta      900
aggagggatg gacgggggggt tatataggta gcttggtggg taagcactat tggggaattg      960
tggtgggatg gctggtacta tgttgttcgg tgtggggatt cttgaggggtg ggtagagac      1020
taaagtgagt tgtctgaggc agtagtggtat gacttctgct tctgtgatgc tggtagtgta      1080
taaagttaat tacatatgca aatgtgcaat catagactga taggtggaaa cttgtctact      1140
cgttgagata tatagttata ctggaaatgt tattcatcaa ggctgaatac aagtgttaacc      1200
gtgcacagat tatctttgat actgtctatg ggctgtacga gcgtctctga ctctacaat      1260
gagttagcgg ctgcacatta ctatgaggac ctgtgaattc gacacaaaa ataaccagcc      1320
ctgcagccga ttacatctgc ctttccatct attttctgga gtcaagcagg tattccaaca      1380
tactcttact tgcttaatac accaactttc atatatctac ccagaattac tcaatcgtga      1440
tgtaggcact ggcaatcata gtaactatat ttcgtttcat tttatttggt tgtacaattt      1500
tttttttccg gtagtttaat cattccaatc aaagaattgt      1540

```

<210> 29

<211> 2800

<212> DNA

<213> *Aspergillus niger*

<400> 29

```

acactttctt cgatgctatg tcccagccat ataaggttca attctccgac tcaagtgaca      60
gaatcagcta tacacgggtc actgcttctt atatagtaca tgaggattca ataaagccaa      120
gttcagcaga gtcttggttc cagagcttga atactcggta gcattccagg gattgtgggg      180
agacaatcca ggagcagcag ccatcatttg gtgcctgagg cacacagcac tgcctcgtct      240
ccactcccaa tacttaccaa gtcaccacc attccttccc tctttcggcc tttctctttc      300
tctctctcac ttctgtcttc gtgcaccact tttcttccca ctcacgccat ccttctccat      360
ccatttcttg ccaaactttt gtctgtcatt ttaggttttt tgaaggagat gactcgggtga      420
ctactcttca atccccgggt actcaacatc cataatgcgt cacctcttat cactgctggg      480
gcttctgacg gcacgggccg ccttggtctc cgccgtcccc gccgggtcca ttatcactcc      540
acaaccaccc gtcgagcccc ttacacttct ctcttcccag cctctctgac ccgaaggcc      600
atggatccgc ctccgtgact ggatcatcga gtccatatgg ggcacgaaa aaccgcac      660
tcgtcgattc ccaactaacg attccccgcg caatcgctct cctccctccc ggattctggc      720
gcgctacggt agtgacgtcg tacttcgttt cagcctgcgc aatcacgatg aggccgaggc      780

```

attggcccag gctgcagaca ttctattcct ggacgtatgg gcgtctactc cagcattcgt	840
agatatccga ctggccgagg aagtcgtaag tggttcatcc ttccgtccat atctgcccgg	900
ttgactgatg cctgatccac tgtgaccctc gcaacagatt cectcattat tgggcttgct	960
accaaattcc ctccagaccg catatactcc cctaatagac aacctggcag agagaatcta	1020
tacgacctat ccatctaaaa agccgatagg acttgaagga caatctggat ttgcgtcctc	1080
gagtcgacct gcgcaaaagt tcggtgacct ttttttccac gagtatcagc ctttgctccgt	1140
cattatcccc tggatgcggc tgctggcttc catgtttcca tcccatgtgc gcatgattag	1200
cgttggagta tcttacgagg gtcgcgaaat tcccgcctc cgactgagcg caggcagctc	1260
caccgcggcg tcaggccctc gtaaaacaat catcgttacg ggtggtagcc atgcccgcga	1320
atggattggc acctcaaccg tgaaccatgt aatgtacacg ctcatocca agtatggcaa	1380
atccaaggcc gttaccgcc ttctacagga cttcgactgg atcatgatcc ccacgatcaa	1440
tcccgacggc tatgtttata cctgggagac ggaccgacta tggcgcaaga atcgacagcg	1500
gaccagccta cgcttctgtc ccggaatcga tcttgaccgc gcctggggct tcgaatggga	1560
eggcggtcgg acccgcgcta acccttgctc agaaaactat gctggagacg agcccttcga	1620
gggaatggaa gcacaacaat tagcacagtg ggcgtcaac gagacacaaa acaacaatgc	1680
cgacatcgtg agcttccttg accttactc ttactctcaa acaattctct accccttctc	1740
ctactcctgc tctcgatcc ctccaacgct cgagagcctg gaagagctag gccttggcct	1800
agccaaggcc attcggtacg cgactcacga aatctacgat gtcacttctg cctgcgaagg	1860
catcgtcacg gccagtgcgg cagataacaa ccccgggcgg ttcttcccca ttggtggcaa	1920
ctccggtggc agtgcgttgg actggtttta ccaccaagtg cacgcgactt attcatacca	1980
gatcaagctt cgtgatcgcg gaagctacgg gttcctcctt ccgtctgaac acatcatccc	2040
caccggcaag gagatctaca atgttgttct gaaattggga tccttctca tcggaggcga	2100
ctcatttgac gtcgattggg aatcagaact cttcgatctg tcaaaggacg aatccgatct	2160
ggatagccgc tattcaaaat ccaatgaccg ctccccggcg tatctacaca acgccaacgg	2220
ccccctgccc aacattgacg aagacgaaga taaggaatgg gtaatggtgg aggaagaaga	2280
ctacacagac gatgacgacg acgatgatga tgatgatgaa gaagaggaag aggaagagga	2340
agatacatat tgggccaccg aacacacata cgaatttcgg cgacgacgct gatgatggac	2400
aaactaatca accctattta tatgacacc tcgcccata actctccttc tgatgacgat	2460
caataatgac taatgacggg tttgcgggag tgattgacgt gtttatcatg ctctgcttct	2520

cgattctttt tattatttta gatactgttc ccttcagggtg cctatagcct atagagctta 2580  
 ggggtattct ctacataatt aaatacagag taattcaatg aatcgctcta tcaaataatg 2640  
 gacccgagta actaactggg gtttcattcc ttccgtactg tacttaatct gtaaggaatt 2700  
 gaaagctaag cctcataagc tacttcaccc cactctttac ccagggtgcag tgtatcatga 2760  
 tcacgtcat acattcattc gttagggtatc ttcccgatgc 2800

<210> 30  
 <211> 2380  
 <212> DNA  
 <213> *Aspergillus niger*

<400> 30  
 cccgcctgta caaggctcat tgagcgacct ttatttctat gaaggcttct tgcagtgtag 60  
 agccgctgtt tagaactcgg aaataggcgt gcatagtatg gaccaatca acagagttaa 120  
 tctatttact ctaacgccta gcaagcaatc agtgcccaga ggaagctaac ggatggctgg 180  
 ccaagctgcg ccagaaacga aatgagtcg taataccatc cctgcatgct tatctgtatt 240  
 ctgtgcatgc atgatgcttt cctcatgggg cattaccag agtccgaag acgcaatgtg 300  
 accatctgac tgagttttaa atatactgtc caagtgcctt ctgaccgggt ccccgcttga 360  
 tggcaatcaa caaaagggtga atgtgactga aaggcgcggt ccagacaaca ggacttagac 420  
 tttgttgtga gactataaaa ggatctaact attgcactac tgaaatcaag tattctagtc 480  
 taccattgac atttctcccc ttccggtggc tactcgctca acatggcttt cctcaaacgc 540  
 attctccgcg tgctggccct catcttacct gcagttttca gtgccacaga acagggtccct 600  
 catccgacca tccagaccat cccggggaag tacattgtta ctttcaagtc cggcattgac 660  
 aatgcgaaga ttgagtctca tgccgcatgg gtaacggagc tccacaggcg cagcttagaa 720  
 ggccgcagta caaccgaaga tgaccttccc gccgggatcg aaagaacgta cagaattgcc 780  
 aattttgctg ggtacgcggg gtctttcgat gagaaaacta tcgaggagat ccgcaaacat 840  
 gaccatgttt gtgtccacgt atcctagacc gtatggtttc gactaattgc tgtacaggta 900  
 gcttatgtgg aacaagatca ggtctggtat ctcgatacgc tagttaccga aaggcgagct 960  
 ccttggggac tggggagcat ttctcaccgt ggtgggtcta gcaccgacta catctatgat 1020  
 gacagcgctg gggaggggtac atacgcttat gtagtggaca ccggcatctt ggctacgcat 1080  
 aatgagtttg gtggctcgtgc tagcctggca tataatgctg cagggggtga gcacgttgat 1140  
 gatgttgac atggtacaca tgtagcaggg accatcgggg gcaaaacata cgggggttctg 1200

```

aaaaacgctc acctactgtc cgtgaagggtg tttgtaggtg aatccagctc gacatcggtc 1260
attctgggatg gcttcaattg ggccgccaat gatatttgta gcaagaaccg gaccagtaag 1320
gcggcgataa atatgagtct tggatatgtc gccctctctg gggatctaata cccgctaacc 1380
gtgatgcagg tggaggctac tcctatgcgt ttaacaatgc agttgagaat gcttttgacg 1440
aggggtgtgct ctcttgtgtt gccgctggaa atgagaatgt aagctctgct gaactgtcca 1500
ccattgagct aaatttagac taatgttttg cagagagatg cagcacggac tagccccggt 1560
tctgcacccg acgccattac tgttgccgct atcaacagaa gcaatgcccg tgcgtcattc 1620
tcaaactacg gctctgtggt tgacattttt gccccgggag agcaagtact ttctgcatgg 1680
accggctcga actcgggcac caacacgata tccggcacgt ccatggctac accccatgtg 1740
acaggtttga tcctctattt gatgggcttg cgggaccttg ctaccccagc ggctgcaacg 1800
accgagctca agaggttggc tacgcggaat gctgtcacca atgtggcggg tagccccaat 1860
cttctggcct acaatggaaa cagcggcgtg tcaaaagggg gtagegatga tggagatgag 1920
gactaggtgc gtaacatgag tgaatatggc ttagaatagt ggggatcggg gagtagacta 1980
gtttatatgc gaaataaagt gtgtatcagc accctggcct gttcatgtaa gtcggcattt 2040
tcacttttgc cgacaccgca aatatgctgt gcttgaggct gttgcctccc cagccagcct 2100
tcccgagact gaaactcaca catccattgg atgtataaag ttctgcacat gcgaaatgcc 2160
gctgccgttt acctcccgac gtggtaccgg accgaaggca gacacagatc atggaccgct 2220
ataccgcaca gacaacttgt gctccttact gaaagtacca ttccacaggt cattgcagca 2280
tgatgagtga tgatgtactt ctccccatca agaaccactg gcggtggttg gaatgaatct 2340
agatcaaaga gatcaaccgc ttccccggac agatcaggcc 2380

```

```

<210> 31
<211> 2441
<212> DNA
<213> Aspergillus niger

```

```

<400> 31
aaacgacgtt ttaggtcaat actgaagtcg ttgaaaacgc ttgattcttc gctatctagg 60
cgcgctcgga ggagcagttg aagttacgga gttcgggtca cgtgacctcg actactagta 120
atctactgag attacgttcc aacataattt catcaggaag aatgcaaagg cccagagaa 180
ggagaatttc acgatcgggtg aaaacgacca agcagcatca catttgaatg aaactacatt 240
gtcccggtgt tattccgttt ctctctcttc tctctatcta ttgcttctct ttggctagac 300

```

ttcaccaact aattaatget tacacgatga tagctgcac cattgaatca aactgacccc	360
gcaaagctga ctgaaccaac ccctccggtg ctgttgctac tgccagtttg aattcaatat	420
cctataaccc accctgctca atgatacccc ttttgctggc cctgttcggc agcgtagtat	480
atgccgctac gcagaccgtg ttagggccag agggggctga tccctttacg gtgtttcgca	540
gccacactc accggcattt tcaattcgca tccaggagca gaatgactcg atctgtgatg	600
ctcgttcacc ccaattcact gggtggctcg acattggccc gaagcatctt ttcttttggg	660
attttgaaag ccagaatgac cccttccatg atcccctaac gctatggatg actggggggc	720
caggagactc gagtatgatt ggacttttcg aagaagttgg cccttgccgg attaatgagt	780
ttgggaatgg aacagatcac aaccctggg cctggaccaa gaattcatca cttctttttg	840
ttgaccagcc agtcgatgtc gggttttcct atatcgatga gggctatgag ctgcctcatg	900
actcacgtga agccgcggtg gacatgcac ggttcttgcg attattcata tccgagattt	960
ttcctcacia acagttcctt cccgttcacc tttccggtga atcttacgca gtaagataga	1020
agccgcccc agaaaaagct tgctcagtg tctaacaatt accttgatg acactgtgta	1080
gggcccgtac attccttata tggcgaccca aatcttggaa caaatgaac tgtataaaga	1140
tagccccagg ataccgctga aatcgtgctt ggtgggtaac ggattcatgt caccacaagga	1200
tgcaacgttc gggatttggg aaacactgtg tactactaac tcaggagtcc catctcctat	1260
cttcaatgaa actagggtgc atattatggc ggcgaatatg ccgcactgta tggatctata	1320
tgacatatgc attcaacact cagaccccg c gatatgtcat gcggcccagt ccgtctgtta	1380
cgatagtgtt gtagggtagt atgataacga ggccggcgct gatggccgta acagatttga	1440
tagtgagttg ttatcatcag aggtcatgg ccaaattatt gctaaggatg acgacagtca	1500
ctgcaccttg tgagatcgac gaaatgtgct atategaagc ggctctaatt gagagatatt	1560
tgaattcgcc atctgttttg gaggccctgt cgccaccgca acaggttacc gaatacaaat	1620
tcgtcgctac ttctgttatt gatgcatttg ctcaatcagc ggacggcatg gtgtcgagct	1680
cgaagcagat cgctttctta ctgcgaaata atgttgactt cttagcgtat caaggcaacc	1740
ttgatctcgc ctgtaatacg gctggcaacc tacgttgggc gaactcgctt tcttggaaag	1800
gccagacaga atttaccgca aagcccttac ttccgtgggt ctcgatcaac tctgggagcc	1860
aggaacctgt ggggagtgcg aaggaaattc aggtttcggc cgggtgaagg acggacgaaa	1920
cgtcacgctt tgccttttg actgtggaca acgctggaca cctggtaagt caaagtaaaa	1980



ttaggagaga ggggtttaat gatccagttg gctaacgagt agtggttgga ctatggtagt 2040  
 tgccccaaga tcggccggat gtagcgcttg acatgatgat tcgctggatt actggggcat 2100  
 cctttgttta acaaggaaca gttgcgggac tcaaagattt caaactgacc tactccttac 2160  
 cttttatgaa atgggcccgc tgcctaggtc aaacaagggg gtcgaggcaa acaataccag 2220  
 ttttgacta ggggtccgtc tgctttcatc agcccttcgt agcttgact tttgtccatg 2280  
 tccctgctgc ctccgtccat cacacgcccg ctecccccat ttcctttcct tccctctctc 2340  
 tttcgttcta ttatgcttga gtgcccgatc ttccctgcat gctatgccta tttcagtgtg 2400  
 cgcagtttgg gtttttgtcc gaggaagaca atcatccatg c 2441

<210> 32  
 <211> 3500  
 <212> DNA  
 <213> *Aspergillus niger*

<400> 32  
 gtttgtgtg gttgttgtt ggggtcccat ttgcaatccc tgaaccggac cctgtcaatc 60  
 cctccaagt ccctcggtat ctccgcctt ttccacccc tccacacttt atttttccat 120  
 ccatcatctt ccagtgcctc aatccaaatc actgtcggtg aatatagatt cgcactctgtt 180  
 ttccgtacgt gtatttgtt actttcggga gggagattct cgccgttcat tccagatttc 240  
 cgcccgctcg ccaaggcggc tgcgcctcca gccaaagcaa aacctccttg gatcgccagg 300  
 tggaaagaat ccttttact ccccgctga gtgagtctgt ctactgctc cctccggtcg 360  
 ttgcgcgcgc tctctctttc ctctccacac ctccagtata ctccctctgc ggggtgtgtga 420  
 gagactgca cgatccggag aagaataaaa cctccagtg cagcttaatc tccggagtga 480  
 tccgtcatatc atgaccgggt cccgagccaa gatctcgact ggggccatcc agtgaaaggg 540  
 aactcaatcg tttgacttt tcgtcgctgc ctgatgctgt ggaccgaagg gctctgttga 600  
 accctgactc tccggatctc tcgggtgtgt tttgatgcca gcacgctcgt tccacactca 660  
 cctttaacct ctcccatcgg ctgtcttcac tcgctgacag caatgcggtt tctcacttat 720  
 tccctgccct tcattgcaag tgctatctcg ctctttgggg tcaatgtaca aggttagctc 780  
 ggcgacatcc ggcgcataga tttgttctaa ctggatcaaa tacagctcga tcacaagctc 840  
 caagtgccat ccgtcatgtg tcgacgcttg accagccac catcaagaca cctcacagc 900  
 gggtcgatca ccttgaccac tttgacatca cttcaatat tcatgacaag caccagcgga 960  
 taaagctgga gctggagccc aacctgaca tctggcgga agacgcatcc gtacagtatc 1020

tcgacgcgga	cggaacgtg	cgacggcacg	agcccattgc	tccacatgag	cataaggctc	1080
tcaaggggag	gagtctactc	gggcgaggaa	aaggcatgtg	ggatccggtc	ggatgggcgc	1140
ggatctactt	gaagcaggat	ggctcagagc	cactatattga	gggagtcttc	agtatcgacg	1200
gcgacaacca	tcacgttcag	ctgaaatcgg	catacatgga	gaagaaacgc	cccgtggatg	1260
tcgaccttcc	cgactcagcg	actgactata	tgatcttcta	ccgggattcg	gatatggtgc	1320
gtctacatac	ggaactcaag	cggtcgtcgc	tcggatcgac	ctcgtgtcaa	gccgatcagc	1380
tcggcttcaa	cactaacccc	aaccaccctg	tgctacaacc	gtatggccag	gcagagaccg	1440
atacgtgggg	agcaatttca	ttgaactcct	tgtttggtgact	caacaagcgc	caatccgata	1500
tcggaagtgt	gtctggcaat	gcgggaggag	tcaatctggc	gtcgaccatt	ggtgatactt	1560
cgggctgtcc	gagtacgaag	caagtagctt	tgattggtgt	tgcaacggac	tgcgcttcta	1620
ccggctcatt	caacaacgag	actgccgcca	aggaatgggt	catcagtact	gtcaacagcg	1680
cgtccaatgt	ctacgaaaag	tccttcaaca	ttacgattgg	gctgcggaat	ctgactatca	1740
ccgacagctc	atgccccgac	aaccgcgccg	cggccacggc	atggaacatg	ccctgctcca	1800
gcggcaatct	caactcccga	ctggatctgt	tttccaagtg	gcgcggtgag	caatcggatg	1860
acaatgctta	ttggaccctg	atgagcgatt	gcgcgacggg	caacgaggtc	ggactgtcat	1920
ggcttggcca	actctgcaat	agcgatgctt	cttcggatgg	ctcgagcacg	gtcagtggaa	1980
ctaacgtcgt	cgttcgggtc	tccggctcgg	attggcagat	ctttgctcat	gaatctggcc	2040
acacctttgg	cgctgtccac	gactgtgact	cccagacctg	cgcgagggat	ctcgaagcct	2100
cgtcccagtg	ctgtccgttg	acctcgagca	cctgcaacgc	caacgggaaa	tacatcatga	2160
atcctacaac	tggaacagac	atcactgcgt	tctcgcaatg	cactatcgga	aatatatgcg	2220
cagccctggg	ccgcaacagc	gttaagtcca	gttgtctctc	cgccaaccgc	gacgtcacca	2280
cctacactgg	cagccagtg	ggcaacggaa	ttgtcgagtc	cggcgaagac	tgcgattgtg	2340
gcggggaaga	tggttgccgc	gacaacaact	gctgcgacgc	gaagacatgc	aagttcaagt	2400
cgggagctgt	gtgtgatgac	tccaacgaca	gctgctgttc	aagctgccaa	ttctcctcag	2460
ctgggacggt	atgtcgtgcc	agtcggggcg	actgcgacgt	ggcagagacc	tcgacgggca	2520
actccagtac	ttgtcctacc	gactcgttca	agaaggacgg	cacgagctgc	ggcagcagtg	2580
gctcgggact	tgctgcgct	agtggccaat	gcaccagccg	cgactaccag	tgccgcagtg	2640
tgatgggcag	tctcctccac	agcaacgaca	cctacgcctg	ttcctccttc	agttcctcct	2700
gcgaactggt	ctgcacctcc	ccgaagatcg	gcacgtgcta	cagcgtcaac	caaaacttcc	2760

tcgacggcac tccctgcggt agtggcggct actgcagcaa cggcgactgc aagggccaaa	2820
acgtcgaatc ctggatcaag aaccacaaag gtatcgatcat tgggtgcgcc tgcgccgtag	2880
gcgccctgat ccttttggcc ctgatgacct gcacgtgtaa ccgctgtcgc cgggctcgcg	2940
cgccaaaacc cgtcccgctt ccagtgcctt acggggccgtg gcccggcgct aggcctcccc	3000
cgcgcgcgcc catgaaccag tggccggcgc gaggctatca aggcttaggg aatgagccgc	3060
cgcccccgta tccaggtgta cctggtcagc cagtaccgca acatatgcct ccccaggggc	3120
ggtacgcttg attgacgaga cttcttctgt gcttctttcc atgcgatata gtatgcatta	3180
cgaattcttgc agcactagca ttacaaatgt gacgattact tcattgatcc tttattgacc	3240
ttacattctt gtcttggagt ggaggcgtgt tctagagttt tggtttgatg ctgaattggt	3300
cttttctata cgggggtctg ggcgtttcgt gaattgcagt acttacaatc caggggtgca	3360
atccccaggg ggttggttcg cgtcttcttt ccttttcttt gcccatatta gacggggccg	3420
tgggatgtat ggtcggggtc tgatgtatgt attcctgccg tgtataatga acttttccgt	3480
cataatatat tgcttcttgt	3500

<210> 33  
 <211> 2520  
 <212> DNA  
 <213> *Aspergillus niger*

<400> 33	
ttgatgcata atgctttcct tcagaggtaa tacttcgagg acggetatga agegtatgcc	60
acatacgatt ggtatttgac gatatttgtc atgctatata tgaaatttac atattgtata	120
tagtgtcatg ggtttgaata aagacatata gatgtatctt aatagcaggt caattgatga	180
cgtctctggt gctccgacga aaagcgactg catcgggccg atgcgggtcc agggctcgcc	240
ttatcaacgc cccgtcagca ctaacagttg acatgtttct ccaggtcggc tagaaccgcc	300
ttttcgcgag aaacgcgtgc tatcgcgagt gcagggcaat tgttgcctag cagtagctaa	360
agcctgagtt ccgtgatctt cacttctact tcttcttctt ccctgctccc aaccattac	420
tctgaccccc acgccc aaat gcgtttccta agcagtgcag ccctattcgg cctggcgtat	480
gcctccaccc aggcggctct ccagccagag gaaccatccg acttccgtac attccacagc	540
ccatattccc cgcaccactc gatccgcac cgcagcaga atgaatcaat ctgcgctgcc	600
cattccgccc aataaccgg ctggctcgac atcggccgta aacatctctt cttctggtac	660
tttgagagcc agaatgacct tgccaatgat cccctcactc tctggatgac aggagggcca	720

ggggggtcca gcatgatcgg tctgtttgaa gaagtcgggc catgtctgat caatgagtac	780
ggcaatggca cttactacaa tccgtggggc tgggtcccgga actcctccct actatttgtc	840
gatcagccag tcgatgtggg attttcgtac gtogatgaag gagaggacct gccgggcat	900
tcgcatcaag ctgcaattga catgcacggg ttcttgcagt tgtttgtctc ggagggttttc	960
ccgcaattgc agactcttcc cgttcacatt tctggatgaat cgtatgctgt atgtatcttc	1020
tctaggtcac ctgagctaag actaacttcc acagggtcac tatgtccctt acctcggcag	1080
tcagatcgtc caacagaaca agctctatcc cactgagccc caggctcttc tgcactcatg	1140
tctcgtaggc aacggctact attctcctcg cgacactacc tacggctact gggaaaccct	1200
ctgcaccact aaccctggag tccccgagcc cgtcttcaac cgaaccagat gcgacatcat	1260
ggcggccaat atgccgcgat gcatggaagt atccgacgta tgtgttcgga accccgatcc	1320
agctatctgc catgctgcgt cggagggtatg ctacgagggc gtgatcggat ggtatgatga	1380
cgagtctggt gaagggtggtc ggaatagggt tgatagttag ctttgcccca tccagttgtc	1440
ccctgtcagc aaatctctgc aatttactga tatgaaacag taaccgctcc ctgcgccctt	1500
gacggcatat gctacatcga ggccgctcgc atcgagcagt acctgaacac acccgcagtt	1560
tgggctgctc tatcaccacc caaagaaatc aaagaataca aggttacttc cgacaatgtg	1620
tcgcgcgcat tcgatctcac ttcagacacg atgacgccag cgtctgagca agtcgcgttc	1680
ctgcttgcca atcaggtaca tttcctggcg tatcagggca atctcgatct ggcgtgtaat	1740
acggcgggta atctgcgctg ggcgcattct ctgccatgga gaggtcaggt cgagttcgcg	1800
tcgaaggcgc tgcggccatg gagttgggta gatgtggtat ctggaaaagg tggagtggct	1860
ggaacgacga aggaggtgag agtgaagggt agtgagagta cggataagga gtcgaggttt	1920
gcgctagtta cggttgatgg ggcgggacat tttgtgagta tccctttcgc cttgtgggat	1980
ccaagtatgc ggattactaa tggctctatta caacttttac agcttctca agatagacct	2040
gatatcgctg tggatatgat ggtgcgctgg atatccgggg catcgtttac tgagtgaagc	2100
atgaatgtcg cagacgatgg gataccggca tatttcacag gtttggtgta atatatgtct	2160
tgtagctgtc ttcagcagta ttacaatat gctgctgcct tctctgattt gggataaatt	2220
atagtttaac acaatcaact gcatcggcag agatggatgg gcttgatttc gcacccgcag	2280
cagcgatgaa tttccgtcta accgagcgaa cggtagcgga cactaacact gattgtattt	2340
acaacctgt tcttttcctc ttgatttgag acagaagtat gtaagctagg cgtagtagaa	2400

tacatttgtc atctacttct actgagttgc ataacgtaag cgactattgg ccgctacctt	2460
gccccagtta gttagttagt agtagtgggt gccgaagtca gcacacattt ttcagccctc	2520
<210> 34	
<211> 1721	
<212> DNA	
<213> <i>Aspergillus niger</i>	
<400> 34	
attgatacga ggcgtttgta ggtggcggtc ctgaagagga tctgataccc actggttttc	60
ccagtggggc tatgttttcg tgatagtttc ggcattttcta tccatctagg aaaattttga	120
tggcacctgc tagtcgatgt gcccttcctg atggagcgat ctcaaagtgt caaattttctc	180
ggcgaaacgc gtctaccctt tctttgggat aattccctgg tatgcagcat tctgacacg	240
agggattggt tgggattccc cagattccac gtagcggttg gcaatgatgc ttatgatttt	300
ataatttctca tcttgtcctt tgtcctcggg gcagtagaga atcttcactg cccgatacca	360
atatgacatt gttactcaac ttccacgcgc tctttacagt cattcttggt gccaatcttt	420
caaccagatg cagcgcactg ctctctggac gtgacttttg ctccacgcca gcgcccgggtg	480
agtcactccg agcggagcat aggaggctgt atgatgtaca ggcccaacgt gacagcaccg	540
ccgaggagag ccgggaggtg gtgccttggg ttgaaatcga gacatggttt catattgtaa	600
gcagcaatga agcagcaaac acagtatcag acgacatgat caccagccag gtccgtcacc	660
attcaacttt tgacccatgc ctgcgcaatg tcgtgttttg gactaacaag tcttagcttt	720
cctatcttca gaaggcatat gaaagtgcga ctatcaccta tcggttgagg ggcataactc	780
gtcacataaa tgactcgtgg gcgcgaaatg atgatgaact ggggatgaag aatgccctac	840
gaaggggcaa ttatggcaca ttaaagtgtt atttccaaac agatctccag gcgtcatccg	900
acgagaattc tcgggactat ccaaattgacg gtaaccgacg aacagatgtg tcagatcaat	960
catcatcaac tgtcctaggc ttctgtacgt tgcctgacct gagtgtgaat tccagcagcc	1020
ctcgttccag ctacatcaag gatggttgta acgtgttagc ggatatcatg ccgggtggta	1080
gttttagcga gtacaacaaa ggcggcacag cggttcatga ggttggccat tggaatgggc	1140
tgctgcatac gttcgaaggt gaatcgtgct cccctgataa tgaaggagat tacattgatg	1200
acaccccgga gcaatctgag cctacgagcg gatgtcccg cgagaaagat tcatgccccg	1260
atcttcctgg ccttgatgct attcataatt ttatggacta ttcattctgat gactgttatg	1320
agagttttac tccagatcaa gcggagagaa tgaggagtat gtggtccgct atgcgggaag	1380

ggaagtgcgc gacggactcc aagggtatat aatttgcaca tataccagct atagatagac 1440  
aactatggta gcacgaatat tgatgtcaac atcttgggtct ttcaattccg tgggaattga 1500  
ctatcacaat tcatgaacct tttgtagaat ttgtgtattg gagagcgatt gatgcaaact 1560  
agacactcgt tcgaaattca cagctagctg tcatgtggaa tgcgaaatca gatcatcgct 1620  
tgcgcttttt tccacgatct tcatcgcca gccactttc cctgtccttt ttctttgcct 1680  
ttgattcgag ttcgtcccag tcttcaccac tctcttcgct g 1721

<210> 35

<211> 3550

<212> DNA

<213> *Aspergillus niger*

<400> 35

cctatcctct gctccgcccg gtggagagga tctattgacg ctatggttct tgagcaatgg 60  
cgacaagacc caccagtggg gataagagga ccgaaactat ggcttgttca aggtctgctt 120  
cgataaaccg ctcatcacga taaaccaagt tgggcttact aacaaggcca atccttcaac 180  
aatctcatcg cacaacgacc caaaatccag caaggcacga tccaacatac cctgtaatga 240  
caggaaacaa attatcactc ctctgggtgc tgatgcagac caactcagta ttccgcgtgg 300  
attgtccgac tccgaagaca agctttgggtg tctgggtgctg atcgtccgctc gtggagccac 360  
cactagtggg ttgaattacc cacacacca ctacttatac tctttacgct gtctatcatc 420  
ttcgtgctga tcaggggggtt attttcttgc gctatttgggt tccccactat gcttctgttt 480  
tgcagggctg gtcataacaa tttggtagtt tgggttgggt ggcttgttat ggtcgaatgc 540  
ggggaggggt tcaccgttga acaatatgct tgcgttagg taggttgaac tgatgcttgt 600  
gttttgtttc caggcgccct ggacagcctt tggctatcag caatagctca atagctggtg 660  
ttttgctcgg acgcgggtct tggctcgggtt gaccagtgat gatctacgct agacgctttc 720  
ctgattggcg atggatgtca cgcctcttat cagggttttg tgatcatatt tagcctacat 780  
aggcaggttc ccttccgctg ggtatggaag tgcaaagcc agcgtatgga gagtgaagtg 840  
atgctagtca atgggatcag cagcggttctt gtcaactagc atatattccg acgtttccca 900  
ccgttcctga tgatggcttg catgccacgc ttgctctgct gctgcgatca acatgcatgt 960  
ctcacttttc ctactcagtg ttacggcagc gtttgccagc ccaacacccc ataactatgt 1020  
tgttcatgag cggcgcgatg cattgccagc tgtctgggta gaagaaagcc ggctggacaa 1080  
aggtgcccta ctgcctatgc ggatagggtt tactcagtc aacctggatc gtggccatga 1140

tttattgatg gaggtgtatg tgttccgact cctcaccaga accaagctga ttgtccaggt	1200
ctcatccaca atcgtctcgc tacggaaagc atctctccag cgaggaggtg cagcacctat	1260
ttgccccgtc gaatgaggcc gtcgagaccg tccgaacctg gattgaatcc gccggaattg	1320
ctccaagccg catctcgcga tcatacaaca agcagtgggt acagttcgat gcccatgcaa	1380
gcgaggttga gcagcttctg cagacggaat actacatcta caccatgcc gacacgggaa	1440
gttcccatgt gacatgccac gagtgagtcc attttctaca tgccatgaca ccgctaacca	1500
gttaggtacc atgtgcccga aaccatccaa tcgcacatcg actacataac accaggagta	1560
aagatgctgg aagtgcgcgg cagccctcc aaaaagagag atgcagagaa gcgctctctt	1620
ggcagtctgc cccaatctt agcaccacta ccaatcaata tcacgaagat tttcgacgac	1680
ccgctagcac actgcgatct ggcggttaacc ccagactgca ttcgaggtac gttcatccat	1740
cccaattcaa gatttcacgc taaccgtcta gccatgtaca acatcaccaa aggaacaaca	1800
gccacaaagg gcaacgagct cggcatcttc gaggacctag gagacatcta cagccaagat	1860
gacctcaacc ttttcttcgc caactttgcc aggttcgatt actctccacc ctcccttaga	1920
cacaactaac accaccaagc gacatcccac agggaaacca tccaaccctc gactccatcg	1980
acggcgccac cgccccaaca gacgtcacca acgcccggccc cgaatccgac ctggacttcc	2040
aaatcgccta cccaatcatc tggccccaga acaccatcct ctaccaaacc gacgacccca	2100
actacgaaga caactacaac ttcaaaggac tcctcaacaa ctctctctac gccatcgacg	2160
gctctattg caacgaaacc tcctctctag accctcaata cccagatccc tccccaggcg	2220
gctactctc cccaagcaa tgcggcgtct acacccccac aaacgtaatc tccatctcct	2280
acggcagccc cgaagccgac ctccccatcg cctaccaagg ccgccaatgc cagcagttca	2340
tgaaactcgg ccttcagggc atcagcgtgg tcgtcgcata gggcgactcc ggcgtcgcct	2400
ccagcacggg cacctgcttt ggcgatgcag acaacgtctt cgtcccagat ttcccagcca	2460
catgtcccta tctcaccgca gtaggaggca catacctccc cctaggcgca gacgcagcca	2520
aggaccagga aatagcagtc acccgcttcc cctccggcgg cggcttcagc aatatctacg	2580
cccgaccatc ctaccagaac cactccgtgg agacctatct ctccactacc agcgacgacc	2640
tcacctaccc ttactactcc ggagtaaact acacagactt ctccaacaca gatgggggtat	2700
acaaccgcat cggacgagga taccctgatg tttcagctat cgcagacaat atcatcatct	2760
acaaccaggg cgaagcgaca ctgggtgggtg gtacgtctgc cgcggcgccg gcgttcgcgg	2820
ccatgttgac gcgcattaac gaggagaggg tggcgaaggg gaagtccacg gtgggggttg	2880

tgaacccggt gctgtatgaa catcctgagg cgtttaggga tgtgactgtt gggtcgaatc	2940
ccgggtgtgg gactgatggg ttcccgggtg ctgggggggtg ggatccgggtg acgggggttg	3000
ggacgccgcg gtttgaggat ttgatggata tatttggtgg tgatgattga tggctgagac	3060
aagatgtggg aaggtgtaat gaagatgac ctatttaatc cggtaatcta ccacacattc	3120
atattactag tttatagcct agtcagatat ataacattgt actactacta tagaggcgtg	3180
tgatgcaaat gctaaaatat tgatatacta ttaagcaact acattatgat ctaaacttta	3240
cagttcatag tacagaaagg ctttgatcag tcctagttca ataaaaggta tagactactc	3300
actacatatt aaacaccaca actcgggatg cttgggggtat agtgatctga gagtcgcggg	3360
aatgcccaaa tgctctgttc gatcatatct tgggtgatgt catgttggac gcattatatc	3420
aaaagtcac tagcgctttt ctgaaagtgc tattatgaga attttgcttg tttatagcta	3480
gcgggtggat gattaatttt gtatgagtga ttctatagac gttgatcatt tccatgattt	3540
agaaactgag -	3550

<210> 36  
 <211> 2280  
 <212> DNA  
 <213> *Aspergillus niger*

<400> 36	
ctgcctctca gcgaaaaccc caaaaccaa catttctaga tcagacaatc aattgcggac	60
tgagttccct gaatggtgga agatgccata ctgttagcgg ggactatttt tagcatgtca	120
tgacttggtc ggcgtccgta catagaagg tagcggatgt cttgatgatc acacaaaaaa	180
gggataggat gaaactggat gtctcactgg ctatctcact tgcccaacag catcagtcgt	240
tccggcccg tagttccacc acatgtcact tgtctcggat tattctcgaa ggtctggtat	300
ttcaatgttc cacctggtcg ctctacataa atagaccttt acgccgtttt gttttcttct	360
tcgttctacg tcgtttattt atccaaaatg gcttccaaga ccctcctact cattccggca	420
ctggccacag ccgctctggg aagtgtattg gacctagata tcaaggttca aaatggctat	480
gtatgtcaat gagaagctca gtcacctgag aaatatctac taactcggcg aagaggacta	540
tcgaggtaga ccttgaacc ccagggtggc cgtttgattt gatgtacgac accggatcat	600
caacactctg ggtgcttgat agcaattgta cagatgattg tccaaatgtt agcggggttag	660
ttgattcatc ccaccattcc ttaagcctac actaatcacg agcgccaggt actcccgaca	720
cggctacaac ctcacctcta ctggtgtcaa cttaggtgtc aacgacagca ttgcttacag	780



cggaggcact gtcagcggct tcaactgccac ggatattctc acggttcccg acaccaacgt 840  
 ctcataatcgc cagagccttg ccgtcattac cgacagtacc tgggcggcct tagcagccga 900  
 tgggttcacg ggcctggcat cgtctaccat cgcattcaag aatactacga cagccgtcga 960  
 acagatgatg caggatggac ttttggatga acctcgattc gccatatatg cagggttcagg 1020  
 ggaatcgacc gtgaccaacc ctaatccgga gaataatggc gtgttcacct ttggtggcag 1080  
 ccatgaggaa acctatgcgg acggggaaact gcaatggatg aagatgctct cccctttga 1140  
 aatatacaaa acaaatctcc ttggaattca gggacacaac aactccgatg gccaggccct 1200  
 gtcaagcgac gtcctgaact ggtacggcca ggttattttc gataccggtg ggcattttct 1260  
 accacactgt tttctttagc ttgctagact aatctattca acgtcgcagg tgcttcacg 1320  
 ataagcattc ccaacgacca gattgaggcg atgtatgcc taacgccttt ctcatacgt 1380  
 gacatctcat ctggataccg acctctgtgc tccgatttca atgatacatg gtcgatctct 1440  
 tttacaatgg gcttctatgg cgagggtgtc accttcaatt tgaccggtga tcagctggcc 1500  
 gtgcctggct atcaggacga cgaccactgc tccctccct tcaatccatg ggacagctac 1560  
 aacacgatta ttggtcagca ttggttgagc aatttctatg ctgtattcga cttcggatca 1620  
 ttcgaccgg agacatacga tatacgtgtt gggctggctc ctttgaagaa ggaatacctg 1680  
 ccgagcgctt gacctaagaa cttctattcg tgtctttgag catttagttc aaacctcttg 1740  
 ctccggacgtc aatgtttaag catgcgtaaa actatctact agaagttaat gttcatcgag 1800  
 agttcatcgt ttaaataagc agcttatctt cattctttac agccactata cgcgacatga 1860  
 caattgtttt atgggtcggg gcgataaagt ggccatctaa aggcaatagc aattaaaata 1920  
 agccaggaga tggaacatga aagaatctta ctctttgtca tggcctcatg caactttggg 1980  
 gcgggctgtc ggtgaccctg tggggcacat ctccggggag tggaggccgt taagcttcgg 2040  
 acaacattat ttcttcagct caaccatgaa aagggttcggg gacctgcatg catccccaa 2100  
 gcccgcaagt ccgcgtcatc aacaaatatt gcgaagaaat ggtacgcttt agagccatgc 2160  
 gggctatatt ttcggttcta tagattgtta gatataatta ttgcttgctg aaccagatg 2220  
 cagcattgat ctgttataat cctcatattc cgcgagtcac ttgattccgt gatcaagatt 2280

<210> 37  
 <211> 2287  
 <212> DNA  
 <213> *Aspergillus niger*

&lt;400&gt; 37

tagttgaagg aggccttttg cttctctcct ctttatcttt cttctgttgt cagtgattct	60
gatcgagaa gatgtgcaca agatgaagac cgccccgagt catctatgga tactgaagag	120
atggaagaga tctgacaacc aaggagtttg tattatccag ttcagtttc atgttttgcc	180
tccgtctgat agttccacca aagatactgc ctttttgtat ccgtagttag acggagacaa	240
attgacaacg acagccttg gggccaagtt cagacatact tccagccgca cgcattgatg	300
tataccttgt tgctacgtga gcgtacgcca gcttatcgac ctattttagg acctgctccc	360
acgtggagat tctgcagcaa acgcaggaaa caaggaccag aaattcgtca tcatcgtttc	420
tccttagcaa tcggctagga tgtttccctg ctctcgtatt tggctctctgc tcgttgacgc	480
cgccaccgct agtgcgttac ccaccagtct ggcaccacg cacctgcaat cggttgactt	540
gcttctgact cgcagttctt acgggtttct tactgacata gcccttgga ctccgggtca	600
gagcctgccg tatctggttg actggacctg gaccggccac tatgtggtga ccacctgtg	660
ctacaacgat cccaccgcca cctacgattg tctcaacgtc gatcagaaaa ttttcaacca	720
gactttgtca tccactttta tcaaccaaac tgaccagtat ggctatcttt actgggatcc	780
caaccacttc tactttacgg agcccgacgc agccgatgtg gcgacggaca tgctgcgcat	840
cggccccacc gcggtgaaca ccaccatcca agcagccaat ttcgtcttca acgagactat	900
tagcgcattc cttttctcgg gagtatatgg actctcacct gtttttcagg gtgacaatcg	960
tgagttgttt cccaccgctc ataaaaactaa ttcatgttaa cacgaatcat aggatccgtg	1020
caagcgtcct tctaccaagg atggaggagc ggcgcctggc actctccaat tgtctctttt	1080
atctactgcc acgacaatgc caccaaagcg gtatgcagtg gttacgacgg ccttcagaca	1140
ctaggcggat acaacacctc tcacgtccag ggagatatca cctggtacga catcattgtc	1200
acggaggcga tcaacacgct ggactttgtc tatgcgccag ccgtgattaa ttattgggcg	1260
ttgaacctca cgcgtttctc tatcggagac gaagagcaag agctcaacaa gaccactact	1320
ctggatggaa agcaagccgc cgttgccgcg ttcgaccacg cttcgtatgg tcgcggtgcc	1380
ccagtgtctg tgtacggtta ccagcgtcta gtcgagctgg tcggggcaaa agccgtcacg	1440
ctttccgatc ctccaaataa cggtgagcag ggattctatc agttcgattg ccggaactcg	1500
agtttactgc caccgctgcg gtatgagttt gccgggtcag agcgggctg ggagattgtg	1560
cccgagaact atgtggaggt gctggcgaac ggaaccaata agtgcacctt taatgtacgc	1620
accctgggag atggagcgat ggtaatggga aattttggcg agacatttgc cattgataag	1680

tatgtcatgt ttgactttga gaagttgcag gtggggattg cagacttcgc gtggtaatgg 1740  
 tataaggatg tgtgtttgaa catgtgcatt atctcgagtt tgactgaata gacggagaat 1800  
 ccaagaccgt agatcatgat gctatctgct tgattatctt caatgtctct agtatgggga 1860  
 aagtaataca tgtgataata tctccaaagt agtaattaaa agagaaaact aatcaccact 1920  
 agtaattaat actgcaaata gcgctgttcc acattgagac aaccatataa taataagtta 1980  
 gtggatatac ggaatattag aggtcatctt aataccatac tagtggatac aaccatccgt 2040  
 acatacggaa taggaaggag gagcgagatg gtcatcattt gacactgagc atactgtgtt 2100  
 ggcccagtc aagctgttga tgggggagct cctagtgtgc ccaaggctcc agcatcttca 2160  
 ccttcgcaa cgactttact tagtttacat taggtgagcc tttctgttac atagttgatt 2220  
 gaaagcctct cccaattgt cttagcatga tagaggttac tcggagaacg tactaatcag 2280  
 gaggcca 2287

<210> 38  
 <211> 1950  
 <212> DNA  
 <213> *Aspergillus niger*

<400> 38  
 gatctttcta gagcattgtc ttgatttgtt cattctgtca ttgactccgg ctatgaaata 60  
 ttattctcaa tctgcctaaa accaaattct actctatcac tacacatttg taccacctga 120  
 tctggctgag ataggagagt ccggcatctc atcgtctgca tcagacaatt gcgataaatt 180  
 cattgcttgc acctgttatt gattcttcca agttatgcat ctcccacagc gtctcggtac 240  
 agcagcgtgt ctttgcgcca gtgccacggc tttcatcca tacaccatca aactcgatac 300  
 gtcggaacgac atctcagccc gtgattcatt agctcgctgt ttcttgccag taccaaaacc 360  
 aagcgatgct ctagcagacg attccacctc atctgccagc gatgagtccc tgctactgaa 420  
 catcaaaagg attcccgttc gtcgtgacaa tgatttcaag attgtggtag cggaaactcc 480  
 ctcttggtct aacaccgccc ctctcgatca agatggtagc gacatttcat acatctctgt 540  
 cgtcaacatt ggggtctgat agaaatctat gtacatgttg ctcgacacag gcggctctga 600  
 tacctgggtt ttcggttcca actgcacgtc cacaccctgc acgatgcaca ataccttcgg 660  
 ttcggacgat tcttcgaccc ttgaaatgac atcggaagag tggagtgtgg gctatggaac 720  
 tgggtctgtc agcggcttgc taggaaaaga caagctcacg attgcaaagc tcaactgtacg 780  
 catgactttc ggacttgctt ccaacgcacg ggataacttc gagtcgtacc caatggacgg 840

cattctcggg	ctcgggtcgaa	ccaacgatag	ttcctacgac	aaccaacat	tcattggatgc	900
cgttgcagaa	agtaacgttt	tcaagtcgaa	tatcgttggc	ttcgcccttt	cacgtagccc	960
cgccaaggat	ggcacgggtca	gctttggcac	tactgacaag	gacaagtaca	ccggcgatat	1020
cacctacacc	gataccgtcg	gatcggacag	ctattggcgc	attcccgtgg	acgatgtcta	1080
tgttggcggc	acttcatgcg	atttctccaa	caaatacagc	atcatcgata	ccggaacttc	1140
ttatgctatg	ctgccttcaa	gcgactcgaa	gacgctgcac	agtctcattc	ccggcgccaa	1200
atcttcgggg	agctaccaca	ttattccgtg	caacacaact	actaagctac	aagtggcatt	1260
ctctggtgtg	aattacacca	tctcgccgaa	ggactacgtg	ggagcaactt	caggttcttg	1320
atgcgtttcg	aacattatca	gctacgactt	atttggtgat	gacatctggc	tcctgggtga	1380
cacgtttctc	aaaaatgtgt	atgctgtgtt	tgactacgat	gagttacggg	tcggatttgc	1440
agagcgttcc	tcgaacacca	cctctgcgtc	gaactctacg	agctctggaa	caagcagcac	1500
ctcgggatcc	actacaacgg	gcagctcaac	gactacgacg	agctctgcta	gctctagtag	1560
ttcatctgat	gctgaatcag	gaagtagcat	gaccattccc	gctcctcagt	atttcttctc	1620
tgctctggcg	attgcttctc	tcattgctttg	gctctagtta	accgcatctt	actcgacgcc	1680
tgaacctcgg	gaaacatatg	cattattttac	acatgctgct	gatttgtatt	tgcatatat	1740
cttcgagcct	ggacggcgtg	cgggtcatat	taccttacat	tcgaagtcct	tctctaata	1800
atcaacattt	attcttactc	caccagttct	ggctcgcaat	taaccctgtc	taagaaaaag	1860
ttggtataga	acatggcatc	cactacctgg	aacattcaaa	gaaccttgtc	cgggatcagt	1920
gtgtatgact	tcgggtacga	ttctgacatg				1950

<210> 39

<211> 2660

<212> DNA

<213> *Aspergillus niger*

<400> 39

accttctggg	gtggattatc	tgaagagatg	aactgccccg	cccaagtgca	agaagatgat	60
gcctgacagt	tgatgcctga	gggatgcttg	tatcaggtga	tcccggctat	ggtggtctaa	120
cccagttggg	ctgaattgac	cacatttagt	tagtgtcagc	cttaaacaga	tgaggctttt	180
cgcattgattc	atttccaagg	aaccaagga	aatgggtcaaa	cagcaaagga	ataatgaccc	240
aacagttata	cctagctatg	cagcataaaa	gagaaaaaaa	acttgaactg	atacgagcca	300
tcattgtaacc	tccgtctctg	gtctcaattct	ccatccaatc	acaattcttc	caagcaaact	360

tgggattcgc	cgggttctcg	gcaaccctaa	cctctaccag	taaaggttga	tccttcccc	420
acccgatttc	gcatggcttg	gacccctgaa	atatagttcc	tctacgtgcc	tgaatatgga	480
gcacgttatt	cgtctttcag	ggtcttgggg	ccttggcctt	ggggctgcca	agcgggcggc	540
ggagtgtgcc	ccgtggtgcc	ctgttttgag	cttggatgcg	attactatca	tcacttaata	600
agagcaagac	cctgcgtcga	tattgacggt	caatacactg	acctcagaga	accgtcgatg	660
tgcctgattt	cgctccatca	aaatgacgtc	ttctaccttg	cgccttgccg	tcgcgttggc	720
tttgtcaact	tgcagcagtg	ccctatcgag	ccagcgagat	gattcacttg	tggttccatt	780
tccttttggc	aatcttgagg	atgtccatat	tgccaagcgg	gatagctcca	agacagtaga	840
agctcctcta	gtgatatatg	tcagtcagct	ctcccactct	ccatctatgt	catcaactcg	900
acaaccctaa	caatcaacag	ggcgacagct	actggatgaa	cgcctcaatt	ggaacccctg	960
cgcagtcact	aagtttccta	ctagatctta	cgcgctcaag	ggtcgagccc	gcatacaccc	1020
tcgatgagaa	ttacgaatgt	tctgacgatg	aactctgctc	cgaattcggc	ttctacaaac	1080
ccaccgattc	atccacttat	cagcatctca	cctacacaca	gagacacgat	gcagggtgtcg	1140
actactccta	ccttgatacc	ataactcttg	gagatcacgc	aaccgacaat	gtcccactgg	1200
acatgtatct	tttgtcctac	atttccctgtc	agttccccct	ctctccctta	ccaccctatt	1260
tatccatcat	ctgaccattg	tctaaccacc	acatagacag	ctccctcggg	ctctcctccg	1320
tcaacaccag	cttccccctac	atcctgggtcg	atcggggcct	caccacctcc	ccatccttca	1380
gcctaatecg	cgacaacgga	aacaccacca	ccccagcat	catctttgga	ggcatcaaca	1440
cctccaaatt	caacggggccc	ctgcaagcct	tctccttcgc	agaccacagc	atcaccaaca	1500
atccattcgt	caccgtcgaa	gctgactccc	tccaactaac	caccaacacc	aacgataatt	1560
ccacctaccc	tattccccctc	tccaccccca	tgatgctcag	aaccgaagaa	ctaatacctt	1620
acctccccaa	ctcgaccgtc	caatccctct	acaccgacct	taacataacc	atggacggcg	1680
tgatctccac	ttcaagattc	tacgggggtcc	ttccctgcgc	ccgccaggaa	accgaatctc	1740
acacaatctc	tctagccatc	ggcaacatga	ccttctctgt	gtcctgggat	gagctcttcg	1800
tcccgtggac	gcgtgacgga	ctatgcaagt	tcggcattca	ggcccaggat	tcagattaca	1860
aaactcgtgc	ggagctgggt	gttccccctt	tgagacggat	gtatgtcgct	gtggattata	1920
ataatcagtt	tgtgggcggt	gcgacgctga	aggatgatga	tgatcagaat	ggaggtgaag	1980
atgagattgt	ggagattggc	actgggacgg	cgttgccctag	tgctgtcggg	gattggccgg	2040
ctagtgttac	ggcgtatacg	cctgctgctt	ctacagggac	ggcggctgcg	acgttgacat	2100

tcacgacggc gacgtctagc gggggaggtg tggtgccgac ggggtctatca gagttgggta	2160
gggcgttttt ggtgccgggg gtgctgggga tggctgtttt gcaggctgtt taggttagag	2220
attgtggtac gattattctg taggttaaag atgtatatattg tctgttattg tacttgatag	2280
cttgatatgt ataatgaaag tagtatagtt tgaatttttg ttatacacca cgtgaaccca	2340
ctggaccgtt gtctactgct cgagtgagt gatatagtgt agaccggtat tactagtcac	2400
gtaggaccct accttgatac cataacactc ggagaccacg caaccgacaa cgtccactg	2460
gacatgtacc ttttgtccta catttcctgt cagccccctt ttgaatgtac ctacatccct	2520
ctaaactcta gtactatcac gaacagcaaa tgacattcaa tctattctat gcatattacc	2580
cttctaacaa taccagatt ctatcaaatc acgtgaacat acagccctcc caagtcacct	2640
gacaaagcgg acaacaatgc	2660

<210> 40  
 <211> 2501  
 <212> DNA  
 <213> *Aspergillus niger*

<400> 40	
tgattcccaa atgcaccag atgaagttga atcagtggta cagtttagcg ggtggctgtc	60
atgacagaca gacctcaaa ttgaagcaat ggcagataga tatggctctcc agtccaccga	120
ttgaatgcag ttggagaagt caatcccccc ttggaaagcc cccaacgttg cgctttctga	180
ccacctgaaa tctgacaatc agcaatcctt cagctcttct cagcgtctct tggggccgat	240
ccccatcgga tgaacacgcc tcatccctca ttaggcattg ctgagctgca tgtcagcgga	300
gtcccaacac ccaaaccaat ccttttagcgc gcaccgggccc tgcaagcca tcaccatcgc	360
ccgccttgca gcaatgtgct ccccggtcgc attcctttcg tttcataatc tcacctccgg	420
ccagcccata tctttcatct cgcagctttt cctactcct tcttttcttt tgctttcttc	480
ccccatcgca ggctgtttga atgcctgctg aagtatccat ggtatgatgc gaccgatact	540
tctcccccta ctgggggtat ttctgcagac ctctcggca tccaatccct atgtaatgag	600
ctggctcttc caagcctacg gtccagatgg cccgtggcag gccgtatcca tcgacgtggg	660
cagcaaccag cagacggtcg atctttaccc cggagccaac tatgctagca cgatcctgat	720
gagcactctc tgcacgaaca aaaccctgtc atccacctgc tacgctgccg aagcaggcac	780
gttcaaccaa aacacctcca ccaactgccta caccaccgcc agctcgtggg aaacaactta	840
ctgggccgtc gaggggtggaa gccaaagaggc tgtgctcggc gatgaggta ccttagggtc	900

gtttgtegtc cccaatgtga gcttcgaagc catctaccag acctaccaga cctatcccaa 960  
 tggcatcgcc tatectgtct cggtcggcag tctggccctg ggggggtccgt acttgtcgga 1020  
 taccgtctcc aattcgacgg tcctgaacat gatcgagga tggctttact cgtccaacga 1080  
 cattccgtcc tactcgtacg gcatgcatac cgggtcggta gaccccaaaa tcccaggctc 1140  
 cctgatcttg gggggctacg ataagagccg agtgatcgga gacgtgagt cgcaggaggt 1200  
 agtgtcttcg agtggctctt tggaaacttg attaaaggat attgggctgg gtgttgccgc 1260  
 gggttcctct cccttcagct tcaacaacga aagtggcttg tttctccaaa gcagtgggtc 1320  
 ggttcaggcc aagaccgtcc agattgatcc aaccaagccc tacatgtacc tccccaggc 1380  
 gacatgcgat gccatcacct ccaccatgcc gatctccttc aattccagct tggggctata 1440  
 cttctgggac accacgagcg atgattatct gaatatcacg tcttcgcccg catacctctc 1500  
 ctttgtgttc aacatgaatg gggcacaaca caagaacatt accatcaaga tcccccttc 1560  
 ccagctcaat cttacgtgc aagaaccgct ggtcgatcaa aacgtcacct acttcccgtg 1620  
 cttctcact acctccacc cgggtgctcg tgcagccttt ctccagtccg cattcgttgg 1680  
 ggtgaactgg ttcaacggga acaactcggg cacatggttt ctggcacagg cccccggccc 1740  
 gggttacgcc agtgaagaca tcaccggat cgcagtgagt gacacgtgc tttctgcctc 1800  
 taacggtacc tgggaagaga cctgggctac gtactggggc atcaaaacat ccgacaactc 1860  
 gagcagctcc aagagtggcc tgtcttcggg tgccaaaatt ggaattggcg tcgggggtgg 1920  
 tgctgggtga gcagtgttga tcgcagcagg tatagccatt gcattctgtc ttcgccgtcg 1980  
 ccgcggggcg agtcaagagg cggctggaga gcaacggagg tcgatgttta ggggctttgc 2040  
 ggagctaccg ggaggtgctc acagtgaacc ggcgaaggag ttggatacga agatgcataa 2100  
 gccgccgcag gaaatgatgg ctctgcagga ggtagagcga tacgagctgg ggtgatggct 2160  
 aattctaaat tttaatatgc gaagggatcc ctacaggata ctacaggata ccatatacgt 2220  
 gcgaatataa tagctagtgt ttccaatatt atgtatcaag cttatactgt ggattaacca 2280  
 acgacttgct tccgatacat agggtagtac gtagtcatgg atccgggggtg tattgtcatt 2340  
 cagcatgacg cattgctcaa gccaaaagta agctggggca gtgtatcacc catgaaagca 2400  
 accctctctc acctctgtac tgatgacttg gtggaaattt ggatcctcgg aaattgtgat 2460  
 taacacgtgg atctagaccc gaccaggcgg gagcttggca t 2501

<210> 41

<211> 3570

<212> DNA

<213> *Aspergillus niger*

<400> 41

gaaaaggatt gtcccatgc ataataggcg ttccaccacc tgcatatcca tacatgcagc	60
ccgagttatg cgatgtgacg gggcctggaa taacatgacg tccgatctaa cgggggcccc	120
aaaggggcag ccaagatctg ctaggcccac ccaggctagc ggcgggccat ctgaggcggt	180
gatccatttt gggcgaggaa aaggcaaaaa gtggatcggc gaaaggcaag ttggagtgtc	240
gggagtttgg tctcccgccc caggggccgcg tattagtcta gctctctttc tattcactcg	300
ggccaactcg tcaactctct ccctcgcttt cattcagatt tcattatttc tcttacggtc	360
ttgccattct tgccactttc ggtccttatt attgcttttg atccccagtt cccttttccc	420
aactgggtgg cgctcctaca gaccgacaca tacctggcgg actttccttg cttctggctg	480
tacaccggga ccgcctcat acccagtagc tgttgggtcca tggcaagcct cctacttggc	540
ctgattacat cgctctgaga gagagagttc accaaaactc tccccaaac gatgcgtctt	600
acaggtgggt tcgctgcggc tctgggcctc tgcgctgctg cctccgcttc tctccatccc	660
catcgttcct acgagaccca tgattacttc gctctacacc ttgatgaatc cacctcgccg	720
gccgacgtcg cccaacgact aggtgctcgc cacgaaggcc ccgctggaga attaccctca	780
catcatacct tctcgatacc ccgtgaaaac agtgacgatg tccatgcgct gctggatcaa	840
ttgcgcgacg gtcggagggt acgccgccgc tccggagatg acgccgctgt ccttccctcc	900
ttggctcggg gagacgaagg tctaggtggc attctttggg ccgagaagct ggctccccag	960
agaaagctcc ataaaagagt gccgccgaca ggatatgctg ccagatcgcc cgtcaacact	1020
cagaatgacc cccaagcgct tgccggcgag aaacgcattg cctcggaatt gggcatcgcg	1080
gaccccatct tcggcgaaca atggcatttg tataatactg ttcagttggg ccatgatctt	1140
aacgtgacgg gtatctggct ggagggcggt acagggcagg gtgtcacgac ggctattgtc	1200
gatgacgggt tggacatgta cagcaacgat cttaggccga actattttgc ggcgggttct	1260
tatgactata acgacaaagt accagagccg aggccgcgct tgagcgatga ccgccacggt	1320
actagatgcg cgggtgaaat cgggtcggcg aagaacgacg tgtgcgggggt tgggtgttgcg	1380
tatgatagtc gcacgctgg tattcggatt ctctccgcac ccattgatga cactgatgag	1440
gctgcggcta ttaactacgc ctatcaggag aacgatatct actcgtgttc ctgggggtccc	1500
tatgacgatg gcgccacaat ggaagccccg ggcaccctga tcaagcgggc catgggtcaat	1560



ggtatccaaa atggtcgtgg tggaaaaggc tcggtttttg tgtttgcggc tggtaacggt 1620  
 gccattcatg acgataactg taactttgac gggttacacca acagtatcta cagcatcacg 1680  
 gtgggtgcca ttgatcggga gggtaaccat cctccgtatt cggaatcctg ctcggcgcaa 1740  
 ctggtggttg cctacagcag cggcgccagt gatgcaattc ataccacgga cgtcggcaca 1800  
 gacaagtgct cgactaccca tgggtggaact tcggcgggcg gcccgctcgc tgcgggaacc 1860  
 gtggcgctgg ccctcagtgt gcgggccgaa ctcacctggc gtgacgttca gtatttgatg 1920  
 attgaggcgg cagtcctgt tcatgaagat gatggaagct ggcaggacac taagaacggg 1980  
 aagaagttca gccatgactg gggatatggt aaggctcgaca catatacgtt ggtgaaacgg 2040  
 gcagagacct gggatctggt gaagcctcaa gcctggctcc attccccctg gcagcgggtt 2100  
 gagcatgaga tcccacaggg cgagcagggc ttggctagtt cgtacgaggt gacggaggat 2160  
 atgttgaaag gagccaacct ggaacggctg gagcatgtca cggtcaccat gaatgttaac 2220  
 cacacccgcc gaggcgatct cagcgtggag ttacggagcc ctgacggctg ggtcagtcac 2280  
 ctcagtacgc cccggcggcc agataatcaa gaggtgggct atgttgactg gaccttcatg 2340  
 agcgttgctc actggtaagt aaactttttc tcggttgctg gttcttctgc taatacatat 2400  
 ctaggggcca gtccgggatt ggcaaatgga ctgtgattgt caaggacacc aatgtcaacg 2460  
 agcatactgg gcaattcatc gattggcgac tcaacttgtg gggcgaggcg attgacggag 2520  
 ccgagcagcc tctccacccc atgcctactg aacacgatga cgaccacagc tatgaggaag 2580  
 gaaacgtggc taccacgagc atcagcgccg tcccacgaa aaccgagctg cctgacaagc 2640  
 ccactggtgg cgttgatcgc ccggtgaacg ttaagcctac aacatccgag atgccgaccg 2700  
 gtagtcttac agagcccata gatgatgaag aactccagaa gaccctagt acagaggcaa 2760  
 gctcaacacc aagtccttct ccgaccaccg cgtcagatag taccctgcct tccttcttcc 2820  
 ccacgttcgg tgcgtcgaag cggacgcaag tttggatcta cgctgcgac ggctccatca 2880  
 ttgtgttctg cattggcctg ggcgtctact tccatgtgca gcgccgcaaa cgtattcgcg 2940  
 acgacagccg ggatgactac gatttcgaga tgatcgagga cgaggatgag ctacaggcaa 3000  
 tgaacggacg gtcgaaccgt tcacgtcgcc ggggtggcga gctgtacaat gcttttgagg 3060  
 gcgagagcga tgaggaaccg ttattcagtg atgaggatga tgaaccgtat cgggatcggg 3120  
 ggatcagcgg cgaacaagaa cgggagggcg cagatggaga gcattctcgg agatgaagtg 3180  
 cagtagatga gggttgattt tatttcggac agtggttctt acttggtgga tgacctgcgt 3240  
 tgaacaatat tcctgctgtg tatgctgcat agagaaagcg tgtatatacc atgtatgtgt 3300

gcatcatctt tgatcgggtt attattcttc atctgccatg gtttgtgatc tccggaatag 3360  
 taccaaagga aactaaatt aagggtcttg gcgatgacgc tccccgtcgc tgcttttgac 3420  
 ttctccgca tctcgtctct cctgctgttg accgcccgc aaccaacctc catctectca 3480  
 ctctccac cttaatcttg ctgtcctgct tctagagccc cccagtttaa tttaaaaacc 3540  
 ggcttttctt agctccacgt attgtacctc 3570

<210> 42

<211> 1236

<212> DNA

<213> *Aspergillus niger*

<400> 42

aggtcccga cagatgacaa ggctctaaga ctgtatgtct cattcagggt ctagccgtgc 60  
 ccgctcttat tggcccggac gcttcacgcc gcgattactg cgcgccgca tgtctctctc 120  
 tccgctcgtt atcgatgcgg tgtttgcccg ccattgatgg gaggaatgtc tcacttcggg 180  
 cttgtgcttc gcagatccat acccctcaat gacctagtat agcaaacagg cgtgatgtca 240  
 atgatttgtt ttctattcag agcatcaggc ctcccatgtc tctacctcag ttatggagcc 300  
 ttggccgcct tgggtaggca aggcctcccg ggtattctca ttgccatttc accgctactg 360  
 cagcttcaag tgaagagaaa gaggggaaa aaagaatata agtagcttga caatctcttg 420  
 cagctctcc tcttcagctc acatcaaaca tctattcttc actcctcaag agtaaaccac 480  
 tactaccaa cacaatctca tctatagctc acgagtacca gcatcactca tctaccacaa 540  
 tgaagacctt ctctaccgtc acctctctcc tcgctctctt ctctcgggt ctggccgcac 600  
 ccgttgacag cgctgaagcc gccggcacca ccgtctctgt ctcatagac actgcctacg 660  
 atgtctcttg agcttccttg accaccgtct cctgctcgga cggtgccaac ggcctgatca 720  
 ataagggcta ctccaacttc ggctcccttc cgggcttccc caagattgga ggcgccccta 780  
 ccattgcagg ctggaactct cccaactgcg gcaagtgcta cgccctgacg tacaacggcc 840  
 agacagtcaa cattctggcc attgattccg cacctggtgg cttcaacatc gctctggagg 900  
 ccatgaacac cctcaccaac aaccaggccc agcagctggg tcgtatcgaa gctacctata 960  
 ctgaggtgga tgtcagtctt tgcgcataaa cgccaaacat tcagcaaatg cttgggggat 1020  
 gaattcggcc atggcaggga atgggtatag ttggatatga tttcgggatt tacgattgat 1080  
 acgcttattt gggatacttt cctttatctt acctattgtt aatagcataa tacggagcat 1140  
 cacatacgta catacacata catcaatata gtgatatatg aacttgaata cagagctttt 1200

tgaaaatgaa atgagagatt ctaaggctcg atctac 1236

<210> 43

<211> 1750

<212> DNA

<213> *Aspergillus niger*

<400> 43

gtgaaagata tcggatagcc gtagaccctg aaagattatt tgagcctaag ggctcttgca	60
gtgacgctag caacagcgaa cccactggga tccaaaacac tagatgaagc tattgtaagc	120
cggaaccctt ccggcgcccc acccagctcc tgcaggggag aaaacatgac tctctaactt	180
aggagaaatc acagccaagg cccaagttca ctgagagacc gaaatggcgt gaatttaa	240
gttgcccttc gcgcacttta ctattccctt gtccctatca gcagtcactg cttggcctcc	300
tttctagtga gcagttccat tcaacttagg cccacgggt tcgttacaag agcagtatgg	360
ctcaaataat ctggctttca ctcttctgc ttgtctcttg ggtcagagcc gaggccaacc	420
gcaccgaggt ggacctgatt ttcccaagaa atgatacctt tgcgccaatg cttttgatgc	480
cggttgatatt cgcggttcaa gccccttccg tcgcccataa agttaataca tacatcgagt	540
acggctatta cccagtaggc cgtccaaatg aaacagttat tggccagacc gaccatgtgt	600
ccgactcaac aaacgaaacc acttatattca gtgtctcttg tatcggcaga acgttcaata	660
ccactggcag ctgggagctg ttttggaggc tgagatggac caattgttca atctcagaag	720
actcgagata ctacaaccaa tccctaccct ggatatcctc cccatacatc gacggtagcc	780
tcaacatcga caaggtctat gagggctttc actacacagc atacaatgtc attgtcgaca	840
gggttacctt cagcactcgc gaagatgcta gcccaaccga cctcacgacc ctcaccaata	900
gcgagaactg cgataaagtc tcgtctcttg ctctattgtc gattgtggac tccctaagga	960
ttccacccca gttaccccaa gaagatattg ataccgtgtc aatgtgccca caactcgccg	1020
atgccaggct aaattcaact tcaacttcaa gcccctgcag cgttagcatt agtcccagg	1080
ctgagtctaa tatcctggcc aagatcgag acaatgaatg caataacgca cttcaccctg	1140
ctgtgagttg caccactgaa gaaaccaagg aaggcagcgc gagcagccat gaccacggcc	1200
atgctgtatg gcttgtcatt acgctagctt ttgccttctt tttctaaagg atccaatgct	1260
agatgtgctc gactcaggct ttgagacagg tagacaggaa aacaggcttt attgtcacgt	1320
cgccagtagg ggaccatcaa ccacacatat gtccctacga gaccatagct atcaggaaca	1380
atgtacgggc tggaactcca ctcaacttta ggttgtaa	1440

ttgtgagcaa accacgcttt tcttgaatca ttgcatcctc tttagcttca attccttacc	1500
cacaaacacg agaggagcgg acccgccatt ccacatagtg tcttggcagg gtcgcctctc	1560
caactacaat gcccaacttc agaggcccag actatctctg ccaagtgcc aaggctggact	1620
caaattacgg aactctcgga tgcttgtgcc atggcttatt gcttgaaggg tttggagggt	1680
tcggtgggta gcgcccggat aggcagtaga acacctccaa atgaggaatg cggccgaagg	1740
taggtggggc	1750

<210> 44  
 <211> 2030  
 <212> DNA  
 <213> *Aspergillus niger*

<400> 44	
tggatgccga gcaaattaat taactgcgct tacatggctg tcctaacaaa tcccttggca	60
ctcttagcag tggcgcctgg atgggacgaa gccctgggca tagcttggtc atcggtaggc	120
cgaaactctc ttttacgtac cgtacggcca atatcagtg gaaccgcaa tttagatact	180
attaacttac aagtaccctc acgttatgta gccgaatgtt taaaagcgat ggaccgggtt	240
aaagtctccg ttgtgcgatg gctgttatta acttggatta acttgcaatt tgcacaaagt	300
aagacgtgct tctttttgga tctttttaca cacattactt acggcggatg ctctcgacac	360
tccggatttc accagggtgg tgtagtcca ccatcggact ccgatgcac ttaacatggg	420
tggtcgagat gtcgccatc tcagcaggca ctttgcgtg acatcctcac aaagtgttaa	480
tggcgttgct tctgggatgg tatgaggaag aatgatgcca tccgtgaaga gtgtcgactt	540
gatagatact caacaaaaag tcatcctata agtatgggt tggatctgct gttcttatca	600
tttcgtctcc atccactgc aatcttcttc aagacttcaa agtccatagt tccaacacac	660
agtcacctct tcaaccagct tcaactacca ccaattcttc aagaagaagt tcaactgctg	720
aattgctact gccattttcg caagcgttgc cgtcgcagct cccagcgtg gcctcgaggc	780
ccgcctcaag gcccgcgga gcagcaagg atcccgaccc ctccaggcag ttgctagacc	840
tgcacaaacc aagaaccaga ccaacgttga gtacagctcc aactgggtccg gtgccgtgct	900
gggtggagcct ccctctgctg cagcgacct cactgcggtg accggcacct tcaactgtccc	960
tgagccacc ggcaactctg gaggcagtca ggctgcactt gcctgggttg gtatcgacgg	1020
tgatacctat ggaaacgcca ttcttcagac cgggtgtgac ttcaccgtga ccgacggaga	1080
ggcctcgctt gatgcctggt atgagtggta cccggattac gcctacgact tcagcggcat	1140

cgacatctcg gcaggcgatg agattgttgc cattgtggag tcctacacct cgactaccgg	1200
tattgccatt attgagaaca agagcaccgg ccagaagggtg tccaaggagc tgctgtccag	1260
ctccagcctc ggtggacaga acgctgagtg gattgtggaa ggtaatatga aacatacatt	1320
cctcattcaa cattaccaaa cgctaacgcg atcttagact tcgaggaaaa tggttcgctc	1380
gtcaacctgg tggactttgg caccgtcacc ttcactgggtg ctgttgccaa ggcggcgggt	1440
ggtgagagtg ttggacttac cgatgcgacc atcatcgaga ttgaggagaa tggccagggt	1500
gtcactgacg ttaccatcga cagcgactct gaggtgacca tcacctacga gtaaatttgc	1560
acacgaggcc tgtcactgtg actgacggtg ttgagtgtct caatacaaag cgggttgatt	1620
ggtatgcagg gatgtgatga tgtgatcagg tcagcgcttg atttcaatcg acgaggcagt	1680
ggagaacgaa gatgtagata gttttgattt ctagtactac tttgcggggc ccctgttgaa	1740
tttgagtcac tcttttgatt gatcctccgg aatcatatat caagtaatgg tgcagcgtag	1800
ggagtactcc ataaggcaga tgaagtacag gtcttaaaac ggtatgatcc agtaagacaa	1860
agcggatctt gtattccaaa caatcacgtc ggtaacatgg actactactt tcatctataa	1920
tgtttgtatg ccagttgtgc tgcagattat taatttgtat aggcattgta cagggtcgct	1980
acattgttca gcaagtaaac gtgattttga agtccccaag aacacaaagc	2030

<210> 45

<211> 3080

<212> DNA

<213> *Aspergillus niger*

<400> 45

cttcggctgc gtcattgattc atgcgtcaaa tcagtggact cttagtaggt ggatgtacag	60
cacttatttg atacttcgag tgtccgcca catccggccg tctatattct ataccaatcc	120
acattatgcc caacgaaact gtatgctgtg atttaagcag aagtgagcaa agcactgtgt	180
cagctgatct aatatactat atgctccgat taaacccaag cagtctgcta ccaggagac	240
taccaggcag aaagtatctg gctgcatttg tcccagtctg cacaggactc gctatgttat	300
ggagcagaag tattgtgcat ggattccatc tgtccacta gcatgactat ctcaatatcc	360
accgggtaca tgatttagcc ggtatcactc ccccgccct gtagcaaagg cccgcgcaag	420
aggtgtttcc agaaagggt ccacgcttag caccgttcag caaattctgc atcagccgcg	480
gggaaactgc ggtttgttgc caggctcagg tgcttaaata ccaccgtctt ctcgctcgtc	540
agtgcctcgc tcaggcgctg ctcagtcaag ttcagttcaa gactcaggat atccgggcag	600

tcctccgcaa ctatgcgctg ctccctcatc tcccttctag gcctggcggc catccccggc	660
cttgagggct gtcccttcgc acacactgcg aacatgggca ttgataacat ggtgaaagca	720
cacgetcaca tgtcccgacc gttgattgcc tccaagagca gccctcaac tgttctacc	780
tcctctagca ccccttctgt cgggcagaaa ggcgtgttca tgatgaaccg cattgtctct	840
ggcacatccg agctctacat tgccaacaca gatggcagta atgaacgccc actcctctcc	900
aaccccgctc acgagtacca tgcctccttc tccccggatg tagaatggat caccttcacc	960
agcgagcgca atggtgacgg taactctgac atctaccgcg tacggaccaa cggctccgat	1020
ctccaggaat tggttgccac gcctgcagtg gaagactccg ttgttatctc tcccaacggc	1080
cgcctggcag cctacgtctc caccgccaac aacatgaagg caaacatctg gatccttgat	1140
cttcagaccg gcgcgcagtg gaacctcaca aatacaccca ccaactgccg caactcctcc	1200
ctcatggaga gctatctccg tcctgcctgg tctcctgatg gcgaatggat cgccttctct	1260
tcggaccgca acacccaatg ggacggacac ggcgtaccga ccttcctcgg ccgcacgggc	1320
tgggagacga cgcaagaact ctctctctac gccatccgtc ccaatggctc tgacttccgt	1380
cagatcatct ccaagccata ctactctctt ggatctccga aatggtcagc agacggtaaa	1440
cgcctcgtct actacgaaat gacccgggaa gacacctaca acgcccacg tccagaaacc	1500
attaccacag ccaactcgac gatcatgtcc gtagacttcg agacaggcac cgatgtgcgc	1560
gtggaagtcg ccggctccgg tgtcaagcaa ttccctcagt acctggacaa gaacggcacc	1620
atcgcttaca ccctcaaagg cggcaccagc gagggcttct acacgaccgc gggactctac	1680
gtcaacacga cctcggcgac cctcaggtcc ccggcgtggc ctcccgacgg caagcaagta	1740
gtctacgaaa agagcaçctg gagcatccgc tcgggggtaca agcagctcta cagctgggac	1800
agtgactggg actaccgctt cacggacgtc ttccctcagg tctcgcacca ggagcgcgtc	1860
gccatcacac agaagcagct gggcaattcg tccatcgtga cgttgaacac aaccggaggc	1920
gacttgcaac tcgtctacga ccccgacacg gcggactttg tcagcgatga cgaaaccaca	1980
ggactgagcg cttaccagcc cagctgggtc ccctgcggcg agtggctcgt cttcggcgtc	2040
ggattctggc tcgagacgag agaagcctca ggcggatgga tcgtgcgggc caccgccaac	2100
gggagctact cggaggttct cgtgaacagc agctactcca tcaccgagga tggagccctg	2160
aacagcgggt tcccaggttt ctgcgccgat ggcaagaaag tgggtgatcg ggtttgggga	2220
gccgacactg caacctacgg caacgccagc gagatcgggc tcggggtgct ggacctcgag	2280

acgcgaaaaga caaccgtcct aaccacagaa tgggacaatc tgccccagtt ctctcccgat	2340
ggagagctca tcctattcac acgcaaaacc agcacgtaca attacgatgt gtgcacgatc	2400
cggccggatg ggacagatct ccgcgtgttg acgagcagcg gtgctaata gaagcagatgcg	2460
gtctggctgc aggatggacg gattatgtgg tctaccggca tgtatgggtt ccggtttgag	2520
tgtgcgctgt atggtgatac gttccagccg tatgggcagg ttatgattat ggatgcggat	2580
gggggaaata agaagttgat gaccaactcg atgtgggaag attcgatgcc gttgttcttg	2640
ccgagggagg tacttttagtt ggtggcggga ggatgctctg attttttagag gatatgtgac	2700
gtttgatgta tgataagaat tacacaagta gttttgatca taacgcgttg aagaggatga	2760
aaaaaaacc ccggtgttcg acttgatctt ggcatcccg ttaggggttg ttggacgagc	2820
aggatgtact gcttaattca agcaagtttg ctactccgat tcagtatgga ggggcaatta	2880
atgatgacga tattctgcac tttctactct acctactact tatctgtata tgaatgagaa	2940
aaaaatagta tgcaacgaat atagatcgta ttgacagaac ctgtcagaga gaatgacctc	3000
gatagtcgac tccatagcat ttgatctttt actaacagcg aaagattccg gactaactat	3060
ccatatatag tactcctaca	3080

<210> 46  
 <211> 3290  
 <212> DNA  
 <213> *Aspergillus niger*

<400> 46	
ttccaacttc ccatgaagtg atgtagtagt ctgctaataa tacctcaaga tagaatatag	60
tatttactac ttatcgtcag ctttgtcgaa aattcaaagg tttgtggaag gccacctcat	120
ccgcacctgt tgcctacagg gatagcatcc tgcgaggtgc ttatccgctt atcagcaaag	180
gtggcagggg gggtaaggct atcccgggtt aggaaggccc gcggcacgat gcgaccttc	240
cagactagga agctacctaa tagggacagt aagggaacaa tctcaggact aaaccgtgca	300
gcctactgaa tctcaccact cggacctgat atttgccttc ggcttgacag ggtatatcat	360
ctcaatatcc tctagtggac ggaaactagc aactagtact ttgagctgac tcggccacta	420
taaatatgcy gtcttatgct cctcaacgac aggcaactgc tctgactacc aaaatctgag	480
taggactagc accgttgcyg gctcctcttc acgataccga atcttttata agcaagtgg	540
ccaatatcca ggtctaactg atccatacaa tgctccgga tgcaaaatcg cctggctacc	600
agcctggtat ggcagtatta ccatctaggc cacatcctgc caagggaaaa gccattcgat	660

tcctcctttc ccttgcatg gtcgcgtttg ctattgttca attatgtggt aatttccaca	720
aaaataggag cgttgaacaa cagcttcaga gtcaaacact tgatgatgag tcctttaaat	780
gggaagatgt gtgtaaatct atcacgttgg gatgtaacgt tctaacgcac tctattaggt	840
tactcctacc aagcaactcg tataccatcc atgcttttgt gatcacgaat gcgctcgctt	900
gtcgcttcca atgaattgga accgaactga tggatgaagg tcaaaaattg ccttggcggt	960
tatcaaaact cctgccaaagg tacctgtcac agatgcgcga tatggtggtg ccattcttct	1020
gaatccaggt atgtagagcc atattgctac tcttcagcgg ctgtgctgag tttcaaatag	1080
gtggtcctgg tggatccgga gtgagcatgg tctttagata cgggaaagct atccagacca	1140
tcgtcgactc cccagaatca ccaagtgcag attcagcgag cggaaagtat ttcgatgttg	1200
ttagctttga tccaagaggg gtcaacaaca caacacctaa ttttctctgc ttccctgacc	1260
ccgcgacgag gaaagcgtgg ttactgcagt cagaggcaga gggctctactt gggagtctctg	1320
aaggagtctt cgatactcga tgggcaagggt acgaagcttt tggatatgagc tgcaatcaac	1380
aaggagtcac agcgtcaaaag gatggagaat ggataggaaa attcatgaat acggcccccg	1440
tggatggcga tatggttgaa ctcgtagagc gccatggaga tgggcgtgaa cgggaaacag	1500
agcggctact ttcgacagct ccgaacactt tcccagttgg aacaaacgtt gacgccgaga	1560
ggataaggct gcacaaccgt tggaaaaaag gggaggagaa gctgctatac tggggctttt	1620
cctatgggac aatcctgggt tccacgtttg cggctatgca gcctcatcgc ataaaccgtg	1680
ctgtcataga cggagtctgc aacgctgatg attattacgc cggcaactgg cttaccaatt	1740
tacaagattc ggatgcagca ttcaataaat ttttcgagta ctgctacaca gctggcccat	1800
cagcgtgtcc gtttgcgctc ggcggagatc ccgaagatct caagtctcgt tatgagcaga	1860
ttttgaccaa tcttacatcg agccctattg ctgtgtctcc ttctggaaat aggggcccag	1920
agataataac ctatagtgat gtgaagtcac tggctgtgca agctctctat gtgcctttga	1980
aattattcga tttggtggct aggcatttag ctgagctcga gcaaggtaac ggctcttcat	2040
tcgctgactt gaagtatgaa gccaaacaat ggccagtacc gcctccatgc gattcctcgt	2100
ccacacaata caaagtacct ggcgagagtg atcaggaggc cgggaggaat atcctatgta	2160
cagatggtcc aggcctcgac ggaactgcc aaggaggattt ccggagctac tggaatatgc	2220
tccggggaca aagtaaggcg gttggagatt tctgggccga ggttcgcatg tcgtgtgtca	2280
aactggagac gcgacctgag tggcgctatg atggtaggtc cgaccaacac catattatac	2340
acacaatata agctgacagg tatgcgtatc caagggccct tcgcaggcaa tacatcgcac	2400



ccattgctgt	ttatcgggaa	tacttatgat	ccagtaacgc	cgctacggaa	gtaagctttg	2460
ttcacctgat	cgtagcagac	tttgaagtac	agactgacgc	ataggcagtg	ctcatacgat	2520
ggcgcgtgga	tttcttgagt	caatcgttct	agagcagaac	tctgtcggag	tgagtaacct	2580
atctgttccc	caacccatat	gcaagatgac	taactgttca	atgtcgcagc	attgcacact	2640
gagtggccca	tccttgtgta	cagcgaaagc	gatacgccag	tatttccaga	ccggagagtt	2700
acctgacccc	ggaactgttt	gccaggtaga	ggagcttccc	tttcgtcttg	ccggatatga	2760
gagaagtcag	gtcatgtcgc	caggtgacac	agaattgatg	tccgccttgc	attcgctgag	2820
cgagttccgc	catctgctag	gcgcgtgaaa	aagggttaa	aagtgtcgcc	agcgagcgct	2880
gcagttatta	atcctttaca	tcataggagc	tggctagaat	gttaacgatg	cagtttgccc	2940
ctgtatctcg	accaagagca	tgaataacac	attatatcag	caaagtgtat	tgagcaaadc	3000
aattattcac	ctgcactcaa	ttcaatttaa	gatctgttgc	ctagactacc	agaattatta	3060
aggcgacctt	atcgaagcat	ttgcagacca	acccctgtcc	atcgtcaggg	gcaagacaga	3120
catttcttct	agaacccgga	tgatgtataa	tcgcggtggg	gaagatcatc	ctaaaccatt	3180
gccccagact	cgcctacctt	aggtaatcca	tacaaatgcc	ggggaaatca	ctgaggtggt	3240
gttcatcacg	gcgttgaatc	ggcttctgcg	gtattaccac	cataactgta		3290

<210> 47  
 <211> 3080  
 <212> DNA  
 <213> *Aspergillus niger*

<400> 47						
gaaaatcccc	accgttaggc	tacctaattct	gctgtcttta	cccccgttag	cccacttacc	60
cagcttttagt	ctctcgaagg	aaaagaaaac	aaagtaatcg	ggagcctata	atattcggcc	120
agaagtgggg	caatcacttc	aaccgttcat	ctgttattga	gttatcaagt	ctgtcaagtt	180
cgtcggagct	ggataaggta	gtcgccatcc	ccatttccgc	tgtgcaatgc	cgcagcgccg	240
aagtgtctgc	agctagctct	attttgttca	gctacgtatc	tgtctcttaa	ccaaatggat	300
gtcgccattc	gcccactaac	aacgccattc	cccacggccg	acggactccg	gcgcaagggc	360
ctgataagcg	ttagctccga	ctccgagtta	gtcatgcggc	ttattacgcg	cccttctccc	420
ctcacgatgt	tgatgctttt	tctggatatct	ctggcataac	tggcaaagat	caggctgtgg	480
tcataagagt	atcattgcct	tcagcttctt	cgccatgttg	agtagtctgc	tgcttggggg	540
tcttctgggt	ctagcgaccg	ctcaatttcc	tcccagagccg	gaaggcatca	ctgtgctcaa	600

gtccaagtgtg catgagaatg tgactatttc tttcaaagag gtgtgtgcag agtatctaga	660
aatagctttt atgctcgatg ccgtgctgat tgtcagcctg gaatttgcca aactacgccg	720
ggtgtccgat cttattcggg ctatgtacac cttccccccg gtttcctttc cgacgggaca	780
ggagaagtgc aggattatcc tatcaacacg taagccaatc tcgaaacatt ggaggatgag	840
caattactga gcctcaacca gcttcttttg gtttttcgaa gcccgcgaaag atcccagcaa	900
tgcgcctctg gccatctggc tcaatggcgg tccgggtggc tcgtcgtca tggggctcct	960
tgaagaatta ggtccttggt ccattgcac agactccaag accacagtcc tcaatccttg	1020
gagttggaac aatgaagtca atcttctatt ccttgaccag ccaactcaag tcggcttctc	1080
atacgatgtc ccaacaaatg gcactttggt tcggactgcg gacggcgaag aagagatagt	1140
ttccgggtgat ttctccattg atgttcccc gttccaacttc acccatcatg ttggtacctt	1200
tgcaagccag aagcttgca agacagctaa tgggactgca ttccgggctc acgtctctatg	1260
gcatttcgcg caaacctggt ttttcgagtt cccacactac aagccaaacg atgatcgtgt	1320
cagtctctgg gctgaaagt acggaggcca ttatggtcca ggcatctttc ggttcttcca	1380
acagcagaat gacaaaatcg cagaggggac tgcagaagac ggtgcacagt atttgcattc	1440
cgacacgctt ggcatgtga acggcttgat ggatatggtg atccaagaag aggcttacat	1500
tacttggtcca tacaataacg taaggctcgc cccttcttca ttcaactcgc gtaatgccta	1560
attcagttca gacctacggc ctcgaaatct tcgataaacc cctctacgaa gaactgatgt	1620
ataactggac gcatccagga ggcttttcgcg atcaggccct cgcttcgcaa gcggctttga	1680
agaacgcga ttccggcttg cctcactcag ggaagaatat ctctgaaatt tgcggaggcc	1740
ttgcactaga atggggagat ggccccatca cctactacca caccttcaat cgcgggtggt	1800
acgacatcgc ccattcctaag aacgacccat tccctgccaa gcacatgctc ggatatattga	1860
cgcaggagtc cgtccttgcc gctcttgggg taccagtcaa ttccacatcg tcttcgagtg	1920
ccgtggctac acagttcata aaaacctttg atatcgctca cggcggcttc ctggatgcaa	1980
ttggctacct cctcgacagt ggtgtaaaag tacacatgat gtacggagat cgtgattacg	2040
cctgcaattg ggtcgggggc gaaaaagcca gccttgacgt tccgtattcc cgtatcaccg	2100
aatttgccga cacgggatac tccccactcc ttacgcccga cgggatcagc ggcattgccc	2160
gccagctggg caactacagc ttcactcgcg tcttccaagc cgggcatgag gtccccctct	2220
accagcctgt cgcggcgat gagatcttca tgcgggcgac attcaacaaa gatattcccta	2280

ctggcctctt ggctgttgat gacgaattcc agtcggttgg acctaaggat acgtggcata	2340
tcaagaatat ccttcctatt atgccaaagc cgcagtgcta tgttctaagt cccggcacgt	2400
gtaccccgga gggttgggag accgttttga acggatccgc gacggtaaag gattggtatg	2460
tcgtggatga tagcgcgggt gttgaggacc acgaggggtt cagcattctt ggaggggatg	2520
agttgtagta gcttagaagt ctaccggaaa gccttgctag ctcttaaaat acgacacaaa	2580
tagttgagcg acatagtcta ctctctcact tacgaacacg tgatgaatct ctccagcaat	2640
aaagtggacc aatcaattgg aggaaaatat atccacgatg gtcggacggg ccaacgaaaa	2700
gggccaacta gcgccccctc gaggatgatg gtctagtctg caggatatga gattgttcac	2760
atcttatggg tcttcaactg cacaattag gcggaggtcg cctcaccgaa agagacgtaa	2820
gctgcttttt ggtggattca ttattagccg ttatgccatt tactaaaaca ccgcagttcc	2880
agatcgcgta gatggcctca aagtgttcgc cagatttgat tgagggctac ttcgccaag	2940
cctatggcct gtagatgcca atttcttcaa taaaagata ggcgaaacat gttgaaaatc	3000
catcatattc aattaaattt caaaacatag cgagacatta agtattacat atatttcaat	3060
gaatagagac ttcttgacaca	3080

<210> 48  
 <211> 2520  
 <212> DNA  
 <213> Aspergillus niger

<400> 48	
tctcgccctgc ctgcaccttc ctgctatggc aattctttcc ccaagctgag cggttccatc	60
cgcttcccga ccgccaaact tatcaaccgc agcgatacgg agaggggaaa ggctatcacg	120
gcaatgattg cgcaactctg cgataagata accccatggt ttgacgtagc ctcggccctg	180
tcttctcttc attattatcc tccgattccc ccagggttcc tgtcttctgc agaaagtgc	240
ctcggaatcg aagatgacca gggttcaatt gttccccctt gtcgcagggc tgcttgcccc	300
ttcaattgca gcccttagca tcccttcccc gcagcagatc ctcgattctc tcaatttcgg	360
agagcacacc gacggctttt gtccgctggc acccaagggt gaggttcttg acgatggttt	420
ctttccagct ctcaagttcg tagaagatgc ctcgttcaag tcgcgccaag tcaatcgtct	480
ctccagggcg gttcaagttc cgaccgcaat cgacgactac atgaaggatc cctacgacga	540
aaagttcgcc ccattcctcg acttccagaa gtcctgcag accctctttc cctcagcta	600
cgccccagc ccccgcttc atggctccat ctaacgcaat ccagccactc ctacgccccg	660

gtagatcaca tcaaccgatt tggctctcgtc ttcaccctca atggcacaga tgactcgtctc	720
aagcccctgc tattcaccgc gcaccaggac gtcgtgcccc tcaacgaccc tgccgactgg	780
acctatcccc ccttcgatgg ccactacgac ggcgaaatggc tctggggccg cggtgccagc	840
gactgcaaga acgtcctgat cggctctcatg tccgtttgttg aagacctact ctcccaaaag	900
tgggagccaa cccgcacagt cgtcctggcc ttcggattcg acgaagaatc ccacggcttc	960
ctcggcgccg gatccatcgc caaatccctt gagaagaaat acggaccgga cagcttcgaa	1020
tttatcctcg acgaaggcgg catgggcctc gaagtcttag acgacaacaa caacggcgctc	1080
gtctacgtct tccccggcgt tggcgaaaag ggcagcatcg acgttggtgt cactctggcc	1140
gtaccaggcg gccacagctc cgtgccccct ccacacacgg gaatcggcat catcgccgag	1200
atcatctatg agctagaacg ccaggacctc ttcgtccccg tcttagacac tcaccacctg	1260
acccgcaaga tgctcgaatg ccaagtccgc cactccccct cgcaagtcga accgtggctc	1320
gcctccgccc tccaatcaag cgactacatc tccctagcag agaaactggc ctctctcgcg	1380
ggcgacaagt tccgcttcat cctccaaacc tcccaagcag cggacatcat caacggcgggc	1440
gtcaaatcca acgctctccc cgagaaaatc aacgcctcgt tcaactaccg catcgctctg	1500
caccaaacc cagacgatat caagaaccgc gctgtggaga tcctctctcc catcgtaag	1560
aaatataacc tctccctcac ggcttccccg gaaagcgaca ccgttgacct ctccctcaac	1620
aaccacctca cccttactac cctcagcggc gccctcagtc ccgccccggt cagcccaacg	1680
gacatcgaca ccgacgcgt ctgggccccg ttctcggggc tactcgtctc ggtcttcgaa	1740
tctgtcccta gtctcgaggg cagaaaggct gtcgtgagcg gcgacatcat gaccgggaat	1800
acggatacga gattctactg ggctttgtcg aggaatactt acaggtggag tccgtcgagg	1860
gcgggtaaag cgctgaatat tcatactgtt gatgagagga tcgatattga tattcatctt	1920
gaggcgatga tgctgtatta cggatatgat ctctcctttt atggatactc ctatcagact	1980
aacttgatc tctagatctt attcgtctt tcgatggacg gaccgattca tctgtcattt	2040
ctgctgcgtc ggcagctgt gatgatgaac ttgctcacga cgtgctgtga gtctgtagga	2100
actctcctac tctttagggg ggctcaggat gaatgatggg tatgaatcat gtggtctact	2160
gcgcaaaaag ttcattgtct tcttgaggtt caacgagaa cagatctata tttccacgaa	2220
tagctccagt atatagccaa atgcaaccac gtatttgtct atcgatctga cagtetaatt	2280
ctttacctta tactaggggt aagaaagggt aagaaaataa aataatattt gcagcggcct	2340
atgaagataa ttatgtactc gacgttgccc aatgcactgt agccccctc cctgtaacag	2400

gagtagccat aaaagcaaaa cgaaagtggg aagaagacgg gggcaatata cctgcttttag 2460  
 caatatacaa caatagtaac aatcgagagc tcaatatgaa tgtataacga gtgacctgca 2520

<210> 49  
 <211> 2730  
 <212> DNA  
 <213> *Aspergillus niger*

<400> 49  
 tttagttgtg atctcaatcg caaatggaca ggagatgata ttcattgtcat aatcagagtg 60  
 ccatgtcagc gaccatgtct tgccaagagt catcatttcc ggtaaaaccg acggagggtaa 120  
 aaccccggtc attcactagt tcgaggagg gaatagtctc gcagggtctct tcttctttct 180  
 tcttcggggg ggcggtatga tcaattcttc atttgatggg tgcctgcca cgacccactt 240  
 gactaggttt ccccttgat gggattcggt gggtttacca gacagagcct cttcacagcc 300  
 cagcgcgtgt tccgcaaaag caacagccca agggctctgaa ggctgacatt ggagcgggtc 360  
 tgacgcagga tggcttgctg ttaaaaaaac tcaggaacag gccaagacga agcgaccgcg 420  
 caaggctgag cagttctccg atttccccgt gccctctctg gccttcccat gggcgacttt 480  
 tgatcccaga tccatcggtt ctgcaccgac catataagaa gctccgcacc cccaaactcc 540  
 cctggcaagt tctgcccc aaattacgtg agacagggaa ccatcacagc aacaccatga 600  
 agagcaccac tcttctttcc ttggcctggg ctgccagtc cgcctattcc ctctctatcc 660  
 acgagcgcga tgaaccgcgt actcttcagt tcaactttga acgtcgtcag atcgccgacc 720  
 ggtcccgctc gaagcgatcg acggcctcgg ccgacctcgt taacctggta tgttcccatc 780  
 ccgagtctca aatcagggga attatgacgg tcgctaatac aggtttctag gctacgaatc 840  
 ttggctacac gatgaacctc acactcggca ctcccgcca ggaagtcagt gtgacgttgg 900  
 acaccggcag cagcgatctc tgggtcaatg gggccaactc gtccgtctgc ccctgtaccg 960  
 attacggctc ttacaactca agcgcttctt ccacctacac cttcgtgaac gatgagtttt 1020  
 atatccagta tgtcgacggc agtgaagcca caggcgacta tgtcaacgat actctaaagt 1080  
 tctccaatgt gactttgacg aactttcaat ttgccgtcgc atatgacggc gactccgagg 1140  
 gtaagtcttc gctattccct cactttcatt ttacactttg ctaacgggtt taccatgcag 1200  
 agggggctct cggtatcgga tacgccagca atgaagccag ccaggccacc gtcgggtggg 1260  
 gtgaatacac caacttcccc gaagccctcg tcgatcaagg cgcgatcaac tggccggcct 1320  
 acagtctatg gctcgatgac ctgcacgaag gaaaaggcac cattctgttc ggccggagtca 1380

acaccgcaa gtactacggc agcctgcaga ccctgcctat cgtctccatc gaagacatgt 1440  
acgtcgagtt cgcgggtcaac ctgacggccg tgcaccttga gaagaacggc aactccgtct 1500  
cgggtcaacaa cagcgccacg caattcccca tccccgcgt gctggacagc ggcacggccc 1560  
tgacctacat cccgacctcc gccgcagcca gcatctacga ggccgtcggt gcccaatacc 1620  
tgagcgagta cgggtacgga gtgatcgagt gcgacgtcaa ggacgaagac ttcaccttcc 1680  
tgttcgactt tggatccttc aacatgagcg ttgacatcag cgagatgac ctcgaggcca 1740  
gttccgacat gaccgacatg aacgtttgta cgtttggcct cgcagtgatc gaaaatgagg 1800  
ccctgctggg cgataccttc ctgcgcagcg catacgtcgt ctacgatctc ggaaacaacg 1860  
agatctccct ggccaaggcc aacttcaacc ccggcgagga ccacgtcctg gagatcggca 1920  
ccggatcgga tgccgtgccc aaggcgacgg gggcgacggc gaccggcgcg gcagccacat 1980  
ccacggcctc gagcgacaag tcggacaagg agagttcggc tacagtgccg cgcagccaga 2040  
ttgtctcgtt ggtggcggga gtcttggtcg gtgttttctt ggttctgtaa atatagagat 2100  
ttcacgttgc atgttgatga tacataccat agatttgctt ctaattgccc cttacatctc 2160  
gaaatgtttt ctgttttttag cttgatatcc catcgcttca ggtttcagat atggaaatga 2220  
aatgaaaatc ggaatgcaag atctgatcga atagttgttt cactgccgcg tggctggtcc 2280  
gatcggcacg aagccagtaa tcgacaacca atcatacatt gtgatttctt gtcaacctcc 2340  
ttgcgactac tactaatttt atcatatcat gccgttgatga cctatcctac tcggtgtccc 2400  
cacaccgatg atagccaccc gcgaccggat aatcggtaac ctgccaagag tcgaacggct 2460  
ttcctgtgga aaggggtggc gcaacctgtt tgtttcagtt tttgtgttgc agaattgact 2520  
atccttctga cctgtgaatg atactgggat ggtgacgtag tgaaaatgtt ggtggagcga 2580  
ttaaggtttg tgctgtcag cctcgtcaag tccatcatca tgtcttttcc ggactatcac 2640  
ttcctctact ctgaagtacc gggactcccc gccagtattc gtttcgcaa tcagagcatt 2700  
cgatgtgaac cggattgaag agtgcccgg 2730

<210> 50  
<211> 3231  
<212> DNA  
<213> *Aspergillus niger*

<400> 50  
ccgacgcgac ggcattagtt cctcgatagc gtgggaagac catggagaga ccggccgata 60  
agctgcagag gagctttctg tgggctgacc agtgccctatc agcaaattgga caccgggtga 120

cacccccgca atcgcaagac cgcctcgaca ccgtccatcc aggcaccatc gcaacggcaa	180
accagcctct cctccaatca aaccatcgat gtgatattgc tagcggcggt gagaacagca	240
ggtcgaatgt cgcaattaat tctcgcatcg tccctcactg caaggggccc actaccagag	300
ctctgcggcg ttgttattta aatccgttgt tgggacctt cggtcatcag ccactgtgtc	360
tggtcactat cgcgctgggt caacctcaac atgttgggtcc gtcagcttgc cctggctctg	420
gccattgcgg ccttgctcga tgccattccg acatccatca agcatgtcct gcacgagaaa	480
cgtcacaagc ccgcatccga ctgggtgaag ggtgcgcgcg ttgagagcga tgcggctctg	540
cctatgcgca ttggccttgc ccagaacaac ttggacaagg gctatgactt cctgatggaa	600
gtgtgagtca aaatctacct tttttatgct atatgcctag ttttaggata gcaatggatg	660
acctcgaaac atgctgacat gagattggcg cagatcggac cccaagtctt ccaaatacgg	720
ccagtactgg tcggcagacg aggtgcacga catcttttcg ccatccgagg aggctgttga	780
ggcagtgaga gaatggcttg tcgcctctgg tatccatccg tcgcgggtgg tgcactccga	840
caacaagggc tggctcgcgt tcgacgccta cgcccatgaa gccgagaggc tgttcatgac	900
ggaattccac gagcacgaga gcgaccgaag tgctaagatc aggggttgat gcgaccagta	960
agaagattct tctatcacct tccatgagta gctattaatc ggaatctaga taccacgtcc	1020
ccgaacacat ccagaagcac atcgactaca ttacccttgg agtgaagctc acccaggtcg	1080
tgaagaggac caacaaagtc aagcgtgctt cccaactagc tcaactcttc aaggccaagt	1140
ctgctgccc aaggctcgcag ccactcccc acaaggccaa gttcctgcct gaagacctc	1200
gcggctgcgg ttacaacatc acccctcgt gtatcaaggc cttgtatcag atcccagacg	1260
ctaagacggc gaccccgaa aacagcctgg gtctgtacga gcagggtgac tactttgcca	1320
agtccgacct cgacctcttc tataaggagt atgcgccgtg ggttccccag ggtacctatc	1380
ccatcccagc cctgattgat ggcgccaatt actcgggtcc ttctacagc tccctgaaca	1440
cgggtgaatc cgacattgac attgacatgg cgtgagtcac ttctgcacct tgtcatcaga	1500
cccctactga cgttttgaag ctactccctg ctctaccctc agcagggtgac cctctaccag	1560
gttgacgacc agctctacga accagtcgag gtcgacacaa ccaatctgtt caacaccttc	1620
ctcgacgctc tcgatggcgt gactacagac ctcgttctca gtcttaccga gctaacacct	1680
ctagtccctac tgcacctaca gcgcctacgg cgagaccggc gatgaccgt cgatcgacct	1740
cgtatacccc gacaccgccc ccggcggcta caaagggtacc tacctacacc acctcttccc	1800

catacaatcc aacctaacac accaacagga aagctccagt gcggcgtcta taagcccact	1860
aacgtaatca gcgcctccta cgccaatecc gaagccgacc tccccgtcag ctacaccaag	1920
cgccaatgca atgagttcat gaagctcggg ctacaggagac actccatcct cttcgcgtct	1980
ggcgactacg gcgtcgcgtc tttcgccggc gacggtgacg agaacggctg tctcggccca	2040
gagggcaaga tcttcaaccc ccagtacccc tccaactgcc cctacgtcac ctccgttggg	2100
ggtaccatgc tgtacggcta ccagaccgtc aacgacagcg agagcgtcat gcacgttaac	2160
cttggcggaa ccgcaagtaa cttcagcact tctgggtggc tctcgaatta cttcccccaa	2220
ccggcatatc agtttgctgc tgtggagcaa tacttccagt ctgcgaacct gtcgtatccg	2280
tattactcgg agtttgaggt cgatgttaac acgaccaagg gtctctacaa taggcttggg	2340
cgtgcttata cggatgtctc ggcgaatgga gcgcatttcc gcgcttatat ggatggatac	2400
gattatcatt ggtatggatc gagtttgggc tcgcctttgt tcgcgtcggg tcttactttg	2460
gtgagctttg tcacccccca ttactaatta ttgacacatg gctgaccgac ttagctcaac	2520
gaggaacgct tcgctatcgg caagggcccc gtgggattcg tgaatcccgt gctttatgct	2580
tatccgcaag tgctgaacga tatcactaat ggtactaatg ztgggtgtgg aacttatggg	2640
tttagtgcta ttgaggggta agtgctcagt acttggttct gtcaggaggg gtgtgcta	2700
tgatgactat agatgggatc ccgctagtgg tttgggtacg cctaactacc cattgatgaa	2760
ggagctgttc ctctctttgc cttaggattg aacgggtgctg tgtcagaggg tgatagggtg	2820
tcaagctgtg tatatatgtc tgatggggaa atattttacga tcataggata atgtgtcgac	2880
gagcatgaat ggccaattat ctgcctgtc accgtgaata aggtcaaata tagatcgggt	2940
taatagttca actacagaga attcttggat attgtcaapt gttgactatt cgctgtctct	3000
ttatcgtcta atgtataata tcatcaaata acctaaccga agggatatca aaaacataag	3060
aaaataataa accggtacta tgtgtcgaaa aaaggaatgt ttgtgaattt tttaaaaccg	3120
ttcatacctc ccgtccatgt ccaccaaata cacagcgtg gtcgaatccc tctccgaccg	3180
tgctgtatag tcaacggaga tattcaactga cttggaaatc ttgctgttgg t	3231

<210> 51

<211> 2660

<212> DNA

<213> *Aspergillus niger*

<400> 51

tcctgagcaa gcagctaccg gtaatctgag acctaatect ggtaagtgga tcgagttcat	60
---	----



ttacctcatc atctaacctc gcttcatgat tcgcaggcgc tttccgcgac tagtcgatgc	120
cagtatccat ttgcctgcag atccgatgct tccaccgacc accgttactt ctctccagac	180
ccccatccgg ctttccgacg gcctcctctg catcccctca caaagcaagc ggagacctgc	240
ctgaataggg agagtttttt caatgagccc acacgcagtt acctcgcttc cgcgatgagat	300
gggtccattc ttgacaatgc tgcctaatgc gcagaagggc cgtcatgcgc ctggagaact	360
acataaatag ggaccacgca tgccccgacg atgtatgaat tgttcaaact tctccgccc	420
agtgagttct cttttcattc cattccgaag ggagaatcac cagtatgcgg gttaccacgg	480
caattgcttc attactactg gtcggctcgg ccaccagtct ccaaaatcct catcgctcggg	540
ctgttccgcc cctctctctg catcgcagcg tagcgtctcg ctccgtgccc gttgagcgcc	600
gaaccaccga ctttgagtat ttgactaaca agactgcaag tgcgtgattc cgttttttta	660
ctaccgcatt tatcgttcta agatcaattg caggattcct ggtcaatggc acaagcatcc	720
ccgaagtcca tttcgacgtc ggcgagtcct acgcgggct tctccccaat acgcccactg	780
gcaattctag cctattcttc tgggtcttcc cctcgcaaaa tccagaggcc agcgatgagg	840
ttagtggtcg ctctgttttt tccggtcatg cgtcagccag ctaacaatta acaagatca	900
ccatctggct caacggcggc cccggatgta gctccctaga cggcctgctt caagagaacg	960
gccattcct ctggcagcct ggcacttaca agcccgttcc taatccatac tcatggacca	1020
acctcaccaa tgtggtttac atcgaccaac ccgcgggcac aggcttctcc ccggggccct	1080
cgaccgtaaa taacgaggaa gacgtggctg cccagttcaa cagctgggtc aagcacttcg	1140
tcgacacett cgacctgcac ggccgcaagg tctacatcac cggtgaaagc tacgcgggca	1200
tgtacgtccc ctacattgcc gatgccatgc tgaacgagga ggatacaacc tacttcaact	1260
tgaagggtat ccagatcaac gacccgcca tcaacagcga ctcgggtcatg atgtactgta	1320
tgtttccctt catatacctc cacctccacc accaccacca ctaacaacat caccaccag	1380
ccccgcgct ccgcatctg aaccactaca acaacatctt ccagctaaac tccactttcc	1440
tctctacat caacgcaaaa gccgacaagt gcggctacaa cgccttcctc gacaaagcca	1500
tcacctacc acccccccagt ccttcccca ccgccctga aatcaccgaa gactgccaa	1560
tctgggacga agtcgtcatg gccgcctacg acatcaacc ctcgttcaat tactaccacc	1620
tgatcgactt ctgcccctac ctctgggacg tgcctggctt cccctccctc gcctccggcc	1680
caaacaacta cttcaaccgc tccgacgtcc agaagatcct gcacgtccct ccaacggact	1740
actcgtgtg ctccggagacc gtcattctcg cgaacggcga cggcagcgac cccagctcct	1800

ggggtccctt	accagcgctc	atcgaacgca	ctaacaacac	tatcatcggc	cacggctggc	1860
tcgattacct	cctcttcttg	aacggctcgc	tcgccacaat	ccagaacatg	acctggaacg	1920
gtaagcaagg	gttccagcgt	cctcccgtgg	aaccgctctt	cgcccttac	cattatggtc	1980
tggtgagct	gtactggggc	gatgagcctg	acccgtataa	ccttgatgct	ggcgtggat	2040
acctgggtac	agcgcatacc	gagcgcggtt	tgactttcag	ctcgggtgat	ttgtctggtc	2100
atggtaagtt	tattatatcc	ccttggaagc	ggatgatga	acgttagaga	gtgctgactg	2160
ttgcttcctc	ctcgtgatag	aaatcccgca	gtatgttctt	ggtgcggctt	accgccagtt	2220
ggagttcctg	ctcggtagga	ttagtagtct	ttcggcgaag	gggaactata	cctcttgatt	2280
tcagcggatg	acgacaaaaa	gatgatgagg	aagatgattg	gatgctttca	gatgggaatg	2340
cgtgcatagg	agatgagatg	agatgatgta	tcattgaggt	gtgatgactt	gtacatatgt	2400
agatcggtag	taaaagggat	actataggat	atggtatttg	atgtatcatt	tatgtacacc	2460
acgtggattc	aattgagggg	agcttcaatt	cctgggtatt	acttatcata	ttccaacat	2520
gtccgcgtat	aaccggtaac	aactaacggc	ttcatgtttg	tcaagtgact	gtcttggtac	2580
aatactactg	tttctatatt	ctactgttgg	taacttaatc	tggacatatt	ctatatccac	2640
gtacagattc	tcgctagatt					2660

<210> 52  
 <211> 3150  
 <212> DNA  
 <213> *Aspergillus niger*

<400> 52	
ccaatcaacc	acggatgatt ggggttcaggt cctggaggca cggagtcgga ccaagacact 60
aaggtagcgc	actagcgaga caatgtgtta tcgctattat tggcaaaatg gccgcgggat 120
ctcttatgca	gggttcgggt ccacccccc cctcttctct atccagtcaa tccgcctcgg 180
ttattgaagg	agatcctgag ctgtttaact gacgcctcac cgatcaggcc ggaaatgggtg 240
gcgggataca	acatcggttc cacacaatag tgcttgcttc ctgcgatctg catggcatgc 300
taatctccgc	cagcatgtat cttctatcca ctggatatga attttcctcc cctcacacca 360
tgtgggcctg	ggggttttcc ctcaaacttt gtcgctcatg taacgatgta tataaagccc 420
tgaggatggc	atccccccacc catcggtctt ttgctgaccg ttctccttga agaaattctc 480
gagtggcttg	tggtgcatgt atagatttaa tcttcgaggg ttattaacta ggtatagctg 540
tgactaagtc	tgctccttgc ttgaacaaca caccatgcgt ggctctcggg ttggtgctctt 600

gttgcccctg gctgcactta gttgtgctat gcccgagaat gaatgggtcat ctacgataag	660
aaggcagtta ccaaaagcgt ccactggcgt caaatcgata aaaaccccaa acaatgtcac	720
tatcaggtat aaagaaccag gaaccgaagg aatttgtgag acaacacctg gggtc aaatc	780
atactccgga tatgtcgatc tttcgccaga gtcgcatact ttcttttggg ttttcgagtc	840
acgccgtgac ccgaaaatg atccagtgc tctgtggctg aatgggtggc ctggaagcga	900
ttccttgatt gggctttttg aagggtggcc aaatatcctg acggaaaaga taaaattcag	960
cttgcattgt ctgacgcctt cacaacagag ttgggtccgt gtcacatcac accagagtac	1020
gaatcaatca tcaatcagta ctctggaac gaggtcacca atcttctttt cttgtctcag	1080
cccctcgggtg tgggtatgga atattgctgc cttcatacat cctgagtaca ttgcttacgg	1140
tcttatctgc gaagggttct cttacagtga aaccgaggcc gggtccttga atccatttac	1200
tggagccgtc gagaacgcct cctttgctgg agttcagggt cgataccag ttattgatgc	1260
cactatcatc ggtaagtgt cgggtttgac tctcacctag cattctctc aatgtcctac	1320
tttacagaca cgaccgatat cgctgcacgc gcaacctggg aggtgcttca gggcttctc	1380
agtggcctgt cgcagctaga ttccgaagtc aagtccaagg agttcaacct gtggacagag	1440
agttacggag ggtgagtgc actttcatac cagaccgacg taagctgact tgatcaagac	1500
actatggacc agcggtaggt tgtcttttct ggttgcacac atattgatct aatgaccgaa	1560
gttcttcaat catttctacg agcaaaattc gaagatcgct agcggggaag tcaatggcgt	1620
ccaactgaat tttaactccc tcgggattat caacggcatc attgatgcc cgattcaggt	1680
acttagaaat gcagctcgcg cagaggctgc ggcctagaag gacatcgcta aagtaattaa	1740
taggcagact actacgcaga ctttgccgtt aataatacat atggaatcaa agctgtaagt	1800
ttaaatacac gtacatcgtg gatttaagat caaccgtgct catgcttgct aggtcaatga	1860
cacagtgtac aactatatga agttcgccaa cacgatgcca aatggatgcc aggatcaggt	1920
tgcttcgtgt aaattgacca ataggacctc gctttctgat tatgctatat gtacagaagc	1980
agccaatatg tgcagggaca atgtcgggtga gtggttctac tgtttctctg caggggtgca	2040
atgatgaagg actttgctaa gctgtcatgt acagaagggc cttactacca gtttggcggc	2100
cgtggcgtgt atgatattcg gcaccctac aatgtaagt gcaaggataa ggattgtact	2160
ttccgaacag ggacactgct catatgtcaa cgtaggacct gaccccgccg tcctactttg	2220
ttgactacct caagaaagac tcagtcatgg atgctatcgg cgtggacatt aactacaccg	2280

agtccagcgg cgaagtatat tatgcattcc agcagaccgg cgactttgta tggccgaatt	2340
tcattgagga cctcgaagag atcctccaac tccccgtacg cgtgtcgttg atctacggcg	2400
atgccgacta tatctgtaac tggttcggcg gtcaggccat ctcactcgca gttaactacc	2460
cccatgcagc tcagttccgt gcagcgggat acacacccat gacagtagat ggggtcgaat	2520
acggtgagac tcgcgagtat ggcaactttt cgttcaccgg cgtatatcag gctgggcacg	2580
aggttccata ctatcaaccg atcgcagcgt tgcagctggt caaccgtact ttatttggat	2640
gggatattgc agcgggtaca actcagattt ggcccgaata tagcaccaac gggacatcgc	2700
aggctacaca cacggagtcg ttcgtgccac tgteccacggc gtcgagtacc accgtcaatt	2760
aggattgggg gaaatttttc cctctttggt atggctaata ctgtgttata cattccgata	2820
cttgtccata acctaaaaga gtggcacgga agcttttcta gacatgcttg ctctagtcaa	2880
cttttatcct accactgtgt ggtcctacca taatgtcacc cttaaacttat cagggtgtctt	2940
acatcatttt gcagtgaaca taaaagtcac gtcataataa gtccattacg gtagttcgta	3000
acttgctgat ggcttacgta attgtgcctc agcaggatgt cgtgatacgc tccaaaaccc	3060
aatctgatca tggatatcca gcggaataac acaaaagaaa aaataaacat aaccaaccac	3120
caaaatgaca gaggctaata cctggacaac	3150

<210> 53  
 <211> 3221  
 <212> DNA  
 <213> *Aspergillus niger*

<400> 53	
ccatcagctc ttgttggtat gttttatgtc atagtgtaat gctagcctta gcgtgcgtgg	60
tgtttgaatt tcagattggg catggatacc tgggcgtctc gggatggata ctgggacgtg	120
gtaagatgct tggaagcgtt gattttgagt ttgacaatat atccctatgt ttctcttctc	180
cacacccttt taccgtaatg cgacagcatt gtgtagagtg cattgcctta attagaacct	240
acgaatcctt gatttgtata tgacaccgga tcaccatcga gccacctaca tcatggcgcg	300
ctctcagatc ctccgaacca aaacagtaat gtcgatcgtc gcgcctgaac caaggctgat	360
tttccctgct gaagcgtgtc ataaagtga acatactttg tagataaact cggcaattaa	420
ctgccactta cccatacat cgctaccgga gagtggagcg agtgacggc catcaagtga	480
aactgataac cggcgatccg ccggtttatc ggcgatggcg ttatcagagg gaccttagta	540
ggttgacag ttactagta ttattacta agtacttctt tcgccttgct tattgcccat	600

gattcgteect tctctttttc tttgggtaaat tgaactactc tccatgagag ttctgtacag	660
gttgagatag accaaccacc accaccatgc cttttccctt ttcgtccgct cttctcggt	720
atatcttaac tacgagcact actctcacct ccctagtcgc aggacagtat taccctccga	780
cgcttgagga tctcacggtt attcattcgg agatattccc tgggtgcgagg atctcctata	840
agcaagtgag aaatacacca cccttctcct caatcccaat ctaacacccc atactaatac	900
tatgtgacca gcccctcggc atctgcacca ccacccctc cacccccagc tactccggt	960
acatccacct cccccacac acccttacca atctctccat tccaggaatc agcatctcgc	1020
aaccataccc tatcaatacc tttttctggt actttccttc ccgccatcac cacaacaatg	1080
atacatcccc actcaccatc tggatgaacg gcgggcccgg cggatcctcc atgattgggc	1140
tatttcaaga gaacgggcca tgtactgtga atacggactc gaattccacg gcctataatc	1200
cctggtcgtg gaatgagtac gtcgatatgt tgtatattga gcagccggtg cagacgggat	1260
ttagttatga tgtgttgagg aatgggacgt tagatttgggt tagtggggag atagatgtta	1320
gtattagtga tgggtgagagg gatggagtag gacagaatga gacgtttttg gtggggacgt	1380
tgccgagtca ggatgtgcat gggacggtga atgggacggt taatggggga agggcgcttt	1440
gggttgcggt gcagggtttg tgggtgaat tctctgaata tgtttcttct gttgacggga	1500
atgggtggtg tgatgacagg gtgagtatat ggacggagtc atatggggga cggtatggac	1560
cggcatacac ggcgctcttt caggagatga atgagaggat tgagagtggg gaggtaagca	1620
ccgggaagaa gatccatttg gatacgctgg gcattatcaa tgggtgtgtg gatttactcg	1680
tgcaggtecc ttcgttcct gagcaggcgt ataacaatac gtatgggatc gagggaatca	1740
atcgacgct ctacgaccgg gctatggata gttggagcaa gcctggcggg tgcagggata	1800
tgatcatcga gtgtcgcgat gctggcgagc tcggagatcc cctcatgtat ggcgacaatg	1860
agacggtaaa tagcatctgc gaggaggcgt cggactactg ttcgcgggag atcaagagcc	1920
tgtatacgaa tacctccggg cgaggatact acgacatagc gcatttcacg ccggatgcag	1980
ctctcgtgcc ttacttcgtc gggttcttga atcgcccatg ggtgcaaaag gcacttgggg	2040
tcccggtgaa ctataccatg tcgtcagagg cagtggggaa cagtttcgcc tcgacgggcg	2100
attatccgcg aaatgatccc cgcggaatga tcggggatat tggatacttg cttgactccg	2160
gtgtcaaggt ggctatggta tatggggacc gggactatgc ttgtccgtgg cgggcgggg	2220
aagatgtcag cctgctggtg gagtacgagg atgcggagaa gttccgtgct gctgggtatg	2280
ccgaagtgca gacgaagtca tcctacgttg ggggtctagt aaggcagtat gggaacttct	2340

cggttcacgcg tgtctttcag gcgggccatg aggtgccatt ttatcagccc gaaacggcgt 2400  
atgagatttt taatcgcgct cagtttaatt gggatattgc gacgggagggc atttctctgg 2460  
agcagaatca gagctatggg acggagggac cgctcgtaac gtggcatatc aaaaacgaag 2520  
tgccggagag ccctgagccg acgtgctatt tgttggcgat ggattcgact tgtacggatg 2580  
agcagagggga acgggtgctg agtggggatg cggtggtgag ggattgggtt gttgttgatg 2640  
atattgagggc tgaaagctcg ttcagcgggtg ttggtgatca gctggcacag gtccttttgg 2700  
gacattgacg ttggttgcca tatgttgaca gtgttggtgg atgaaagtga tatagatgga 2760  
taaagttagt gcataagtgc atagctgact aagaatgagc atcattcata tatggataag 2820  
tctggctagc tcgatccggc aagtggccgg ctgactgcct aaagtgggaag actggaagcc 2880  
ttcagatttc catcagtcca tctcaatatc tccatctggc ttgtcaaact cctatatcca 2940  
ccggccggac ctttctatta ttaacagcgc cgctatcacc cggacaatcc gtatggcatc 3000  
acgggttgac ccctccattg cggccatcga accttctoga accttctatt ggtcgaccgc 3060  
tgcggtcaac gtcacacgtc accgcaggct cacctgaaag ccgccggcgt tgcactatac 3120  
atcagccctc gtcctcacac ctggctttct ccgctaatac tccaagtaca cccttcactg 3180  
tgccttgatg tcttgaatca acatctataa aaactgcatt a 3221

<210> 54  
<211> 2590  
<212> DNA  
<213> *Aspergillus niger*

<400> 54  
gagtgaagtaa attgatctaa cggcgctcgcg ctgacaaaca tcatagctat caatcagaaa 60  
aagcgaagca tatttcacat acgatcggat agcctaccaa ggaactgagg atatacgtac 120  
agctttcgcg ttggtgacac gtaaagtcac ttggtgattt tggagcgact ttggatctcc 180  
ttccatgtaa gttataacct accgcaattc caaagtatag ctagtagctg tcagtcactc 240  
aagaacttgc agcaaggcga tggcaagaca aaacaatcga tggtagggag tagatagaag 300  
aactaaagc actttcacat gacactgttg acatagtgtt tatgctcttt aactcaaca 360  
tgagtcactt tgataagggtg atttcgccag atgggtggcat tattgactcc tgattggatc 420  
caccgataag gaaccacttt ttggctggca atgtactatg ttattgacag gcatcgaact 480  
tccccaaatc tcaggctggg ccgccagcaa atggcgcggt tccggactcc ggcgggggct 540  
gacagggcca accgttggtt gcttgtccct tgccgccgga gagcttattt aactcttgtc 600

tctctctcttc	ccccacaaag	ctcactcagc	actcaaggcc	tcaccgcgcc	atagtcccg	660
tcttgatcat	ccttagcaaa	acggctgtaa	atcatgagaa	catctactct	tttgctcctc	720
tggagcactg	caggagcagc	tttggttct	cgtaccgc	ttcccgactc	gcaagtagtc	780
ttcgccgcgg	atcacgaggt	cccgaataca	cagggcaaac	acgtcgtgga	cgaggccata	840
ctctcggcgc	tgaacgctca	ttctgacca	gtcgtgcaa	tgggtgtctct	acgtcccgaa	900
actgcagctt	ttctagctga	acctcgtctc	ttgcacattc	ggggcgaaga	gaaggcggaa	960
tggatgaccg	aaggcgacaa	gctgcgcctc	cgccaacgcg	gaaagaagtt	catggacatt	1020
accgagcatc	aggacttcta	cgcagagcag	gcgatggctt	cgtttgctgg	ggatcctagt	1080
taatctccct	ttgtcggagg	taattaatac	tgtgttaacg	ccctttagat	cttcccaagc	1140
tgtcccataa	aggtctcgtc	aagccgctgt	tctctcaaat	cgagacggaa	cgaatgcacg	1200
atatactgca	gcacatgacc	tctactaca	atcgatacta	cggtgattat	cacggcgaga	1260
tgagctccga	atggctgcac	gactacattg	ctgcggtatc	tccacccct	acagccacaa	1320
tttttgaaca	tgaacttact	caaccaagat	catctccaaa	tcgcctttcc	gcacccacat	1380
ctctctcgaa	tacttcaccc	atcctttccg	ccaatcttca	attattgcac	gcttcgagcc	1440
taaagtctgc	agcttctccc	aacctttgac	catcattggt	gcgcaccaag	attcggccaa	1500
ttatcttttt	ccctgctgc	ccgcccctgg	cgctgacgat	gactgttccg	gcactgtcag	1560
tatctctgag	gccttcgcg	ttctggcgga	gaatggctac	acgcccgaag	acgggcctgt	1620
tgaattccat	tggatgctgg	ctgaagagcg	cgggctactg	ggcagccaag	ccatcgcgcg	1680
gtacaagaag	gagcagggcg	ctaaaattga	tgccatgatg	gagttttag	gttcccatca	1740
tccaacggac	ttggaatcac	ttttgacttt	cggttattaa	catctgcata	ggatatgacg	1800
gcttttattg	cccgtaacgc	caccgagacc	atcgggtttg	ttgcaaccca	agccgatgca	1860
gcgctcacia	actgggccct	caacctcagt	cgagaataca	tctccattcc	ggcggaagtc	1920
tatgaacttg	gcccgtgaaga	ccccagaata	tccccagagg	catgtcaagt	gctgaatgat	1980
ttcttagcaa	cgctggatcc	gactacatgt	catacactaa	gctcaactac	cccgtgcct	2040
ttgcatccga	aggcaaccgc	ctcgtgggg	gctctttccc	gggtgaaatg	gacccctacg	2100
tacacggcat	caaggatagg	atggacgttg	acgatgaaac	gggcgtcttc	tctatcgaag	2160
taagttgacc	gcactcaacc	tgtccatctt	cttgctaacg	atttgccagc	acatggctcg	2220
gttctccgag	ttggctatcg	catttgttgt	cgagcaggct	gggtgggata	atacatggcg	2280

gtagagtata tacagggatg tttccagctt catagcatat agagctggta tatagtcatt 2340  
 gtgcttacia tatataccat tctattgagt tcttgacaga gttattatgt cagaatggta 2400  
 atcagtctaa atcaatgcgc ccttaaatac agaagtacac tagtgcccat gacaaaaaca 2460  
 atttccactt acacatacca cctatctgcc tcactacgaa acccttacca tacaatgttt 2520  
 acgttgtgct cctttcaata ctccatttcc atagtctatg ctatcgtggg ataaacatgc 2580  
 acatatectc 2590

<210> 55  
 <211> 3290  
 <212> DNA  
 <213> *Aspergillus niger*

<400> 55  
 gagaggcaga aggagtcatt tatcacttgt attccaatgt attttccatt tatagatact 60  
 gcattcaaat gcaccgttta gcatagcatc ccacattcta tttcattcca atctcatgcc 120  
 attgccatcc ccggtattaa tttacttctc cgccttatct tgcaatcttg caatctcttt 180  
 ctctctgtta tcacgcgttc ctgcaggcgc acctccgatg gcactgcagc cggagtcacc 240  
 gcggcgccgg cactactaaa gactaaagtg tctagtctag cctccaatgt gctcacctcc 300  
 atcagcatct catccattta tcttctgacg atgtcatctg caggctccac cccctccggc 360  
 cgccccgacg ctctccgacg gtgcacaaca atcaattctg cagtcacgct caagattcgt 420  
 ccttgccgga ctctcatgc cgtgectggt ttaattctatg caatggagta aggtagtatc 480  
 gcctagcagg agcggagttc ctgctgcgct cagccatgg tgccggcgca gacataaatc 540  
 gctcgtttcc tccggcgctg gccgttctct cgagccagtt tgtctgttgt gggtgtagga 600  
 tctctgttcc cctctgacag ctcaaatgc gttcttctc cgttgctgct gccgcgtcac 660  
 tggcgctctc ttgggcgtct ctggcccagg ctgctcgccc ccgtcttggt cccaagccta 720  
 tctctcgccc agcttcgagt aagtcggctg cgactacggg tgaggcttat tttgagcagc 780  
 tgctggacca tcacaacccg gagaagggaa cgttttccca gcggtactgg tggagtactg 840  
 aatactgggg tggacctggg tcaccggtgc gtctctgaca tttggtctta tgaccggcca 900  
 tattgaaact tagccggtgg caaggctcgc aatcatgagg aacattgctg attaaactag 960  
 gtggtctctt ttaaccctgg agaggtctct gccgatggct atgaggggta tctcaccaac 1020  
 gatactctca ctggtgtcta tgcgcaggag atccagggtg ccgtcattct cattgaacgt 1080  
 gagtgtcact gctaccatgg aaaaaagaca ttcgctgatc gaccccaatc tagaccgcta 1140



ctggggcgac tcttcgcctt atgaggtgct caatgccgaa acacttcagt atctcacact	1200
ggatcagtc cc attctggaca tgacctactt cgccgagacg gtaaagctgc agttcgataa	1260
tagcagccgc agcaatgcgc agaatgctgt atgttacctt caccgctcta tgtttctgat	1320
aggtagctgac aacgtagccc tgggtcatgg tcggtggctc atacagcggg gccttgacgg	1380
cttggaaccga gtctatcgcg cctggaacgt tctgggctta ccatgccacc agtgcgccctg	1440
tggaggctat ctatgacttt gtaggtgtag cctgctcttg ttatctatac ttgcagctaa	1500
ccaagccagt ggcaatactt ctacccatt cagcaaggta tggcacagaa ctgcagcaag	1560
gatgtgtctc tggtagccga gtatgtcgac aaaattggga agaattggaac tgccaaggaa	1620
cagcaggagc tcaaagaatt gtttggctctg ggagctgttg agcattacga tgactttgcc	1680
gcgtgagtac ttcaaagtct atagacgagc ttttctgaca ggaacagtgt cctgcccac	1740
ggaccgtacc tctggcaaga caacgacttt gtcacaggat actcttcctt cttccagttc	1800
tgtgatgctg tcgaggtgag ttaccaccag attcctcttg attgaagcaa tataactaacg	1860
gacacagggg gtcgaagccg gcgcggcagt gacccccggc cccgagggcg tcggacttga	1920
aaaggccctg gccaaactacg caaactgggt caattcaacc atactcccta actgtatttc	1980
accatctctt gtctcgttcc tctcccttat cctcccagac taacctagtg acagactgcg	2040
caagctacgg ctactggacc gacgaatgga gcgtcgctg tttcgacagc tataatgcct	2100
cgagcccat cttcaccgac acctccgtgg gtaacctgt cgaccgcaa tgggaatgg	2160
tcctctgcaa cgagccttcc ttctgggtggc aggagtgcgt accccttacc tcattcatga	2220
taacacacga acaattccac taacaaagat ccagcgggtgc ccccgaggga acctccacta	2280
ttgtgccccg gctcgtcagc gctcctact ggcaacgcca atgcccgtc tacttccccg	2340
aagttaacgg ctacacgtac ggcagcgca agggtaaaaa ctccgctacg gtgaacagct	2400
ggacgggtgg atgggatatg acccgcaaca cgacgcgggt gatctggacg aacgggtagg	2460
tctcccccta atttccgttg aatgtgatgt gaagataaac tcaatgctaa taaattgaga	2520
aggcaatatg acccctggcg cgactccggt gtgtcgagca ctttccggcc cgggtggctcg	2580
ctgggttagca cggcgaacga acccgtgcag attattccgg gcgggttcca ttgctcggac	2640
ttgtatatgg aggattacta tgcgaatgag ggtgtgagga aggtggttga taatgaggtg	2700
aagcagatta aggagtgggt ggaggagtat tatgcttgat gaagatactg gtggacatat	2760
ggagtgtaca taagatgaat ggtcataaaa tgatgatggg agatacggct atggctgttg	2820
attagatggg cctttcgcac ttcttaatta ctgagcacgt gctccatggg atgggaagtg	2880

gagacgttgc tatatatatt gactgtcggg ctattgttca cggcgtagaa gctagacgct 2940  
 ttgtctatgt ggccttcact aaagaccgtg actctgcca gtcttcccc cttcgaggac 3000  
 ctggtattag ccaaaccac ccacaaacct aacaaagatc atcgtgacat tgaagtcact 3060  
 ctaggtactg ctggcgctga ttacagtggc tcaattcgaa catttcaaca gcacataagg 3120  
 gaagggtcgc ttcacttgct accttgatac gaaagcagcc acgccaaca cttatagggg 3180  
 tgacaacat cggcattgtg gggtatctac tatatctcct gattctgtgg atcctggaga 3240  
 tcgatctggg acactaatct actacaatgc atgtgaagta gggataggca 3290

<210> 56  
 <211> 2044  
 <212> DNA  
 <213> *Aspergillus niger*

<400> 56  
 ggctttgttg ggctgagcgc tacttcttct tctctcttgg tctgttcggt gctccgccag 60  
 ttgggttact cagcctcgta acatcagtat accaggctaa gtcaggactt tggcccccat 120  
 actgcttccc ctttttttat aaaactcaat ccttctggaa aggattctat ttctcaattc 180  
 tcagactact taatacgttc tttgttttca aattgttttg tttctgaaac ttgccggggc 240  
 ctatcccctc ttttttatag tccgcctgtc gacatcatat ccagagttag ccaccatgca 300  
 gctcctccag tccctcattg ttgccgtttg cttcagctac ggcgtcctct ccttacccca 360  
 tggcccgctca aaccagcaca aagcacgttc cttcaagggt gaacgggtcc gtcgtggaac 420  
 cgggtgctctg catgggcccg ctgctctccg caaagcatac cggaagtacg gaatagctcc 480  
 cagcagtttc aacatcgatc tggcagactt taaacccatt acgacaacc atgctgctgc 540  
 tgggagcgag attgcagagc ctgatcagac tggcgctgtc agtgctactt ccgtcgagaa 600  
 cgatgccgag ttcgtttcgc ctgttcttat tggcgccag aagatcgtca tgacatttga 660  
 cactggttct tctgacttgt aagtcttga tgcagctgtt tactctttgg tacagtgatt 720  
 aacgtcgatc tacagttggg tggtcgatac gaatctcaat gaaaccttga cgggacacac 780  
 ggagtacaac cttcgaact cctcgacctt caagaagatg gacggataca cttcgatgt 840  
 ctcgtatggg gacgactcgt acgcctctgg ccccgtcgga acggataccg tcaacattgg 900  
 cggcgccatt gtcaaggagc aagccttcgg tgtcccgcac caggtatccc agtcgttcat 960  
 cgaggacacg aactccaacg gcctggtcgg gttgggcttt tctccatca acaccatcaa 1020  
 accggaggcg caagacacgt tcttcgcaa tgtcgcacca agtctggacg agcccgtcat 1080

gaccgcctcg ctcaaggctg acggagtggg cgagtacgag ttcggcacga tcgacaaaga	1140
caagtaccag ggcaacattg ccaacatcag cgtggactca tcgaacggat actggcagtt	1200
ctccactccc aagtactccg tggcagacgg agagctgaag gacattggaa gcttgaacac	1260
ctcgatcgcg gacaccggta cctcccttat gctgctggat gaagacgtgg ttactgccta	1320
ctatgcgcaa gttcccaact cggctctacgt gagcagtgcc ggtgggttaca tctaccctg	1380
caacaccact cttcccagct tctcgcttgt cctcggcgag tcgagcctgg ccacgatccc	1440
cggtaacctg atcaatttct ccaaggttgg caccaacacc accaccggac aggccgttaa	1500
gttgctcccc ttcttttgca tgattgaaca tgattgactg attgtgctgg ttagtgtgct	1560
ttggcggcat tcaatccaac ggaaacacct cgctgcagat tctgggcat attttctga	1620
aggccttttt cgttgtcttc gacatgcgcg gcccctcgct tgggtgttgc tctcccaaga	1680
actagtttcc ttttctgta cttttcccc gcgtgtaata atatcgctg attttttggga	1740
ctgtctccta cgtgggcaag atggatggat agtttgctca cgtgcattgc tttaccttg	1800
gtctgtgagt caaggcagga gtgcgtggct gtatctacaa ttcaagttac agtgccgacc	1860
gttattgcct tccacatcga aaaacataga cactctttct aaccctaata catgatacaa	1920
gtatatactt cgagtccata ttatggtggg gtatcaaggc gccatgttta tatctaata	1980
aaccaacgta ggtctcatct tcatacgttg tttaaaagg gccgaagaat atacgaagat	2040
agat	2044

<210> 57  
 <211> 3916  
 <212> DNA  
 <213> *Aspergillus niger*

<400> 57	
ttcgcagata ttcgagtcaa taccttgat attaacggaa aagggtttgg gaagcgttgc	60
cttcaaggat gaaattcaaa acgtagagta tcttgacctc aatgacctca tgatcccctt	120
gaccgtacag ctagtgatct cacgggtgga attgctcgat tcgattccaa actacagcaa	180
gaagcatgcc cgacaggaaa gtcaagttac aagagatcta gaacggggct gctacggctc	240
tgaccaacct ttgtctgttc tagatgaggc tgcagtgacg taactccggc ccaagaaaat	300
gggtggtaac cgaccgttgg aaatcccatg gaactggcgg ggttcaaatt cccgataact	360
gtaccgaatc cttgtatccg gatataggcg accgatagta gtagctatag tcagacgtag	420
cacagcatta ctgtgtcccc ctggtcataa gagtatttgc tacaataaga agggaccgtc	480

tagttgtgta tcacaacaac tgacacttgc ggaacaggta tcagatcctt gcgctggcat	540
cgactccagc aatggcttgc tctgtttcgg acgaatatca tcgggctaga ctgtgacctg	600
aaggatcgat ccaggagttt gacggcttgg gtttctaate cgatctggaa gattattgtt	660
tagtcaagac cgggaacagc aagaaccgga agattatctg tttaactact ttgccaaaac	720
agttattcaa tgtcatgctg agtgcgatgg ggacccaagc tcacgagtga tgctgatcaa	780
agggtccgtt cggtttgga aaggaagggc gccctgtgct tgccgttga atccacggaa	840
cgattccgat tgactgcacg ggatttgcaa actgactccc agtgggacga agaaagaaac	900
ccatcttact ttgctggaggc aggatggcac tttgtgtcgg aagggtggtg actcctggtg	960
ttgccgagaa gatggaatgg tggagaattg ccttgaaaat gaggctgtag gggcactaac	1020
ccagtcgggc cgagcgtgac gcctttccc atgaggcagg tcagggtgggt gtcacgggtc	1080
tatcttatcg cttatcatct gaccggttcc tggcagaagc tccccctccc agctcctcgt	1140
atttattcct ccccaggttg ttgtttgctc ttctcctgt ctcgccttct ctccagcctc	1200
cattcaacgg gctccatccc cttctctcgg gatccctcta tcccttatte ttcccttagat	1260
atcattattc atatagtgcc ttgtttcgt caccatgccc attgactccg cggcgctaca	1320
tctggtecca gtctccttg gccaggtcgg tgctttacaa ttacccttgg tccaagactc	1380
caattcacag tggcagaaac caaatgcagg tgataaaccc ctaattagct ctccgttgct	1440
tcaagagcag gtcaaggcgg agaactctgt ggacagggcc cggcagcttt acaagattgc	1500
ggagctggga gaagacgagt ataaccaccc cactcgcgtc attggcagta aaggtacgat	1560
atattttttc atcatgtccc tggaaacga taattagctg acaacctttg ctccccaggt	1620
caccttgga cgctcgacta catatactcc acccttaccg acctcggtga ttattatact	1680
gtcgtcaate agtccttccc tgccgtgagc ggtaatgtct tcgagtcctg ccttgctcct	1740
ggtcacgatg ttcccaagtc agctacacca atgggtctca ccccccaac gaggaataag	1800
gagccggtat atggctccct ggttgctgta tccaacctcg ggtgtgaggc ctccgactac	1860
tcgtccaact tgaaaggcgc cgttgcatth atcagtcggg gaagctgtcc gttcgggacc	1920
aagtctcaat tagctggtaa agcgggagct gttgctgccg tcactctaaa caacgagcgg	1980
ggtgacctaa gcggaactct aggaaaccca acccccgatc atgttgctac ctttggtatc	2040
tcagacgagg atgctgcccc agtcctggag aagttgaata aaggcgagaa ggtggacgct	2100
atcgcttacg ttgatgcgat agtagagacc atccacacca ccaatatcat cgcgcagacc	2160

acggatggtg acccgaacaa ttgtgtaatg ctgggtggcc acagtgacag cgtggccgag 2220  
ggcccgggta tcaatgacga cgggtccggt actctgaccc ttttggagct tgccacattg 2280  
ctcaccagtg tccgtgtcaa caactgcgtg cgatttgctt ggtgggcccgc cgaggaggaa 2340  
ggccttctcg gatctgacta ttacgtgtcc gttctcacac cggaagagaa ccgcaagatc 2400  
cgcttgttca tggactacga catgctcggc tcgccgaact ttgcgtacca agtttacaat 2460  
gccactaatg ctgtgaaccc cgaggggatct gaggagcttc gtgatctgta caccgacttt 2520  
tacgaagatc atgggttcaa ctacacgtac attccgtttg acggacgcag cgactatgat 2580  
gccttcattc ggcatggtat cccgggtggt ggcattgcca cgggagcaga gggatcaag 2640  
actgtcgagg aagcggacat gtttgggtgg gttgctggcc aatggatga cccgtgttac 2700  
catcagatct gcgatacggg ggccaatgtg aacttgactg cgtgggagtg gaacaccaag 2760  
gtaggaccgc atccagcatt agttactgtt atgccgatca ttcttttgct aactgggatg 2820  
atttacetta gctcgttgcc cactccattg cgacttacgc caagtccttt gacggattcc 2880  
cggaacggtc cgatgaaccc atcagccctg ctgcttttga ggaaccgaag taccatggcc 2940  
acgcgttgca attgtaagat ccgtgtgccc caaagcttgg tagtggggca aatatctgta 3000  
gcagagacca agtcctttct cgaacctgag tcccacttgg tctttccatc ttttgagttg 3060  
aacaagtaga ccgttactcg tcatgtagac gaagacctgg cagaaccgtt gtactatgta 3120  
gacatttatc ggggattgtc tgttatgaat tcatgtgctt gtgggatatg gttaggtatt 3180  
tctcgcaaat gaccacggct tcctctatca tttcccgct cgcacctca taccgatttc 3240  
cgtaaactta atatcatctg tagacttcgc ggtaatacta cagggacca gagcgtcctg 3300  
tggggagccc aaatccagaa tggaacagct gcacgggtgc ttaatctatt gtccatacga 3360  
cgcagaggca ctttcagtct aagctaaaag caagcattat tcagagatac agtgagtgtc 3420  
aatatgccgt tggttcatgc gcgattcgtg caaaaacagc ccaccgccct atataacaga 3480  
gtatattgct ctctgcctct ccgggtagag atcgacattt ccgggaccgc catgaaacgt 3540  
tggtgggcct cggagcgtcg aggattgaca ctagggcccgc gctagaatcc ccagggtct 3600  
gcaaaatacc ctatggggtg acctcgaaca gggcgtgaaa cggcaattcc tccgaaagcg 3660  
ttgcgaaagt gtctacaaag tggatgacca gaccatcacg cggttccgga acaattgccc 3720  
ttcttatttg gcactttacg gcgtggagtg gagtcatecc cttttgttga aacaacacgg 3780  
gcatgtttcc tttgccgtcc ggttcgttac ctataaagac agggtaggtc tgttcgggaa 3840  
aaagacacaa tcagcgccta tcccgtccgt cgaagtctat tgccataccc tatcacggat 3900

catcagactc ataaca

3916

<210> 58

<211> 1443

<212> DNA

<213> *Aspergillus niger*

<400> 58

atgcatctcc cacagcgtct cgttacagca gcgtgtcttt gcgccagtgc cacggctttc	60
atcccataca ccatcaaact cgatacgtcg gacgacatct cagcccgtga ttcattagct	120
cgtcggtttcc tgccagtacc aaaaccaagc gatgctctag cagacgattc cacctcatct	180
gccagcgatg agtcctgtc actgaacatc aaaaggattc ccgttcgtcg tgacaatgat	240
ttcaagattg tggtagcggg aactccctct tggcttaaca ccgccgctct cgatcaagat	300
ggtagcgaca ttccatacat ctctgtcgtc aacattgggt ctgatgagaa atctatgtac	360
atgttgctcg acacaggcgg ctctgatacc tgggttttcg gttccaactg cacgtccaca	420
ccctgcacga tgcacaatac ctccggttcg gacgattctt cgacccttga aatgacatcg	480
gaagagtggg gtgtgggcta tggaaactggg tctgtcagcg gcttgctagg aaaagacaag	540
ctcacgattg caaatgtcac tgtacgcatg actttcggac ttgcttccaa cgcacggat	600
aacttcgagt cgtacccaat ggacggcatt ctccggtctcg gtcgaaccaa cgatagtctc	660
tacgacaacc caacattcat ggatgccgtt gcagaaagta acgttttcaa gtcgaatatc	720
gttggtctcg cccttttcacg tagccccgcc aaggatggca cggtcagctt tggcactact	780
gacaaggaca agtacaccgg cgatatcacc tacaccgata ccgtcggatc ggacagctat	840
tggcgcatte ccgtggacga tgtctatgtt ggccggcactt catgcgattt ctccaacaaa	900
tcagccatca tcgataccgg aacttcttat gctatgctgc cttcaagcga ctcgaagacg	960
ctgcacagtc tcattcccgg cgccaaatct tcggggagct accacattat tccgtgcaac	1020
acaactacta agctacaagt ggcattctct ggtgtgaatt acaccatctc gccgaaggac	1080
tacgtgggag caacttcagg ttctggatgc gtttcgaaca ttatcagcta cgacttattt	1140
ggtgatgaca tctggctcct gggtgacacg tttctcaaaa atgtgtatgc tgtgtttgac	1200
tacgatgagt tacgggtcgg atttgcagag cgttcctcga acaccacctc tgcgtcgaac	1260
tctacgagct ctggaacaag cagcacctcg ggatccacta caacgggcag ctcaacgact	1320
acgacgagct ctgctagctc tagtagttca tctgatgctg aatcaggaag tagcatgacc	1380
attcccgcct ctcagtattt cttctctgct ctggcgattg cttccttcat gctttggctc	1440

tag 1443

<210> 59  
 <211> 3300  
 <212> DNA  
 <213> *Aspergillus niger*

<400> 59  
 atgcttcgtg gtcttcgtga tgtcgtatta ttacaatttg caatccccctt gttcttgcta 60  
 ttgcatttta gattatcgct acgggggtgtg atcacaggat ttggttctaa atcacatttc 120  
 cagagaccat tgagcaaaat gtcacttact caaaagagcc atttcaagct actccagaag 180  
 ttcaaaccgg agtactcgcc tagcgagttt gctcagtatg agtcggagag aacaggcatg 240  
 agggtagtgg tcattgacca aaaaggaccc aaagtcacag gttattttgt tctagccaca 300  
 gagattctcg atgattcagg tgctcctcac acgttggagc acttgtgctt tatgggctcg 360  
 cggaactata gatataaggg cttccttgac aagctagcaa cacgtgttta ttcgagcacc 420  
 aatgcctgga cggccacaga ccacacggcc tacaccttgg acacagcagg ctgggaaggg 480  
 ttcgtcaaaa tcttgcccggt gtacctagag catgttatag ctccaacact gacagatgaa 540  
 ggggtgctata ccgaagtgca tcatattgat ggcgctggag acgacgctgg agtcgtctac 600  
 tcggagatgc aggggtgtgca gaataactct gcagagttaa tcgatctaac cgctcgctga 660  
 ttgacttacc cgcattggtgt aggttttcgc tacgagacag gcggtatgat ggagcagctc 720  
 cgctcctca ccgcggaccg tatccgagcg ttccatcgctg agatgtacca gcccaagaac 780  
 ttatgcctaa tcatcacagg cgaagtagat caccagaaca tgctggagac cttggacaag 840  
 ttcgaagata ctattctaga tgtcattccc agtccctgatt cacctttcaa gaggccgtgg 900  
 gtagattcca agcaggcgcc gccattggag aagtcattg tccagactgt ggaatttccg 960  
 gaagaagatg aatctttcgg ggagatagaa attagattcc tcgggtccgga ctgtaccgac 1020  
 cctgttcaaa ccgggggtgt caatgttgca ttgctgtatc tggccggttc atctgcttct 1080  
 ctattggata acatcctggt tgagaaggag cagctcgcca gtgctgtcta ttatgttacc 1140  
 gaagatcatc ccagcattga gatccgcttc acattaacca gtgtggagac agagaaactc 1200  
 gcgaaggtag agcaacgggt tttcgaagtg ctcaaggacg ctatggagaa agatttagac 1260  
 atgaggtata tcaaggagtg cattgaccgg caaagacgga cctggaagtt ctctaccgaa 1320  
 agctccgcct cttcctttgc ggagtacgtg atctcggatt ttcttttcgg aaagagagac 1380  
 ggatcgacta tgcttgatgt tgcgaccttg caagagtacg acgtgctgga gaagtggagt 1440

gaagaacagt ggcgcagttt tatcaaaaca tggatttctg atgccaacca tgtcactatc	1500
cttgggtgttc cgtccgttaa gatgtctgac acattaaaga aggaggagga agctagagtc	1560
gcagagcaaa agaagcgctt gggatgatgag gggctgaaga agttggccga caagctggaa	1620
aaagctaaag ctgaaaatga caaggagatc cccaaggaga tgctggagag gttccaaatc	1680
cctggaatag agtctatcca tttcgtggac actactacag ccagggtctgg tgcagccctc	1740
gatgcggggc gcccatccca caaggcgcaa aaactggtgg atgctgatgg ctctgatctg	1800
cccttgttca tccatttcga gcatatccc agtagcttcg tgcagctctc cctcctcatc	1860
tccggcacagg ccgtacctgt gcagcttcgt ccactgctgt ctgtgtatac tgaggcatcc	1920
ttcaacctgc ctgtcaaccg gaacggggaa accatcaact ttgagcaggt ggttgctcag	1980
ttggaaaggg atactggttg ctactccatg gaaggagcta gaagcctagg aaactcggag	2040
atgttgcgga tctcattcca ggtggagctt gagaagtatc acacggcgat cgcattggatc	2100
caggaacttt cctggaactc gattttcgtat gtcgagcgac tccgagcgat taccagtcga	2160
ctgctctccg atgtgcccga ttccaagcgt agtggcgacg acatgctcgc ggctgttcac	2220
gtgatggtcc actatgcagc agagtctatt gttcgggctc ggagcacctt ggtgaaggcg	2280
cgttatattga aacggatcaa gaagcaatta gcagaagagc cgaagtctgt cgttgccggg	2340
atggaagaaa tcagagatgc gcttttccgt ttcgagaaca tgcgagctct agttatcgct	2400
gacctggaga aacttcaaaa ccctgtgtca gcatggaaac catttgctga gcgtttgggt	2460
gcagggtgcc ctctacagcc tatcacgact agaagaccgt tgctcagtga ggcaggccag	2520
aagttggggc gtaagtcgta tgtggttcct atgccgacga ttgattcatc gttcgcatat	2580
gctaccgcac gtgggtttgga ttcttatgat gatccaagac ttcttcgctt aatggttgca	2640
attgcataca tgaacgcggt tgagggtccc ctctgggttg cagttcgagg caagggtttg	2700
gcatatggca cgaactttgc ctataacatt gataccggat tcgtcaactt cgacgtttac	2760
cgctccccca acgcccataa agccttcgac tccagcaagc agattggtga ggatcacctc	2820
tctggtgcga tgccttcga tcccttgatg ctggagggtt ccattagcag cattgtggta	2880
agctttgcga atgaacagtc gacaattggt agcgcagcct caggcagttt catccgacag	2940
gtgattcggc gcctgcctag cgactacaag gagcgggtgc tcaagcaggt gcgggctact	3000
agcgttgatg acgtgaaagg cgctctgaag gacatcatc tgcccttggt taacccgtcc	3060
acggccaata tcgtggttac ctgcgctaca gtgcttgagg agactatcaa ggaaggctctc	3120



caggcatcgg gattcacgcc tgcggtgcag ccactcaaag aattcgaaga tgactatggg 3180  
 ctgaaggctcg gcgatgacga ggacgaggag tccgacgatg acgacgatga gtatgaaacc 3240  
 ggatctgaag atgaagatga cagtgatgaa gacatggagg atgacgaaga tgatgagtga 3300

<210> 60  
 <211> 2181  
 <212> DNA  
 <213> *Aspergillus niger*

<400> 60  
 atgggagctc ttcagtggct gtccatcacg gctgctgcgg cctccgcagt gtcagccttg 60  
 accccggagc agatgatcgg tgccccacgg agaaccgaag ttatacaaaa cccctccggt 120  
 gacaccggtc tattctcgac ctccaatgg tcgtttgaca ctcatctga gagcacctgg 180  
 tggagcttga tcgacctcca atcgggcaag accaccactc tcaccgatga tagcgatata 240  
 gaggagatca tctggcttgg ctctgacaat tctacgtcc tctacatcaa cagcaccaac 300  
 gcgcaggttc ccggtggcgt ggagctgtgg attgcggact cttctgactt tgcaaagtgt 360  
 tacaaggcag cctctctctc cgccggtttt ctccggcatca aatcaaccgt gacagattcc 420  
 ggcgacgtgc atttcatcct tcgtggaaag tcctatccca acggaacggc atacaatgat 480  
 cagctcgccg agacctatcc cagtacagcc cgcacttacg acagcatctt tgtgcggcac 540  
 tgggacactt acctgaccac cgcctccac gctgtattct ccggtaccct gcaaagctcg 600  
 accagcgacg acggcaatgt tcaatatacc tcttcagggg gattgaccaa cctgggttaac 660  
 ccagtcaagg gtgccgaaag cccattccct ccttttgagg gcaacgacga ctatgacctc 720  
 tcgcctgacg gcaaattgggt taccttcaag agcaaagcgc cagagctgcc tcttgctaac 780  
 aacacggctg cctatgtcta tctcgtccca cacgacggct ctgcgactgc ctttgccgtc 840  
 aacggccctg atagtccctg aaccccgag ggagttgaag gagaatccaa caatcccgtg 900  
 ttctccccctg atagcgacaa aatagcgtac ttccaaatgg ctactaatac atacgagtcg 960  
 gaccgcaacg tgctatacgt atactccatc gccgatgaca ccatcactcc ccttgcaaag 1020  
 gactgggacc gatcgcttag ctccgtgaca tgggtcgatg gagacaacct cgtcgtggca 1080  
 agccaagatc taggacgaac cagacttttc gccatcccag gcgatgcagg ggacgacttc 1140  
 aagcccacga acttcaccga cggcggctcc gtgtcggctc aatacgtcct atccaactct 1200  
 accctcctcg tcacgtccag cgccttctgg acaagctgga gcgtctacac cgccagccct 1260  
 gacgagggcg tgatcaaacac actggcctca gccaacgaga tcgaccccga gcttagcggc 1320

cttagttcct ccgactttga agagttctac tttgacggca actggactac cctccaagga	1380
tggatcacct accccaaga cttcgactca tccaagaaat accccctcgc cttcctcatc	1440
cacggcgccc ccgaagacgc ctgggcggat gaatggaacc tgaaatggca ctccaaggtc	1500
ttcgccgacc agggatacgt cgtcgtccag ccaaacccca caggaagcac cgggttcggc	1560
cagcagctca cagacgctat ccaacttaac tggaccggcg ccgcctacga cgacctaac	1620
aaagcctggc aatacgtgca cgatacctac gacttcatcg acacggacaa cggcgtcgcc	1680
gcgggtccca gcttcggcgc gttcatgac accctggatcc agggcgatga ctttggacgc	1740
aagttcaagg cgctggttag ccatgatggt ccgttcattg gcgatgcgtg ggtcgagacg	1800
gatgagttat ggtttgttga gcatgagttc aacggcacct tctggcaagc gcgcgacgca	1860
ttccacaaca cggatccatc cggccccagc cgcgtcctcg catacagcac cccccagctc	1920
gtcatccaca gtgacaagga ttatcgcata cctgtggcaa atgggattgg actgtttaat	1980
acgctgcagg agaggggcgt gcccgatcgg tttttgaatt tcccggatga ggatcattgg	2040
gtcaccgggc aagaaaacag cctcgtctgg tatcagcagg tgctgggatg gattaatcgg	2100
tattctgggg tgggagggtc gaatcctgat gcgattgctt tggaggatac ggtgaatccg	2160
gtggtggatt tgaatccttg a	2181

<210> 61  
 <211> 1695  
 <212> DNA  
 <213> *Aspergillus niger*

<400> 61	
atgacgaggc agactttctc cgttcccagg ctactaacgc tagcctcact agctgcactt	60
tcacaagcag agctaggcaa gatccaatgg aaaggatctt gcaacttgac cacttatccg	120
gcattgatct gtggaacact agacgtgcc aacgactaca cggagtcaaa ttccagcaag	180
acactgactc tcgacatcgc caagtggcca gcgaccaaga aaccagtctc ggagcccac	240
atatttaact ttggaggacc tgggtgtcaat tcgttcgagg gccttgggct ttatggagag	300
gaatttcagg ctattcttgg aggtcacaat gatttgatag cttttaacaa ccgaggcggt	360
ggaaacacca tcccgttctc ctgctacagc gatgacgcca cccgtgaact cgtcgccctt	420
caagctccta acgacggcag agcgtccagc acggctttgg gagaaatctg ggcccagaac	480
gcaaacatcg cacaggcatg ctatgctacg aacaatcaaa ctggtagtct tattggaact	540
agctttgctg caagggacat catgcaggtc gctgatgcgc tcagtggaaa ggatagtttg	600

gtcaactact	ggggattctc	atacggcact	acaatcgggtg	ctgttctcgc	agccatgttc	660
ccggatcgaa	tggggaatgt	cgcgcttgac	ggagtggaca	accccagaga	ggctctttat	720
ggatacaacg	cacaagcggg	tgtggacgtc	gacaaagttt	tcgaaggatt	ctgcacgggc	780
tgcattggccg	caccggacct	ctgccctatc	gccaaaggagt	acaccagcgc	cgccaacttg	840
gaagccgcaa	tttacctgat	gctggaaaac	ctcaagtaca	acccgattgc	cattcccga	900
accggtggaa	tcgtaacttg	gagcgacgtc	aagtcgacca	tttttgaggc	catgtacctg	960
ccaagctctt	ggcccttgac	ctctgagctt	ctttactacg	tgcaaaccgc	caacacaacg	1020
atccttggca	actctgaagt	atacgacacc	atcaaactct	acgggtcaatc	ggcttctttg	1080
acttcggctt	ccgatgaggt	cggcacggcc	attacatgct	ccgacaagca	tcgatctgcc	1140
accattaaag	aggtcctccc	gtacgtcaaa	gccagacagg	ctctgaccaa	gatcggaagt	1200
gatggctcgg	acggcgacat	gagatgcgcg	cagtggaatc	cgaagatgtt	cgccaaggag	1260
cgctactccg	gtgactttga	agtcaagaca	gccaaaccgg	tggtgattct	gagcaacact	1320
tacgatccag	cgactcctct	tcccgcagcg	aagaacctga	cagagacctt	tgagggaagt	1380
gtcttgctcg	agcagaacgg	atacggtcac	actaccctgt	ctatgccatc	tctttgcaat	1440
gccaaaggccg	tccgggctta	cttcaccaat	ggcacattgc	ccgctgacgg	aacgatctgc	1500
caggtggacg	tgcctctgtt	cacgaacttg	acctacaagg	atgtgtggcc	gaagagtttc	1560
caacggagcg	ttgagtcgag	ggatgatgcg	actatcctca	aggctttgat	gtcgggtccgt	1620
gataagatgt	cgcgacgcag	gatgtgtatt	tatttgtaca	ccaacagcgc	ttcatggaga	1680
ccggaacttc	cctga					1695

<210> 62

<211> 1581

<212> DNA

<213> *Aspergillus niger*

<400> 62

atgtactact	ctctctgggt	tgctgccttg	gtggccgcgc	tgcccgcttc	ccgggcccag	60
tttgtggctc	cgcccacgga	tctcattccc	accaagggat	atctcgacat	ccccgtccgc	120
tacaaacagg	tccccaccgg	catttgtgag	actgatccca	gtgtcaagag	cttctccggt	180
tacgtcgatg	tcgctgagca	tgagcacatc	ttcttctggg	tcttcgaggc	gcgcaaccaa	240
gateccaccg	aggctccctt	gaccgtctgg	atcaatggag	gcatgtctga	ccccggctct	300
ggttcctcct	ccatgatcgg	cttgttccaa	gagcacggcc	catgcggcat	tgacgccaat	360

```

ggctccgtct acaacaaccc ctactcctgg aacaacgcca gcaacatgct ctacatcgac 420
cagcccggtgc agaccggctt ctctacagc attccgggtc ccggctatgt ggattcttcc 480
acagacaatg gttttatggg cgcatttcct cagtactcgc gcgaaacctt ccacttcacc 540
acggagagatt atggcggcca ctacggggccc gtcttcaacg agtacatcga ggagcagaac 600
gcccattctcc agccggggagc caagaagatc caactgggca gtgtgatgat cggcaatggc 660
tggtatgacc cgattattca ataccaggcc tactacaact ttacgggtata tccgggcaac 720
acatacgact acctgccatt caacaagtcc atcagctcgc tgatgtacaa caacctctat 780
ggccccggaa actgcctcga ccagctctac gactgcgccg cccgaggcat cgacgagatc 840
tgcagcactg ccgacgattt ttgcgccaac gaggtcgaaa acgtctacga catttactcc 900
ggtcgggatg agtatgactt tcgtgaactc actccggacc cgttccctta cgagttctac 960
gttgactacc tgaacaaagc gtccgtgcag gccgccatcg gcgcatacat caattacacg 1020
gagagcaaca acgctgttgg actcgccttt tcgtccaccg gtgacgacgg gcgactcatg 1080
aacaccatcc aggatgtggg caagctgctc aaacaggggtg tcacggtggt catgtacgcc 1140
ggggatgccg actataactg caactggctg ggtggggaag ccgtgtcgtt gcaggtcaag 1200
gccgccaaact tcagtagtgc gggttacacc aacattgtca cctcggatgg agtgacacac 1260
ggccagggtgc gccaggcggg gcaatttgcc tttgtgcgag tgtatgagag tggacatgag 1320
gttcccttct atcaaccctt gcttgcgctg gagatgtttg agcgcgtcat tggcggcaag 1380
gatgtggcga cgggaaagat tcccatctcg tcgagtttac agacggtggg cagccccaag 1440
agttactacc gggaggggcaa cagcacgatt cagtgggagg tgttggattc tctggcgacg 1500
tacaacacaa ccacgaatgc tccgaaccgg gtgagccgga ggctgaagcg gatgggacca 1560
gctttgcggt ttcagatgta g 1581

```

```

<210> 63
<211> 3471
<212> DNA
<213> Aspergillus niger

```

```

<400> 63
atgtcttgcg tctgggtcca catccacaaa aggagcctac tgtctgtcgc tacgaacaat 60
tctgttgcca gggccgctgc ctctacctcc gccgcgccgc cgcgcgccgc atcgccgccg 120
cctggttcta atacttattc gcctctttat cggcccatca ccaatcccat cggatttact 180
ttgtcgctg cgaggtcact agtttctcgc aatcctaaat ttctgccta tcggcgctct 240

```

agtcgacact	tttctttgtg	cccggccgct	gcaacgcccg	gtgtcaccac	gagcatctgc	300
cctggtcagg	cgcccgccg	ctctctcage	tcgtctatta	tacactctac	gagaccccg	360
gctatacgta	tccgtaccga	ccagatggat	ttgaatggag	acgcaggcgc	caagcgcaag	420
cgcagctcca	tcaccacacc	cgccgaacgg	cccgtaaagc	accttcgccc	cgaatcgagc	480
gcattgacac	ccggggattc	gacgcctgcc	aatgggactg	tatacgatgt	ggaggatgat	540
gaagatgcga	gtcgtctgct	gcctgtaggg	cctgctcagg	ccgactcacc	ggaatggcaa	600
gctaccatag	aggaggttgt	gaaaagcgta	gtgtctatcc	acttctgtca	gacctgtccc	660
ttcgacacgg	agctgtccat	gagtagtcag	gctactgggt	ttgtggtaga	tgcagagaat	720
gggtacatat	tgacaaaccg	acacgtgggt	tgcccgggac	ctttctgggg	atactgcacc	780
tttgataacc	atgaggaatg	cgacgttcgt	cctgtgtatc	gggaccctgt	tcacgacttt	840
ggaattttga	aattcgaccc	gaaggctatt	cgatatatga	aattgaggga	actgaaactg	900
cagccggatg	cagctaaagt	gggatcagaa	attcgcgttg	tgggtaatga	tgcaggagaa	960
aaactgagta	ttctgtctgg	gttcattagt	cggctggata	gaaacgcgcc	cgaatacggc	1020
gatggctaca	gtgacttcaa	tacgaattac	atccaggccg	ccgcagcagc	tagcgggtga	1080
agttccggca	gtcctgtagt	taacattgat	ggccatgcga	ttgctctgca	ggccgggtgt	1140
cgtgcagacg	gtgcagcgac	ggattacttc	ctccctctgg	accgaccgct	acgcgcactg	1200
gaatgcatcc	gtcgcggaga	gcctgtcacg	cgtggaacga	ttcagacgca	gtggatcttg	1260
aagccgttcg	acgagtgtcg	tcggttgggc	ttgacgcctg	agtgggaggc	gaccgtgcgt	1320
aaagcagcgc	ccacggaaac	cagcatgctg	gtggccgaga	tcacccctgc	tgaaggcccc	1380
gcggacggaa	agctcgagga	aggagacgtg	ctcctgcagg	tcaacggggg	gcttctcacc	1440
caattcatcc	ggttggtatg	catcctggat	tcgagtgttg	ggcagacagt	gcgtctgctt	1500
gtccaaagag	gcggtcagaa	tgtggagatt	gagtgccagg	ttggcgacct	gcatgccatc	1560
acgcccgaac	ggttcgtgac	ggtggctgga	ggcacgttcc	ataacctgtc	ttaccagcag	1620
tcgcggtgtg	atgcatcgc	tactcgcggt	gtctacgtct	gcgaggctgc	cggtccttc	1680
aaactggaaa	acacactgtc	aggatggatc	atcgactcgg	tggacaagcg	gccactcgc	1740
aatctggatg	agttcgtgga	ggtgatgcga	acgattcccc	atcgttcgcg	cgtggtcacc	1800
tcgtatcggc	atattcgcga	tctccacacc	cgaggcacca	gcacgtctta	tatcgatcga	1860
cactggcacc	ccaagatgcg	actggctgtg	cgcaacgacg	acaccggtct	gtgggacttt	1920
tcggacctcg	cggaccctat	cccagctctt	cctccgggtc	cgaggaaagc	cgatttcatt	1980

```

caactcgatg gtgttagcca gcctgctgcg gccgacattg tgcgcagctt cgtacgagta 2040
tctctgacga tgccctgaa gctggacggc taccctcagg ccaagaagac tgggttcgga 2100
ttggctcgctg atgcagagaa gggtttggtg gttgtgtcgc gagcgatcgt gccgtacgac 2160
ctctgcgaca tcaacgtcac ggtggccgac tccatcatcg tgaacgctaa agtagttttc 2220
ctgcatccgc tccaaaacta cagcatcatc cagtacgacc caagcctggt gcaggcgccg 2280
gttcagagtg ccaaactcgc caccgactac atcaagcagg gacaggacac gatctttgtg 2340
ggattcaacc agaacttccg gattgtcgtg gccaagaccg ccgtaaccga catcaccact 2400
gtttctattc cagccaacgc gtccgcaccg cgctaccgcg cgatcaacct ggacgccatc 2460
actgtggaca cggactcag cgggcagtgt tctaacggtg tcctgattgg cgaggacgga 2520
gtggtgcagg cattgtggtt gaactatctt ggagaacgca catctaattc gcataaggat 2580
gtggaatacc atctaggatt tgcgactcca tctcttcttc ctgtcctgtc gaagggtgcag 2640
cagggagaga tgccggaatt gcggattctg aacatggaga gctacgtggt ccagatgagt 2700
caagctcgta tcatgggctg gtcggaggaa tggatcgaga aggtgacgca agctaaccga 2760
tcgcggcatc agctcttcat ggtgcgcaag gtcgattgcc caccgcctgg gttcaactca 2820
gcggccgaca cgttcgagga gggtgatc atcctgacct tggacggaca gctgacacc 2880
cgcgctctcg agttggatat catgtacgag aaggatacgc tgggaagccct gattgttcga 2940
aatggacaag aatgcggat ccagggtgcc actgttccaa cagaggacct agagactgac 3000
cgtgcggctg tgttctgtgg tgctgtgttg cagaaaccac accatgcggg ccgtcagcag 3060
atttctaagc tacacagcga agtctacgtc agcgcaagaa gtcgcggatc cccctctac 3120
caatacggct tggccccaac caatttcac accgccgtaa acggcggtcc aacccgaac 3180
ctggaccgct tctccgaaga agtgagcaaa atccccgaca acacatattt ccgcctacgg 3240
gcggtgacat tcgacaatgt gccgtgggta gtgaccgtga agaagaacga tcattacttc 3300
cccatgtccg agtatatcaa agaccagtcc cagccttccg gttggcggac cgtgtctcac 3360
gacaaggata aatataaaga cggcattgca ccggatgctg cgaacttgaa cccggatgct 3420
atggacgaag ggtttgatgg agtcagtgat attgagccgg atttggagtg a 3471

```

```

<210> 64
<211> 1611
<212> DNA
<213> Aspergillus niger

```

<400> 64  
atgagagtcc ttccagctgc tatgctggtt ggagcggcca cggcggccgt tcttcccttc 60  
cagcaggtcc ttggaggtaa cggtgccaag cacggtgccg accatgcggc cgaggtccct 120  
gcggatcaca gtgccgacgg gttctccaag ccgctgcacg cattccagga ggaactgaag 180  
tctctctctg acgaggtctg taagctttgg gatgaggtgg ccagcttctt cccggagagc 240  
atggatcaga accctctctt ttccctcccc aagaagcaca accgccgtcc cgactcgcac 300  
tgggaccaca tcgtcgatgg caagctggaa gcctatgac tcaggggtcaa gaagaccgat 360  
cctggctctc ttggcatcga ccccgccgtg aagcagtaca ccggttatct cgatgacaac 420  
gagaatgata agcatttgtt ctactggttc ttcgagtctc gcaatgacct cgagaatgat 480  
cccgttggtc tgtggctgaa cggtgggcct ggggtgctctt cctcaccgg tctcttcatg 540  
gagcttggcc ctagcagcat caacaagaag atccagccgg tctacaatga ctacgcttgg 600  
aactccaacg cgtccgtgat cttccttgac cagcctgtca atgtcgggta ctctacagt 660  
aactctgctg tcagcgacac ggtcgtgct ggcaaggacg tctatgcctt gcttaccctc 720  
ttcttcaaac aattccccga gtatgctaag caggacttcc acattgccgg tgaatcttat 780  
gctggtcact atatccccgt cttegttctg gagatcctgt ctcaacaaga gcgcaacatc 840  
aacctgcagt ccgttctcat tggcaacggc ctcaaccgac gatacaccca gtacgagtac 900  
taccgtccca tggcctgcgg tgacggcggc taccagctg tcttggacga gagctcctgc 960  
cagtccatgg acaacgctct tcctcgctgc cagtctatga ttgagtcttg ctacagttcc 1020  
gagagcgctt gggtttgtgt cccggcctcc atctactgta acaacgccct ccttgcccct 1080  
taccagcgca ctgggcagaa cgtctatgat gtccgtggta agtgcgagga tagctctaac 1140  
ctttgctact cggctatggg ctacgtcagc gactacctga acaagcccga agtcatcgag 1200  
gctgttggcg ctgaggtcaa cggctacgac tcgtgcaact ttgacatcaa ccgcaacttc 1260  
ctcttccacg gtgactggat gaagccctac caccgcctcg ttccgggact cctggagcag 1320  
atccctgtct tgatctatgc cggatgatgt gatttcattt gcaactggct gggcaacaag 1380  
gcctggactg aagccctgga gtggcccggc caggctgaat atgcctccgc tgagctggag 1440  
gatctggtca ttgtcgacaa tgagcacacg ggcaagaaga ttggccaggt taagtcccat 1500  
ggcaacttca ccttcatgcg tctctatggg ggtggccaca tgggtccgat ggaccagccc 1560  
gagtcgagtc tcgagttctt caaccgctgg ttgggaggtg aatggttcta a 1611

<210> 65

<211> 840  
 <212> DNA  
 <213> *Aspergillus niger*

<400> 65  
 atgaagttca caaattatct cttgacgact gcaacgctcg caagcagtgt cctagcggct 60  
 cctgctcccc gcaccggttt ggaggacaga ctccgtgccc ggtcattgca gcgtcaatca 120  
 catcctctgg cacctattcc acttgacaca tccaccaaag agaattccag actcctcgaa 180  
 gccgacgaga ataccaccca tgttacatac agcagtaact gggcgggagc agtgcgcgag 240  
 caaccacctc cgcaaggcac gtattctgcc gtgtcggcaa cctttcgtgt accagaacct 300  
 acggcgcaag gggggagcgg aacgcaggct gggtcggcct gggtcgggat agatggcgac 360  
 acatacagca acgccattct acagacagga gtcgacttct acgtggaaaa cgggcagacg 420  
 tacaacgatg cctggtatga gtggtaccca gactatgcat atgacttcga cctagatgta 480  
 agcacagggg acacgatcgt cgccaagggt gaagccatct cgccaagtca aggtgtagcc 540  
 actattgaga acatatcgac ggggaagaag gccacgcaga cgatcagagc cccagctgcy 600  
 acagctaccc ttgccggcca gaatgccgac tggatcgtgg aggatttcca gtctggcgac 660  
 tcaatggtcg atctggctgg ctttggcgag atcagcttct ggggcgtgca agcacaagga 720  
 ggaggggtcta catgggggtgt agatgatgcy actattgtcg aactgaagca gggcaacgaa 780  
 gtgttgacag acgtggagggt gcaaagtgat tcggccttta cggtgaaata tacgagctga 840

<210> 66  
 <211> 1722  
 <212> DNA  
 <213> *Aspergillus niger*

<400> 66  
 atgatatatg tcaactatat cctgggactt ctgtccctct tacacaccgc tgtagccaca 60  
 gctcctgatt atgtcgtggt agaccaactg aacagcatcc ccgacggatg gacaaaaggc 120  
 gcagctcccc cgccatttac tccgatgaag ttctggttgt cgatgcatca cgagtacaag 180  
 gcggacttcg agcagaaagt catcgatatc tcgacacccg gtcaccggga ttatggacgg 240  
 catatgaaac gcaacgatgt catggccttt atgcgcccat ccgatcaggt ctcaaagatc 300  
 atcttctctt ggcttgagtc ggagcatgtt ccaccaaag ccacgaaga tcgcggggat 360  
 tgggtcgcct tcacagtccc gttggcccaa gcacaatcaa tgatgaagac cgatttttac 420  
 aacttccacc acctggaaac aaacacaacc caaattagga ccctcaagta ctccgttccc 480  
 gagcaagtcg atgctcatct gcaaagtatc cagccaacga ctcgcttcgg ccgacctaa 540



acacaaacca gcctaccgag cctcatgcc a gtgtcgggta acattgatga aataagcgaa	600
gactgcttga caggcgtgac gcccatTTgc cttcgccagc tctatggTTT acctagcacc	660
aaggcaagcc ccgactcgag aaacgtcctc ggaatttccg gctatctgga ccagtacgag	720
cgctacagtg acctcgacga gtttctagcc gtatactctc caaacagcgt agacgccgac	780
ttctccgtag tatcgatcaa cggaggccaa aaccacaaaa actcacaaga ggggaagcaca	840
gaggccagtc tcgacatcca atacgccttc tccatggcat ttgacgctaa cgcgactttc	900
tacactaccg ccggacgtgc gccatccccg tatctcgaa agctccagta tctgggtgggt	960
cttccggacg aggatcttcc tgcagtgtt agcacgtctt acggcgagga tgagcaaagt	1020
ctgccggagg aatacacaga agccacgtgc aatttatTTg cccaattagg tgcacgagg	1080
gtctcggTga tcttcagcag cggagactcg ggcgtcggag gatcgtgtgt atctaacgac	1140
ggaagccaga ggacccgctt tcagcctatc tccccggcgt cgtgcccggt tgttacatcc	1200
gtgggtggga ctgagggcgt cgggccggaa aaggctgtgg acttttcgag tggagggTtc	1260
tccgagcgct ttgctcgccc gtcgtaccag aatgcgagtg tggaagcata ccttgccccg	1320
ttaggagata aatgggatgg attgtataat ccagacggac ggggtattcc tgatgtgtcg	1380
gcccaggcta gcaactatgt aatcagggac catggggcaat ggctacaaac tgcgggaaca	1440
agtgtgccg cccctgtctt tgcagcagtc atctctcgac tgaacgctgc acgtctcgag	1500
cagggtaaac ctacactagg gtttctgaat ccttggtgt actcactcga ccagcaagga	1560
tttacggata ttgtagacgg cggatcagtg ggttgTgacg ggtcaaattg aggagctctt	1620
gtcccgtatg ccagttggaa tgccaccaag ggatgggac cggttactgg gctggggaca	1680
cctctgtatc agactctgga gcagttggcg cagtctgctt ag	1722

<210> 67  
 <211> 1758  
 <212> DNA  
 <213> *Aspergillus niger*

<400> 67	
atgcgttctt ccggtctcta cacagcactc ctgtgtctcc tggccgcctc gaccaacgag	60
attgtccatg aaaagctcgc cgcggTcccc tccggctggc atcatgtcga agatgctggc	120
tccgaccacc agataagctt gtcgatcgcg ctggcacgca agaacctcga tcagcttgaa	180
tccaagctga aagacttgTc aacacctggc gaatcgcaat acggccagtg gctggaccag	240
gaggatgtcg acacgctgtt cccggTggcc agcgacaagg ctgtgattaa ctggctgcgc	300

```

agcgccaaca tcacccatat ttcccgccag ggcagcttgg tgaactttgc gaccacggtc 360
gataagggtga acaagcttct caacgccacc tttgcctact accaaagcgg ctcttcccag 420
agattgcgca caacagagta ctccatcccg gatgatctgg tcgactcaat cgacctcatc 480
tccccaacga ccttcttcgg caaggaaaag accactgctg gtctgaacca gcggggcgcaa 540
aagattgaca cccatgtggc caaacgctcc aacagctcgt cctgtgccga tgtcatcacg 600
ctgtcctgcc tgaaggagat gtacaatttt ggcaactaca ctcccagcgc ctcgctgggc 660
agcaagctgg gcttcggcag cttcctgaac gaatccgcct cgtattctga ccttgccaag 720
ttcgagaagc tgtttaacct gccctcccag agcttttccg tggagttggt caacggcggt 780
gtcaatgacg agaatcaatc gacggcttcc ttgaccgagg cggacctcga tgtggaattg 840
ctcgctggag ttgctcatcc cctcccgggt actgagttca tcacttctgg cgaacctgcc 900
gccgacaacg agaacgagcc ttacctccag tactatgagt accttctctc caagcccaac 960
tcggctctgc cccaagtgat ttccaactcc tatggtgacg acgaacagac cgttccagag 1020
tactacgcca agcgagtctg caacctgacg ggacttggtg gcctgcgcgg catcagtgctc 1080
ctcgagtcgt ccggtgacga aggtatcgga tctggctgcc gaaccaccga cggcaccaac 1140
cgaacccaat tcaaccccat cttcccggcc acctgtccct acgtgactgc cgtgggagga 1200
acaatgtcct atgccccga aatcgcttgg gaagccagtt ccggcggatt cagcaactac 1260
ttcgagcggg cgtggttcca gaaggaagct gtgcagaact acctggcgca ccacatcacc 1320
aacgagacca agcagtacta ctgcgaattc gccaaacttta gcggtcgcgg atttcctgac 1380
gttgctgccc atagctttga gccttcatat gaggttatct tctacggcgc ccgctacggc 1440
tccggcggtg cctcagccgc gtgtcccctt ttctctgcgc tagtgggcat gctgaacgat 1500
gctcgtctgc gggcgggcaa gtccacgctg ggtttcttga acccctgct ctatagcaag 1560
gggtacagag cgttgactga tgtgacgggg ggccagtcga tcggatgcaa tggcattgat 1620
ccgcagaatg atgagactgt tgccggcgcg ggcattatcc cgtgggcgca ctggaatgcc 1680
acggtcggat gggatccggt gactggattg ggacttctg actttgagaa gttgaggcag 1740
ttggtgctgt cgttgtag 1758

```

```

<210> 68
<211> 798
<212> DNA
<213> Aspergillus niger

```

<400> 68  
atgaagacta ctgctctctt gaccgccggc ctgctggcca ccactgctat ggccgctcct 60  
ctgacggcca agcgccaggc tgctcgggcc aagcgctcca cgaaccgcca gagcaaccct 120  
cccttcaagc ctggcaccaa cgaggctctc gcccttaacg gcaccaagaa tgtggagtac 180  
agctccaact gggccgggtg cgctctcatt ggcactgggt acactgccgt gaccgccgag 240  
ttcgtcgtgc ccacccctc cgtgccctcc ggtggctcga gccgcgagga gtactgtgcc 300  
tccgcctggg tgggcattga cggtgacacc tgtgacactg ctatcctcca gaccggtgtg 360  
gacttttgtg tccagggcag cgaggtgagc ttcgatgcct ggtacgagtg gtaccccgac 420  
tacgcctacg acttcagcgg catctccatc tcggccgggtg ataccatcaa ggtcaccgtc 480  
gatgccagca gcgacaccac cgggtactgcc acgattgaga acgtgagcac tgggtaccag 540  
gtcaccaca gcttcacggg cgggtgtgat ggtgatctgt gtgagtacaa cgctgagtgg 600  
atcgtcgagg acttcgagga ggatgactcc ctcggtccct ttgccgactt tggcaccgtg 660  
actttcacca gctgctccgc taccaaggat ggttctcttg ttggccctga ggatgctacc 720  
atcatcgaca tcgagcagaa tgagggtgctg acctccgttt ccgtctccag tagcgaggtc 780  
gttgtcaagt acgtctaa 798

<210> 69  
<211> 1743  
<212> DNA  
<213> *Aspergillus niger*

<400> 69  
atggtcgcct tttcccgcat ctgggcaggc ttgcgccctg ccgccctgc cctggccagc 60  
gtcgtcctgg agaccgtcaa gtctgttccc agcgactgga agctcgtgga ggctgctgat 120  
accagctcca caatttcttt gtccgttgct ctggcgcgctc agaacctgga ccagttggag 180  
gagaagctcc tggccgtgtc caccctggc aaggacacct acggccagtt cttggatctg 240  
gacgacatca atgagcagtt tcctctcgca gatgacgctg ctggtgtggc ttggctgaag 300  
aaggcaggcg tcaccagat ccataaggag ggtgggtctgc tgaactttgc gaccactgtg 360  
ggcacagcca accagcttct caacaccacc ttctcggtgt acaagagcgg atctaccag 420  
aagctgcgca caacgcaata ctctgttccg gatgagctga ccgggtccat tgatctcatc 480  
tcgccgactg ttttcttttg aaagtcacac gctgcgcgct cggcggccgt gcgtgcttcg 540  
cagactacca aggagaccag cagaaagaag agcagtaatg tgtgcgagta catcactccg 600  
gattgcctca aagagcagta tagcattgac tatacgcccg aggcacgtc gggaagtcgt 660

gttggggttg gcagtttctt gaacgagtcg gccttggtact cggatttgga tctgttcacc	720
cagtactttg acattcccca gcagagtttc actgttgaga ctatcaacgg gggaatcaac	780
aaccaggaga atgatccgga tggatgaagcc gatctcgatg tccagaacat cgtgggcac	840
tcgcatccct tgccggtgac ggagtacatt accggaggat ctctccatt cattcccgac	900
gtcgagacta ctaccgacga gaacgagcct tacctgcagt actacgagta tctgctggcc	960
aagaccaacg acgagctgcc actggttata agcaactcgt acggcgatga cgaagatacc	1020
gttccattg cctacgccac ccgcgtatgc aacctcatcg gcctgatggg cacacgtggt	1080
atctccatcc tcgagtcttc cggcgactct ggtgtgggcg gcgcatgcat gtccaacgac	1140
ggcaccgaca agaccgaatt ccccccatg tcccaggaa catgcccgta catcaccgag	1200
gtcggcgcca cccaagacgt gcccgaagtc gcctgggtgg acagctccgg cggcttcagc	1260
aactacttct cgcagccgtc gtaccagtcg gatcaggtgg agacctacct ggacaagtac	1320
atctctgcct cgacgaagaa gtactacgag cagtacacca acttcagcgg tcgcgcgttc	1380
cctgacgtgt ctgcgtttgc aggttctcct tactacgaaa cttatattga tggtcagctc	1440
ggccttgtgg cgggtacttc tggcgctagc cctgtgtttg cggggatcgt cgcgctgctg	1500
aacgatgccc gtctgcgggc caacaagaca tccttgggct tcctgaacct ttggctgtac	1560
tcgagcggct acaagagcct gaatgacatt accagtggcg aggcagtggg ctgccaaggc	1620
gatgtggagg gcgctggagt cattccttgg gcgagctgga atgccacgac gggatgggat	1680
ccggcgacag ggctgggaac gcctaatttt gccaaagctga aggaggcggg tcttgcgttg	1740
taa	1743

<210> 70  
 <211> 1896  
 <212> DNA  
 <213> *Aspergillus niger*

<400> 70	
atgcatggtc tgcgcctagt atgcagcata gggacattgc ctttggttat cctggcatat	60
ccggcgggctt cattgcatac aacttcagca gccgtggact tggactccct tcgtctgacc	120
tctaactccg aatacgtcaa ttctgtccat gtagacacga atcgatcagt cgcagtgtcc	180
gctgaagaac attataccga tacagcagct cgactgggtc agaacattgt tcctggagcg	240
agctttcgtc tcacgatga ccactttgtc ggcgacaatg gagttgcaca tgtatacttc	300
cgccaaacgc tccatggtat tgacattgac aatgcggatt tcaatgttaa tattggaaaa	360

gatggactgg tcttgtcttt cggacattcg ttctttcacag gcgcgttgcc gagcagccat	420
ctggacaata ccaacgtttt gagtccggag gctgcactta gaggagcaag ggacgctata	480
cagcttccac tgactattga caatgtttct actgaagctg cagaggggcg gaacgagtac	540
atattcagag aggcagtggg agcggatatct gaccccaaag ctaagctagt ctacctgtc	600
aagccagaag ggactctggc gctcacctgg aggatagaaa cagacatgta tgagcactgg	660
ctactgacat acattgatgc agagactacc actgtccacg gcgtgggtga ctatgtcgca	720
gacgcgacat atcaagttta tccctggggc acaaacgac cagcagaagg acatcgcacc	780
attgtcaccg acccctggga cctatccgca tccgcataca cctggataag cgatggacgg	840
gacaactaca ccacaaccag aggcaacaat gccatcgac actggaatcc gaccggcgggt	900
ggctcctatc tctacaacct acgtccatcc gaccccaact tgaatttcca atggccatac	960
tccccaaca tgtccccacc ccgatcatac atcaacgcct ccacgtcca actcttctac	1020
acagcaaacg cctaccacga cctcctctat acactcgggt tcaccgaatc cgctggcaac	1080
ttccaatgga ataacagcgc ccacggcggc cgagacaaag actacgtgat cctcaacgca	1140
caagacggct ccgggttcag caacgcaaac tttgcaacc caccgatgg tatccccggc	1200
cgtatgcgca tgtacatctg gatcgagtct actccgtcgc gtgatggaag ttttgacgcg	1260
ggcattgtaa ttcacgaata cactcacggg gtatccaatc gtctcaccgg cggctccac	1320
aacgccggat gcctcagcgc cctcgaatcg ggtggcatgg gcgaaggctg gggcgacttt	1380
atggcgacgg ccacccgaat caagcccaac gatacacgca caacgtctta cactatgggt	1440
gcatgggcag ataatgataa atgtggtgtc cgggactatc cttattctac ctcccttact	1500
gagaaccctt tgaactatac gagcgtgaat accatgaacg gcgtgcacgc catcggaact	1560
gtctgggcaa ccatgctata cgaggtcttg tggaacctca tcgacaagta cgggaagaat	1620
gatgggtcga ggccggtggt tagaaacggg gtgcctacag atggaaagta cttgatgatg	1680
aagttggtgg tggatgggat ggcactgcaa ccatgtaatc cgaacttcgt gcaagccagg	1740
gacgcgatcc ttgacgcaga cattgtgttg actggcggga agaatacgctg tgagatctgg	1800
agggggtttg cgaagagagg attggggcaa ggagcggctc atagtagttt aaattggatg	1860
cggaggggga gtacacttct tcctacggga tggttag	1896

<210> 71  
 <211> 1185  
 <212> DNA

<213> *Aspergillus niger*

<400> 71

atggctcgtct tcagcaaaac cgctgccctc gttctgggtc tgtcctccgc cgtctctgcg	60
gcgccggctc ctactcgcaa gggcttcacc atcaaccaga ttgcccggcc tgccaacaag	120
acccgcacca tcaacctgcc aggcattgtac gcccgttccc tggccaagtt tggcggtacg	180
gtgccccaga gcgtgaagga ggctgccagc aagggtagtg ccgtgaccac gccccagaac	240
aatgacgagg agtacctgac tcccgctact gtcggaaagt ccaccctcca tctggacttt	300
gacaccggat ctgcagatct ctgggtcttc tcggacgagc tcccttcttc ggagcagacc	360
ggtcacgata tgtacacgcc tagctccagc gcgaccaagc tgagcggcta cacttgggac	420
atctcctacg gtgacggcag ctccggccagc ggagacgtgt accgggatac tgtcactgtc	480
ggcgggtgtca ccaccaacaa gcaggctgtt gaagcagcca gcaagatcag ctccgagttc	540
gttcagaaca cggccaatga cggccttttg ggactggcct ttagctccat caacactgtc	600
cagcccaagg cgcagaccac cttcttcgac accgtcaagt cccagctgga ctctcccctt	660
ttcgccgtgc agctgaagca cgacgcccc ggtgttttac actttggcta catcgatgac	720
tccaagtaca ccggttctat cacctacagc gatgccgata gctcccaggg ttactggggc	780
ttcagcaccg acggctacag tatcggtgac ggcagctcca gctccagcgg cttcagcgcc	840
attgctgaca ccggtaccac cctcatcctc ctcgatgacg aaatcgtctc cgcctactac	900
gagcaggttt ctggcgctca ggagagcgag gaagccgggtg gctacgtttt ctcttgctcg	960
accaaccccc ctgacttcac tgtcgtgatt ggcgactaca aggccgttgt tccgggcaag	1020
tacatcaact acgtcccat ctcgactggc agctccacct gctttggcgg tatccagagc	1080
aacagcggtc tgggactgtc catcctgggt gatgttttct tgaagagcca gtacgtggtc	1140
ttcaactctg agggccctaa gctgggattc gccgctcagg cttag	1185

<210> 72

<211> 1197

<212> DNA

<213> *Aspergillus niger*

<400> 72

atgaagtcag cctccttgct cacagcatcc gtgctgttgg gctgtgcctc cgccgaggtt	60
cacaagctca agcttaacaa ggtgcctctg gaagagcagc tttacacgca taacatcgac	120
gcccatgtcc gcgctctggg ccagaagtac atgggtatcc gcccgctcat ccacaaagag	180
ctggctcgagg agaaccctat caatgacatg agccgtcatg atgttctggg ggacaacttc	240

ctgaacgcac agtactttctc tgagatcgag ctgggtactc cccccagaa gttcaagggt	300
gtcctggaca ctggcagctc gaacctttgg gttccttcga ggaatgcag ctctatcgcc	360
tgctacctcc acaacaagta tgattcgtct gcctccagta cgtatcacia gaatggcagt	420
gaattcgcca tcaagtacgg ctctggcagc cttagcggat tcattttctca ggacacctg	480
aagattggcg acctgaaggt caagggacag gacttcgctg aggcgaccaa tgagcctggc	540
cttgcccttg ccttcggccg gttcgatggc attctcggct tgggttatga caccatctcc	600
gtgaacaaga ttgttctcc cttctacaac atgcttgacc agggactcct cgacgagccg	660
gtctttgcct tctaccttg agataccaac aaggaggggtg acgagtcctg ggcgacctc	720
ggtgggtgtcg acaaggacca ctacaccggc gagctgatca agattccct ccgtcgcaag	780
gcttactggg aggttgagct tgacgccatt gctcttggcg atgatgttgc tgagatggag	840
aacaccggtg tcattctgga cactggtacc tccctgattg ctctgcctgc tgacctggct	900
gagatgatca atgctcagat cggtgctaag aagggtctga ccggccagta caccgttgac	960
tgcgacaagc gctcgtccct gcccgatgtt actttcaccc ttgccggcca caacttcacc	1020
atctcctcgt atgactacac cttggagggtg cagggctctt gcgtcagtgc cttcatgggc	1080
atggacttcc ctgagccggt tggtcctctg gccattttgg gcgatgcgtt cctgcgcaag	1140
tggtagacg tgtagacct gggcaacagc gctgttggc tggccaaggc caagtaa	1197

<210> 73  
 <211> 1182  
 <212> DNA  
 <213> *Aspergillus niger*

<400> 73 atgcgcaagt accgcttcca tcccaccaag cctggtcctt acactctcag cagctccatc	60
caacagaccg gtcgtccgta cactgaaaag cccatcgggg gtcgggacca tatccggcag	120
ctgggtgcga agaagagcac caccagcgat gaggttggcg aggttccggc cgaagatgtg	180
cagaacgact ccatgtatct ggcgaccgtg gggatcggaa cccggcgca gaacctgaag	240
ttggactttg acactgggtc agctgatctt tgggtctggt ccaacaaact cccctcaacc	300
cttctatccg agaacaagac ccatgcgac ttcgactcgt ccaaactcgag caccttcaag	360
accttggaag gtgaatcctg gcaaactctc tacggagatg gatcctccgc atcagggagt	420
gtgggcaccg acgacgtcaa cattggcggc gtagtcgtca agaaccaagc cggttagctg	480
gcagagaaga tgtccagcac attcgcccaa ggcgaagggg acggattgct cggcttagca	540

ttcagcaaca tcaacacggt acagccaaag tccgtgaaaa cgcccgtcga gaacatgac	600
ctgcaggatg acattcccaa gtcggctgag ctgttcacgg ccaagctgga tacctggcgg	660
gacactgatg acgagtcggt ttacaccttt ggcttcattg accaggatct ggtgaagacg	720
gcaggatgaag aggtctacta caccctgtgc gataacagtc aaggcttctg gctattcaac	780
tcgacctccg cgacggtaaa tggaaagacc attaaccggt cgggtaacac cgccattgct	840
gataccggta cgacgctggc cttggtggac gatgacacgt gtgaggccat ttatagtgc	900
attgacggcg cctattatga tcaggaagta cagggtcgtga tctatccgac cgatacggcg	960
caggataagc taccactgt gtcgtttgcc gtgggtgaaa agcagttcgt ggtgcagaag	1020
gaggacctgg cgttttcgga ggcgaagacg ggctatgtct atggaggaat ccaaagtcgt	1080
ggtgatatga ccatggacat cttgggagac acatTTTTga agagtattta tgctgtaagt	1140
gcattgctgt tggcgtaaag gggatgatc gaagctcact aa	1182

<210> 74  
 <211> 849  
 <212> DNA  
 <213> *Aspergillus niger*

<400> 74 atgaagttct ctaccatcct taccggctcc ctcttcgcca ctgccgtctt ggctgtcct	60
ctcactgaga agcgccgtgc tcgcaaggag gcccgcgccg ctggcaagcg ccacagcaac	120
cctccctaca tccctggttc cgacaaggag atcctcaagc tgaacggcac ctccaacgag	180
gattacagct ccaactgggc tgggtgccgtc ctgatcggcg acggctacac caaggctcact	240
ggcgagttca ctgtcccag tgtctctgct ggatctagca gctccagtgg ctacggcggt	300
ggctacggct actacaagaa caagagacaa tccgaggagt actgcgcctc cgcttgggtt	360
ggtatcgacg gtgacacctg cgagaccgt attctccaga ctgggtgtcga cttctgtctac	420
gaggatggcc agacttccta cgatgcctgg tacgagtggg accccgacta cgcctacgac	480
ttcaacgaca tcaccatctc cgagggtgac accatcaagg tcaactgtcga ggccaccagc	540
aagagcagcg gtagcgccac cgttgagaac ctgaccactg gccagtccgt caccacacc	600
ttcagcggca acgtcgaggg tgacctttgc gagaccaacg ccgagtggat cgtcgaggac	660
ttcgagtctg gtgactctct tgtggctttc gctgacttcg gctccgttac cttaccaat	720
gctgaggcta ccagcgacgg ttccactgtc gggccctctg acgctaccgt tatggacatt	780
gagcaggatg gcaccgtcct caccgagacc tccgtctctg gcgacagcgt cactgtcacc	840



tacgttttaa 849

<210> 75  
<211> 822  
<212> DNA  
<213> *Aspergillus niger*

<400> 75  
atgggagatt acggccccgg agtggtcgta ctcacggcac agctacctgg aaatccgcct 60  
gtctctgaaa cagatcagga tgagatctca gtacttgtaa cgggctttgg gccattcaag 120  
tctaattctag tgaacgcctc atatctgata gcctcgtccc taccaccctc tttcacattc 180  
tcacctgcat cttcagacgg ctctgatgct gttccccgtc gagtttcgat aaatgtccat 240  
ccttcaccca tacccggtgc atattcatcg gtgcggacga ccttccccgt cattctcgat 300  
gactatgcca agacgcacgg aggccgacgc ccagacatcg tcatacacat tggcatagca 360  
gcaatgagga actactattc cgtggagacg caggctcacc gtgatgggta tctgatgtcc 420  
gacatcaaag gcagatccgg gtacgaggat ggcgagaagc tgtggaggga gctcgacttg 480  
ccactgggtgc ttagggctgg cccttcagag ggacacgcct cggagaagaa acatctcagc 540  
ccccgtccac cggacgaaga tttcctagca gcatggaaga cattttgccc tccagaaacc 600  
gatgcgcgga tctccactga tgccggacgt tatctctgcg agttcatcct gtacaccagc 660  
ttggcactgg cataccaggc gggtaggat cgcaatgtca ccttcttcca tgttcccgcg 720  
tcatgcttgg atgaggatat agagacgggc aaggagggtg ccgtcgcgct aatcaaggct 780  
cttgtgacta gctggagtga gcagcagcac agcgttccct ag 822

<210> 76  
<211> 1629  
<212> DNA  
<213> *Aspergillus niger*

<400> 76  
atggggtcaa ggcagggaaa ggcccccttt ggctggggta ctcagtcact tgetcacttt 60  
ggtatcaacc cagaccttgg gttgcacaac cagcagaacc tcaactccct catttcacat 120  
tcagcgatgg ccactgcgtt ggagacggaa tatgccacca tccctattga ccataacaac 180  
gcatcggctg gcacttatca aaatcggttc tgggtcagcg atgaattcta tcagcctggc 240  
aaccgatat ttgtgtacga taccggggag tcggatggcg gatcgatagc ccagtcctac 300  
ctaacctcca ctctctcctt cttcagagaa ttctgatcg aattcaacgc catgggaatc 360

gcctgggagc acagatacta tggaaactcg accccggctc ccgtatccta tgaaactcca 420  
cccaggcat ggcaatacct caccaccaag caggcgctcg cggaccttcc gtactttgct 480  
agtaacttta gccgcgagaa gtatcctgac atggacctga cggcgcaggg cagccgtgg 540  
atcatggtgg ggggctcgta cgcagggatt cgtgctgcat taactcgcaa ggagtacca 600  
gagacgatat tcgcagcctt ttcctcatcg tctccggtgg aagcacaggt caatatgagc 660  
gcgtattacg accaagtcta tcgtggcatg gttgccagcg gatggaccaa ctgctcggca 720  
gatatccacg ctgctctgga atatattgac gatcaacttt cggatgaaga tacagctacc 780  
tcgggtcaaac aacttttctt cggatctggc gccgagacca actccaacgg tgatttcact 840  
gcagcgctaa ctgccatcta cggctacttc caaagttatg gtatggcggg aggtattgga 900  
ggctctaggcg cattctgcga gtatctcgaa attgatccca agacgaacgg gactacagga 960  
ccggatggcc ttgccctac gtatggcggc cagtatgtcg ccgaacgatg ggccgcattg 1020  
ccaaccttct tcgagctggc caatctgaat atgggggacca actgcggggc tcaggacgcy 1080  
tctcagccaa ttgactgtga cttttccaag ccatacggcg atccctcggc catcacttgg 1140  
acttggcaat actgcagcga atgggggttc ttccaggcga acaacgatgg gccgcactcg 1200  
ctggcctcgc gatatcagtc ggtggaatac cagcaagaag tatgtaaccg gcagttcccc 1260  
gatgcagtgg acaagggact gctgcctccg tcgccgcggg cggatgatgt caaccaagag 1320  
tttgggggat ggacgatccg cccgtccaat gtttacttca ggggaggaga attcgatccg 1380  
tgccgatcat tgtccattct gtcgacagaa gatttcgcac ctcaaggggt ggagtttacg 1440  
agcgcgatcc cagcctgtgg ggtgcagacc aatgaggaca ccgtctttgg atacgtcatg 1500  
cagaactcgg aacattgctt tgactttcaa gcgacgccga ccgtggggaa gttatcacgc 1560  
ggcatcttca catccgcctt gttgcaatgg ctgcaatgtt ttggacagaa ctcaagccaa 1620  
tccaggtga 1629

<210> 77  
<211> 1176  
<212> DNA  
<213> *Aspergillus niger*

<400> 77  
atgaagctct caatagctct tgcactcggc gcaacggctt cgacgggggt gttggctgct 60  
gttgtaccgc agcaagaacc gctgataacc cccaagatc cccaactca tcatcatcag 120  
gagaagttct tgatcgagtt ggctccttat cagacgagat gggttaccga ggaagaaaag 180

tgggacttaa aactggatgg cgtgaacttc atcgatatta ctgaagaacg aaacactggg	240
ttctacccaa cgttgcatgc tggtagctat gttcactatc cgccgacgat gaagcatgcg	300
gagaaggtgg ttcccccttct gcgggggtctc tccaaggaca acatggagca aaacctcaac	360
aaatttacct catttcacac tcgctactat aggtcgtcca ctggtattga gtccgcaaag	420
tggctataca gtaggggtttc ggatgtcatt gagcagtcgg gtgcagcaga gtacggcgcc	480
actgtggagc agttcgtca ctcatggggc caattcagta tcattgctcg gatcccaggc	540
cagactaaca aaactgttgt cctggggcgca catcaggaca gcatcaatct tttcctcccc	600
tccatcctag ctgcacctgg tggcgatgat gacggaagtg gaaccgtgac tatactcgaa	660
gctttgcgtg gtctgctgca gtcagacgcc attgtccggg gcaacgcttc caacacaatc	720
gaattccact ggtactcggc agaggaaggt ggtatgcttg gttcgcaagc catattctct	780
caatataaga gagataagcg agacatcaag gcgatgcttc aacaggatat gactggttat	840
accaggggag ctctggacgc cggtcgtcaa gaagccattg ggattatggg tgactacgtt	900
gatgagggac tgacacaatt cctcaaagat gtcactactg agtattgtgg tattggctac	960
atcgaaacca gatgtggcta cgctgttcg gaccacacgt ccgcaagcaa atatggctat	1020
ccgcgagcta tggcgacgga atccgaaatg gaaaacagca acaagaggat ccacacgact	1080
gatgacagca tccggtatct aagcttcgat catatgctgg agcatgcgag gttgacactt	1140
ggcttcgctt acgagctggc ctttgctcaa ttctag	1176

<210> 78  
 <211> 1329  
 <212> DNA  
 <213> *Aspergillus niger*

<400> 78	
atgagaacta ctacgtcttt tgctaggctt gcattggcag tggcctcagt tggattgtc	60
tttgctagtc caacaaaaaa taacgatggg aaactgggat atggctcacc agaatccgtc	120
ggcatgatat ccgccccctt gcaccaaagt gtccaaaatg ttagcgcata tacacatgct	180
gccaactata gcaagtcttc gtacgacaaa gtccatccca tcgagccagg gtctgttacc	240
ctggtggctc tcgacggtgt catcgtcagc gaatttgctt tgggcaagag aaatctctac	300
gccgatgtca acggcaccaa ttacctcga tacctgcagg aagacaccac cctggatata	360
gtctacgata tggcaagcct cacgaagctg ttcaccacgg tagctgcttt acgggaactt	420
gacgctggtc gaattgcgct taatgtaact gttgcaactt atataccgga ctttgcgacg	480

aatgggaagg agaataattac tatcttggag ctgttcacgc atacaagcgg tttcgcttct	540
gatccatcgc caccactttt ctctgcttat tatacgacgt atgatgaacg cattaaagca	600
attttgacgc aaaaaattat caataccccc ggcagcacat acctctactt agatctcaac	660
tttatgtcgc tgggcctcgt tatcgagacc gtaacgggac gtgccctgga tgatcttatt	720
tatgacttca ccagaccgct tgaaatgaca tctaccttct tcaaccgcgg gaatatcgaa	780
ggctctacac ccagtcacc caactacgac cgcacagccg tacaagaatt tcagatcgca	840
gccctcggac cctcagaacc acagcgtcca caaccagtgc gcggcacagt tcacgacgag	900
aacgcatggc ccctagacgg cgtatcaggt catgcaggtc tattctccac tgtgcgcgat	960
acagcgacat tctgccagat gatcctcaac aacggcacat atgcaggcca acggatcctt	1020
tctcgaacag cggtagacat gattttcaca aacttcaatg ccaggtttcc gggggatgct	1080
cgtagtttag ggtttgagtt ggatcagtat tctactgcgg gaccgatggc gagtttgcaa	1140
actgcgagtc aactggatt tactgggact acgttggtga tggataggac gtataacgcc	1200
ttttggttgc attttagtaa ccgggtgcat ccgtctaggg catggtctag caatactatt	1260
gtgagagagg ctattgggta ttgggttggg aagagcttgg ggttgatgt tgcgtttgct	1320
ctgttgtaa	1329

<210> 79  
 <211> 1839  
 <212> DNA  
 <213> *Aspergillus niger*

<400> 79	
atggcgctct ggttgcctc gacgctcctt tttctgagcc cgtccttggg gtcagccaaa	60
tcggccgcag actattatgt tcaactccttg cccgggtgcc ccgaggggcc cttgctgaag	120
atgcatgccg gccatattga ggtggatcca cagaacaatg gaaatctttt cttctggcac	180
taccagaatc gccatattgc caaccgccag cggactgtga tctggttgaa cgggtgtccc	240
ggatgtagtt ccatggacgg cgcgttgatg gaggtcggtc cgtatcgctt gaaggacaat	300
gaaaccttga cctataatga gggttcctgg gacgaattcg ccaatttggt gtctgctgat	360
cagccagtcg gaaccggggt cagttatgtc aacacggaca gctatcttca tgagctcgat	420
gagatgtcgg ctgagttcat tgtctttctg gaagagtggg tcagattatt tccggagtat	480
gaacgcgatg atatctacat tgccggcgag tcttacgccg gtcagcatat tccatacatc	540
gccaaagcca tccaggaacg gaacaagaac gttcaaggga agaccatcgc ttcgtggaat	600

ctaaaaggcc tattgattgg caatgggttg atttctccta atgaacagta catgtcctac	660
ttgccctacg catatgaaga aggccttate aaggaaggca gccggaccgc gaaggaactc	720
gaagttttac agtcagtctg taagtccagg ctggaaactg gcaagaacaa ggtccacctc	780
aacgactgcg agaaggatcat gaatgctctg ttggataaga cggtcgaaga caacaaatgt	840
ctcaacatgt atgacatccg ccttcgtgac accaccgatg catgcggtat gaactggccc	900
accgacctgg aggacgtgaa gccctatctg cagcgggaag atgtggttaa agcgcttaac	960
atcaatccgg agaagaagtc tggctgggtg gagggttcag gtgcagtgag cagcgctttc	1020
aatccgcaaa agtccccgcc ctcggttcaa ctacttcccg gcttgctgga atcgggactt	1080
caaatcctcc ttttcagcgg agacaaggac ctgatttgca accatgttgg aacggaacag	1140
ctcatcaata acatgaagtg gaacggaggc acgggtttcg agacctcacc tggcgtctgg	1200
gctcctcgac acgactggag tttcgaaggc gagccggcgg gtatctatca atatgccaga	1260
aacctgactt acgtgctcat ctacaacgca agccatatgg ttccctacga ccttcctcgt	1320
cagagccggg acatgctaga tcgcttcatg aatgtcgata tcgcgagcat cggaggcagc	1380
cccgcgcact cgcgcattga cggcgagaag ctgccccaga cgtcgggtggg cgcccatccc	1440
aacagcaccg cggcggagga gcaggagaag gagaggatca aggagacgga atggaaagcc	1500
tacgccaaagt caggcgaagc cgttctcttc gtcgtcatta tcggtgtatt agtttggggc	1560
ttcttcatct ggcgagccg cggcgctcac cagggatacc gggcgctctg gcataaggac	1620
atgagcggaa gctctgttct cgagcgggtc cacaacaagc gcacgggagg cgcagacgtc	1680
gaagcggggg atttcgacga ggcggagctc gatgaccttc attctccaga cctcgaaaga	1740
gaacactacg ccgtgggcga ggacagcgac gaggatgata tttcacgaca gcattctcaa	1800
caggcctccc gagccggggg cagtcataat ctatcctag	1839

<210> 80  
 <211> 1596  
 <212> DNA  
 <213> *Aspergillus niger*

<400> 80	
atgtttctga tttcacctgc agtgacagtt gcggctgcac ttctgctgat caacggcgca	60
ggagcaactc aatctgaacg aagtcgggct gccgctcatt tttccaaacg tcatccgacg	120
taccgtgctg cgaccagagc ccagtcgagc aacacttccg actaccgatt cttcaataat	180
aggaccaagc cccacttggg ggaaagctta cccgatgtgc acttcgatgt tggggagatg	240

tactcgggggt cgatccctat cgatgacagc aacaatggat ctcgatccct gttttatatc	300
ttccaaccta agataggcga accttcagac gaccttacca tttacctcaa tggagggcca	360
ggctgttcct ccgaacaggg attctttcag gaaaatggca ggttcacatg gcagcctggt	420
acctatgcac ccgtcatcaa cgaatattct tgggtcaatt tgacgaacat gctatgggtt	480
gaccaaccag tcggaaccgg attttccgtt ggaaatgtta cagccaccaa cgaagaagag	540
attgccgccg attttctcga cttctttgaa aagtttgaag atctatacgg gataaagaac	600
tttcgcattt tcatgaccgg tgagagctac gccggtcgct atgttccta tatctcgtcg	660
gcaatgctag acaagaacga caccacgcgt ttcaatctga ggggagccct tctttatgac	720
gcctgcatcg gccaatggga ctacatccag gccgaactcc ctgcctaccc cttcgtcaag	780
cagcacgctt cactattcaa cttcaatcag tcctacatga acgagcttga aaccacctac	840
gaagaatgcg gctacaaggc ctacttcgat gagtactttg cctttccacc aagcggcatc	900
caacccccaa aatacatgaa ctactccgag tgcgacatct ataacatgat ctactacgaa	960
gcctataacc cgaacccatg cttcaatccc taccgcgtca ttgatgagtg tccacttctc	1020
tgggacgtcc tgggctggcc gacagacttg gcatacgagc ctgcgcccac cacatacttc	1080
aaccgtatcg atgtcaagaa ggccctgcac gcccccatgg atgtggaatg ggagctctgc	1140
agctacgacc tcgtcttcgc tggaggcgac gctgaccggg gtccggagca gcaaggggat	1200
gactcaccca accccaccga ggggtgtctc ccgcgtgtta ttgaggcgac caaccgcgtg	1260
ctcattgcca acggtgactg ggactacctg attatcacca acggcaccct cctcgccatc	1320
cagaatatga cctggaacgg ccagctgggc ttccagtcgg cacctgccac accgatcgat	1380
attcagatgc ccgatctcca gtgggttgag atttttgagg ccagggaggg atatggaggg	1440
ctggatggcc ctgagggggg tatgggtgta caacattatg agcgcgggtt gatgtggggc	1500
gagacatata agtcggggca taagcaggct caggatcagg gccgtgtctc gtatcgccat	1560
ctgcagtggc tggtggggca agttgagatt ctttag	1596

<210> 81  
 <211> 1596  
 <212> DNA  
 <213> *Aspergillus niger*

<400> 81	
atgctgtttc gcagtctggt gtcgacggct gtccatagccg tctcgtctgt cacggataat	60
gcttcagctg ctaaacatgg tcgatttggc caaaaagctc gcgacgccat gaacatcgcg	120

# ES 2 368 285 T3

```

aagcgttccg ctaacgccgt gaaacactcg ttgaagatcc ctgtcgagga ctatcagttc 180
ttgaacaaca agactaagcc ttaccgcgtg gaaagcctgc ctgatgttca cttcgatctg 240
ggcgagatgt attccggctt ggtccctatt gagaaggcca acgtgtcacg gtcccttttc 300
tttgtcttcc agcccactat tggcgagcct gtggatgaga tcaccatctg gctgaatggt 360
ggccctgggt gcagttccct tgaggccttt ctccaggaga atggtagatt cgtgtggcag 420
cctggaacct accagcctgt tgagaacca tactcgtggg tgaatctcac caatgttctg 480
tgggttgacc aacctgtggg aacgggattc tctctgggtg tcccaaccgc tacgtccgag 540
gaggagattg ctgaagactt tgtgaagttc ttcaagaact ggcagcagat ctttgggatc 600
aaaaacttca agatctatgt tactggagaa agttatgcgg gccgttatgt tccttacata 660
tccgctgctt tcctagatca gaatgataca gaacacttca acctaaaagg tgcactggca 720
tatgatccct gtattggtca gtttgactac gtgcaggagg aagcacctgt tgttcccttt 780
gtccagaaga acaatgcctt cttcaatttc aatgcaagct ttttggcgga actagagagc 840
atccatgagc aatgtggata caaggatttc atcgaccagt atctagtctt cccagcatcc 900
ggtgtccagc cgccaaaggc tatgaactgg agcgatccca cctgtgatgt ttatgacatc 960
gttaataacg ccgtcctgga tcccaaccgg tgcttcaacc cctacgaaat caacgagatg 1020
tgccccattc tctgggacgt tcttggttc cccaccgaag tcgactatct ccctgcgggc 1080
gccagcatct actttgaccg cgctgatgtt aagcgtgcc a tgcacgctcc taacatcacc 1140
tgggtccgagt gtcgggtgga gagcgtcttt gtcgggggcg acggcggtcc cgagcaggag 1200
ggcgactact cggccaaccc catcgagcat gtcttgcccc aggtcatcga aggcaccaac 1260
cgagttctga tcggtaacgg tgattatgac atggatcatc ttaccaacgg cacccttctc 1320
tcgatccaga acatgacatg gaatggaaag cttggattcg acacggcccc cagcaccccc 1380
atcaacatcg acatccctga cctgatgtac aatgaagtgt tcattgagaa cggtatgac 1440
ccacaagggtg gtcagggtgt catgggcatc cagcactatg agcgtggtct tatgtgggct 1500
gagaccttcc agagcggaca catgcagccc caattccaac ccagagtgtc ataccgtcac 1560
cttgagtggc tgcttggccg gcgggatacc ctgtaa 1596

```

```

<210> 82
<211> 1479
<212> DNA
<213> Aspergillus niger
<400> 82

```

atgaaaggtg	cggcgcta	tcctcttgcg	gcgggcattc	cttttgccca	tggcctgtct	60
ctccataaac	gcgacgggcc	tgccgtcgtt	cgtatgccca	ttgagcgcag	gagcgcccag	120
tccttgcaga	aacgagattc	tacggtcggt	gtgactttgc	agaactggga	tgcgacctat	180
tacgcagtca	acctgacgtt	aggaacacct	gcgcaaaagg	tatcattagc	tttggacact	240
ggcagcagcg	acctctgggt	gaacaccggc	aactcaactt	actgctcaat	cgacaatcta	300
tgcacccctt	atggcttgta	caatgccagc	gaatcgtcta	ctgtaaagac	cgtgggcaca	360
cacctcaacg	atacatatgc	ggacggcaca	aacctttacg	gtccttatgt	gaccgataag	420
ctcacgatcg	gcaacacaac	aatcgataat	atgcagtttg	ggatcgccga	gtcaacgact	480
agtaaacgcg	ggatcgccgg	cgtcggttac	aagatttcga	cctaccaagc	cgagcatgac	540
gacaaagtct	acgccaacct	ccctcaggcc	ctcgtcgaca	gcggtgccat	taagtctgct	600
gcgtacagca	tatggctaga	tagtttgagg	gcgtcgactg	gtcctctcct	tttcggaggt	660
gtcaatacag	ccaagtacaa	ggcgatctg	cagactcttc	cgatcattcc	tgtgtatggc	720
aaatactact	ccctcgccat	cgcccttacg	gagctcagcg	ttgcgaccga	ctccaactcc	780
agtagcttca	ccgacagtct	ccccctctct	gtgtcactcg	atactggcac	caccatgacg	840
gcactgceca	gcgacctggt	caacaaggtc	tacgatgcgc	tcaacgcaac	ctacgacaag	900
acatacgaca	tggcctacat	cgactgcgac	actagagagg	cggattacaa	tgtaacatac	960
agtttctccg	gggcaacgat	caccgtgagc	atgagtgagc	tgattatccc	cgcaacggag	1020
ccgggggtggc	ccgacaacac	gtgtgtcttg	ggcctcgtgc	ctagccagcc	gggctgaac	1080
ctgctcgggtg	atacattcct	gcgcagtgcg	tacgtcgtgt	atgatctcga	gaacaacgaa	1140
atctctctcg	ccaataccaa	tttcaatcca	ggcgacgatg	atatcctcga	aatcggaacg	1200
ggaacgtctg	ctgtgccagg	agccacaccg	gttccctctg	ctgtctcttc	tgcaactgga	1260
aatggactga	tctcgtctgg	caccgcagtg	cccacgctgt	cgggtgtcac	aataactgct	1320
acagccacag	caaccggctc	aaccggcact	ggctctagcg	gtggttcgtc	ggctgaagcc	1380
acgagtactt	cctcggaggg	cgctgcggcg	caagctacga	gcaacccgat	gaacctgctc	1440
ccaggacttg	cgggtatcgg	cctacttctc	gctctgtaa			1479

<210> 83  
 <211> 1836  
 <212> DNA  
 <213> *Aspergillus niger*  
 <400> 83



atgctgtcgt	ctctccttag	ccagggagca	gccgtatccc	tcgcggtggt	gtcgtgtctc	60
ccttcgcctg	tagccgcgga	gatcttcgaa	aagctatccg	gcgtcccca	tggttgaga	120
tacgccaaca	atcctcaagg	caacgaggtc	attcgcttgc	aaatcgccct	tcagcagcat	180
gatgtcgtg	gtttcgaaca	agccgtgatg	gatatgtcca	cccccgaca	cgccgactat	240
ggaaagcatt	tccgcaccca	cgatgagatg	aagcgcatgt	tgctccccag	cgagactgcc	300
gtcgactcag	tccgcgactg	gctggaatcc	gccggtgtcc	acaatatcca	ggtcgacgcc	360
gactgggtca	agttccatac	caccgtaaac	aaggccaatg	ccctgctgga	tgccgacttc	420
aagtggatg	tcagcgacgc	caagcatatt	cgctgtctgc	gcacctgca	atactccatc	480
cccgacgccc	tggtctcgca	catcaacatg	atccagccca	ccacccgctt	tgccagatc	540
cagcccaacc	gtgccaccat	gcgcagcaag	ccaagcacg	ccgatgagac	attcctcacc	600
gcagccaccc	tgcccagaa	cacctccac	tgcgactcca	tcacacacc	gcactgtctg	660
aagcagctgt	acaacatcgg	tgactaccag	gccgatccca	agtccggcag	caagatcggc	720
tttgccagct	accttgagga	atacgcccg	tatgccgatc	tcgagagggt	cgagcagcac	780
ctgggtccca	atgccatcgg	ccagaacttc	agcgtcgtcc	aattcaacgg	cggcctcaac	840
gatcagcttt	catcgagtga	cagcggcgaa	gccaacctcg	acctgcagta	catcctgggc	900
gtcagcgctc	ccgtcccat	caccgagtac	agcaccggcg	gacgcggcga	actagtcccc	960
gacctgagct	ccccgaccc	caacgacaac	agcaacgagc	cctaccttga	cttccttcag	1020
ggaatcctca	agcttaacaa	ctccgacctc	ccacaagtca	tctctacctc	ctacggtgaa	1080
gacgaacaga	ctatccccgt	cccctacgcc	cgcaccgtct	gcaacctcta	cgcccaactc	1140
ggcagccgcg	gcgtctctgt	aatcttctcc	agcggcgact	ccggcgtcgg	cgccgcctgc	1200
ctcaccaacg	acggcaccaa	ccgcacgcac	ttccctctc	aattccccgc	ctcctgcccc	1260
tggttaacct	ccgtcgggcg	aacctccaag	acctcccccg	agcaagccgt	ctccttctcc	1320
tccggcggtt	tctccgacct	ctggccccgc	ccctcctacc	aacacgccgc	cgtgcaaacc	1380
tacctacca	agcacctggg	caacaagttc	tcggggcttt	tcaacgcctc	cgccgcgcgc	1440
ttccccgacg	tctccgcgca	gggcgtcaac	tacgtgtttt	acgacaaggg	catgcttggc	1500
cagttcgacg	ggacgagttg	ctccgcgccg	acgttcagtg	gcgtcatcgc	gttggtgaac	1560
gatgcgagac	tgagggccgg	gttgccctgtg	atggggttct	tgaatccgtt	cctgtatggg	1620
gtcggaaagt	agaaggggtg	gttgaatgat	attgtgaacg	gcgggagtg	gggttgat	1680
gggaggaatc	ggttcggggg	cacgccta	ggtagtcctg	ttgtgccgtt	tgctagttgg	1740

aatgccacga ccgggtggga tctgtgtcg gggttgggaa cgccggattt tgcgaagttg 1800  
 aaaggggtgg cgttgggtga ggaggggtgt aattaa 1836

<210> 84  
 <211> 1437  
 <212> DNA  
 <213> *Aspergillus niger*

<400> 84  
 atgtggctct ttctcgtgtg cagtatcctg ctgccacttg gagtagtcaa cgcacagtct 60  
 caatacttca acaacaaaac caaagaattc gtcgtcaatg gctctgctat tctttttgtc 120  
 gatttcgaca ttggcgagtc ctatgcgggc tacctacca acacgccttc tggaaatctcg 180  
 agtctatact tctggttctt tccatcttct gatcctgatg cgtctgatga gatcacgctc 240  
 tggctgaatg gcggcccagg atgcagctct ctggcaggca tcatgctcga gaacggcccc 300  
 tttctatggc aacctggtac ctaccgaccc gtgcgcaacc cttatgcctg gaacaacctc 360  
 acaaatatgg tgtacattga tcagcctgct ggaacgggat tctcgcttgg cccgtctacg 420  
 gtggtctcag aatttgatgt agccagacag tttatggact tctggaggcg gtccatgaaa 480  
 acattcgatc tgcagaatcg aaagatatat ctactggcg agagctatgc gggccagtac 540  
 atccataca tcgcgtcgca gatgcttgac caggatgatg atgagtattt ccgggttgcc 600  
 ggcattcaga tcaatgatcc ctacatcaat gagctgccag ttttgcaaga tgttgcgacc 660  
 gtcaatcagc accgctccct ctttcccttt aatgacacct tcatgagtca aatcaccaag 720  
 ctttccgacg attgtggcta cacttcgttt cttgacgatg cccttacctt tccaccccg 780  
 tctcaattcc catcagtgcc ctataatgct agctgcaaca tctgggatat cataaacaac 840  
 gcttctctag ctctcaaccc atgcttcaac cgctaccata tccccgacgc ctgccccacc 900  
 ccctggaacc cagtcggcgg ccccatcggt ggacttggtc cgaccaacta cttcaaccgc 960  
 agtgacgtcc agaaagccat caacgcgtac ccaacggact atttcgtctg caaggatgga 1020  
 atcttccccga cggccaacgg actggacaca tcccctccaa gctccctggg accgctgccg 1080  
 cgcgatcatc aacagaccaa caataccatc attgcgcacg gcctgatgga tttcgagctg 1140  
 ctggcgcagg gaacctgat cagtatccag aatatgacct ggaatgggaa gcaggggttc 1200  
 gagcgggagc cgggtggagcc gttgttcgtg ccgtatggtg gatcatcggg aggaggcgtg 1260  
 ctgggaacgg cacatacaga gcgtggattg acattttcga cagtatttag ttcaggacat 1320  
 gaaatcccgg aatatgcacc gggggcggca tatcgccagc tggagttttt gctggggagg 1380

gttgcgaatc tgtcgacaat tattgagcag gtgcagataa cagagcagaa tggttga 1437

<210> 85  
<211> 633  
<212> DNA  
<213> *Aspergillus niger*

<400> 85  
atgtccaaac tctccgctgc tatctccaag ctctccctct ccaccatagc caccactctg 60  
ctctctctta ccccccaac caccgcctac ttctacaaat atcccgccct cttegtctac 120  
aaagacacca actgcaccga tatctccttc tcaattgtct accctccct gggtaactgc 180  
aacggcggat actacgacta cgcgggctca ttccagatgt tcaatatcga tgctgcgtat 240  
acctgtaatg gcagtgactc gacactgatg tttgagatgt ataatagctc cggctcggat 300  
tgtggagatg agagtgattt gttgtttaga cagccgggtga cggaggagtg tactgttgcg 360  
gatgtggaga gtccggggcc gttggagatg ccggtttggt ttgagttggg gtcactattg 420  
gggaattgtg gtgggatggc tgggtactatg ttgttcgggtg tggggattct tgagggtggg 480  
ttagagacta aattatactg gaaatgttat tcatcaaggc tgaatacaag tgtaaccgtg 540  
cacagattat ctttgatact gtctatgggc tgtacgagcg tctctgactc ctacaatgag 600  
ttagcggctg cacattacta tgaggacctg tga 633

<210> 86  
<211> 1827  
<212> DNA  
<213> *Aspergillus niger*

<400> 86  
atgcgtcacc tcttatcact gctgggtgctt ctgatcgcat cggccgccct ggtctccgcc 60  
gtccccgccg gctccattat cactccacaa ccaccgctc agcccggtca ccttctctct 120  
tcccagccct ctgatccccg aaggccatgg atccgcctcc gtgactggat catcgagtcc 180  
atatggggca tcgaaaaacc cgcattctcg cgattcccac tcaacgattc cccgcgcaat 240  
cgctctcttc cctcccggat tctggcgcg c tacggtagt acgtcgtact tcgtttcagc 300  
ctgcgcaatc acgatgaggc cgaggcattg gccaggctg cagacattct attcctggac 360  
gtatgggcgt ctactccagc attcgtagat atccgactgg ccgaggaagt caccgcatat 420  
actcccctaa tagacaacct ggcagagaga atctatacga cctatccatc taaaagccg 480  
ataggacttg aaggacaatc tggatttgcg tctctgagtc gacctgcgcc aaagttcggt 540

gacctttttt tccacgagta tcagcctttg tccgtcatta tcccctggat gcggctgctg	600
gcttccatgt ttccatccca tgtgcgcattg attagcggtg gagtatctta cgagggtcgc	660
gaaattcccc ccctccgact gagcgcaggc agctccaccg cggcgtcagg ccctcgtaaa	720
acaatcatcg ttacgggtgg tagccatgcc cgcgaatgga ttggcacctc aaccgtgaac	780
catgtaatgt acacgctcat taccaagtat ggcaaatcca aggccgttac ccgccttcta	840
caggacttcg actggatcat gatccccacg atcaatcccc acggctatgt ttatacctgg	900
gagacggacc gactatggcg caagaatcga cagcggacca gcctacgctt ctgtcccga	960
atcgatcttg accgcgcctg gggcttcgaa tgggacggcg gtcggacccg cgctaaccct	1020
tgttcagaaa actatgctgg agacgagccc ttcgagggaa tggaagcaca acaattagca	1080
cagtgggcgc tcaacgagac acaaaacaac aatgccgaca tcgtgagctt ccttgacctt	1140
cactcttact ctcaaacaat tctctacccc ttctctact cctgtcctc gatccctcca	1200
acgctcgaga gcctggaaga gctaggcctt ggccatagcca aggccattcg gtacgcgact	1260
cacgaaatct acgatgtcac ttctgcctgc gaaggcatcg tcacggccag tgcggcagat	1320
aacaaccccc ggcggttctt ccccatgttg ggcaactccg gtggcagtcg gttggactgg	1380
ttttaccacc aagtgcacgc gacttattca taccagatca agcttcgtga tcgcggaagc	1440
tacgggttcc tccttccgtc tgaacacatc atccccaccg gcaaggagat ctacaatgtt	1500
gttctgaaat tgggatcctt cctcatcgga ggcgactcat ttgacgtcga ttgggaatca	1560
gaactcttcg atctgtcaaa ggacgaatcc gatctggata gccgctattc aaaatccaat	1620
gaccgctccc cggcgtatct acacaacgcc aacggccccc tgcccaacat tgacgaagac	1680
gaagataagg aatgggtaat ggtggaggaa gaagactaca cagacgatga cgacgacgat	1740
gatgatgatg atgaagaaga ggaagaggaa gaggaagata catattgggc caccgaacac	1800
acatacgaat ttcggcgacg acgctga	1827

<210> 87

<211> 1251

<212> DNA

<213> *Aspergillus niger*

<400> 87

atggctttcc tcaaacgcat tctcccgtcg ctggccctca tcttacctgc agttttcagt	60
gccacagaac aggtccctca tccgaccatc cagaccatcc cggggaagta cattgttact	120
ttcaagtccg gcattgacaa tgcgaagatt gagtctcatg ccgcatgggt aacggagctc	180

cacāggcgca gcttagaagg ccgcagtaca accgaagatg accttcccgc cgggatcgaa	240
agaacgtaca gaattgccaa ttttgctggg tacgcggggg ctttcgatga gaaaactatc	300
gaggagatcc gcaaacatga ccatgtagct tatgtggaac aagatcaggt ctggtatctc	360
gatacgctag ttaccgaaag gcgagctcct tggggactgg ggagcatttc tcaccgtggg	420
gggtctagca ccgactacat ctatgatgac agcgctgggg agggtagata cgcttatgta	480
gtggacaccg gcaccttggc tacgcataat gagtttggtg gtcgtgctag cctggcatat	540
aatgctgcag ggggtgagca cgttgatgat gttggacatg gtacacatgt agcagggacc	600
atcgggggca aaacatacgg ggtttcgaaa aacgctcacc tactgtccgt gaagggtgtt	660
gtaggatgaat ccagctcgac atcgggtcatt ctggatggct tcaattgggc cgccaatgat	720
attgtgagca agaaccggac cagtaaggcg gcgataaata tgagtcttgg tggaggctac	780
tcctatgcgt ttaacaatgc agttgagaat gcttttgacg aggggtgtgct ctcttgtgtt	840
gccgctggaa atgagaatag agatgcagca cggactagcc cggcttctgc acccgacgcc	900
attactgttg ccgctatcaa cagaagcaat gcccggtgcgt cattctcaaa ctacggctct	960
gtggttgaca tttttgcccc gggagagcaa gtactttctg catggaccgg ctcgaaactcg	1020
gccaccaaca cgatctccgg caggtccatg gctacacccc atgtgacagg tttgatcctc	1080
tatttgatgg gcttgcgga ccttgctacc ccagcggtg caacgaccga gctcaagagg	1140
ttggctacgc ggaatgctgt caccaatgtg gcgggtagcc ccaatcttct ggcctacaat	1200
ggaaacacgc gcgtgtcaaa agggggtagc gatgatggag atgaggacta g	1251

<210> 88  
 <211> 1368  
 <212> DNA  
 <213> *Aspergillus niger*

<400> 88	
atgatcacc ctttgcggc cctgttcggc agcgtagtat atgccgctac gcagaccgtg	60
ttagggccag agggggctga tccctttacg gtgtttcgca gccacactc accggcattt	120
tcaattcgca tccaggagca gaatgactcg atctgtgatg ctcgttcacc ccaattcact	180
ggttggctcg acattggccc gaagcatctt ttcttttggg attttgaaag ccagaatgac	240
cccttccatg atcccctaac gctatggatg actgggggcc caggagactc gagtatgatt	300
ggacttttctg aagaagttgg cccttgccgg attaatgagt ttgggaatgg aacagatcac	360
aaccctggg cctggacca gaattcatca cttctttttg ttgaccagcc agtcgatgtc	420

```

gggttttctt atatcgatga gggctatgag ctgcctcatg actcacgtga agccgcggtg 480
gacatgcata ggttcttgcg attattcata tccgagattt ttcttcacaa acagttcctt 540
cccgttcacc ttcccggtga atcttacgca ggccggtaca ttctttatct ggcgacccaa 600
atcttggaac aaaatgaact gtataaagat agccccagga taccgctgaa atcgtgcttg 660
gtgggtaacg gattcatgtc acccaaggat gcaacgttcg ggtattggga aacactgtgt 720
actactaact caggagtccc atctcctatc ttcaatgaaa ctaggtgcga tattatggcg 780
gcgaatatgc cgcactgtat ggatctatat gacatatgca ttcaacactc agaccccgcg 840
atatgtcatg cggcccagtc cgtctgttac gatagtgttg tagggctcat ggccaaatta 900
ttgctaagga tgacgacagt cactgcacct tgtgagatcg acgaaatgtg ctatatcgaa 960
gcggctctaa ttgagagata tttgaattcg ccatctgttt gggaggccct gtcgccaccg 1020
caacaggtta ccgaatacaa attcgtcgct acttctgtta ttgatgcatt tgctcaatca 1080
gcggacggca tgggtgctgag ctogaagcag atcgctttct tactcgcaaa taatgttgac 1140
ttcttagcgt atcaaggcaa ccttgatctc gcctgtaata cggctggcaa cctacgttgg 1200
gcgaactcgc tttcttggaaggccagaca gaatttaccg caaagccctt acttccgtgg 1260
gaaattcagg tttcggtcgg tgaagggacg gacgaaacgt cacgctttgc ctttgtgact 1320
gtggacaacg ctggacacct gttgcgggac tcaaagattt caaactga 1368

```

```

<210> 89
<211> 2376
<212> DNA
<213> Aspergillus niger

```

```

<400> 89
atgcggtttc tcacttattc cctgcccttc attgcaagtg ctatctcgct ctttggggtc 60
aatgtacaag ctcgatcaca agctccaagt gccatccgtc atgtgctgac gcttgaccag 120
cccaccatca agacaccctc acagcgggtc gatcaccttg accactttga catcaccttc 180
aatattcatg acaagcacca gcggataaag ctggagctgg agcccaacca tgacatcctg 240
gcggaagacg catccgtaca gtatctcgac gcggacggga acgtgctgac gcacgagccc 300
attgctccac atgagcataa ggtcttcaag gggaggagtc tactcgggcg aggaaaaggc 360
atgtgggatc cggtcgggatg ggcgcggatc tacttgaagc aggatggctc agagccacta 420
tttgaggag tcttcagtat cgacggcgac aaccatcacg ttcagctgaa atcggcatac 480
atggagaaga aacgccccgt ggatgtcgac cttcccgact cagcgactga ctatatgatc 540

```

ttctaccggg attcggatat ggtgcgctcta catacggaac tcaagcggtc gtcgctcgga	600
tcgacctcgt gtcaagccga tcagctcggc ttcaacacta accccaacca ccctgtgcta	660
caaccgtatg gccaggcaga gaccgatacg tggggagcaa tttcattgaa ctcccttgttt	720
ggactcaaca agcgccaatc cgatatcgga agtgtgtctg gcaatgcggg cggagtcaat	780
ctggcgctga ccattggtga tacttcgggc tgtccgagta cgaagcaagt agctttgatt	840
ggtgttgcaa cggactgcgc ctttaccggc tcattcaaca acgagactgc cgccaaggaa	900
tgggtcatca gtactgtcaa cagcgcgtcc aatgtctacg aaaagtcctt caacattacg	960
attgggctgc ggaatctgac tatcaccgac agctcatgcc ccgacaaccc gcccgcggcc	1020
acggcatgga acatgccctg ctccagcggc aatctcacct cccgactgga tctgttttcc	1080
aagtggcgcg gtgagcaatc ggatgacaat gcttattgga ccctgatgag cgattgcgcg	1140
acgggcaacg aggtcggact gtcattggctt ggccaactct gcaatagcga tgcttcttcg	1200
gatggctcga gcacggtcag tggaactaac gtcgctggtc ggtcttcggg ctcggtattgg	1260
cagatctttg ctcatgaatc tggccacacc tttggcgctg tccacgactg tgactcccag	1320
acctgcgcgg aggatctcga agcctcgtcc cagtgcgtgc cgttgacctc gagcacctgc	1380
aacgccaacg ggaaatacat catgaatcct acaactggaa cagacatcac tgcgttctcg	1440
caatgcacta tcggaaatat atgcgcagcc ctgggcccga acagcgtaa gtccagttgt	1500
ctctccgcca accgcgacgt caccacctac actggcagcc agtgcgga cgggaattgtc	1560
gagtccggcg aagactgcga ttgtggcggg gaagatggtt gcggcgacaa caactgctgc	1620
gacggaaga catgcaagtt caagtcggga gctgtgtgtg atgactccaa cgacagctgc	1680
tgttcaagct gccaatctc ctcagctggg acggtatgtc gtgccagtcg cggcgactgc	1740
gacgtggcag agacctgcag cggcaactcc agtacttgtc ctaccgactc gttcaagaag	1800
gacggcacga gctgcggcag cagtggctcg ggacttgcct gcgctagtgg ccaatgcacc	1860
agccgcgact accagtgccg cagtgtgatg ggcagtctcc tccacagcaa cgacacctac	1920
gcctgttctt ccttcagttc ctctgcgaa ctggtctgca cctccccgaa gatcggcacg	1980
tgctacagcg tcaacaaaaa ctccctcgac ggcactccct gcggtagtgg cggctactgc	2040
agcaacggcg actgcaaggg caaaaacgtc gaatcctgga tcaagaacca caaaggtatc	2100
gtcattggtg tcgcctgcgc cgtaggcgcc ctgatccttt tggccctgat gacctgcac	2160
gtaaaccgct gtcgccccgc tcgcgcgcca aaaccgctc cgcgtccagt gccttacggg	2220
ccgtggcccc gcgctaggcc tcccccgccg ccgcccata accagtggcc ggcgcgaggg	2280

tatcaaggct tagggaatga gccgccgccc ccgtatccag gtgtacctgg tcagccagta 2340  
ccgcaacata tgccctcccca ggggcggtac gcttga 2376

<210> 90  
<211> 1446  
<212> DNA  
<213> *Aspergillus niger*

<400> 90  
atgcgtttcc taagcagtgc agccctattc ggcctggcgt atgcctccac ccaggcggtc 60  
ctccagccag aggaaccatc cgacttccgt acattccaca gcccatattc cccgcaccac 120  
tcgatccgca tccgccagca gaatgaatca atctgcgctg cccattccgc ccaatacacc 180  
ggctggctcg acatcggccg taaacatctc ttcttctggt actttgagag ccagaatgac 240  
cctgccaatg atccccctac tctctggatg acaggagggc cagggggggtc cagcatgatc 300  
ggctctgtttg aagaagtcgg gccatgtctg atcaatgagt acggcaatgg cacttactac 360  
aatccgtggg gctgggtccc gaactcctcc ctactatttg tcgatcagcc agtcgatgtg 420  
ggattttcgt acgtcgatga aggagaggac ctgccgggcg attcgcatca agctgcaatt 480  
gacatgcacg ggttcttgca gttgtttgtc tcggagggtt tcccgaatt gcagactctt 540  
cccgttcacg tttctggtga atcgatgct ggtcactatg tcccttacct cggcagtcag 600  
atcgtccaac agaacaagct ctatccact gagccccagg tccttctgca ctcatgtctc 660  
gtaggcaacg gctactattc tcctcgcgac actacctacg gctactggga aaccctctgc 720  
accactaacc ctggagtccc cgagcccgtc ttcaaccgaa ccagatgcga catcatggcg 780  
gccaatatgc cgcgatgcac ggaagtatcc gacgtatgtg ttcggaaccc cgatccagct 840  
atctgccatg ctgcgtcgga ggtatgctac gagggcgtga tcggatggta tgatgacgag 900  
tctggtgaag gtggtcggaa taggtttgat ataaccgctc cctgcgccct tgacggcata 960  
tgctacatcg aggccgctcg catcgagcag tacctgaaca caccgcagct ttgggctgct 1020  
ctatcaccac ccaaagaaat caaagaatac aaggttactt ccgacaatgt gtcgcgcgca 1080  
ttcgatctca cttcagacac gatgacgcca gcgtctgagc aagtcgcggt cctgcttgcg 1140  
aatcaggtag atttcctggc gtatcagggc aatctcgatc tggcgtgtaa tacggcgggt 1200  
aatctgcgct gggcgcatte tctgccatgg agaggtcagg tcgagttcgc gtcgaaggcg 1260  
ctgcggccat ggagttgggt agatgtggta tctggaaaag gtggagtggc tggaaacgacg 1320  
aaggaggagt cgaggtttgc gctagttacg gttgatgggg cgggacattt tcttcctcaa 1380



gatagacctg atatcgcggt ggatatgatg gtgcgctgga tatccggggc atcggtttact 1440  
gagtga 1446

<210> 91  
<211> 960  
<212> DNA  
<213> *Aspergillus niger*

<400> 91  
atgacattgt tactcaactt ccacgcgctc tttacagtca ttcttggtgc caatctttca 60  
accagatgca gcgcactgct ctctggacgt gacttttgct ccacgccagc gcccggtgag 120  
tcactccgag cggagcatag gaggtgtat gatgtacagg cccaacgtga cagcacccgc 180  
gaggagagcc gggaggtggt gccttggtatt gaaatcgaga catgggtttca tattgtaagc 240  
agcaatgaag cagcaaacac agtatcagac gacatgatca ccagccagct ttcctatctt 300  
cagaaggcat atgaaagtgc gactatcacc tatcggttgg agggcataac tcgtcacata 360  
aatgactcgt gggcgcgaaa tgatgatgaa ctggggatga agaatgccct acgaaggggc 420  
aattatggca cattaaatgt ctattttcaa acagatctcc aggcgtcatc cgacgagaat 480  
tctcgggact atccaaatga cggtaaccga cgaacagatg tgtcagatca atcatcatca 540  
actgtcctag gcttctgtac gttgcctgac ccgagtgtga attccagcag cctcgtttcc 600  
agctacatca aggatggttg taacgtgtta gcggatatca tgccgggtgg tagtttagcg 660  
cagtacaaca aaggcggcac agcggttcat gaggttggcc attggaatgg gctgctgcat 720  
acgttcgaag gtgaatcgtg ctcccctgat aatgaaggag attacattga tgacaccccg 780  
gagcaatctg agcctacgag cggatgtccc gccgagaaag attcatgcc cgaatcttct 840  
ggccttgatg ctattcataa ttttatggac tattcatctg atgactgtta tgagagtttt 900  
actccagatc aagcggagag aatgaggagt atgtggtccg ctatgcggga agggaagtga 960

<210> 92  
<211> 1920  
<212> DNA  
<213> *Aspergillus niger*

<400> 92  
atgcatgtct cacttttctt actcagtgtt acggcagcgt ttgccagccc aacaccccat 60  
aactatgttg ttcattgagcg gcgcgatgca ttgccagtg tctgggtaga agaaagccgg 120  
ctggacaaag gtgccctact gcctatgcgg atagggttta ctcagtcctaa cctggatcgt 180

ggccatgatt tattgatgga ggtgtctcat ccacaatcgt ctcgctacgg aaagcatctc	240
tccagcgagg aggtgcacga cctatttgcc ccgtcgaatg aggccgtcga gaccgtccga	300
acctggattg aatccgccgg aattgctcca agccgcatct cgcaatcata caacaagcag	360
tggctacagt tcgatgcccc tgcaagcgag gttgagcagc ttctgcagac ggaatactac	420
atctacaccc atgccgacac gggaagttcc catgtgacat gccacgagta ccatgtgccc	480
gaaacccatcc aatcgcacat cgactacata acaccaggag taaagatgct ggaagtgcgc	540
ggcacgccct ccaaaaagag agatgcagag aagcgctctc ttggcagtct gcccccaatc	600
ttagcaccac taccaatcaa tatcacgaag attttcgacg acccgctagc aactgcgat	660
ctggcggtaa ccccgactg cattcgagcc atgtacaaca tcaccaaagg aacaacagcc	720
acaaagggca acgagctcgg catcttcgag gacctaggag acatctacag ccaagatgac	780
ctcaaccttt tcttcgcca ctttgccagc gacatccac agggaacca tccaacctc	840
gactccatcg acggcgccac cgccccaaca gacgtacca acgccggccc cgaatccgac	900
ctggacttcc aaatcgcccta cccaatcatc tggccccaga acaccatcct ctaccaaacc	960
gacgacccca actacgaaga caactacaac ttcaaaggac tcctcaacaa cttcctctac	1020
gccatcgacg gctcctattg caacgaaacc tcctctctag accctcaata cccagatccc	1080
tccccaggcg gctactcctc cccaagcaa tgcggcgctc acacccccac aaacgtaatc	1140
tccatctcct acggcagccc cgaagccgac ctccccatcg cctaccaacg ccgccaatgc	1200
cacgagttca tgaaactcgg ccttcagggc atcagcgtgg tcgtcgcac gggcgactcc	1260
ggcgtcgcct ccagcacggg cacctgcttt ggcgatgcag acaacgtctt cgtcccagat	1320
ttcccagcca catgtcccta tctcaccgca gtaggaggca catacctccc ctaggcgca	1380
gacgcagcca aggaccagga aatagcagtc acccgcttcc cctccggcgg cggcttcagc	1440
aatatctacg cccgaccatc ctaccagaac cactccgtgg agacctattt ctccactacc	1500
agcgacgacc tcacctaccc ttactactcc ggagtaaact acacagactt ctccaacaca	1560
gatgggggat acaaccgcat cggacgagga taccctgatg tticagctat cgcagacaat	1620
atcatcatct acaaccaggg cgaagcgaca ctggtgggtg gtacgtctgc cgcggcgccg	1680
gcgttcgcgg ccatgttgac gcgcattaac gaggagaggc tggcgaaggg gaagtccacg	1740
gtgggggttg tgaacccggg gctgtatgaa catcctgagg cgtttaggga tgtgactgtt	1800
gggtcgaatc ccgggtgtgg gactgatggg ttcccggttg ctgggggggtg ggatccgggtg	1860
acgggggttg ggacgccgcg gtttgaggat ttgatggata ttttgtggg tgatgattga	1920

<210> 93  
 <211> 1116  
 <212> DNA  
 <213> *Aspergillus niger*

<400> 93  
 atggcttcca agaccctcct actcattccg gcactggcca cagccgctct gggaagtgtg 60  
 ttggacctag atatcaaggt agaccttgga accccaggtg gcccgtttga tttgatgtac 120  
 gacaccggat catcaacact ctgggtgctt gatagcaatt gtacagatga ttgtccaaat 180  
 gttagcgggt actcccgaca cggctacaac ctcaccteta ctggtgtcaa cttaggtgtc 240  
 aacgacagca ttgcttacag cggaggcact gtcagcggct tcaactgccac ggatattctc 300  
 acggttcccc acaccaacgt ctcatatcgc cagagctttg ccgtcattac cgacagtacc 360  
 tgggcggcct tagcagccga tgggttcacg ggcctggcat cgtctaccat cgcattcaag 420  
 aatactacga cagccgtcga acagatgatg caggatggac ttttggtatga acctcgattc 480  
 gccatatatg caggttcagg ggaatcgacc gtgaccaacc ctaatccgga gaataatggc 540  
 gtgttcacct ttggtggcag ccatgaggaa acctatgcgg acggggaact gcaatggatg 600  
 aagatgetct cccctttga aatatacaaa acaaactctc ttggaattca gggacacaac 660  
 aactccgatg gccaggccct gtcaagcgac gtccctgaact ggtacggcca gactaatcta 720  
 ttcaacgtcg caggtgcttc atcgataagc attcccaacg accagattga ggcgatgtat 780  
 gccctaacgc ctttctcata cgctgacatc tcactctggat accgacctct gtgctccgat 840  
 ttcaatgata catggtcgat ctcttttaca atgggcttct atggcgaggg tgtcaccttc 900  
 aatttgaccg gtgatcagct ggccgtgcct ggctatcagg acgacgacca ctgcttccct 960  
 ccttcaatc catgggacag ctacaacacg attattggtc agcattgggt gagcaatttc 1020  
 tatgtgtat tcgacttcgg atcattcgac ccggagacat acgatatacg tgttgggctg 1080  
 gtccttttga agaaggaata cctgccgagc gcttga 1116

<210> 94  
 <211> 1245  
 <212> DNA  
 <213> *Aspergillus niger*

<400> 94  
 atgtttccct gctctcgat ttggtctctg ctcgttgcag ccgccaccgc tagtgctgtg 60  
 cccaccagtc tggccaccac gcacctgcaa tcggttgact tgcttctgac tcgcagttct 120

tacggggtttc	ttactgacat	agcccttgga	actccgggtc	agagcctgcc	gtatctgggt	180
gactggacct	ggaccggcca	ctatgtggtg	accaccttgt	gtacaaacga	tcccaccgcc	240
acctacgatt	gtctcaacgt	cgatcagaaa	attttcaacc	agactttgtc	atccactttt	300
atcaacaaaa	ctgaccagta	tggtatatctt	tactgggatac	ccaaccactt	ctacttttacg	360
gagcccgag	cagccgatgt	ggcgacggac	atgctgcgca	tcggtcccac	cgcggtgaac	420
accaccatcc	aagcagccaa	tttcgtcttc	aacgagacta	ttagcgcatc	ccctttctcg	480
ggagtatatg	gactctcacc	tgtttttcag	ggtgacaatc	gatccgtgca	agcgtccttc	540
taccaaggat	ggaggagcgg	cgcctggcac	tctccaattg	tctcttttat	ctactgccac	600
gacaatgcc	ccaaagcgg	atgcagtgg	tacgacggcc	ttcagacact	aggcggatac	660
aacacctctc	acgtccaggg	agatatcacc	tggtacgaca	tcattgtcac	ggaggcgatc	720
aacacgctgg	actttgtcta	tgcgccagcc	gtgattaatt	attgggcggt	gaacctcacg	780
cgcttctcta	tcggagacga	agagcaagag	ctcaacaaga	ccactactct	ggatggaaag	840
caagccgccg	ttgccgcgtt	cgaccacgct	tcgtatggtc	gcggtgcccc	agtgtctgtg	900
tacggttacc	agcgtctagt	cgagctggtc	ggggcaaaag	ccgtcacgct	ttccgatcct	960
ccaaataacg	gtgagcaggg	attctatcag	ttcgattgcc	ggaactcgag	tttactgcca	1020
ccgctgcggg	atgagtttgc	cgggtcagag	cgggcgtggg	agattgtgcc	cgagaactat	1080
gtggaggtgc	tggcgaacgg	aaccaataag	tgcaccttta	atgtacgcac	cctgggagat	1140
ggagcgatgg	taatgggaaa	ttttggcgag	acatttgcca	ttgataagta	tgtcatgttt	1200
gactttgaga	agttgcaggt	ggggattgca	gacttcgcgt	ggtaa		1245

&lt;210&gt; 95

&lt;211&gt; 1443

&lt;212&gt; DNA

<213> *Aspergillus niger*

&lt;400&gt; 95

atgcatctcc	cacagcgtct	cgttacagca	gcgtgtcttt	gcgccagtgc	cacggctttc	60
atcccataca	ccatcaaact	cgatacgtcg	gacgacatct	cagcccgtga	ttcattagct	120
cgtcgtttcc	tgccagtacc	aaaaccaagc	gatgctctag	cagacgattc	cacctcatct	180
gccagcgatg	agtccctgtc	actgaacatc	aaaaggattc	ccgttcgtcg	tgacaatgat	240
ttcaagattg	tggtagcggg	aactccctct	tggtctaaca	ccgccgtctc	cgatcaagat	300
ggtagcgaca	tttcatacat	ctctgtcgtc	aacattgggt	ctgatgagaa	atctatgtac	360

```

atgttgctcg acacaggcgg ctctgatacc tgggttttcg gttccaactg caggtccaca 420
ccctgcacga tgcacaatac ctctcggttcg gacgattctt cgacccttga aatgacatcg 480
gaagagtggg gtgtgggcta tggaaactggg tctgtcagcg gcttgctagg aaaagacaag 540
ctcacgattg caaatgtcac tgtacgcagc actttcggac ttgcttccaa cgcacgggat 600
aacttcgagt cgtaccaaat ggacggcatt ctcggtctcg gtcgaaccaa cgatagttcc 660
tacgacaacc caacattcat ggatgccgtt gcagaaagta acgttttcaa gtcgaatata 720
gttggttcg ccctttcacg tagccccgcc aaggatggca cggtcagctt tggcactact 780
gacaaggaca agtacaccgg cgatatcacc tacaccgata ccgtcggatc ggacagctat 840
tggcgcatcc ccgtggacga tgtctatgtt ggcggcactt catgcgattt ctccaacaaa 900
tcagccatca tcgataccgg aacttcttat gctatgctgc cttcaagcga ctcgaagacg 960
ctgcacagtc tcattcccgg cgccaaatct tcggggagct accacattat tccgtgcaac 1020
acaactacta agctacaagt ggcattctct ggtgtgaatt acaccatctc gccgaaggac 1080
tacgtgggag caacttcagg ttctggatgc gtttcgaaca ttatcagcta cgacttattt 1140
ggtgatgaca tctggctcct gggtagacacg tttctcaaaa atgtgtatgc tgtgtttgac 1200
tacgatgagt tacgggtcgg atttgcagag cgttcctcga acaccacctc tgcgtcgaac 1260
tctacgagct ctggaacaag cagcacctcg ggatccacta caacgggcag ctcaacgact 1320
acgacgagct ctgctagctc tagtagttca tctgatgctg aatcaggaag tagcatgacc 1380
attcccgcct ctcagtattt cttctctgct ctggcgattg cttccttcat gctttggctc 1440
tag 1443

```

<210> 96

<211> 1401

<212> DNA

<213> *Aspergillus niger*

<400> 96

```

atgacgtctt ctaccttgcg ccttgccgtc gcgttggtt tgtcaacttg cagcagtgcc 60
ctatcgagcc agcgagatga ttacttgtg gttocatttc cttttggcaa tcttgaggat 120
gtccatattg ccaagcggga tagctccaag acagtagaag ctctctagt gatatatggc 180
gacagctact ggatgaacgc ctcaattgga acccctgcgc agtcactaag tttcctacta 240
gatcttacgc gctcaagggt cgagcccgca tacaccctcg atgagaatta cgaatgttct 300
gacgatgaac tctgctccga attcggcttc taaaaccca ccgattcatc cacttatcag 360

```

catctcacct acacacagag acacgatgca ggtgtcgact actcctacct tgataccata	420
actcttggag atcacgcaac cgacaatgtc ccaactggaca tgtatctttt gtcctacatt	480
tcttacagct cctcgggtct ctctccgtc aacaccagct tcccctacat cctggtcgat	540
cgcgggcctca ccacctcccc atccttcagc ctaatcggcg acaacggaaa caccaccacc	600
cccagcatca tctttggagg catcaacacc tccaaattca acggggccct gcaagccttc	660
tccttcgcag accacagcat caccaacaat ccattcgtca ccgtcgaagc tgactccctc	720
caactaacca ccaacaccaa cgataattcc acctacccta ttccctctc ccccccatg	780
atgctcagaa ccgaagaact aatcacctac ctccccaact cgaccgtcca atccctctac	840
accgacctta acataaccat ggacggcgtg atctccactt caagattcta cggggtcctt	900
ccctgcgccc gccaggaaac cgaatctcac acaatctctc tagccatcgg caacatgacc	960
ttctctgtgt cctgggatga gctcttcgtc ccgtggacgc gtgacggact atgcaagttc	1020
ggcattcagg cccaggattc agattacaaa actcgtgcgg agctgggtgt tccctttctg	1080
agacggatgt atgtcgtgt ggattataat aatcagtttg tgggcgttgc gacgctgaag	1140
gatgatgatg atcagaatgg aggtgaagat gagattgtgg agattggcac tgggacggcg	1200
ttgcctagtgt ctgtcgggga ttggccggct agtgttacgg cgtatacgcc tgctgcttct	1260
acagggacgg cggctgcgac gttgacattc acgacggcga cgtctagcgg gggaggtgtg	1320
gtgccgacgg gtctatcaga gttgggtagg gcgtttttgg tgccgggggt gctggggatg	1380
gctgttttgc aggtgtttta g	1401

<210> 97

<211> 1632

<212> DNA

<213> *Aspergillus niger*

<400> 97

atgatgcgac cgatacttct cccctactg ggggtatttc tgcagacctc ctcgcatcc	60
aatccctatg taatgagctg gtcttcccaa gcctacggtc cagatggccc gtggcaggcc	120
gtatccatcg acgtgggcag caaccagcag acggtcgatac ttacccccg agccaactat	180
gctagcacga tcctgatgag cactctctgc acgaacaaaa ccctgtcatc cacctgctac	240
gctgccgaag caggcacgtt caacaaaaac acctccacca ctgcctacac caccgccagc	300
tcgtgggaaa caacttactg ggccgtcgag ggtggaagcc aagaggctgt gctcggcgat	360
gaggtcacct tagggtcgtt tgtcgtcccc aatgtgagct tcgaagccat ctaccagacc	420

taccagacct atcccaatgg catcgccctat cctgtctcgg tcggcagttct ggccttgggg	480
ggctccgtact tgtcggatac cgtctccaat tcgacgggtcc tgaacatgat cgcaggatgg	540
ctttactcgt ccaacgacat tccgtccctac tcgtacggca tgcataatcgg gtcggtagac	600
cccaaaatcc caggctccct gatcttgggg ggctacgata agagccgagt gatcggagac	660
gtgagtgcgc agggagtagt gtcttcgagt ggtcttttgg aacttgaatt aaaggatatt	720
gggctgggtg ttgcggcggg ttcctctccc ttcagcttca acaacgaaag tggcttgttt	780
ctccaaagca gtgggttcgggt tcaggccaag accgtccaga ttgatccaac caagccctac	840
atgtaccttc cccaggcgac atgcgatgcc atcacctcca ccatgccgat ctctttcaat	900
tccagcttgg ggctatactt ctgggacacc acgagcgatg attatctgaa tatcacgtct	960
tccgccgcat acctctcctt tgtgttcaac atgaatgggg tcaacaacaa gaacattacc	1020
atcaagattc ccttttccca gctcaatctt acgctgcaag aaccgctggt cgatcaaaac	1080
gtcacctact tcccgtgctt cctcactacc tccaccccgg tgcctgggtcg agcctttctc	1140
cagtccgcat tcgttgggggt gaactgggtc aacgggaaca actcgggcac atggtttctg	1200
gcacaggccc ccggcccggt ttacgccagt gaagacatca cccggatcgc agtgagtgc	1260
acgtcgcttt ctgcctctaa cggtagcttg gaagagacct gggctacgta ctggggcatc	1320
aaaacatccg acaactcgag cagctccaag agtggcctgt cttccgggtgc caaaattgga	1380
attggcgctc ggggtgggtgt cgggtggagca gtgttgatcg cagcaggtat agccattgca	1440
ttctgtcttc gccgtcgccg cggggcgagt caagaggcgg ctggagagca acggaggctc	1500
atgttttaggg gctttgcgga gctaccggga ggtgctcaca gtgaaccggc gaaggagttg	1560
gatacgaaga tgcataagcc gccgcaggaa atgatggctt cgcaggaggt agagcgatac	1620
gagctgggggt ga	1632

<210> 98  
 <211> 2535  
 <212> DNA  
 <213> *Aspergillus niger*

<400> 98	
atgcgtctta cagggtggtgt cgctcgggct ctgggcctct gcgctgctgc ctccgcttct	60
ctccatcccc atcgttccta cgagacccat gattacttcg ctctacacct tgatgaatcc	120
acctcgccgg ccgacgtcgc ccaacgacta ggtgctcgcc acgaaggccc cgtcggagaa	180
ttaccctcac atcatacctt ctcgataccc cgtgaaaaca gtgacgatgt ccatgcgctg	240

ctggatcaat tgcgcgatcg tgcgaggtta cgccgccgct ccggagatga cgccgctgtc	300
cttccctcct tggtcgggcg agacgaaggt ctaggtggca ttctttggtc cgagaagctg	360
gctccccaga gaaagctcca taaaagagtg ccgccgacag gatatgctgc cagatcgccc	420
gtcaacactc agaatgaccc ccaagcgctt gcggcgcaga aacgcattgc ctcggaattg	480
ggcatcgcg accccatctt cggcgaacaa tggcatttgt ataatactgt tcagttgggc	540
catgatctta acgtgacggg tatctggctg gagggcgcta cagggcaggg tgtcacgacg	600
gctattgtcg atgacggttt ggacatgtac agcaacgac ttaggccgaa ctattttgcg	660
gcgggttctt atgactataa cgacaaagta ccagagccga ggccgcgctt gagcgatgac	720
cgccacggta ctgatgcgc gggtgaaatc ggtgcggcga agaacgacgt gtgcgggggtt	780
ggtgttgct atgatagtcg catcgctggg attcggattc tctccgcacc cattgatgac	840
actgatgagg ctgcggctat taactacgcc tatcaggaga acgatatcta ctcgtgttcc	900
tggggtccct atgacgatgg cgccacaatg gaagccccgg gcaccctgat caagcggggc	960
atggtcaatg gtatccaaaa tggtcgtggg ggaaaaggct cggtttttgt gtttgcggct	1020
ggtaacggtg ccattcatga cgataactgt aactttgacg gttacaccaa cagtatctac	1080
agcatcacgg tgggtgccat tgatcgggag ggtaaccatc ctccgtattc ggaatcctgc	1140
tcggcgcaac tgggtggttc ctacagcagc ggccgcagtg atgcaattca taccacggac	1200
gtcggcacag acaagtgtc gactacccat ggtggaactt cggcgggcgg cccgctcgt	1260
gcgggaaccg tggcgctggc cctcagtgtg cggccggaac tcacctggcg tgacgttcag	1320
tatttgatga ttgaggcggc agtgccctgt catgaagatg atggaagctg gcaggacact	1380
aagaacggga agaagttcag ccatgactgg ggatatggta aggtcgacac atatacgctg	1440
gtgaaacggg cagagacctg ggatctgggt aagcctcaag cctggctcca tccccctgg	1500
cagcgggttg agcatgagat cccacagggc gagcagggtt tggctagttc gtacgaggtg	1560
acggaggata tgttgaaggg agccaacctg gaacggctgg agcatgtcac ggtcaccatg	1620
aatgttaacc acaccgcgg aggcgatctc agcgtggagt tacggagccc tgacggtcgg	1680
gtcagtcacc tcagtacgcc cggcgggcca gataatcaag aggtgggcta tgttgactgg	1740
accttcatga gcgttgctca ctggggcgag tccgggattg gcaaattggac tgtgattgtc	1800
aaggacacca atgtcaacga gcatactggg caattcatcg attggcgact caacttgtgg	1860
ggcgaggcga ttgacggagc cgagcagcct ctccacccca tgcctactga acacgatgac	1920
gaccacagct atgaggaagg aaacgtggct accacgagca tcagcgccgt tcccacgaaa	1980



accgagctgc ctgacaagcc cactggtggc gttgatcgcc cggatgaacgt taagcctaca	2040
acatccgcga tgccgaccgg tagtcttaca gagcccatcg atgatgaaga actccagaag	2100
acccttagta cagaggcaag ctcaacacca agtccttctc cgaccaccgc gtcagatagt	2160
atcctgcctt ccttcttccc cacgttcggt gcgtcgaagc ggacgcaagt ttggatctac	2220
gctgcgatcg gctccatcat tgtgttctgc attggcctgg gcgtctactt ccatgtgcag	2280
cgccgcaaac gtattcgga cgacagccgg gatgactacg atttcgagat gatcgaggac	2340
gaggatgagc tacaggcaat gaacggacgg tcgaaccgtt cacgtcgccg gggggcgag	2400
ctgtacaatg cttttgcggg cgagagcgat gaggaaccgt tattcagtga tgaggatgat	2460
gaaccgtatc gggatcgggg gatcagcggc gaacaagaac gggagggcgc agatggagag	2520
cattctcgga gatga	2535

<210> 99  
 <211> 450  
 <212> DNA  
 <213> *Aspergillus niger*

<400> 99	
atgaagacct tctctaccgt cacctctctc ctcgtctctt tctctcggc tctggccgca	60
cccgttgaca gcgtgaagc cgccggcacc accgtctctg tctcatacga cactgcctac	120
gatgtctctg gagcttcctt gaccaccgtc tctgtctgg acggtgccaa cggcctgatc	180
aataagggct actccaactt cggtccctt ccgggcttcc ccaagattgg aggcgcccct	240
accattgcag gctggaactc tcccaactgc ggcaagtgt acgcctgac gtacaacggc	300
cagacagtca acattctggc cattgattcc gcacctggtg gcttcaacat cgctctggag	360
gccatgaaca cctcaccaa caaccaggcc cagcagctgg gtcgtatcga agctacctat	420
actgaggtgg atgtcagtct ttgcgcataa	450

<210> 100  
 <211> 891  
 <212> DNA  
 <213> *Aspergillus niger*

<400> 100	
atggctcaaa tattctggct ttactcttc ctgcttctt cttgggtcag agccgagtcc	60
aaccgcaccg aggtggacct gattttccca agaaatgata cttttgcgcc aatgcctttg	120
atgccgggtg tattcgccgt tcaagcccct tccgtcgccc ataaagttaa tacatacatc	180

gagtacggct attacccagt aggccgtcca aatgaaacag ttattggcca gaccgaccat 240  
 gtgtccgact caacaaacga aaccacttat ttcagtgtct ctggtatcgg cagaacgttc 300  
 aataccactg gcagctggga gctgttttgg aggctgagat ggaccaattg ttcaatctca 360  
 gaagactcga gatactacaa ccaatcctac ccctggatat cctcccata catcgacggt 420  
 agcctcaaca tcgacaaggc ctatgagggc tttcactaca cagcatacaa tgtcattgtc 480  
 gacaggggta ccttcagcac tcgcaagat gctagccaac ccaacctcac gacctcacc 540  
 aatagcgaga actgcgataa agtctcgtct cttgctctat tgtcgattgt ggactcccta 600  
 aggattccac ccagttacc ccaagaagat attgataccg tgtcaatgtg cccacaactc 660  
 gccgatgccg ggctaaatc aacttcaact tcaagccct gcagcgtag cattagtccc 720  
 gaggttgagt ctaatatcct ggccaagatc gcagacaatg aatgcaataa cgcacttcac 780  
 cccgctgtga gttgcaccac tgaagaaacc aaggaaggca gcgcgagcag ccatgaccac 840  
 ggccatgctg tatggcttgt cattacgcta gcttttgcct tccttttcta a 891

<210> 101  
 <211> 933  
 <212> DNA  
 <213> *Aspergillus niger*

<400> 101  
 atgggtggc gagatgtgc cattctcagc aggcactttg ctgtgacatc ctcacaaagt 60  
 gttaatggcg ttgtctctgg gatgttccaa cacacagtca cctcttcacc cagcttcact 120  
 accaaccaat tcttcaagaa gaagttcact gctgcaattg ctactgccat tttcgcaagc 180  
 gttgccgtcg cagctcccca gcgtggcctc gaggcccgcc tcaaggcccg cggcagcagc 240  
 aagggatccc gaccttcca ggcagttgct agacctgcat caaccaagaa ccagaccaac 300  
 gttgagtaca gctccaactg gtccggtgcc gtgctggtgg agcctccctc tgctgcagcg 360  
 acctacactg cggtgaccgg caccttcact gtccctgagc ccaccggcaa ctctggaggc 420  
 agtcaggctg catctgcctg ggttggtatc gacggtgata cctatggaaa cgccattctt 480  
 cagaccggtg ttgacttcac cgtgaccgac ggagaggcct cgttcgatgc ctggtatgag 540  
 tggatcccg attacgcta cgacttcagc ggcacgaca tctcggcagg cgatgagatt 600  
 gttgccattg tggagtccta cacctcgact accggtattg ccattattga gaacaagagc 660  
 accggccaga aggtgtccaa ggagctgtcg tccagctcca gcctcgggtg acagaacgct 720  
 gagtggattg tggaagactt cgaggaaaat ggttcgctcg tcaacctggt ggactttggc 780

accgtcacct tcaactggtgc tgttgccaag gcggcgggtg gtgagagtgt tggacttacc 840  
 gatgcgacca tcatcgagat tgaggagaat ggccaggttg tcaactgacgt taccatcgac 900  
 agcgactctg aggtgacat cacctacgag taa 933

<210> 102  
 <211> 2046  
 <212> DNA  
 <213> *Aspergillus niger*

<400> 102  
 atgcgctgct ccctcatctc ccttctaggc ctggcggcca tcccggccct tggaggctgt 60  
 cccttcgcac aactgcgaa catgggcatt gataacatgg tgaaagcaca cgctcacatg 120  
 tcccgaacct tgattgcctc caagagcagc ccctcaactg ttctactctc ctctagcacc 180  
 ccttctgtcg ggcagaaagg cgtgttcatg atgaaccgca ttgctcctgg cacatccgag 240  
 ctctacattg ccaacacaga tggcagtaat gaacgccac tcctctccaa ccccgctctac 300  
 gagtaccatg cctccttctc cccggatgta gaatggatca ccttcaccag cgagcgcaat 360  
 ggtgacggta actctgacat ctaccgcgta cggaccaacg gctccgatct ccaggaattg 420  
 gttgccacgc ctgcagtgga agactccgtt gttatctctc ccaacggccg cctggcagcc 480  
 tacgtctcca ccgccaacaa catgaaggca aacatctgga tccttgatct tcagaccggc 540  
 gcgcagtgga acctcacaaa tacaccacc actgccgcca actcctccct catggagagc 600  
 tatctccgtc ctgcctggtc tcctgatggc gaatggatcg ccttctcttc ggaccgcaac 660  
 acccaatggg acggacacgg cgtaccgacc ttctcggcc gcacgggctg ggagacgacg 720  
 caagaactct ctctctacgc catccgtccc aatggctctg acttccgtca gatcatctcc 780  
 aagccatact actctcttgg atctccgaaa tggtcagcag acggtaaacg catcgtctac 840  
 tacgaaatga cccgggaaga cacctacaac gcccatcgtc cagaaaccat taccacagcc 900  
 aactcgacga tcatgtccgt agacttcgag acaggcaccg atgtgcgcgt ggaagtcgcc 960  
 ggctccggtg tcaagcaatt ccctcagtac ctggacaaga acggcaccat cgcctacacc 1020  
 ctcaaaggcg gcaccagcga gggcttctac acgaccgcg gactctacgt caacacgacc 1080  
 tcggcgaccc tcagggtccc ggcgtggtct cccgacggca agcaagtagt ctacgaaaag 1140  
 agcacctgga gcatccgctc ggggtacaag cagctctaca gctgggacag tgactgggac 1200  
 taccgcttca cggacgtctt ccctcaggtc tcgcaccagg agcgcgtcgc catcacacag 1260  
 aagcagctgg gcaattcgtc catcgtgacg ttgaacacaa ccggaggcga cttgcaactc 1320

gtctacgacc ccagcacggc ggactttgtc agcgatgacg aaaccacagg actgagcgct	1380
taccagccca gctggtcacc ctgcggcgag tggctcgtct tcggcgtcgg attctgggtc	1440
gagacgagag aagcctcagg cggatggatc gtgcgggcca ccgccaacgg gagctactcg	1500
gaggttctcg tgaacagcag ctactccatc accgaggatg gagccctgaa cagcgggttc	1560
ccgagtttct cgccggatgg caagaaagtg gtgtatcggg tttggggagc cgacactgca	1620
acctacggca acgccagcga gatcgggctg cgggtgctgg acctcgagac gcgaaagaca	1680
accgtcctaa ccacagaatg ggacaatctg cccagttct ctcccgatgg agagctcatc	1740
ctattcacac gcaaaaccag cacgtacaat tacgatgtgt gcacgatccg gccggatggg	1800
acagatctcc gcgtgttgac gagcagcggg gctaagtatg cgcgtgcggg ctggctcgag	1860
gatggacgga ttatgtggtc taccggcatg tatgggttcc ggtttgagtg tgcgctgtat	1920
ggtgatacgt tccagccgta tgggcagggt atgattatgg atgcggatgg gggaaataag	1980
aagttgatga ccaactcgat gtgggaagat tcgatgccgt tgttcttgcc gagggaggtg	2040
cttttag	2046

<210> 103  
 <211> 1875  
 <212> DNA  
 <213> *Aspergillus niger*

<400> 103	
atgcctccgg atgcaaaatc gcctggctac cagcctggta tggcagtatt accatctagg	60
ccacatcctg ccaagggaaa agccattcga ttctctcttt cccttgcatg ggctcggttt	120
gctattgttc aattatgtgg taatttccac aaaaatagga gcgttgaaca acagcttcag	180
agtcaaacac ttgatgatga gtcctttaa tgggaagatg ttactcctac caagcaactc	240
gtataccatc catgcttttg tgatcacgaa tgcgctcgct tgcgcttcc aatgaattgg	300
aaccgaactg atggtgaagg gtcaaaaatt gccttggcgg ttatcaaact tcctgccaa	360
gtacctgtca cagatgcgcg atatggtggt gccattcttc tgaatccagg tggctctggt	420
ggatccggag tgagcatggt ctttagatac gggaaagcta tccagaccat cgtcgactcc	480
ccagaatcac caagtgcaga ttcagcgagc ggaaagtatt tcgatgttgt tagctttgat	540
ccaagagggg tcaacaacac aacacctaat ttttctgct tccctgaccc cgcgacgagg	600
aaagcgtggt tactgcagtc agaggcagag ggtctacttg ggagttctga aggagtcttc	660
gatactcgat gggcaaggta cgaagctttt gageggctac tttcgacagc tccgaacact	720

ttcccagttg gaacaaacgt tgacgccgag aggataaggc tgcacaaccg ttggaaaaaa	780
ggggaggaga agctgctata ctggggcttt tcctatggga caatcctggg ttccacgttt	840
gcggctatgc agcctcatcg cataaaccgt gctgtcatag acggagtctg caacgctgat	900
gattattacg ccggcaactg gcttaccaat ttacaagatt cggatgcagc attcaataaa	960
tttttcgagt actgctacac agctggccca tcagcgtgtc cgtttgcgct cggcggagat	1020
cccgaagatc tcaagtctcg ttatgagcag attttgacca atcttacatc gagccctatt	1080
gctgtgtctc cttctggaaa taggggcccc gagataataa cctatagtga tgtgaagtca	1140
ttggtcgtgc aagctctcta tgtgcccttg aaattattcg atttggtggc taggctatta	1200
gctgagctcg agcaaggtaa cggtcttca ttcgctgact tgaagtatga agccaaacaa	1260
tggccagtac cgcctccatg cgattcctcg tccacacaat acaaagtacc tggcgagagt	1320
gatcaggagg ccgggaggaa taccctatgt acagatggtc caggcctcga cggaactgcc	1380
aaggaggatt tccggagcta ctggaatatg ctccggggac aaagtaaggc ggttggagat	1440
ttctggggccg aggttcgcat gtcgtgtgtc aaactggaga cgcgacctga gtggcgctat	1500
gatggtatgc gtatccaagg gcccttcgca ggcaatacat cgcacccatt gctgtttatc	1560
gggaataactt atgatccagt aacgccgcta cggaatgctc atacgatggc gcgtggattt	1620
cctgagtcaa tcgttctaga gcagaactct gtcggacatt gcacactgag tggcccatcc	1680
ttgtgtacag cgaaagcgat acgccagtat ttccagaccg gagagttacc tgaccccgga	1740
actgtttgcc aggttagagga gcttcccttt cgtcttgccg gatatgagag aagtcaggtc	1800
atgtcgccag gtgacacaga attgatgtcc gccttgcatt cgctgagcga gttccgcat	1860
ctgctaggcg cgtga	1875

<210> 104  
 <211> 1665  
 <212> DNA  
 <213> *Aspergillus niger*

<400> 104	
atgttgagta gtctgctgtc tgggggtctt ctgggtctag cgaccgctca atttcctccc	60
gagccggaag gcatcactgt gctcaagtcc aagttgcatg agaatgtgac tatttctttc	120
aaagagcctg gaatttgga aactacgccg ggtgtccgat cttattcggg ctatgtacac	180
cttccccccg cctcaaccag cttcttttgg tttttcgaag cccgcaaaga tcccagcaat	240
gcgcctcttg ccatctgggt caatggcggt ccgggtgggt cgtcgctcat ggggctcctt	300

```

gaagaattag gtccttggtc cattgcatca gactccaaga ccacagtcct caatccttgg 360
agttggaaca atgaagtcaa tcttctatct cttgaccagc caactcaagt cggcttctca 420
tacgatgtcc caacaaatgg cactttgaca gctaattgga ctgcattcgc ggctcacgct 480
ctatggcatt tcgcgcaaac ctgggttttc gagttccac actacaagcc aaacgatgat 540
cgtgtcagtc tctgggctga aagttacgga ggccattatg gtccaggcat ctttcggttc 600
ttccaacagc agaatgacaa aatcgagag gggactgcag aagacgggtgc acagtatttg 660
catctcgaca cgcttggtcat tgtgaacggc ttgatggata tggatgatcca agaagaggct 720
tacattactt ggccatacaa taacgtaagg ctgccccctt cttcattcaa ctgcgagggc 780
tttcgcgata aggccctcgc ctgcgaagcg gctttgaaag aacgcgattc cggcttgctt 840
cactcagggg agaatatctc tgaaatttgc ggaggccttg cactagaatg gggagatggc 900
cccatcacct actaccacac cttcaatcgc gggtggtacg acatcgccca tcctaagaac 960
gacccattcc ctgccaagca catgctcgga tatttgacgc aggagtccgt ccttgccgct 1020
cttgggggtac cagtcaattt cacatcgtct tcgagtgccg tggctacaca gttcataaaa 1080
acctttgata tcgtccacgg cggcttcctg gatgcaattg gctacctcct cgacagtggc 1140
gtaaaagtac acatgatgta cggagatcgt gattacgcct gcaattgggt cgggggagaa 1200
aaagccagcc ttgcagttcc gtattcccgt atcaccgaat ttgccgacac gggatactcc 1260
ccactcctta cggccgacgg gatcagcggc atgaccgcgc agctgggcaa ctacagcttc 1320
actcgcgtct tccaagccgg gcatgaggtc ccctcctacc agcctgtcgc ggcgtatgag 1380
atcttcatgc gggcgacatt caacaaagat atccctactg gcctcttggc tgttgatgac 1440
gaattccagt cggttggacc taaggatacg tggcatatca agaatatccc tcctattatg 1500
ccaaagccgc agtgctatgt tctaagtcct ggcacgtgta ccccgagggt ttgggagacc 1560
gttttgaacg gatccgcgac ggtaaaggat tggatgtcgc tggatgatag cgcgggtggt 1620
gaggaccacg aggggttcag cattcttggg ggggatgagt tgtag 1665

```

```

<210> 105
<211> 1737
<212> DNA
<213> Aspergillus niger

```

```

<400> 105
atgaccaggt ttcaattgct tccccttgct gcagggtgc ttgccccttc aattgcagcc 60
cttagcatcc cttccccgca gcagatcctc gattctctca ctttcggaga gcacaccgac 120

```

ggcttttgtc cgctggcacc caaggttgag gttcctgacg atggttttctt tccagctctc 180  
 aagttcgtag aagatgcctc gttcaagtcg cgccaagtca atcgtctctc cagggcggtt 240  
 caagttccga ccgcaatcga cgactacatg aaggatccct acgacgaaaa gttcgcccca 300  
 ttctctgact tccagaagct cctgcagacc ctctttcccc tcacccactc ctacgcccgc 360  
 gtagatcaca tcaaccgatt tggctctcgtc ttcaccctca atggcacaga tgactcgtc 420  
 aagcccctgc tattcaccgc gcaccaggac gtcgtgcca tcaacgacctc tgccgactgg 480  
 acctatcccc ccttcgatgg ccactacgac ggcgaatggc tctggggccg cgggtgccagc 540  
 gactgcaaga acgtcctgat cggctctcatg tccgttgttg aagacctact ctcccaaaag 600  
 tgggagccaa ccgcacagt cgtcctggcc ttcggattcg acgaagaatc ccacggcttc 660  
 ctgggcgccg gatccatcgc caaatcctt gagaagaaat acggaccgga cagcttcgaa 720  
 tttatcctcg acgaaggcgg catgggcctc gaagttctag acgacaacaa caacggcgctc 780  
 gtctacgctc tccccggcgt tggcgaaaag ggcagcatcg acgttgtgct cactctggcc 840  
 gtaccaggcg gccacagctc cgtgccccct ccacacacgg gaatcggcat catcgccgag 900  
 atcatctatg agctagaacg ccaggacctc ttcgtccccg tcctagacac tcaccacctg 960  
 acccgcaaga tgctcgaatg ccaagtccgc cactccccct cgcaagtcga accgtggctc 1020  
 gcctccgccc tccaatcaag cgactacatc tccctagcag agaaactggc ctctcgcgc 1080  
 ggcgacaagt tccgcttcat cctccaaacc tccaagcag cggacatcat caacggcggc 1140  
 gtcaaatacca acgctctccc cgagaaaatc aacgccctcg tcaactaccg catcgctctg 1200  
 caccaaaccc cagacgatat caagaaccgc gctgtggaga tcattctctc catcgtcaag 1260  
 aaatataacc tctccctcac ggccttcccg gaaagcgaca ccgttgacctc ctccctcaac 1320  
 aaccacctca cccttactac cctcagcggc gccctcagtc ccgccccggt cagcccaacg 1380  
 gacatcgaca ccgacgccgt ctgggcccgt ttctcgggcg tcaactcgtc ggtcttcgaa 1440  
 tctgtcccta gtctcgaggg cagaaaggtc gtcgtgagcg gcgacatcat gaccgggaat 1500  
 acggatacga gattctactg ggctttgtcg aggaatatctt acaggtggag tccgtcgagg 1560  
 gcgggtaaag cgctgaatat tcatactgtt gatgagagga tcgatattga tattcatctt 1620  
 gaggcgatga tgctgtatta cgatcttatt cgctctttcg atggacggac cgattcatct 1680  
 gtcatttctg ctgcgtcggc agctgctgat gatgaacttg ctcacgacgt gctgtga 1737

<210> 106  
 <211> 1371

<212> DNA

<213> *Aspergillus niger*

<400> 106

atgaagagca ccactcttct ttccttggcc tgggctgccc agtcgccta ttcctctct	60
atccacgagc gcgatgaacc cgctactctt cagttcaact ttgaacgtcg tcagatcgcc	120
gaccgggtccc gtcggaagcg atcgacggcc tcggccgacc tcgttaacct ggctacgaat	180
cttgggtaca cgatgaacct cacactcggc actcccggcc aggaagtcag tgtgacgttg	240
gacaccggca gcagcgatct ctgggtcaat ggggccaact cgtcctgtctg cccctgtacc	300
gattacggct cttacaactc aagcgcttct tccacctaca ccttcgtgaa cgatgagttt	360
tatatccagt atgtcgacgg cagtgaagcc acaggcgact atgtcaacga tactctaaag	420
ttctccaatg tgactttgac gaactttcaa tttgcgctcg catatgacgg cgactccgag	480
gaggggggtcc tcggtatcgg atacgccagc aatgaagcca gccaggccac cgtcgggtgt	540
ggtgaatata ccaacttccc cgaagccctc gtcgatcaag gcgcatcaa ctggccggcc	600
tacagtctat ggctcgatga cctcgacgaa ggaaaaggca ccattctgtt cggcggagtc	660
aacaccgcca agtactacgg cagcctgcag accctgccta tcgtctccat cgaagacatg	720
tacgtcgagt tcgcggtcaa cctgacggcc gtgcaccttg agaagaacgg caactccgtc	780
tcggtcaaca acagcgccac gcaattcccc atccccgcgc tgcgtggacag cggcacggcc	840
ctgacctaca tcccgaacct cgcgcgagcc agcatctacg aggcgctcgg tgccaatac	900
ctgagcgagt acgggtacgg agtgatcgag tgcgacgtca aggacgaaga cttcaccttc	960
ctgttcgact ttggatcctt caacatgagc gttgacatca gcgagatgat cctcgaggcc	1020
agttccgaca tgaccgacat gaacgtttgt acgtttggcc tcgcagtgat cgaaaatgag	1080
gccctgctgg gcgatacctt cctgcgcagc gcatacgtcg tctacgatct cggaacaac	1140
gagatctccc tggccaaggc caacttcaac cccggcgagg accacgtcct ggagatcggc	1200
accggatcgg atgccgtgcc caaggcgacg ggggcgacgg cgaccggcgc ggcagccaca	1260
tccacggcct cgagcgacaa gtcggacaag gagagttcgg ctacagtgcc gcgcagccag	1320
attgtctcgc tgggtggcggg agtcttggtc ggtgttttct tggttctgta a	1371

<210> 107

<211> 1995

<212> DNA

<213> *Aspergillus niger*

<400> 107



atgttggtcc gtcagcttgc cctggctctg gccattgcgg ccttgtccga tgccattccg	60
acatccatca agcatgtcct gcacgagaaa cgtcacaagc ccgcatccga ctgggtgaag	120
ggtgcgcgcg ttgagagcga tgcggtcctg cctatgcgca ttggccttgc ccagaacaac	180
ttggacaagg gctatgactt cctgatggaa gtatcggacc ccaagtcttc caaatacggc	240
cagtactggt cggcagacga ggtgcacgac atcttttcgc catccgagga ggctgttgag	300
gcagtgagag aatggcttgt cgcctctggt atccatccgt cgcggtggt gcaactccgac	360
aacaagggct ggctcgcgtt cgacgcctac gccatgaag ccgagaggct gtatcatgacg	420
gaattccacg agcacgagag cgaccgaagt gctaagatca gggttggatg cgaccaatac	480
cacgtccccg aacacatcca gaagcacatc gactacatta cccctggagt gaagctcacc	540
caggctcgtga agaggaccaa caaagtcaag cgtgcttccc aactagctca ctcttccaag	600
gccaaagtctg ctgcccaagg tccgcagcca ctccccaaca aggccaaagt cctgcctgaa	660
gacctccgcg gctgcggtta caacatcacc ccctcgtgta tcaaggcctt gtatcagatc	720
ccagacgcta agacggcgac cccgaacaac agcctgggtc tgtacgagca gggtgactac	780
tttgccaagt ccgacctcga cctcttctat aaggagtatg cgccgtgggt tccccaggg	840
acctatecca tcccagccct gattgatggc gccaaatact cggttccttc ctacagctcc	900
ctgaacacgg gtgaatccga cattgacatt gacatggcct actccctgct ctaccctcag	960
caggtgacct tctaccaggt tgacgaccag ctctacgaac cagtcgaggt cgacacaacc	1020
aatctgttca acaccttcct cgacgtcttc gatggctcct actgcaccta cagcgcctac	1080
ggcgagaccg gcgatgacct gtcgatcgac cccgtatacc ccgacaccg ccccgggcgc	1140
tacaaaggaa agtccagtg cggcgtctat aagcccacta acgtaatcag cgcctcctac	1200
ggccaatccg aagccgacct ccccgtcagc tacaccaagc gccaatgcaa tgagttcatg	1260
aagctcggtc tacagggaca ctccatcctc ttgcgctctg gcgactacgg cgtcgcgtct	1320
ttcgccggcg acggtgacga gaacggctgt ctcgggccag agggcaagat cttcaacccc	1380
cagtaccctt ccaactgccc ctacgtcacc tccgttggag gtaccatgct gtacggctac	1440
cagaccgtca acgacagcga gagcgtcatg cacgttaacc ttggcggaac cgcaagtaac	1500
ttcagcactt ctggtggctt ctggaattac tcccccaac cggcatatca gtttgetgct	1560
gtggagcaat acttcagtc tgcgaacctg tcgtatccgt attactcgga gtttgaggtc	1620
gatgttaaca cgaccaaggg tctctacaat aggcttgggt .gtgcttatcc ggatgtctcg	1680
gcgaatggag cgcatttccg cgcttatatg gatggatacg attatcattg gtatggatcg	1740

agtttggcgt cgcctttgtt cgcgtcggtt cttactttgc tcaacgagga acgcttcgct 1800  
atcggcaagg gccccgtggg attcgtgaat cccgtgcttt atgcttatcc gcaagtgctg 1860  
aacgatatca ctaatggtac taatgctggg tgtggaactt atgggttttag tgctattgag 1920  
ggatgggata ccgctagtgg tttgggtacg cctaactacc cattgatgaa ggagctgttc 1980  
ctctctttgc cttag 1995

<210> 108  
<211> 1563  
<212> DNA  
<213> *Aspergillus niger*

<400> 108  
atgcggggtta ccacggcaat tgcttcatta ctactggtcg gctcggccac cagtctccaa 60  
aatcctcacc gtcgggctgt tccgccccct ctctcgcatc gcagcgtagc gtctcgctcc 120  
gtgcccgttg agcgccgaac caccgacttt gagtatttga ctaacaagac tgcaagattc 180  
ctggtcaatg gcacaagcat ccccgaaagtc gatttcgacg tcggcgagtc ctacgccggc 240  
cttctcccca atacgccac tggcaattct agcctattct tctggttctt cccctcgcaa 300  
aatccagagg ccagcgatga gatcaccatc tggtcaacg gcggccccgg atgtagctcc 360  
ctagacggcc tgcttcaaga gaacggccca ttctctggc agcctggcac ttacaagccc 420  
gttectaate catactcatg gaccaacctc accaatgtgg ttacatcga ccaaccggcc 480  
ggcacaggct tctccccggg cccctcgacc gtaaataacg aggaagacgt ggctgcccag 540  
ttcaacagct ggttcaagca ctctgctgac accttcgacc tgcacggccg caaggtctac 600  
atcacgggtg aaagctacgc gggcatgtac gtcccctaca ttgccgatgc catgctgaac 660  
gaggaggata caacctactt caacttgaag ggtatccaga tcaacgaccc gtccatcaac 720  
agcgactcgg tcatgatgta ctccccgcc gtccgccatc tgaaccacta caacaacatc 780  
ttccagctaa actccacttt cctctctac atcaacgcca aagccgacaa gtgcggctac 840  
aacgccttcc tcgacaaagc catcacctac ccacccccca gtcccttccc caccgcccc 900  
gaaatcacgc aagactgcca agtctgggac gaagtctca tggccgccta cgacatcaac 960  
ccctgcttca attactacca cctgategac ttctgcccc acctctggga cgtgctcggc 1020  
tccccctccc tcgcctcggg cccaaacaac tacttcaacc gtcctgacgt ccagaagatc 1080  
ctgcacgtcc ctccaacgga ctactcgtg tgctcggaga ccgtcatctt cgcgaacggc 1140  
gacggcagcg accccagctc ctgggggtccc ctaccagcg tcatcgaacg cactaacaac 1200

actatcatcg gccacggctg gctcgattac ctctcttctt tgaacggctc gctcgccaca	1260
atccagaaca tgacctggaa cggtaagcaa gggttccagc gtcctcccgt ggaaccgctc	1320
ttcgtccctt accattatgg tctggctgag ctgtactggg gcgatgagcc tgacctgat	1380
aaccttgatg ctggcgctgg atacctgggt acagcgcata ccgagcgcgg gttgactttc	1440
agctcgggtg atttgtctgg tcatgaaatc ccgcagtatg ttcttggtgc ggcttaccgc	1500
cagttggagt tctgctcgg taggattagt agtctttcgg cgaaggggaa ctatacctct	1560
tga	1563

<210> 109  
 <211> 1656  
 <212> DNA  
 <213> *Aspergillus niger*

<400> 109	
atgcgtggct ctcggttggg gctcttggtg cccctggctg cacttagttg tgctatgccc	60
gagaatgaat ggtcatctac gataagaagg cagttaccaa aagcgccac tggcgtcaaa	120
tcgataaaaa ccccaaacia tgctactatc aggtataaag aaccaggaac cgaaggaatt	180
tgtgagacaa cacctggggg caaatcatat tccggatatg tcgatctttc gccagagtcg	240
catactttct tttggttttt cgagtcacgc cgtgaccccg aaaatgatcc agtgactctg	300
tggctgaatg gtggccctgg aagcgattcc ttgattgggc tttttgaaga gttgggtccg	360
tgtcacatca caccagagta cgaatcaatc atcaatcagt actcctggaa cgaggtcacc	420
aatcttcttt tcttgtctca gcccctcggg gtgggggtct cttacagtga aaccgaggcc	480
gggtccttga atccatttac tggagccgtc gagaacgcct cctttgctgg agttcagggt	540
cgatacccag ttattgatgc cactatcatc gacacgaccg atatcgctgc acgcgcaacc	600
tgggaggtgc ttcagggtct cctcagtggc ctgtcgcagc tagattccga agtcaagtcc	660
aaggagttca acctgtggac agagagttac ggaggacact atggaccagc gttcttcaat	720
catttctacg agcaaaattc gaagatcgct agcggggaag tcaatggcgt ccaactgaat	780
tttaactccc tcgggattat caacggcatc attgatgccg cgattcaggc agactactac	840
gcagactttg ccgttaataa tacatatgga atcaaagctg tcaatgacac agtgtacaac	900
tatatgaagt tcgccaacac gatgccaaat ggatgccagg atcaggttgc ttcgtgtaaa	960
ttgaccaata ggacctcgct ttctgattat gctatatgta cagaagcagc caatatgtgc	1020
agggacaatg tcgaagggcc ttactaccag tttggcggcc gtggcgtgta tgatattcgg	1080

caccctaca atgacccgac cccgccgtcc tactttgttg actacctcaa gaaagactca 1140  
gtcatggatg ctatcggcgt ggacattaac tacaccgagt ccagcggcga agtatattat 1200  
gcattccagc agaccggcga ctttgtatgg ccgaatttca ttgaggacct cgaagagatc 1260  
ctccaactcc ccgtacgcgt gtcgttgatc tacggcgatg ccgactatat ctgtaactgg 1320  
ttcggcggtc aggccatctc actcgcagtt aactaccccc atgcagctca gttccgtgca 1380  
gcgggataca caccatgac agtagatggg gtcgaatacg gtgagactcg cgagtatggc 1440  
aacttttcgt tcaccgcgt atatcaggct gggcacgagg ttccatacta tcaaccgatc 1500  
gcagcgttgc agctgttcaa ccgtacttta ttggtatggg atattgcagc gggtaacaact 1560  
cagatttggc ccgaatatag caccaacggg acatcgcagg ctacacacac ggagtcgttc 1620  
gtgccactgt ccacggcgtc gagtaccgtc aattag 1656

<210> 110

<211> 1872

<212> DNA

<213> *Aspergillus niger*

<400> 110

atgccttttc ccttttcgtc cgctcttctc ggctatatct taactacgag cactactctc 60  
acctccctag tcgcaggaca gtattacct ccgacgcctg aggatctcac cgttattcat 120  
tcggagatat tccctggtgc gaggatctcc tataagcaac ccctcggcat ctgcaccacc 180  
acccctcca ccccgagcta ctccggctac atccacctcc cccacacac cttaccaat 240  
ctctccattc caggaatcag catctcgcaa ccatacccta tcaatacctt tttctggtac 300  
tttcttccc gccatcacca caacaatgat acatccccac tcaccatctg gatgaacggc 360  
gggcccggcg gatcctccat gattgggcta tttcaagaga acgggccatg tactgtgaat 420  
acggactcga attccacggc ctataatecc tggtcgtgga atgagtacgt cgatatgttg 480  
tatattgagc agccggtgca gacgggattt agttatgatg tgttgaggaa tgggacgtta 540  
gatttgaatg agacgttttt ggtggggacg ttgccgagtc aggatgtgca tgggacggtg 600  
aatgggacgg ttaatggggg aagggcgctt tgggttgcgt tgcaggtttg gttgggtgaa 660  
ttctctgaat atgtttcttc tgttgacggg aatgggtggtg gtgatgacag ggtgagtata 720  
tggacggagt catatggggg acggtatgga ccggcataca cggcgctctt tcaggagatg 780  
aatgagagga ttgagagtgg ggaggtaagc accgggaaga agatccattt ggatacgctg 840  
ggcattatca atgggtgtgt ggatttactc gtgcaggctc cttegttccc tgagcaggcg 900

tataacaata cgtatgggat cgaggggaatc aatcgcacgc tctacgaccg ggctatggat	960
agttggagca agcctggcgg gtgcagggat atgatcatcg agtgtcgcga tgctggcgag	1020
ctcggagatc ccctcatcat ctgcgaggag gcgtcggact actgttcgcg ggagatcaag	1080
agcctgtata cgaatacctc cgggcgagga tactacgaca tagcgcattt cagcccgat	1140
gcagctctcg tgccttactt cgtcgggttc ttgaatcgcc catgggtgca aaaggcactt	1200
gggggtcccg tgaactatac catgtcgtca gaggcagtgg ggaacagttt cgctcgacg	1260
ggcgattatc cgcgaaatga tccccgcgga atgatcgggg atattggata cttgcttgac	1320
tccggtgtca aggtggctat ggtatatggg gaccgggact atgcttgtec gtggcgcggc	1380
ggggaagatg tcagcctgct ggtggagtac gaggatgcgg agaagttccg tgctgctggg	1440
tatgccgaag tgcagacgaa gtcacctac gttgggggtc tagtaaggca gtatgggaac	1500
ttctcgttca cgcgtgtctt tcaggcgggc catgaggtgc cattttatca gcccgaaacg	1560
gcgtatgaga tttttaatcg cgctcagttt aattgggata ttgcgacggg aggcatttct	1620
ctggagcaga atcagagcta tgggacggag ggaccgtcgt caacgtggca tatcaaaaac	1680
gaagtgccgg agagccctga gccgacgtgc tatttggttg cgatggattc gacttgtagc	1740
gatgagcaga gggaacgggt gctgagtggg gatgcggtgg tgagggattg ggttggtgtt	1800
gatgatattg aggctgaaag ctcgttcagc ggtgttggtg atcagctggc acaggtccct	1860
ttgggacatt ga	1872

<210> 111  
 <211> 1320  
 <212> DNA  
 <213> *Aspergillus niger*

<400> 111	
atgagaacat ctactctttt gtcctcttgg agcactgcag gagcagcttt ggcttctccg	60
tacccgcttc ccgactcgca agtagtcttc gccgcggatc acgaggtccc gaatacacag	120
ggcaaacacg tcgtggacga ggccatactc tcggcgctga acgctcattc tgaccagtc	180
gctgcaatgg tgtctctacg tcccgaacct gcagcttttc tagctgaacc tcgtctcttg	240
cacattcggg gcgaagagaa ggcggaatgg atgaccgaag gcgacaagct gcgcctccgc	300
caacgcggaa agaagttcat ggacattacc gagcatcagg acttctacgc agagcaggcg	360
atggcttcgt ttgctgggga tcctaattctt cccaagctgt ccataaagg tctcgtcaag	420
ccgctgttct ctcaaactga gacggaaacga atgcacgata tcctgcagca catgacctcc	480

tactacaatc gatactacgg tgattatcac ggcgagatga gctccgaatg gctgcacgac	540
tacattgctg cgatcatctc caaatcgctt ttccgcaccc acatctctct cgaataacttc	600
acccatcctt tccgccaatc ttcaattatt gcacgcttcg agcctaaagt tcgcagcttc	660
tcccaacctt tgaccatcat tgggtgcgcac caagattcgg ccaattatct ttttcccctg	720
ctgcccgcgc ctggcgctga cgatgactgt tccggcactg tcagtatcct cgaggccttc	780
cgcgcttctg cgagagaatg ctacacgccc aaggacgggc ctggtgaatt ccattggtat	840
gcggctgaag aggccgggct actgggcagc caagccatcg cgcggtacaa gaaggagcag	900
ggcgctaaaa ttgatgcat gatggagttt gatatgacgg cttttattgc ccgtaacgcc	960
accgagacca tcgggtttgt tgcaacccaa gccgatgcag cgctcacaaa ctgggcccctc	1020
aacctcagtc gagaatacat ctccattccg gcggaagtct atgaacttgg cccaacgct	1080
ggatccgact acatgtcata cactaagctc aactaccccc ctgcctttgc atccgaaggc	1140
aaccgcctcg ctgggggctc tttcccgggt gaaatggacc cctacgtaca cggcatcaag	1200
gataggatgg acgttgacga tgaaacgggc gtcttctcta tcgaacacat ggctcggttc	1260
tccgagttgg ctatcgcatt tgttgtcgag caggctgggt gggataatac atggcggtag	1320

<210> 112

<211> 1581

<212> DNA

<213> *Aspergillus niger*

<400> 112

atgcgttctt tctccgttgt cgctgccgcg tcaactggcg tctcttgggc gtctctggcc	60
caggctgctc gccccgtct tgtgcccagg cctatctctc ggccagcttc gagtaagtcg	120
gctgcgacta cgggtgaggc ttattttgag cagctgctgg accatcacia cccggagaag	180
ggaacgtttt cccagcggta ctggtggagt actgaatact ggggtggacc tgggtcaccg	240
gtggtcctct ttaaccctgg agaggtctct gccgatggct atgaggggta tctaccaaac	300
gatactctca ctggtgtcta tgcgcaggag atccagggtg ccgtcattct cattgaacac	360
cgctactggg gcgactcttc gccttatgag gtgctcaatg ccgaaacact tcagtatctc	420
acactggatc agtccattct ggacatgacc tacttcgccg agacggtaaa gctgcagttc	480
gataatagca gccgcagcaa tgcgcagaat gctccctggg tcatggtcgg tggctcatac	540
agcggtgctt tgacggcttg gaccgagtct atcgcgcctg gaacgttctg ggcttaccat	600
gccaccagtg cgctgtgga ggctatctat gacttttggc aatacttcta ccccatcag	660

caaggtatgg cacagaactg cagcaaggat gtgtctctgg tagccgagta tgtcgacaaa	720
attgggaaga atggaactgc caaggaacag caggagctca aagaattggt tggctctggga	780
gctgttgagc attacgatga ctttgccgct gtccctgccc acggaccgta cctctggcaa	840
gacaacgact ttgtcacagg atactcttcc ttcttccagt tctgtgatgc tgtcgagggt	900
gtcgaagccg gcgcggcagt gacccccggc cccgagggcg tcggacttga aaaggccctg	960
gccaaactacg caaactgggt caattcaacc atactcccta actactgcbc aagctacggc	1020
tactggaccg acgaatggag cgtcgccgtg ttccgacagct ataatgcctc gagccccatc	1080
ttcaccgaca cctccgtggg taaccctgtc gaccgccaat gggaatgggt cctctgcaac	1140
gagcctttct tctggtggca ggacgggtgc cccgagggaa cctccactat tgtgccccgg	1200
ctcgtcagcg cctcctactg gcaacgccaa tgcccgtctt acttccccga agttaacggc	1260
tacacgtacg gcagcgcgaa gggtaaaaaac tccgctacgg tgaacagctg gacgggtgga	1320
tgggatatga cccgcaacac gacgcggttg atctggacga acgggcaata tgaccctggg	1380
cgcgactccg gtgtgtcgag cactttccgg cccggtggtc cgctgggttag cacggcgaac	1440
gaaccctgtc agattattcc gggcgggttc cattgctcgg acttgatatat ggaggattac	1500
tatgcgaatg aggggtgtgag gaagggtggt gataatgagg tgaagcagat taaggagtgg	1560
gtggaggagt attatgcttg a	1581

<210> 113  
 <211> 1275  
 <212> DNA  
 <213> *Aspergillus niger*

<400> 113	
atgcagctcc tccagtcctt cattgttgcc gtttgcttca gctacggcgt cctctcctta	60
ccccatggcc cgtcaaacca gcacaaagca cgttccttca aggttgaacg ggtccgtcgt	120
ggaaccgggtg ctctgcatgg gcccgtgct ctccgcaaag cataccggaa gtacggaata	180
gctcccagca gtttcaacat cgatctggca gactttaaac ccattacgac aaccatgct	240
gctgctggga gcgagattgc agagcctgat cagactggcg ctgtcagtgc tacttccgtc	300
gagaacgatg ccgagttcgt ttccgctgtt cttattggcg gccagaagat cgtcatgaca	360
tttgacactg gttcttctga cttttgggtg ttcgatacga atctcaatga aaccttgacg	420
ggacacacgg agtacaaccc ttcgaaactcc tcgaccttca agaagatgga cggatacacc	480
ttcgatgtct cgtatggtga cgactcgtac gcctctggcc ccgtcggaac ggataccgtc	540

aacattggcg gcgccattgt caaggagcaa gccttcggtg tccccgacca ggtatcccag	600
tcgttcacgc aggcacacgaa ctccaacggc ctggctcgggt tgggcttttc ctccatcaac	660
accatcaaac cggaggcgca agacacgttc ttcgccaatg tcgcaccaag tctggacgag	720
cccgtcatga ccgcctcgct caaggctgac ggagtgggag agtacgagtt cggcacgac	780
gacaaagaca agtaccaggg caacattgcc aacatcagcg tggactcacc gaacggatac	840
tggcagttct ccactcccaa gtactccgtg gcagacggag agctgaagga cattggaagc	900
ttgaacacct cgatcgcgga caccgggtacc tcccttatgc tgctggatga agacgtgggt	960
actgcctact atgcgcaagt tcccaactcg gtctacgtga gcagtgccgg tggttacac	1020
tacccttgcg acaccactct tcccagcttc tcgcttgctc tcggcgagtc gagcctggcc	1080
acgatccccg gtaacctgat caatttctcc aaggttggca ccaacaccac caccggacag	1140
gccttgtgct ttggcggcat tcaatccaac ggaaacacct cgctgcagat tctgggcat	1200
attttcctga aggccttttt cgttgtcttc gacatgcgag gcccctcgct tgggtgtgct	1260
tctcccaaga actag	1275

<210> 114  
 <211> 1647  
 <212> DNA  
 <213> *Aspergillus niger*

<400> 114	
atgcgcattg actccgcggc gctacatctg gtcccagtc tccctgggcca ggtcgggtgct	60
ttacaattac ccttgggtcca agactccaat tcacagtggc agaaacccaaa tgcaggtgat	120
aaacccttaa ttagctctcc gttgcttcaa gagcaggtca aggcggagaa tctgttggac	180
agggccccgc agctttacaa gattgcggag ctgggagaag acgagtataa ccacccact	240
cgcgtcattg gcagtaaagg tcaccttggc acgctcgact acatatact cacccttacc	300
gacctcgggtg attattatac tgctgtcaat cagtccttcc ctgccgtgag cggtaaatgtc	360
ttcgagtctc gccttgctct tggtcacgat gtcccaagt cagctacacc aatgggtctc	420
actcccccaa cgaggaataa ggagccggta tatggctccc tggttgctgt atccaacctc	480
gggtgtgagg cctcggacta ctctccaac ttgaaaggcg ccgttgcatt tatcagtcgg	540
ggaagctgtc cgttcgggac caagtctcaa ttagctggta aagcgggagc tgttctgcc	600
gtcatctaca acaacgagcg gggtagccta agcggaaact taggaaaccc aacccccgat	660
catgttgcta cctttggtat ctcagacgag gatgctgccc cagtcctgga gaagttgaat	720



aaagggcaga aggtggacgc tatcgccctac gttgatgcga tagtagagac catccacacc 780  
 accaatatca tcgcgcagac cacggatggt gacccgaaca attgtgtaat gctgggtggc 840  
 cacagtgaca gcgtggccga gggcccgggt atcaatgacg acgggtccgg tactctgacc 900  
 cttttggagc ttgccacatt gctcaccag ttccgtgtca acaactgcgt gcgatttgct 960  
 tgggtgggccc ccgaggagga aggccttctc ggatctgact attacgtgtc cgttctcaca 1020  
 ccggaagaga accgcaagat ccgcttggtc atggactacg acatgctcg ctcgccgaac 1080  
 tttgcgtacc aagtttaca tgccactaat gctgtgaacc ccgagggatc tgaggagctt 1140  
 cgtgatctgt acaccgactt ttacgaagat catgggttca actacacgta cattccgttt 1200  
 gacggacgca gcgactatga tgccttcatt cggcatggta tcccgggtgg tggcattgcc 1260  
 acgggagcag aggggtatcaa gactgtcgag gaagcggaca tgtttggtgg ggttgctggc 1320  
 caatggtatg acccgtgtta ccatcagatc tgcgatacgg tggccaatgt gaacttgact 1380  
 gcgtgggagt ggaacaccaa gctcgttgcc cactccattg cgacttacgc caagtccttt 1440  
 gacggattcc cggaacggtc cgatgaaccc atcagccctg ctgcttttga ggaaccgaag 1500  
 taccatggcc acgcgttgca attacttcgc ggtaatacta cagggaacca gagcgtcctg 1560  
 tggggagccc aaatccagaa tggaacagct gcacgggtgc ttaatctatt gtccatacga 1620  
 cgcagaggca ctttcagtct aagctaa 1647

<210> 115  
 <211> 480  
 <212> PRT  
 <213> *Aspergillus niger*  
 <400> 115

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

ES 2 368 285 T3

Ser Leu Ser Leu Asn Ile Lys Arg Ile Pro Val Arg Arg Asp Asn Asp  
65 70 75 80

Phe Lys Ile Val Val Ala Glu Thr Pro Ser Trp Ser Asn Thr Ala Ala  
85 90 95

Leu Asp Gln Asp Gly Ser Asp Ile Ser Tyr Ile Ser Val Val Asn Ile  
100 105 110

Gly Ser Asp Glu Lys Ser Met Tyr Met Leu Leu Asp Thr Gly Gly Ser  
115 120 125

Asp Thr Trp Val Phe Gly Ser Asn Cys Thr Ser Thr Pro Cys Thr Met  
130 135 140

His Asn Thr Phe Gly Ser Asp Asp Ser Ser Thr Leu Glu Met Thr Ser  
145 150 155 160

Glu Glu Trp Ser Val Gly Tyr Gly Thr Gly Ser Val Ser Gly Leu Leu  
165 170 175

Gly Lys Asp Lys Leu Thr Ile Ala Asn Val Thr Val Arg Met Thr Phe  
180 185 190

Gly Leu Ala Ser Asn Ala Ser Asp Asn Phe Glu Ser Tyr Pro Met Asp  
195 200 205

Gly Ile Leu Gly Leu Gly Arg Thr Asn Asp Ser Ser Tyr Asp Asn Pro  
210 215 220

Thr Phe Met Asp Ala Val Ala Glu Ser Asn Val Phe Lys Ser Asn Ile  
225 230 235 240

Val Gly Phe Ala Leu Ser Arg Ser Pro Ala Lys Asp Gly Thr Val Ser  
245 250 255

Phe Gly Thr Thr Asp Lys Asp Lys Tyr Thr Gly Asp Ile Thr Tyr Thr  
260 265 270

Asp Thr Val Gly Ser Asp Ser Tyr Trp Arg Ile Pro Val Asp Asp Val  
275 280 285

Tyr Val Gly Gly Thr Ser Cys Asp Phe Ser Asn Lys Ser Ala Ile Ile

ES 2 368 285 T3

290	295	300
Asp Thr Gly Thr Ser Tyr Ala Met Leu Pro Ser Ser Asp Ser Lys Thr		
305	310	315 320
Leu His Ser Leu Ile Pro Gly Ala Lys Ser Ser Gly Ser Tyr His Ile		
	325	330 335
Ile Pro Cys Asn Thr Thr Thr Lys Leu Gln Val Ala Phe Ser Gly Val		
	340	345 350
Asn Tyr Thr Ile Ser Pro Lys Asp Tyr Val Gly Ala Thr Ser Gly Ser		
	355	360 365
Gly Cys Val Ser Asn Ile Ile Ser Tyr Asp Leu Phe Gly Asp Asp Ile		
	370	375 380
Trp Leu Leu Gly Asp Thr Phe Leu Lys Asn Val Tyr Ala Val Phe Asp		
	385	390 395 400
Tyr Asp Glu Leu Arg Val Gly Phe Ala Glu Arg Ser Ser Asn Thr Thr		
	405	410 415
Ser Ala Ser Asn Ser Thr Ser Ser Gly Thr Ser Ser Thr Ser Gly Ser		
	420	425 430
Thr Thr Thr Gly Ser Ser Thr Thr Thr Thr Ser Ser Ala Ser Ser Ser		
	435	440 445
Ser Ser Ser Asp Ala Glu Ser Gly Ser Ser Met Thr Ile Pro Ala Pro		
	450	455 460
Gln Tyr Phe Phe Ser Ala Leu Ala Ile Ala Ser Phe Met Leu Trp Leu		
	465	470 475 480
<210> 116		
<211> 1099		
<212> PRT		
<213> Aspergillus niger		
<400> 116		
Met Leu Arg Gly Leu Arg Asp Val Val Leu Leu Gln Phe Ala Ile Pro		
1	5	10 15

ES 2 368 285 T3

Leu Phe Leu Leu Leu His Phe Arg Leu Ser Leu Arg Gly Val Ile Thr  
 20 25 30  
 Gly Phe Gly Ser Lys Ser His Phe Gln Arg Pro Leu Ser Lys Met Ser  
 35 40 45  
 Ser Thr Gln Lys Ser His Phe Lys Leu Leu Gln Lys Phe Lys Pro Glu  
 50 55 60  
 Tyr Ser Pro Ser Glu Phe Ala Gln Tyr Glu Ser Glu Arg Thr Gly Met  
 65 70 75 80  
 Arg Val Val Val Ile Asp Gln Lys Gly Pro Lys Val Thr Gly Tyr Phe  
 85 90 95  
 Val Leu Ala Thr Glu Ile Leu Asp Asp Ser Gly Ala Pro His Thr Leu  
 100 105 110  
 Glu His Leu Cys Phe Met Gly Ser Arg Asn Tyr Arg Tyr Lys Gly Phe  
 115 120 125  
 Leu Asp Lys Leu Ala Thr Arg Val Tyr Ser Ser Thr Asn Ala Trp Thr  
 130 135 140  
 Ala Thr Asp His Thr Ala Tyr Thr Leu Asp Thr Ala Gly Trp Glu Gly  
 145 150 155 160  
 Phe Ala Gln Ile Leu Pro Val Tyr Leu Glu His Val Ile Ala Pro Thr  
 165 170 175  
 Leu Thr Asp Glu Gly Cys Tyr Thr Glu Val His His Ile Asp Gly Ala  
 180 185 190  
 Gly Asp Asp Ala Gly Val Val Tyr Ser Glu Met Gln Gly Val Gln Asn  
 195 200 205  
 Asn Ser Ala Glu Leu Ile Asp Leu Thr Ala Arg Arg Leu Thr Tyr Pro  
 210 215 220  
 His Gly Val Gly Phe Arg Tyr Glu Thr Gly Gly Met Met Glu Gln Leu  
 225 230 235 240

ES 2 368 285 T3

Arg Val Leu Thr Ala Asp Arg Ile Arg Ala Phe His Arg Glu Met Tyr  
245 250 255

Gln Pro Lys Asn Leu Cys Leu Ile Ile Thr Gly Glu Val Asp His Gln  
260 265 270

Asn Met Leu Glu Thr Leu Asp Lys Phe Glu Asp Thr Ile Leu Asp Val  
275 280 285

Ile Pro Ser Pro Asp Ser Pro Phe Lys Arg Pro Trp Val Asp Ser Lys  
290 295 300

Gln Ala Pro Pro Leu Glu Lys Ser Ile Val Gln Thr Val Glu Phe Pro  
305 310 315 320

Glu Glu Asp Glu Ser Phe Gly Glu Ile Glu Ile Arg Phe Leu Gly Pro  
325 330 335

Asp Cys Thr Asp Pro Val Gln Thr Gly Ala Val Asn Val Ala Leu Leu  
340 345 350

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

Lys Glu Gln Leu Ala Ser Ala Val Tyr Tyr Ala Thr Glu Asp His Pro  
370 375 380

Ser Ile Glu Ile Arg Phe Thr Leu Thr Ser Val Glu Thr Glu Lys Leu  
385 390 395 400

Ala Lys Val Glu Gln Arg Phe Phe Glu Val Leu Lys Asp Ala Met Glu  
405 410 415

Lys Asp Leu Asp Met Arg Tyr Ile Lys Glu Cys Ile Asp Arg Gln Arg  
420 425 430

Arg Thr Trp Lys Phe Ser Thr Glu Ser Ser Ala Ser Ser Phe Ala Glu  
435 440 445

Tyr Val Ile Ser Asp Phe Leu Phe Gly Lys Arg Asp Gly Ser Thr Met  
450 455 460

Leu Asp Val Ala Thr Leu Gln Glu Tyr Asp Val Leu Glu Lys Trp Ser

465		470		475		480
Glu Glu Gln Trp Arg Ser Phe Ile Lys Thr Trp Ile Ser Asp Ala Asn						
		485		490		495
His Val Thr Ile Leu Gly Val Pro Ser Val Lys Met Ser Asp Thr Leu						
		500		505		510
Lys Lys Glu Glu Glu Ala Arg Val Ala Glu Gln Lys Lys Arg Leu Gly						
		515		520		525
Asp Glu Gly Leu Lys Lys Leu Ala Asp Lys Leu Glu Lys Ala Lys Ala						
		530		535		540
Glu Asn Asp Lys Glu Ile Pro Lys Glu Met Leu Glu Arg Phe Gln Ile						
		545		550		555
Pro Gly Ile Glu Ser Ile His Phe Val Asp Thr Thr Thr Ala Arg Ser						
		565		570		575
Gly Ala Ala Leu Asp Ala Gly Arg Pro Ser His Lys Ala Gln Lys Leu						
		580		585		590
Val Asp Ala Asp Gly Ser Asp Leu Pro Leu Phe Ile His Phe Glu His						
		595		600		605
Ile Pro Ser Ser Phe Val Gln Leu Ser Leu Leu Ile Ser Ala Gln Ala						
		610		615		620
Val Pro Val Gln Leu Arg Pro Leu Leu Ser Val Tyr Thr Glu Ala Phe						
		625		630		635
Phe Asn Leu Pro Val Asn Arg Asn Gly Glu Thr Ile Asn Phe Glu Gln						
		645		650		655
Val Val Val Glu Leu Glu Arg Asp Thr Val Gly Tyr Ser Met Glu Gly						
		660		665		670
Ala Arg Ser Leu Gly Asn Ser Glu Met Leu Arg Ile Ser Phe Gln Val						
		675		680		685
Glu Leu Glu Lys Tyr His Thr Ala Ile Ala Trp Ile Gln Glu Leu Ser						
		690		695		700

ES 2 368 285 T3

Trp Asn Ser Ile Phe Asp Val Glu Arg Leu Arg Ala Ile Thr Ser Arg  
705 710 715 720

Leu Leu Ser Asp Val Pro Asp Ser Lys Arg Ser Gly Asp Asp Met Leu  
725 730 735

Ala Ala Val His Val Met Val His Tyr Ala Ala Glu Ser Ile Val Arg  
740 745 750

Ala Arg Ser Thr Leu Val Lys Ala Arg Tyr Leu Lys Arg Ile Lys Lys  
755 760 765

Gln Leu Ala Glu Glu Pro Lys Ser Val Val Ala Arg Met Glu Glu Ile  
770 775 780

Arg Asp Ala Leu Phe Arg Phe Glu Asn Met Arg Val Leu Val Ile Ala  
785 790 795 800

Asp Leu Glu Lys Leu Gln Asn Pro Val Ser Ala Trp Lys Pro Phe Ala  
805 810 815

Glu Arg Leu Gly Ala Gly Ala Pro Leu Gln Pro Ile Thr Thr Arg Arg  
820 825 830

Pro Leu Leu Ser Glu Ala Gly Gln Lys Leu Gly Gly Lys Ser Tyr Val  
835 840 845

Val Pro Met Pro Thr Ile Asp Ser Ser Phe Ala Tyr Ala Thr Ala Arg  
850 855 860

Gly Leu Asp Ser Tyr Asp Asp Pro Arg Leu Pro Ala Leu Met Val Ala  
865 870 875 880

Ile Ala Tyr Met Asn Ala Val Glu Gly Pro Leu Trp Val Ala Val Arg  
885 890 895

Gly Lys Gly Leu Ala Tyr Gly Thr Asn Phe Ala Tyr Asn Ile Asp Thr  
900 905 910

Gly Phe Val Asn Phe Asp Val Tyr Arg Ser Pro Asn Ala His Lys Ala  
915 920 925

Phe Asp Ser Ser Lys Gln Ile Val Glu Asp His Leu Ser Gly Ala Met  
 930 935 940

Pro Phe Asp Pro Leu Met Leu Glu Gly Ser Ile Ser Ser Ile Val Val  
 945 950 955 960

Ser Phe Ala Asn Glu Gln Ser Thr Ile Gly Ser Ala Ala Ser Gly Ser  
 965 970 975

Phe Ile Arg Gln Val Ile Arg Arg Leu Pro Ser Asp Tyr Lys Glu Arg  
 980 985 990

Val Leu Lys Gln Val Arg Ala Thr Ser Val Asp Asp Val Lys Gly Ala  
 995 1000 1005

Leu Lys Asp Ile Ile Leu Pro Leu Phe Asn Pro Ser Thr Ala Asn  
 1010 1015 1020

Ile Val Val Thr Cys Ala Thr Val Leu Glu Glu Thr Ile Lys Glu  
 1025 1030 1035

Gly Leu Gln Ala Ser Gly Phe Thr Pro Ala Val Gln Pro Leu Lys  
 1040 1045 1050

Glu Phe Glu Asp Asp Tyr Gly Leu Lys Val Gly Asp Asp Glu Asp  
 1055 1060 1065

Glu Glu Ser Asp Asp Asp Asp Asp Glu Tyr Glu Thr Gly Ser Glu  
 1070 1075 1080

Asp Glu Asp Asp Ser Asp Glu Asp Met Glu Asp Asp Glu Asp Asp  
 1085 1090 1095

Glu

<210> 117  
 <211> 726  
 <212> PRT  
 <213> Aspergillus niger

<400> 117

Met Gly Ala Leu Gln Trp Leu Ser Ile Thr Ala Ala Ala Ser Ala



ES 2 368 285 T3

1	5	10	15
Val Ser Ala Leu Thr Pro Glu Gln Met Ile Gly Ala Pro Arg Arg Thr	20	25	30
Glu Val Ile Pro Asn Pro Ser Gly Asp Thr Gly Leu Phe Ser Thr Ser	35	40	45
Gln Trp Ser Phe Asp Thr His Ser Glu Ser Thr Trp Trp Ser Leu Ile	50	55	60
Asp Leu Gln Ser Gly Lys Thr Thr Thr Leu Thr Asp Asp Ser Asp Ile	65	70	75
Glu Glu Ile Ile Trp Leu Gly Ser Asp Asn Ser Thr Leu Leu Tyr Ile	85	90	95
Asn Ser Thr Asn Ala Gln Val Pro Gly Gly Val Glu Leu Trp Ile Ala	100	105	110
Asp Ser Ser Asp Phe Ala Asn Ala Tyr Lys Ala Ala Ser Leu Ser Ala	115	120	125
Gly Phe Leu Gly Ile Lys Ser Thr Val Thr Asp Ser Gly Asp Val His	130	135	140
Phe Ile Leu Arg Gly Lys Ser Tyr Pro Asn Gly Thr Ala Tyr Asn Asp	145	150	155
Gln Leu Ala Glu Thr Tyr Pro Ser Thr Ala Arg Ile Tyr Asp Ser Ile	165	170	175
Phe Val Arg His Trp Asp Thr Tyr Leu Thr Thr Ala Ser His Ala Val	180	185	190
Phe Ser Gly Thr Leu Gln Ser Ser Thr Ser Asp Asp Gly Asn Val Gln	195	200	205
Tyr Thr Ser Ser Gly Gly Leu Thr Asn Leu Val Asn Pro Val Lys Gly	210	215	220
Ala Glu Ser Pro Phe Pro Pro Phe Gly Gly Asn Asp Asp Tyr Asp Leu	225	230	235
			240

# ES 2 368 285 T3

Ser Pro Asp Gly Lys Trp Val Thr Phe Lys Ser Lys Ala Pro Glu Leu  
245 250 255

Pro Leu Ala Asn Asn Thr Ala Ala Tyr Val Tyr Leu Val Pro His Asp  
260 265 270

Gly Ser Ala Thr Ala Phe Ala Val Asn Gly Pro Asp Ser Pro Ala Thr  
275 280 285

Pro Glu Gly Val Glu Gly Glu Ser Asn Asn Pro Val Phe Ser Pro Asp  
290 295 300

Ser Asp Lys Ile Ala Tyr Phe Gln Met Ala Thr Asn Thr Tyr Glu Ser  
305 310 315 320

Asp Arg Asn Val Leu Tyr Val Tyr Ser Ile Ala Asp Asp Thr Ile Thr  
325 330 335

Pro Leu Ala Lys Asp Trp Asp Arg Ser Pro Ser Ser Val Thr Trp Val  
340 345 350

Asp Gly Asp Asn Leu Val Val Ala Ser Gln Asp Leu Gly Arg Thr Arg  
355 360 365

Leu Phe Ala Ile Pro Gly Asp Ala Gly Asp Asp Phe Lys Pro Thr Asn  
370 375 380

Phe Thr Asp Gly Gly Ser Val Ser Ala Gln Tyr Val Leu Ser Asn Ser  
385 390 395 400

Thr Leu Leu Val Thr Ser Ser Ala Phe Trp Thr Ser Trp Ser Val Tyr  
405 410 415

Thr Ala Ser Pro Asp Glu Gly Val Ile Asn Thr Leu Ala Ser Ala Asn  
420 425 430

Glu Ile Asp Pro Glu Leu Ser Gly Leu Ser Ser Ser Asp Phe Glu Glu  
435 440 445

Phe Tyr Phe Asp Gly Asn Trp Thr Thr Leu Gln Gly Trp Ile Thr Tyr  
450 455 460

ES 2 368 285 T3

Pro Gln Asp Phe Asp Ser Ser Lys Lys Tyr Pro Leu Ala Phe Leu Ile  
465 470 475 480

His Gly Gly Pro Glu Asp Ala Trp Ala Asp Glu Trp Asn Leu Lys Trp  
485 490 495

His Ser Lys Val Phe Ala Asp Gln Gly Tyr Val Val Val Gln Pro Asn  
500 505 510

Pro Thr Gly Ser Thr Gly Phe Gly Gln Gln Leu Thr Asp Ala Ile Gln  
515 520 525

Leu Asn Trp Thr Gly Ala Ala Tyr Asp Asp Leu Thr Lys Ala Trp Gln  
530 535 540

Tyr Val His Asp Thr Tyr Asp Phe Ile Asp Thr Asp Asn Gly Val Ala  
545 550 555 560

Ala Gly Pro Ser Phe Gly Ala Phe Met Ile Thr Trp Ile Gln Gly Asp  
565 570 575

Asp Phe Gly Arg Lys Phe Lys Ala Leu Val Ser His Asp Gly Pro Phe  
580 585 590

Ile Gly Asp Ala Trp Val Glu Thr Asp Glu Leu Trp Phe Val Glu His  
595 600 605

Glu Phe Asn Gly Thr Phe Trp Gln Ala Arg Asp Ala Phe His Asn Thr  
610 615 620

Asp Pro Ser Gly Pro Ser Arg Val Leu Ala Tyr Ser Thr Pro Gln Leu  
625 630 635 640

Val Ile His Ser Asp Lys Asp Tyr Arg Ile Pro Val Ala Asn Gly Ile  
645 650 655

Gly Leu Phe Asn Thr Leu Gln Glu Arg Gly Val Pro Ser Arg Phe Leu  
660 665 670

Asn Phe Pro Asp Glu Asp His Trp Val Thr Gly Gln Glu Asn Ser Leu  
675 680 685

# ES 2 368 285 T3

Val Trp Tyr Gln Gln Val Leu Gly Trp Ile Asn Arg Tyr Ser Gly Val  
690 695 700

Gly Gly Ser Asn Pro Asp Ala Ile Ala Leu Glu Asp Thr Val Asn Pro  
705 710 715 720

Val Val Asp Leu Asn Pro  
725

<210> 118  
<211> 564  
<212> PRT  
<213> *Aspergillus niger*

<400> 118

Met Thr Arg Gln Thr Ser Leu Val Pro Arg Leu Leu Thr Leu Ala Ser  
1 5 10 15

Leu Ala Ala Leu Ser Gln Ala Glu Leu Gly Lys Ile Gln Trp Lys Gly  
20 25 30

Ser Cys Asn Leu Thr Thr Tyr Pro Ala Leu Ile Cys Gly Thr Leu Asp  
35 40 45

Val Pro Tyr Asp Tyr Thr Glu Ser Asn Ser Ser Lys Thr Leu Thr Leu  
50 55 60

Asp Ile Ala Lys Trp Pro Ala Thr Lys Lys Pro Val Ser Glu Pro Ile  
65 70 75 80

Ile Phe Asn Phe Gly Gly Pro Gly Val Asn Ser Phe Glu Gly Leu Gly  
85 90 95

Leu Tyr Gly Glu Glu Phe Gln Ala Ile Leu Gly Gly His Asn Asp Leu  
100 105 110

Ile Ala Phe Asn Asn Arg Gly Val Gly Asn Thr Ile Pro Phe Ser Cys  
115 120 125

Tyr Ser Asp Asp Ala Thr Arg Glu Leu Val Ala Leu Gln Ala Pro Asn  
130 135 140

Asp Gly Arg Ala Ser Ser Thr Ala Leu Gly Glu Ile Trp Ala Gln Asn  
145 150 155 160

ES 2 368 285 T3

Ala Asn Ile Ala Gln Ala Cys Tyr Ala Thr Asn Asn Gln Thr Gly Ser  
165 170 175

Leu Ile Gly Thr Ser Phe Ala Ala Arg Asp Ile Met Gln Val Ala Asp  
180 185 190

Ala Leu Ser Gly Lys Asp Ser Leu Val Asn Tyr Trp Gly Phe Ser Tyr  
195 200 205

Gly Thr Thr Ile Gly Ala Val Leu Ala Ala Met Phe Pro Asp Arg Met  
210 215 220

Gly Asn Val Ala Leu Asp Gly Val Asp Asn Pro Arg Glu Ala Leu Tyr  
225 230 235 240

Gly Tyr Asn Ala Gln Ala Val Val Asp Val Asp Lys Val Phe Glu Gly  
245 250 255

Phe Cys Thr Gly Cys Met Ala Ala Pro Asp Leu Cys Pro Ile Ala Lys  
260 265 270

Glu Tyr Thr Ser Ala Ala Asn Leu Glu Ala Ala Ile Tyr Leu Met Leu  
275 280 285

Glu Asn Leu Lys Tyr Asn Pro Ile Ala Ile Pro Glu Thr Gly Gly Ile  
290 295 300

Val Thr Trp Ser Asp Val Lys Ser Thr Ile Phe Glu Ala Met Tyr Leu  
305 310 315 320

Pro Ser Ser Trp Pro Leu Thr Ser Glu Leu Leu Tyr Tyr Val Gln Thr  
325 330 335

Arg Asn Thr Thr Ile Leu Gly Asn Ser Glu Val Tyr Asp Thr Ile Lys  
340 345 350

Ser Tyr Gly Gln Ser Ala Ser Leu Thr Ser Ala Ser Asp Glu Val Gly  
355 360 365

Thr Ala Ile Thr Cys Ser Asp Lys His Arg Ser Ala Thr Ile Lys Glu  
370 375 380

Val Leu Pro Tyr Val Lys Ala Arg Gln Ala Leu Thr Lys Ile Gly Ser  
385 390 395 400

Asp Gly Ser Asp Gly Asp Met Arg Cys Ala Gln Trp Asn Pro Lys Met  
405 410 415

Phe Ala Lys Glu Arg Tyr Ser Gly Asp Phe Glu Val Lys Thr Ala Asn  
420 425 430

Pro Val Leu Ile Leu Ser Asn Thr Tyr Asp Pro Ala Thr Pro Leu Pro  
435 440 445

Ala Ala Lys Asn Leu Thr Glu Thr Phe Glu Gly Ser Val Leu Leu Glu  
450 455 460

Gln Asn Gly Tyr Gly His Thr Thr Leu Ser Met Pro Ser Leu Cys Thr  
465 470 475 480

Ala Lys Ala Val Arg Ala Tyr Phe Thr Asn Gly Thr Leu Pro Ala Asp  
485 490 495

Gly Thr Ile Cys Gln Val Asp Val Pro Leu Phe Thr Asn Leu Thr Tyr  
500 505 510

Lys Asp Val Trp Pro Lys Ser Phe Gln Arg Ser Val Glu Ser Arg Asp  
515 520 525

Asp Ala Thr Ile Leu Lys Ala Leu Met Ser Val Arg Asp Lys Met Ser  
530 535 540

Arg Arg Arg Met Cys Ile Tyr Leu Tyr Thr Asn Ser Ala Ser Trp Arg  
545 550 555 560

Pro Glu Leu Pro

<210> 119

<211> 526

<212> PRT

<213> Aspergillus niger

<400> 119

Met Tyr Tyr Ser Leu Trp Val Ala Ala Leu Val Ala Ala Leu Pro Val

ES 2 368 285 T3

1	5	10	15
Ser Arg Ala Gln Phe Val Ala Pro Pro Thr Asp Leu Ile Pro Thr Lys	20	25	30
Gly Tyr Leu Asp Ile Pro Val Arg Tyr Lys Gln Val Pro Thr Gly Ile	35	40	45
Cys Glu Thr Asp Pro Ser Val Lys Ser Phe Ser Gly Tyr Val Asp Val	50	55	60
Ala Glu His Glu His Ile Phe Phe Trp Phe Phe Glu Ala Arg Asn Gln	65	70	75
Asp Pro Thr Glu Ala Pro Leu Thr Val Trp Ile Asn Gly Gly Met Ser	85	90	95
Asp Pro Gly Pro Gly Ser Ser Ser Met Ile Gly Leu Phe Gln Glu His	100	105	110
Gly Pro Cys Gly Ile Asp Ala Asn Gly Ser Val Tyr Asn Asn Pro Tyr	115	120	125
Ser Trp Asn Asn Ala Ser Asn Met Leu Tyr Ile Asp Gln Pro Val Gln	130	135	140
Thr Gly Phe Ser Tyr Ser Ile Pro Val Pro Gly Tyr Val Asp Ser Ser	145	150	155
Thr Asp Asn Gly Phe Met Gly Ala Phe Pro Gln Tyr Ser Arg Glu Thr	165	170	175
Phe His Phe Thr Thr Glu Ser Tyr Gly Gly His Tyr Gly Pro Val Phe	180	185	190
Asn Glu Tyr Ile Glu Glu Gln Asn Ala His Leu Gln Pro Gly Ala Lys	195	200	205
Lys Ile Gln Leu Gly Ser Val Met Ile Gly Asn Gly Trp Tyr Asp Pro	210	215	220
Ile Ile Gln Tyr Gln Ala Tyr Tyr Asn Phe Thr Val Tyr Pro Gly Asn	225	230	235
			240

# ES 2 368 285 T3

Thr Tyr Asp Tyr Leu Pro Phe Asn Lys Ser Ile Ser Ser Leu Met Tyr  
245 250 255

Asn Asn Leu Tyr Gly Pro Gly Asn Cys Leu Asp Gln Leu Tyr Asp Cys  
260 265 270

Ala Ala Arg Gly Ile Asp Glu Ile Cys Ser Thr Ala Asp Asp Phe Cys  
275 280 285

Ala Asn Glu Val Glu Asn Val Tyr Asp Ile Tyr Ser Gly Arg Asp Glu  
290 295 300

Tyr Asp Phe Arg Glu Leu Thr Pro Asp Pro Phe Pro Tyr Glu Phe Tyr  
305 310 315 320

Val Asp Tyr Leu Asn Lys Ala Ser Val Gln Ala Ala Ile Gly Ala Tyr  
325 330 335

Ile Asn Tyr Thr Glu Ser Asn Asn Ala Val Gly Leu Ala Phe Ser Ser  
340 345 350

Thr Gly Asp Asp Gly Arg Leu Met Asn Thr Ile Gln Asp Val Gly Lys  
355 360 365

Leu Leu Lys Gln Gly Val Thr Val Val Met Tyr Ala Gly Asp Ala Asp  
370 375 380

Tyr Asn Cys Asn Trp Leu Gly Gly Glu Ala Val Ser Leu Gln Val Lys  
385 390 395 400

Ala Ala Asn Phe Ser Ser Ala Gly Tyr Thr Asn Ile Val Thr Ser Asp  
405 410 415

Gly Val Thr His Gly Gln Val Arg Gln Ala Gly Gln Phe Ala Phe Val  
420 425 430

Arg Val Tyr Glu Ser Gly His Glu Val Pro Phe Tyr Gln Pro Leu Leu  
435 440 445

Ala Leu Glu Met Phe Glu Arg Val Ile Gly Gly Lys Asp Val Ala Thr  
450 455 460



# ES 2 368 285 T3

Gly Lys Ile Pro Ile Ser Ser Ser Leu Gln Thr Val Gly Thr Pro Lys  
465 470 475 480

Ser Tyr Tyr Arg Glu Gly Asn Ser Thr Ile Gln Trp Glu Val Leu Asp  
485 490 495

Ser Leu Ala Thr Tyr Asn Thr Thr Thr Asn Ala Pro Asn Pro Val Ser  
500 505 510

Arg Arg Leu Lys Arg Met Gly Pro Ala Leu Arg Phe Gln Met  
515 520 525

<210> 120

<211> 1156

<212> PRT

<213> Aspergillus niger

<400> 120

Met Ser Cys Val Trp Leu His Ile His Lys Arg Ser Leu Leu Ser Val  
1 5 10 15

Ala Thr Asn Asn Ser Val Ala Arg Ala Ala Ala Ser Thr Ser Ala Ala  
20 25 30

Pro Pro Pro Pro Ser Ser Pro Pro Pro Gly Ser Asn Thr Tyr Ser Pro  
35 40 45

Leu Tyr Arg Pro Ile Thr Asn Pro Ile Gly Phe Thr Leu Ser Pro Ala  
50 55 60

Arg Ser Leu Val Ser Arg Asn Pro Lys Phe Pro Ala Tyr Arg Arg Ser  
65 70 75 80

Ser Arg His Phe Ser Leu Cys Pro Ala Ala Ala Thr Pro Gly Val Thr  
85 90 95

Thr Ser Ile Cys Pro Gly Gln Ala Pro Val Arg Ser Leu Ser Ser Leu  
100 105 110

Ile Ile His Ser Thr Arg Pro Arg Ala Ile Arg Ile Arg Thr Asp Gln  
115 120 125

Met Asp Leu Asn Gly Asp Ala Gly Ala Lys Arg Lys Arg Ser Ser Ile

ES 2 368 285 T3

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

Ile Asp Gly His Ala Ile Ala Leu Gln Ala Gly Gly Arg Ala Asp Gly  
 370 375 380

Ala Ala Thr Asp Tyr Phe Leu Pro Leu Asp Arg Pro Leu Arg Ala Leu  
 385 390 395 400

Glu Cys Ile Arg Arg Gly Glu Pro Val Thr Arg Gly Thr Ile Gln Thr  
 405 410 415

Gln Trp Ile Leu Lys Pro Phe Asp Glu Cys Arg Arg Leu Gly Leu Thr  
 420 425 430

Pro Glu Trp Glu Ala Thr Val Arg Lys Ala Ala Pro Thr Glu Thr Ser  
 435 440 445

Met Leu Val Ala Glu Ile Ile Leu Pro Glu Gly Pro Ala Asp Gly Lys  
 450 455 460

Leu Glu Glu Gly Asp Val Leu Leu Gln Val Asn Gly Val Leu Leu Thr  
 465 470 475 480

Gln Phe Ile Arg Leu Asp Asp Ile Leu Asp Ser Ser Val Gly Gln Thr  
 485 490 495

Val Arg Leu Leu Val Gln Arg Gly Gly Gln Asn Val Glu Ile Glu Cys  
 500 505 510

Gln Val Gly Asp Leu His Ala Ile Thr Pro Asp Arg Phe Val Thr Val  
 515 520 525

Ala Gly Gly Thr Phe His Asn Leu Ser Tyr Gln Gln Ser Arg Leu Tyr  
 530 535 540

Ala Ile Ala Thr Arg Gly Val Tyr Val Cys Glu Ala Ala Gly Ser Phe  
 545 550 555 560

Lys Leu Glu Asn Thr Leu Ser Gly Trp Ile Ile Asp Ser Val Asp Lys  
 565 570 575

Arg Pro Thr Arg Asn Leu Asp Glu Phe Val Glu Val Met Arg Thr Ile  
 580 585 590

Pro Asp Arg Ser Arg Val Val Ile Ser Tyr Arg His Ile Arg Asp Leu  
 595 600 605

His Thr Arg Gly Thr Ser Ile Val Tyr Ile Asp Arg His Trp His Pro  
 610 615 620

Lys Met Arg Leu Ala Val Arg Asn Asp Asp Thr Gly Leu Trp Asp Phe  
 625 630 635 640

Ser Asp Leu Ala Asp Pro Ile Pro Ala Leu Pro Pro Val Pro Arg Lys  
 645 650 655

Ala Asp Phe Ile Gln Leu Asp Gly Val Ser Gln Pro Ala Ala Ala Asp  
 660 665 670

Ile Val Arg Ser Phe Val Arg Val Ser Cys Thr Met Pro Leu Lys Leu  
 675 680 685

Asp Gly Tyr Pro Gln Ala Lys Lys Thr Gly Phe Gly Leu Val Val Asp  
 690 695 700

Ala Glu Lys Gly Leu Val Val Val Ser Arg Ala Ile Val Pro Tyr Asp  
 705 710 715 720

Leu Cys Asp Ile Asn Val Thr Val Ala Asp Ser Ile Ile Val Asn Ala  
 725 730 735

Lys Val Val Phe Leu His Pro Leu Gln Asn Tyr Ser Ile Ile Gln Tyr  
 740 745 750

Asp Pro Ser Leu Val Gln Ala Pro Val Gln Ser Ala Lys Leu Ala Thr  
 755 760 765

Asp Tyr Ile Lys Gln Gly Gln Asp Thr Ile Phe Val Gly Phe Asn Gln  
 770 775 780

Asn Phe Arg Ile Val Val Ala Lys Thr Ala Val Thr Asp Ile Thr Thr  
 785 790 795 800

Val Ser Ile Pro Ala Asn Ala Ser Ala Pro Arg Tyr Arg Ala Ile Asn  
 805 810 815

ES 2 368 285 T3

Leu Asp Ala Ile Thr Val Asp Thr Gly Leu Ser Gly Gln Cys Ser Asn  
820 825 830

Gly Val Leu Ile Gly Glu Asp Gly Val Val Gln Ala Leu Trp Leu Asn  
835 840 845

Tyr Leu Gly Glu Arg Thr Ser Asn Ser His Lys Asp Val Glu Tyr His  
850 855 860

Leu Gly Phe Ala Thr Pro Ser Leu Leu Pro Val Leu Ser Lys Val Gln  
865 870 875 880

Gln Gly Glu Met Pro Glu Leu Arg Ile Leu Asn Met Glu Ser Tyr Val  
885 890 895

Val Gln Met Ser Gln Ala Arg Ile Met Gly Val Ser Glu Glu Trp Ile  
900 905 910

Glu Lys Val Thr Gln Ala Asn Pro Ser Arg His Gln Leu Phe Met Val  
915 920 925

Arg Lys Val Asp Cys Pro Pro Pro Gly Phe Asn Ser Ala Ala Asp Thr  
930 935 940

Phe Glu Glu Gly Asp Ile Ile Leu Thr Leu Asp Gly Gln Leu Ile Thr  
945 950 955 960

Arg Val Ser Glu Leu Asp Ile Met Tyr Glu Lys Asp Thr Leu Glu Ala  
965 970 975

Leu Ile Val Arg Asn Gly Gln Glu Met Arg Ile Gln Val Pro Thr Val  
980 985 990

Pro Thr Glu Asp Leu Glu Thr Asp Arg Ala Val Val Phe Cys Gly Ala  
995 1000 1005

Val Leu Gln Lys Pro His His Ala Val Arg Gln Gln Ile Ser Lys  
1010 1015 1020

Leu His Ser Glu Val Tyr Val Ser Ala Arg Ser Arg Gly Ser Pro  
1025 1030 1035

Ser Tyr Gln Tyr Gly Leu Ala Pro Thr Asn Phe Ile Thr Ala Val

# ES 2 368 285 T3

1040		1045		1050
Asn Gly Val Pro Thr Pro Asn Leu Asp Arg Phe Ser Glu Glu Val				
1055		1060		1065
Ser Lys Ile Pro Asp Asn Thr Tyr Phe Arg Leu Arg Ala Val Thr				
1070		1075		1080
Phe Asp Asn Val Pro Trp Val Val Thr Val Lys Lys Asn Asp His				
1085		1090		1095
Tyr Phe Pro Met Ser Glu Tyr Ile Lys Asp Gln Ser Gln Pro Ser				
1100		1105		1110
Gly Trp Arg Thr Val Ser His Asp Lys Asp Lys Tyr Lys Asp Gly				
1115		1120		1125
Ile Ala Pro Asp Ala Ala Asn Leu Asn Pro Asp Ala Met Asp Glu				
1130		1135		1140
Gly Phe Asp Gly Val Ser Asp Ile Glu Pro Asp Leu Glu				
1145		1150		1155
<210> 121				
<211> 536				
<212> PRT				
<213> Aspergillus niger				
<400> 121				
Met Arg Val Leu Pro Ala Ala Met Leu Val Gly Ala Ala Thr Ala Ala				
1	5	10	15	
Val Pro Pro Phe Gln Gln Val Leu Gly Gly Asn Gly Ala Lys His Gly				
20	25	30		
Ala Asp His Ala Ala Glu Val Pro Ala Asp His Ser Ala Asp Gly Phe				
35	40	45		
Ser Lys Pro Leu His Ala Phe Gln Glu Glu Leu Lys Ser Leu Ser Asp				
50	55	60		
Glu Ala Arg Lys Leu Trp Asp Glu Val Ala Ser Phe Phe Pro Glu Ser				
65	70	75	80	

# ES 2 368 285 T3

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

Ala Cys Gly Asp Gly Gly Tyr Pro Ala Val Leu Asp Glu Ser Ser Cys  
305 310 315 320

Gln Ser Met Asp Asn Ala Leu Pro Arg Cys Gln Ser Met Ile Glu Ser  
325 330 335

Cys Tyr Ser Ser Glu Ser Ala Trp Val Cys Val Pro Ala Ser Ile Tyr  
340 345 350

Cys Asn Asn Ala Leu Leu Ala Pro Tyr Gln Arg Thr Gly Gln Asn Val  
355 360 365

Tyr Asp Val Arg Gly Lys Cys Glu Asp Ser Ser Asn Leu Cys Tyr Ser  
370 375 380

Ala Met Gly Tyr Val Ser Asp Tyr Leu Asn Lys Pro Glu Val Ile Glu  
385 390 395 400

Ala Val Gly Ala Glu Val Asn Gly Tyr Asp Ser Cys Asn Phe Asp Ile  
405 410 415

Asn Arg Asn Phe Leu Phe His Gly Asp Trp Met Lys Pro Tyr His Arg  
420 425 430

Leu Val Pro Gly Leu Leu Glu Gln Ile Pro Val Leu Ile Tyr Ala Gly  
435 440 445

Asp Ala Asp Phe Ile Cys Asn Trp Leu Gly Asn Lys Ala Trp Thr Glu  
450 455 460

Ala Leu Glu Trp Pro Gly Gln Ala Glu Tyr Ala Ser Ala Glu Leu Glu  
465 470 475 480

Asp Leu Val Ile Val Asp Asn Glu His Thr Gly Lys Lys Ile Gly Gln  
485 490 495

Val Lys Ser His Gly Asn Phe Thr Phe Met Arg Leu Tyr Gly Gly Gly  
500 505 510

His Met Val Pro Met Asp Gln Pro Glu Ser Ser Leu Glu Phe Phe Asn  
515 520 525

Arg Trp Leu Gly Gly Glu Trp Phe



530

535

<210> 122  
<211> 279  
<212> PRT  
<213> *Aspergillus niger*

<400> 122

```

Met Lys Phe Thr Asn Tyr Leu Leu Thr Thr Ala Thr Leu Ala Ser Ser
1          5          10          15

Val Leu Ala Ala Pro Ala Pro Arg Thr Gly Leu Glu Asp Arg Leu Arg
          20          25          30

Ala Arg Ser Leu Gln Arg Gln Ser His Pro Leu Ala Pro Ile Pro Leu
          35          40          45

Asp Thr Ser Thr Lys Glu Asn Ser Arg Leu Leu Glu Ala Asp Glu Asn
          50          55          60

Thr Thr His Val Thr Tyr Ser Ser Asn Trp Ala Gly Ala Val Arg Glu
65          70          75          80

Gln Pro Pro Pro Gln Gly Thr Tyr Ser Ala Val Ser Ala Thr Phe Arg
          85          90          95

Val Pro Glu Pro Thr Ala Gln Gly Gly Ser Gly Thr Gln Ala Gly Ser
          100          105          110

Ala Trp Val Gly Ile Asp Gly Asp Thr Tyr Ser Asn Ala Ile Leu Gln
          115          120          125

Thr Gly Val Asp Phe Tyr Val Glu Asn Gly Gln Thr Tyr Asn Asp Ala
          130          135          140

Trp Tyr Glu Trp Tyr Pro Asp Tyr Ala Tyr Asp Phe Asp Leu Asp Val
          145          150          155          160

Ser Thr Gly Asp Thr Ile Val Ala Lys Val Glu Ala Ile Ser Pro Ser
          165          170          175

Gln Gly Val Ala Thr Ile Glu Asn Ile Ser Thr Gly Lys Lys Ala Thr
          180          185          190

```

# ES 2 368 285 T3

Gln Thr Ile Arg Ala Pro Ala Ala Thr Ala Thr Leu Ala Gly Gln Asn  
195 200 205

Ala Asp Trp Ile Val Glu Asp Phe Gln Ser Gly Asp Ser Met Val Asp  
210 215 220

Leu Ala Gly Phe Gly Glu Ile Ser Phe Trp Gly Val Gln Ala Gln Gly  
225 230 235 240

Gly Gly Ser Thr Trp Gly Val Asp Asp Ala Thr Ile Val Glu Leu Lys  
245 250 255

Gln Gly Asn Glu Val Leu Thr Asp Val Glu Val Gln Ser Asp Ser Ala  
260 265 270

Phe Thr Val Lys Tyr Thr Ser  
275

<210> 123  
<211> 573  
<212> PRT  
<213> Aspergillus niger

<400> 123

Met Ile Tyr Val Asn Tyr Ile Leu Gly Leu Leu Ser Leu Leu His Thr  
1 5 10 15

Ala Val Ala Thr Ala Pro Asp Tyr Val Val Val Asp Gln Leu Asn Ser  
20 25 30

Ile Pro Asp Gly Trp Thr Lys Gly Ala Ala Pro Pro Phe Thr Pro  
35 40 45

Met Lys Phe Trp Leu Ser Met His His Glu Tyr Lys Ala Asp Phe Glu  
50 55 60

Gln Lys Val Ile Asp Ile Ser Thr Pro Gly His Arg Asp Tyr Gly Arg  
65 70 75 80

His Met Lys Arg Asn Asp Val Met Ala Phe Met Arg Pro Ser Asp Gln  
85 90 95

Val Ser Lys Ile Ile Phe Ser Trp Leu Glu Ser Glu His Val Pro Pro

ES 2 368 285 T3

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

Asp Glu Gln Ser Leu Pro Glu Glu Tyr Thr Glu Ala Thr Cys Asn Leu  
                   340                                  345                                  350

Phe Ala Gln Leu Gly Ala Arg Gly Val Ser Val Ile Phe Ser Ser Gly  
                   355                                  360                                  365

Asp Ser Gly Val Gly Gly Ser Cys Val Ser Asn Asp Gly Ser Gln Arg  
           370                                  375                                  380

Thr Arg Phe Gln Pro Ile Phe Pro Ala Ser Cys Pro Phe Val Thr Ser  
 385                                  390                                  395                                  400

Val Gly Gly Thr Glu Gly Val Gly Pro Glu Lys Ala Val Asp Phe Ser  
                                   405                                  410                                  415

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

Ser Val Glu Ala Tyr Leu Ala Arg Leu Gly Asp Lys Trp Asp Gly Leu  
           435                                  440                                  445

Tyr Asn Pro Asp Gly Arg Gly Ile Pro Asp Val Ser Ala Gln Ala Ser  
           450                                  455                                  460

Asn Tyr Val Ile Arg Asp His Gly Gln Trp Leu Gln Thr Ala Gly Thr  
 465                                  470                                  475                                  480

Ser Ala Ala Ala Pro Val Phe Ala Ala Val Ile Ser Arg Leu Asn Ala  
                   485                                  490                                  495

Ala Arg Leu Glu Gln Gly Lys Pro Thr Leu Gly Phe Leu Asn Pro Trp  
                   500                                  505                                  510

Leu Tyr Ser Leu Asp Gln Gln Gly Phe Thr Asp Ile Val Asp Gly Gly  
           515                                  520                                  525

Ser Val Gly Cys Asp Gly Ser Asn Gly Gly Ala Leu Val Pro Tyr Ala  
           530                                  535                                  540

Ser Trp Asn Ala Thr Lys Gly Trp Asp Pro Val Thr Gly Leu Gly Thr  
 545                                  550                                  555                                  560

Pro Leu Tyr Gln Thr Leu Glu Gln Leu Ala Gln Ser Ala  
565 570

<210> 124  
<211> 585  
<212> PRT  
<213> Aspergillus niger  
  
<400> 124

Met Arg Ser Ser Gly Leu Tyr Thr Ala Leu Leu Cys Ser Leu Ala Ala  
1 5 10 15

Ser Thr Asn Ala Ile Val His Glu Lys Leu Ala Ala Val Pro Ser Gly  
20 25 30

Trp His His Val Glu Asp Ala Gly Ser Asp His Gln Ile Ser Leu Ser  
35 40 45

Ile Ala Leu Ala Arg Lys Asn Leu Asp Gln Leu Glu Ser Lys Leu Lys  
50 55 60

Asp Leu Ser Thr Pro Gly Glu Ser Gln Tyr Gly Gln Trp Leu Asp Gln  
65 70 75 80

Glu Asp Val Asp Thr Leu Phe Pro Val Ala Ser Asp Lys Ala Val Ile  
85 90 95

Asn Trp Leu Arg Ser Ala Asn Ile Thr His Ile Ser Arg Gln Gly Ser  
100 105 110

Leu Val Asn Phe Ala Thr Thr Val Asp Lys Val Asn Lys Leu Leu Asn  
115 120 125

Ala Thr Phe Ala Tyr Tyr Gln Ser Gly Ser Ser Gln Arg Leu Arg Thr  
130 135 140

Thr Glu Tyr Ser Ile Pro Asp Asp Leu Val Asp Ser Ile Asp Leu Ile  
145 150 155 160

Ser Pro Thr Thr Phe Phe Gly Lys Glu Lys Thr Thr Ala Gly Leu Asn  
165 170 175

Gln Arg Ala Gln Lys Ile Asp Thr His Val Ala Lys Arg Ser Asn Ser

ES 2 368 285 T3

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

# ES 2 368 285 T3

Phe Ser Asn Tyr Phe Glu Arg Ala Trp Phe Gln Lys Glu Ala Val Gln  
420 425 430

Asn Tyr Leu Ala His His Ile Thr Asn Glu Thr Lys Gln Tyr Tyr Ser  
435 440 445

Gln Phe Ala Asn Phe Ser Gly Arg Gly Phe Pro Asp Val Ala Ala His  
450 455 460

Ser Phe Glu Pro Ser Tyr Glu Val Ile Phe Tyr Gly Ala Arg Tyr Gly  
465 470 475 480

Ser Gly Gly Thr Ser Ala Ala Cys Pro Leu Phe Ser Ala Leu Val Gly  
485 490 495

Met Leu Asn Asp Ala Arg Leu Arg Ala Gly Lys Ser Thr Leu Gly Phe  
500 505 510

Leu Asn Pro Leu Leu Tyr Ser Lys Gly Tyr Arg Ala Leu Thr Asp Val  
515 520 525

Thr Gly Gly Gln Ser Ile Gly Cys Asn Gly Ile Asp Pro Gln Asn Asp  
530 535 540

Glu Thr Val Ala Gly Ala Gly Ile Ile Pro Trp Ala His Trp Asn Ala  
545 550 555 560

Thr Val Gly Trp Asp Pro Val Thr Gly Leu Gly Leu Pro Asp Phe Glu  
565 570 575

Lys Leu Arg Gln Leu Val Leu Ser Leu  
580 585

<210> 125

<211> 265

<212> PRT

<213> Aspergillus niger

<400> 125

Met Lys Thr Thr Ala Leu Leu Thr Ala Gly Leu Leu Ala Thr Thr Ala  
1 5 10 15

Met Ala Ala Pro Leu Thr Ala Lys Arg Gln Ala Ala Arg Ala Lys Arg  
                   20                  25                  30

Ser Thr Asn Arg Gln Ser Asn Pro Pro Phe Lys Pro Gly Thr Asn Glu  
           35                  40                  45

Val Leu Ala Leu Asn Gly Thr Lys Asn Val Glu Tyr Ser Ser Asn Trp  
       50                  55                  60

Ala Gly Ala Val Leu Ile Gly Thr Gly Tyr Thr Ala Val Thr Ala Glu  
   65                  70                  75                  80

Phe Val Val Pro Thr Pro Ser Val Pro Ser Gly Gly Ser Ser Arg Glu  
                   85                  90                  95

Glu Tyr Cys Ala Ser Ala Trp Val Gly Ile Asp Gly Asp Thr Cys Asp  
           100                  105                  110

Thr Ala Ile Leu Gln Thr Gly Val Asp Phe Cys Val Gln Gly Ser Glu  
       115                  120                  125

Val Ser Phe Asp Ala Trp Tyr Glu Trp Tyr Pro Asp Tyr Ala Tyr Asp  
       130                  135                  140

Phe Ser Gly Ile Ser Ile Ser Ala Gly Asp Thr Ile Lys Val Thr Val  
   145                  150                  155                  160

Asp Ala Ser Ser Asp Thr Thr Gly Thr Ala Thr Ile Glu Asn Val Ser  
           165                  170                  175

Thr Gly Thr Thr Val Thr His Ser Phe Thr Gly Gly Val Asp Gly Asp  
       180                  185                  190

Leu Cys Glu Tyr Asn Ala Glu Trp Ile Val Glu Asp Phe Glu Glu Asp  
       195                  200                  205

Asp Ser Leu Val Pro Phe Ala Asp Phe Gly Thr Val Thr Phe Thr Ser  
       210                  215                  220

Cys Ser Ala Thr Lys Asp Gly Ser Ser Val Gly Pro Glu Asp Ala Thr  
   225                  230                  235                  240

Ile Ile Asp Ile Glu Gln Asn Glu Val Leu Thr Ser Val Ser Val Ser



# ES 2 368 285 T3

	245	250	255
Ser Ser Glu Val Val Val Lys Tyr Val			
	260	265	
<210> 126			
<211> 580			
<212> PRT			
<213> Aspergillus niger			
<400> 126			
Met Val Ala Phe Ser Arg Ile Ser Ala Gly Phe Ala Leu Ala Ala Pro			
1	5	10	15
Ala Leu Ala Ser Val Val Leu Glu Thr Val Lys Ser Val Pro Ser Asp			
	20	25	30
Trp Lys Leu Val Glu Ala Ala Asp Thr Ser Ser Thr Ile Ser Leu Ser			
	35	40	45
Val Ala Leu Ala Arg Gln Asn Leu Asp Gln Leu Glu Glu Lys Leu Leu			
	50	55	60
Ala Val Ser Thr Pro Gly Lys Asp Thr Tyr Gly Gln Phe Leu Asp Leu			
65	70	75	80
Asp Asp Ile Asn Glu Gln Phe Pro Leu Ala Asp Asp Ala Ala Val Val			
	85	90	95
Ala Trp Leu Lys Lys Ala Gly Val Thr Gln Ile His Lys Glu Gly Gly			
	100	105	110
Leu Leu Asn Phe Ala Thr Thr Val Gly Thr Ala Asn Gln Leu Leu Asn			
	115	120	125
Thr Thr Phe Ser Val Tyr Lys Ser Gly Ser Thr Gln Lys Leu Arg Thr			
	130	135	140
Thr Gln Tyr Ser Val Pro Asp Glu Leu Thr Gly Ser Ile Asp Leu Ile			
145	150	155	160
Ser Pro Thr Val Phe Phe Gly Lys Ser Asn Ala Ala Arg Ser Ala Ala			
	165	170	175

ES 2 368 285 T3

Val Arg Ala Ser Gln Thr Thr Lys Glu Thr Ser Arg Lys Lys Ser Ser  
180 185 190

Asn Val Cys Glu Tyr Ile Thr Pro Asp Cys Leu Lys Glu Gln Tyr Ser  
195 200 205

Ile Asp Tyr Thr Pro Glu Ala Ser Ser Gly Ser Arg Val Gly Phe Gly  
210 215 220

Ser Phe Leu Asn Glu Ser Ala Leu Tyr Ser Asp Leu Asp Leu Phe Thr  
225 230 235 240

Gln Tyr Phe Asp Ile Pro Gln Gln Ser Phe Thr Val Glu Thr Ile Asn  
245 250 255

Gly Gly Ile Asn Asn Gln Glu Asn Asp Pro Asp Gly Glu Ala Asp Leu  
260 265 270

Asp Val Gln Asn Ile Val Gly Ile Ser His Pro Leu Pro Val Thr Glu  
275 280 285

Tyr Ile Thr Gly Gly Ser Pro Pro Phe Ile Pro Asp Val Glu Thr Thr  
290 295 300

Thr Asp Glu Asn Glu Pro Tyr Leu Gln Tyr Tyr Glu Tyr Leu Leu Ala  
305 310 315 320

Lys Thr Asn Asp Glu Leu Pro Leu Val Ile Ser Asn Ser Tyr Gly Asp  
325 330 335

Asp Glu Asp Thr Val Pro Ile Ala Tyr Ala Thr Arg Val Cys Asn Leu  
340 345 350

Ile Gly Leu Met Gly Thr Arg Gly Ile Ser Ile Leu Glu Ser Ser Gly  
355 360 365

Asp Ser Gly Val Gly Gly Ala Cys Met Ser Asn Asp Gly Thr Asp Lys  
370 375 380

Thr Glu Phe Thr Pro Met Phe Pro Gly Thr Cys Pro Tyr Ile Thr Ala  
385 390 395 400

ES 2 368 285 T3

Val Gly Gly Thr Gln Asp Val Pro Glu Val Ala Trp Val Asp Ser Ser  
405 410 415

Gly Gly Phe Ser Asn Tyr Phe Ser Gln Pro Ser Tyr Gln Ser Asp Gln  
420 425 430

Val Glu Thr Tyr Leu Asp Lys Tyr Ile Ser Ala Ser Thr Lys Lys Tyr  
435 440 445

Tyr Glu Gln Tyr Thr Asn Phe Ser Gly Arg Ala Phe Pro Asp Val Ser  
450 455 460

Ala Phe Ala Gly Ser Pro Tyr Tyr Glu Thr Tyr Ile Asp Gly Gln Leu  
465 470 475 480

Gly Leu Val Ala Gly Thr Ser Gly Ala Ser Pro Val Phe Ala Gly Ile  
485 490 495

Val Ala Leu Leu Asn Asp Ala Arg Leu Arg Ala Asn Lys Thr Ser Leu  
500 505 510

Gly Phe Leu Asn Pro Trp Leu Tyr Ser Ser Gly Tyr Lys Ser Leu Asn  
515 520 525

Asp Ile Thr Ser Gly Glu Ala Val Gly Cys Gln Gly Asp Val Glu Gly  
530 535 540

Ala Gly Val Ile Pro Trp Ala Ser Trp Asn Ala Thr Thr Gly Trp Asp  
545 550 555 560

Pro Ala Thr Gly Leu Gly Thr Pro Asn Phe Ala Lys Leu Lys Glu Ala  
565 570 575

Val Leu Ala Leu  
580

<210> 127

<211> 631

<212> PRT

<213> Aspergillus niger

<400> 127

Met His Gly Leu Arg Leu Val Cys Ser Ile Gly Thr Leu Pro Leu Val  
1 5 10 15

ES 2 368 285 T3

Ile Leu Ala Tyr Pro Ala Ala Ser Leu His Thr Thr Ser Ala Ala Val  
20 25 30

Asp Leu Asp Ser Leu Arg Leu Thr Ser Asn Ser Glu Tyr Val Asn Ser  
35 40 45

Val His Val Asp Thr Asn Arg Ser Val Ala Val Ser Ala Glu Glu His  
50 55 60

Tyr Thr Asp Thr Ala Ala Arg Leu Val Gln Asn Ile Val Pro Gly Ala  
65 70 75 80

Ser Phe Arg Leu Ile Asp Asp His Phe Val Gly Asp Asn Gly Val Ala  
85 90 95

His Val Tyr Phe Arg Gln Thr Leu His Gly Ile Asp Ile Asp Asn Ala  
100 105 110

Asp Phe Asn Val Asn Ile Gly Lys Asp Gly Leu Val Leu Ser Phe Gly  
115 120 125

His Ser Phe Phe Thr Gly Ala Leu Pro Ser Ser His Leu Asp Asn Thr  
130 135 140

Asn Val Leu Ser Pro Glu Ala Ala Leu Arg Gly Ala Arg Asp Ala Ile  
145 150 155 160

Gln Leu Pro Leu Thr Ile Asp Asn Val Ser Thr Glu Ala Ala Glu Gly  
165 170 175

Arg Asn Glu Tyr Ile Phe Arg Glu Ala Val Gly Ala Val Ser Asp Pro  
180 185 190

Lys Ala Lys Leu Val Tyr Leu Val Lys Pro Glu Gly Thr Leu Ala Leu  
195 200 205

Thr Trp Arg Ile Glu Thr Asp Met Tyr Glu His Trp Leu Leu Thr Tyr  
210 215 220

Ile Asp Ala Glu Thr Thr Thr Val His Gly Val Val Asp Tyr Val Ala  
225 230 235 240

# ES 2 368 285 T3

Asp Ala Thr Tyr Gln Val Tyr Pro Trp Gly Thr Asn Asp Pro Ala Glu  
245 250 255

Gly His Arg Thr Ile Val Thr Asp Pro Trp Asp Leu Ser Ala Ser Ala  
260 265 270

Tyr Thr Trp Ile Ser Asp Gly Arg Asp Asn Tyr Thr Thr Thr Arg Gly  
275 280 285

Asn Asn Ala Ile Ala His Trp Asn Pro Thr Gly Gly Gly Ser Tyr Leu  
290 295 300

Tyr Asn Leu Arg Pro Ser Asp Pro Asn Leu Asn Phe Gln Trp Pro Tyr  
305 310 315 320

Ser Pro Asn Met Ser Pro Pro Arg Ser Tyr Ile Asn Ala Ser Ile Val  
325 330 335

Gln Leu Phe Tyr Thr Ala Asn Ala Tyr His Asp Leu Leu Tyr Thr Leu  
340 345 350

Gly Phe Thr Glu Ser Ala Gly Asn Phe Gln Trp Asn Asn Ser Ala His  
355 360 365

Gly Gly Arg Asp Lys Asp Tyr Val Ile Leu Asn Ala Gln Asp Gly Ser  
370 375 380

Gly Phe Ser Asn Ala Asn Phe Ala Thr Pro Pro Asp Gly Ile Pro Gly  
385 390 395 400

Arg Met Arg Met Tyr Ile Trp Ile Glu Ser Thr Pro Ser Arg Asp Gly  
405 410 415

Ser Phe Asp Ala Gly Ile Val Ile His Glu Tyr Thr His Gly Val Ser  
420 425 430

Asn Arg Leu Thr Gly Gly Ser His Asn Ala Gly Cys Leu Ser Ala Leu  
435 440 445

Glu Ser Gly Gly Met Gly Glu Gly Trp Gly Asp Phe Met Ala Thr Ala  
450 455 460

Ile Arg Ile Lys Pro Asn Asp Thr Arg Thr Thr Ser Tyr Thr Met Gly  
465 470 475 480

Ala Trp Ala Asp Asn Asp Lys Cys Gly Val Arg Asp Tyr Pro Tyr Ser  
485 490 495

Thr Ser Phe Thr Glu Asn Pro Leu Asn Tyr Thr Ser Val Asn Thr Met  
500 505 510

Asn Gly Val His Ala Ile Gly Thr Val Trp Ala Thr Met Leu Tyr Glu  
515 520 525

Val Leu Trp Asn Leu Ile Asp Lys Tyr Gly Lys Asn Asp Gly Ser Arg  
530 535 540

Pro Val Phe Arg Asn Gly Val Pro Thr Asp Gly Lys Tyr Leu Met Met  
545 550 555 560

Lys Leu Val Val Asp Gly Met Ala Leu Gln Pro Cys Asn Pro Asn Phe  
565 570 575

Val Gln Ala Arg Asp Ala Ile Leu Asp Ala Asp Ile Val Leu Thr Gly  
580 585 590

Gly Lys Asn Arg Cys Glu Ile Trp Arg Gly Phe Ala Lys Arg Gly Leu  
595 600 605

Gly Gln Gly Ala Ala His Ser Ser Leu Asn Trp Met Arg Arg Gly Ser  
610 615 620

Thr Leu Leu Pro Thr Gly Cys  
625 630

<210> 128

<211> 394

<212> PRT

<213> Aspergillus niger

<400> 128

Met Val Val Phe Ser Lys Thr Ala Ala Leu Val Leu Gly Leu Ser Ser  
1 5 10 15

Ala Val Ser Ala Ala Pro Ala Pro Thr Arg Lys Gly Phe Thr Ile Asn  
20 25 30

Gln Ile Ala Arg Pro Ala Asn Lys Thr Arg Thr Ile Asn Leu Pro Gly  
 35 40 45  
 Met Tyr Ala Arg Ser Leu Ala Lys Phe Gly Gly Thr Val Pro Gln Ser  
 50 55 60  
 Val Lys Glu Ala Ala Ser Lys Gly Ser Ala Val Thr Thr Pro Gln Asn  
 65 70 75 80  
 Asn Asp Glu Glu Tyr Leu Thr Pro Val Thr Val Gly Lys Ser Thr Leu  
 85 90 95  
 His Leu Asp Phe Asp Thr Gly Ser Ala Asp Leu Trp Val Phe Ser Asp  
 100 105 110  
 Glu Leu Pro Ser Ser Glu Gln Thr Gly His Asp Leu Tyr Thr Pro Ser  
 115 120 125  
 Ser Ser Ala Thr Lys Leu Ser Gly Tyr Thr Trp Asp Ile Ser Tyr Gly  
 130 135 140  
 Asp Gly Ser Ser Ala Ser Gly Asp Val Tyr Arg Asp Thr Val Thr Val  
 145 150 155 160  
 Gly Gly Val Thr Thr Asn Lys Gln Ala Val Glu Ala Ala Ser Lys Ile  
 165 170 175  
 Ser Ser Glu Phe Val Gln Asn Thr Ala Asn Asp Gly Leu Leu Gly Leu  
 180 185 190  
 Ala Phe Ser Ser Ile Asn Thr Val Gln Pro Lys Ala Gln Thr Thr Phe  
 195 200 205  
 Phe Asp Thr Val Lys Ser Gln Leu Asp Ser Pro Leu Phe Ala Val Gln  
 210 215 220  
 Leu Lys His Asp Ala Pro Gly Val Tyr Asp Phe Gly Tyr Ile Asp Asp  
 225 230 235 240  
 Ser Lys Tyr Thr Gly Ser Ile Thr Tyr Thr Asp Ala Asp Ser Ser Gln  
 245 250 255

# ES 2 368 285 T3

Gly Tyr Trp Gly Phe Ser Thr Asp Gly Tyr Ser Ile Gly Asp Gly Ser  
260 265 270

Ser Ser Ser Ser Gly Phe Ser Ala Ile Ala Asp Thr Gly Thr Thr Leu  
275 280 285

Ile Leu Leu Asp Asp Glu Ile Val Ser Ala Tyr Tyr Glu Gln Val Ser  
290 295 300

Gly Ala Gln Glu Ser Glu Glu Ala Gly Gly Tyr Val Phe Ser Cys Ser  
305 310 315 320

Thr Asn Pro Pro Asp Phe Thr Val Val Ile Gly Asp Tyr Lys Ala Val  
325 330 335

Val Pro Gly Lys Tyr Ile Asn Tyr Ala Pro Ile Ser Thr Gly Ser Ser  
340 345 350

Thr Cys Phe Gly Gly Ile Gln Ser Asn Ser Gly Leu Gly Leu Ser Ile  
355 360 365

Leu Gly Asp Val Phe Leu Lys Ser Gln Tyr Val Val Phe Asn Ser Glu  
370 375 380

Gly Pro Lys Leu Gly Phe Ala Ala Gln Ala  
385 390

<210> 129  
<211> 398  
<212> PRT  
<213> Aspergillus niger

<400> 129

Met Lys Ser Ala Ser Leu Leu Thr Ala Ser Val Leu Leu Gly Cys Ala  
1 5 10 15

Ser Ala Glu Val His Lys Leu Lys Leu Asn Lys Val Pro Leu Glu Glu  
20 25 30

Gln Leu Tyr Thr His Asn Ile Asp Ala His Val Arg Ala Leu Gly Gln  
35 40 45

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



ES 2 368 285 T3

50		55		60
Asn 65	Pro	Ile	Asn 70	Asp 75
	Met	Ser	Arg	His
	Val	Leu	Val	Asp
	Asn	Phe		80
Leu	Asn	Ala	Gln	Tyr
		Phe	Ser	Glu
			Ile	Glu
				90
				Leu
				Gly
				Thr
				Pro
				95
Lys	Phe	Lys	Val	Val
			Leu	Asp
				Thr
				Gly
				105
				Ser
				Ser
				Asn
				Leu
				Trp
				110
				Val
				Pro
Ser	Ser	Glu	Cys	Ser
			Ser	Ile
				Ala
				120
				Cys
				Tyr
				Leu
				His
				Asn
				125
				Lys
				Tyr
				Asp
Ser	Ser	Ala	Ser	Ser
			Thr	Tyr
				His
				Lys
				Asn
				Gly
				140
				Ser
				Glu
				Phe
				Ala
				Ile
Lys	Tyr	Gly	Ser	Gly
			Ser	Leu
				Ser
				Gly
				Phe
				Ile
				155
				Ser
				Gln
				Asp
				Thr
				Leu
				160
Lys	Ile	Gly	Asp	Leu
				165
				Lys
				Val
				Lys
				Gly
				Gln
				Asp
				Phe
				Ala
				Glu
				Ala
				Thr
				175
Asn	Glu	Pro	Gly	Leu
				180
				Ala
				Phe
				Ala
				Phe
				Gly
				Arg
				Phe
				Asp
				Gly
				Ile
				Leu
				190
Gly	Leu	Gly	Tyr	Asp
				Thr
				Ile
				Ser
				Val
				Asn
				Lys
				Ile
				Val
				Pro
				Pro
				Phe
				205
Tyr	Asn	Met	Leu	Asp
				Gln
				Gly
				Leu
				Leu
				Asp
				Glu
				Pro
				Val
				Phe
				Ala
				Phe
				210
Tyr	Leu	Gly	Asp	Thr
				Asn
				Lys
				Glu
				Gly
				Asp
				Glu
				Ser
				Val
				Ala
				Thr
				Phe
				225
Gly	Gly	Val	Asp	Lys
				Asp
				His
				Tyr
				Thr
				Gly
				Glu
				Leu
				Ile
				Lys
				Ile
				Pro
				245
Leu	Arg	Arg	Lys	Ala
				Tyr
				Trp
				Glu
				Val
				Glu
				Leu
				Asp
				Ala
				Ile
				Ala
				Leu
				260
Gly	Asp	Asp	Val	Ala
				Glu
				Met
				Glu
				Asn
				Thr
				Gly
				Val
				Ile
				Leu
				Asp
				Thr
				275
				280
				285

# ES 2 368 285 T3

Gly Thr Ser Leu Ile Ala Leu Pro Ala Asp Leu Ala Glu Met Ile Asn  
290 295 300

Ala Gln Ile Gly Ala Lys Lys Gly Trp Thr Gly Gln Tyr Thr Val Asp  
305 310 315 320

Cys Asp Lys Arg Ser Ser Leu Pro Asp Val Thr Phe Thr Leu Ala Gly  
325 330 335

His Asn Phe Thr Ile Ser Ser Tyr Asp Tyr Thr Leu Glu Val Gln Gly  
340 345 350

Ser Cys Val Ser Ala Phe Met Gly Met Asp Phe Pro Glu Pro Val Gly  
355 360 365

Pro Leu Ala Ile Leu Gly Asp Ala Phe Leu Arg Lys Trp Tyr Ser Val  
370 375 380

Tyr Asp Leu Gly Asn Ser Ala Val Gly Leu Ala Lys Ala Lys  
385 390 395

<210> 130

<211> 393

<212> PRT

<213> Aspergillus niger

<400> 130

Met Arg Lys Tyr Arg Phe His Pro Thr Lys Pro Gly Pro Tyr Thr Leu  
1 5 10 15

Ser Ser Ser Ile Gln Gln Thr Gly Arg Pro Tyr Thr Glu Lys Pro Ile  
20 25 30

Gly Gly Arg Ala His Ile Arg Gln Leu Val Arg Lys Lys Ser Thr Thr  
35 40 45

Ser Asp Glu Val Gly Glu Val Pro Ala Glu Asp Val Gln Asn Asp Ser  
50 55 60

Met Tyr Leu Ala Thr Val Gly Ile Gly Thr Pro Ala Gln Asn Leu Lys  
65 70 75 80

ES 2 368 285 T3

Leu Asp Phe Asp Thr Gly Ser Ala Asp Leu Trp Val Trp Ser Asn Lys  
 85 90 95

Leu Pro Ser Thr Leu Leu Ser Glu Asn Lys Thr His Ala Ile Phe Asp  
 100 105 110

Ser Ser Lys Ser Ser Thr Phe Lys Thr Leu Glu Gly Glu Ser Trp Gln  
 115 120 125

Ile Ser Tyr Gly Asp Gly Ser Ser Ala Ser Gly Ser Val Gly Thr Asp  
 130 135 140

Asp Val Asn Ile Gly Gly Val Val Val Lys Asn Gln Ala Val Glu Leu  
 145 150 155 160

Ala Glu Lys Met Ser Ser Thr Phe Ala Gln Gly Glu Gly Asp Gly Leu  
 165 170 175

Leu Gly Leu Ala Phe Ser Asn Ile Asn Thr Val Gln Pro Lys Ser Val  
 180 185 190

Lys Thr Pro Val Glu Asn Met Ile Leu Gln Asp Asp Ile Pro Lys Ser  
 195 200 205

Ala Glu Leu Phe Thr Ala Lys Leu Asp Thr Trp Arg Asp Thr Asp Asp  
 210 215 220

Glu Ser Phe Tyr Thr Phe Gly Phe Ile Asp Gln Asp Leu Val Lys Thr  
 225 230 235 240

Ala Gly Glu Glu Val Tyr Tyr Thr Pro Val Asp Asn Ser Gln Gly Phe  
 245 250 255

Trp Leu Phe Asn Ser Thr Ser Ala Thr Val Asn Gly Lys Thr Ile Asn  
 260 265 270

Arg Ser Gly Asn Thr Ala Ile Ala Asp Thr Gly Thr Thr Leu Ala Leu  
 275 280 285

Val Asp Asp Asp Thr Cys Glu Ala Ile Tyr Ser Ala Ile Asp Gly Ala  
 290 295 300

Tyr Tyr Asp Gln Glu Val Gln Gly Trp Ile Tyr Pro Thr Asp Thr Ala

## ES 2 368 285 T3

305 310 315 320

Gln Asp Lys Leu Pro Thr Val Ser Phe Ala Val Gly Glu Lys Gln Phe  
325 330 335

Val Val Gln Lys Glu Asp Leu Ala Phe Ser Glu Ala Lys Thr Gly Tyr  
340 345 350

Val Tyr Gly Gly Ile Gln Ser Arg Gly Asp Met Thr Met Asp Ile Leu  
355 360 365

Gly Asp Thr Phe Leu Lys Ser Ile Tyr Ala Val Ser Ala Leu Leu Leu  
370 375 380

Ala Leu Arg Gly Asp Ile Glu Ala His  
385 390

<210> 131  
<211> 282  
<212> PRT  
<213> Aspergillus niger

<400> 131

Met Lys Phe Ser Thr Ile Leu Thr Gly Ser Leu Phe Ala Thr Ala Ala  
1 5 10 15

Leu Ala Ala Pro Leu Thr Glu Lys Arg Arg Ala Arg Lys Glu Ala Arg  
20 25 30

Ala Ala Gly Lys Arg His Ser Asn Pro Pro Tyr Ile Pro Gly Ser Asp  
35 40 45

Lys Glu Ile Leu Lys Leu Asn Gly Thr Ser Asn Glu Asp Tyr Ser Ser  
50 55 60

Asn Trp Ala Gly Ala Val Leu Ile Gly Asp Gly Tyr Thr Lys Val Thr  
65 70 75 80

Gly Glu Phe Thr Val Pro Ser Val Ser Ala Gly Ser Ser Ser Ser Ser  
85 90 95

Gly Tyr Gly Gly Gly Tyr Gly Tyr Tyr Lys Asn Lys Arg Gln Ser Glu  
100 105 110

# ES 2 368 285 T3

Glu Tyr Cys Ala Ser Ala Trp Val Gly Ile Asp Gly Asp Thr Cys Glu  
115 120 125

Thr Ala Ile Leu Gln Thr Gly Val Asp Phe Cys Tyr Glu Asp Gly Gln  
130 135 140

Thr Ser Tyr Asp Ala Trp Tyr Glu Trp Tyr Pro Asp Tyr Ala Tyr Asp  
145 150 155 160

Phe Asn Asp Ile Thr Ile Ser Glu Gly Asp Thr Ile Lys Val Thr Val  
165 170 175

Glu Ala Thr Ser Lys Ser Ser Gly Ser Ala Thr Val Glu Asn Leu Thr  
180 185 190

Thr Gly Gln Ser Val Thr His Thr Phe Ser Gly Asn Val Glu Gly Asp  
195 200 205

Leu Cys Glu Thr Asn Ala Glu Trp Ile Val Glu Asp Phe Glu Ser Gly  
210 215 220

Asp Ser Leu Val Ala Phe Ala Asp Phe Gly Ser Val Thr Phe Thr Asn  
225 230 235 240

Ala Glu Ala Thr Ser Asp Gly Ser Thr Val Gly Pro Ser Asp Ala Thr  
245 250 255

Val Met Asp Ile Glu Gln Asp Gly Thr Val Leu Thr Glu Thr Ser Val  
260 265 270

Ser Gly Asp Ser Val Thr Val Thr Tyr Val  
275 280

<210> 132

<211> 273

<212> PRT

<213> Aspergillus niger

<400> 132

Met Gly Asp Tyr Gly Pro Gly Val Ser Ser Leu Thr Ala Gln Leu Pro  
1 5 10 15

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

## ES 2 368 285 T3

20					25					30					
Val	Thr	Gly	Phe	Gly	Pro	Phe	Lys	Ser	Asn	Leu	Val	Asn	Ala	Ser	Tyr
		35					40					45			
Leu	Ile	Ala	Ser	Ser	Leu	Pro	Pro	Ser	Phe	Thr	Phe	Ser	Pro	Ala	Ser
	50					55					60				
Ser	Asp	Gly	Ser	Asp	Ala	Val	Pro	Arg	Arg	Val	Ser	Ile	Asn	Val	His
65					70					75					80
Pro	Ser	Pro	Ile	Pro	Val	Ala	Tyr	Ser	Ser	Val	Arg	Thr	Thr	Leu	Pro
				85					90					95	
Val	Ile	Leu	Asp	Asp	Tyr	Ala	Lys	Thr	His	Gly	Gly	Arg	Arg	Pro	Asp
			100					105					110		
Ile	Val	Ile	His	Ile	Gly	Ile	Ala	Ala	Met	Arg	Asn	Tyr	Tyr	Ser	Val
		115					120					125			
Glu	Thr	Gln	Ala	His	Arg	Asp	Gly	Tyr	Leu	Met	Ser	Asp	Ile	Lys	Gly
	130					135					140				
Arg	Ser	Gly	Tyr	Glu	Asp	Gly	Glu	Lys	Leu	Trp	Arg	Glu	Leu	Asp	Leu
145						150				155					160
Pro	Leu	Val	Leu	Arg	Ala	Gly	Pro	Ser	Glu	Gly	His	Ala	Ser	Glu	Lys
				165					170					175	
Lys	His	Leu	Ser	Pro	Arg	Pro	Pro	Asp	Glu	Asp	Phe	Leu	Ala	Ala	Trp
			180					185					190		
Lys	Thr	Phe	Cys	Pro	Pro	Glu	Thr	Asp	Ala	Arg	Ile	Ser	Thr	Asp	Ala
		195					200					205			
Gly	Arg	Tyr	Leu	Cys	Glu	Phe	Ile	Leu	Tyr	Thr	Ser	Leu	Ala	Leu	Ala
	210					215					220				
Tyr	Gln	Ala	Gly	Glu	Asp	Arg	Asn	Val	Thr	Phe	Phe	His	Val	Pro	Ala
225					230					235					240
Ser	Cys	Leu	Asp	Glu	Asp	Ile	Glu	Thr	Gly	Lys	Glu	Val	Ala	Val	Ala
				245					250					255	

Leu Ile Lys Ala Leu Val Thr Ser Trp Ser Glu Gln Gln His Ser Val  
260 265 270

Pro

<210> 133  
<211> 542  
<212> PRT  
<213> Aspergillus niger

<400> 133

Met Gly Ser Arg Gln Gly Lys Ala Pro Phe Gly Trp Gly Thr Gln Ser  
1 5 10 15

Leu Ala His Phe Gly Ile Asn Pro Asp Leu Gly Leu His Asn Gln Gln  
20 25 30

Asn Leu Asn Ser Leu Ile Ser His Ser Ala Met Ala Thr Ala Leu Glu  
35 40 45

Thr Glu Tyr Ala Thr Ile Pro Ile Asp His Asn Asn Ala Ser Ala Gly  
50 55 60

Thr Tyr Gln Asn Arg Phe Trp Val Ser Asp Glu Phe Tyr Gln Pro Gly  
65 70 75 80

Asn Pro Ile Phe Val Tyr Asp Thr Gly Glu Ser Asp Gly Gly Ser Ile  
85 90 95

Ala Gln Ser Tyr Leu Thr Ser Thr Leu Ser Phe Phe Arg Glu Phe Leu  
100 105 110

Ile Glu Phe Asn Ala Met Gly Ile Ala Trp Glu His Arg Tyr Tyr Gly  
115 120 125

Asn Ser Thr Pro Ala Pro Val Ser Tyr Glu Thr Pro Pro Glu Ala Trp  
130 135 140

Gln Tyr Leu Thr Thr Lys Gln Ala Leu Ala Asp Leu Pro Tyr Phe Ala  
145 150 155 160

ES 2 368 285 T3

Ser Asn Phe Ser Arg Glu Lys Tyr Pro Asp Met Asp Leu Thr Pro Gln  
165 170 175

Gly Thr Pro Trp Ile Met Val Gly Gly Ser Tyr Ala Gly Ile Arg Ala  
180 185 190

Ala Leu Thr Arg Lys Glu Tyr Pro Glu Thr Ile Phe Ala Ala Phe Ser  
195 200 205

Ser Ser Ser Pro Val Glu Ala Gln Val Asn Met Ser Ala Tyr Tyr Asp  
210 215 220

Gln Val Tyr Arg Gly Met Val Ala Ser Gly Trp Thr Asn Cys Ser Ala  
225 230 235 240

Asp Ile His Ala Ala Leu Glu Tyr Ile Asp Asp Gln Leu Ser Asp Glu  
245 250 255

Asp Thr Ala Thr Ser Val Lys Gln Leu Phe Phe Gly Ser Gly Ala Glu  
260 265 270

Thr Asn Ser Asn Gly Asp Phe Thr Ala Ala Leu Thr Ala Ile Tyr Gly  
275 280 285

Tyr Phe Gln Ser Tyr Gly Met Ala Gly Gly Ile Gly Gly Leu Gly Ala  
290 295 300

Phe Cys Glu Tyr Leu Glu Ile Asp Pro Lys Thr Asn Gly Thr Thr Gly  
305 310 315 320

Pro Asp Gly Leu Ala Pro Thr Tyr Gly Gly Gln Tyr Val Ala Glu Arg  
325 330 335

Trp Ala Ala Trp Pro Thr Phe Leu Glu Leu Val Asn Leu Asn Met Gly  
340 345 350

Thr Asn Cys Gly Pro Gln Asp Ala Ser Gln Pro Ile Asp Cys Asp Phe  
355 360 365

Ser Lys Pro Tyr Gly Asp Pro Ser Ala Ile Thr Trp Thr Trp Gln Tyr  
370 375 380

Cys Ser Glu Trp Gly Phe Phe Gln Ala Asn Asn Asp Gly Pro His Ser



# ES 2 368 285 T3

385                      390                      395                      400  
 Leu Ala Ser Arg Tyr Gln Ser Val Glu Tyr Gln Gln Glu Val Cys Asn  
                                  405                      410                      415  
 Arg Gln Phe Pro Asp Ala Val Asp Lys Gly Leu Leu Pro Pro Ser Pro  
                                  420                      425                      430  
 Arg Ala Asp Asp Val Asn Gln Glu Phe Gly Gly Trp Thr Ile Arg Pro  
                                  435                      440                      445  
 Ser Asn Val Tyr Phe Ser Gly Gly Glu Phe Asp Pro Trp Arg Ser Leu  
                                  450                      455                      460  
 Ser Ile Leu Ser Thr Glu Asp Phe Ala Pro Gln Gly Val Glu Phe Thr  
                                  465                      470                      475                      480  
 Ser Ala Ile Pro Ala Cys Gly Val Gln Thr Asn Glu Asp Thr Val Phe  
                                  485                      490                      495  
 Gly Tyr Val Met Gln Asn Ser Glu His Cys Phe Asp Phe Gln Ala Thr  
                                  500                      505                      510  
 Pro Thr Val Gly Lys Leu Ser Arg Gly Ile Phe Thr Ser Ala Leu Leu  
                                  515                      520                      525  
 Gln Trp Leu Glu Cys Phe Gly Gln Asn Ser Ser Gln Ser Arg  
                                  530                      535                      540  
  
 <210> 134  
 <211> 391  
 <212> PRT  
 <213> *Aspergillus niger*  
  
 <400> 134  
 Met Lys Leu Ser Ile Ala Leu Ala Leu Gly Ala Thr Ala Ser Thr Gly  
 1                      5                      10                      15  
 Val Leu Ala Ala Val Val Pro Gln Gln Glu Pro Leu Ile Thr Pro Gln  
                                  20                      25                      30  
 Asp Pro Pro Thr His His His Gln Glu Lys Phe Leu Ile Glu Leu Ala  
                                  35                      40                      45

ES 2 368 285 T3

Pro Tyr Gln Thr Arg Trp Val Thr Glu Glu Glu Lys Trp Asp Leu Lys  
50 55 60

Leu Asp Gly Val Asn Phe Ile Asp Ile Thr Glu Glu Arg Asn Thr Gly  
65 70 75 80

Phe Tyr Pro Thr Leu His Ala Gly Ser Tyr Val His Tyr Pro Pro Thr  
85 90 95

Met Lys His Ala Glu Lys Val Val Pro Leu Leu Arg Gly Leu Ser Lys  
100 105 110

Asp Asn Met Glu Gln Asn Leu Asn Lys Phe Thr Ser Phe His Thr Arg  
115 120 125

Tyr Tyr Arg Ser Ser Thr Gly Ile Glu Ser Ala Lys Trp Leu Tyr Ser  
130 135 140

Arg Val Ser Asp Val Ile Glu Gln Ser Gly Ala Ala Glu Tyr Gly Ala  
145 150 155 160

Thr Val Glu Gln Phe Ala His Ser Trp Gly Gln Phe Ser Ile Ile Ala  
165 170 175

Arg Ile Pro Gly Gln Thr Asn Lys Thr Val Val Leu Gly Ala His Gln  
180 185 190

Asp Ser Ile Asn Leu Phe Leu Pro Ser Ile Leu Ala Ala Pro Gly Ala  
195 200 205

Asp Asp Asp Gly Ser Gly Thr Val Thr Ile Leu Glu Ala Leu Arg Gly  
210 215 220

Leu Leu Gln Ser Asp Ala Ile Val Arg Gly Asn Ala Ser Asn Thr Ile  
225 230 235 240

Glu Phe His Trp Tyr Ser Ala Glu Glu Gly Gly Met Leu Gly Ser Gln  
245 250 255

Ala Ile Phe Ser Gln Tyr Lys Arg Asp Lys Arg Asp Ile Lys Ala Met  
260 265 270

# ES 2 368 285 T3

Leu Gln Gln Asp Met Thr Gly Tyr Thr Gln Gly Ala Leu Asp Ala Gly  
275 280 285

Arg Gln Glu Ala Ile Gly Ile Met Val Asp Tyr Val Asp Glu Gly Leu  
290 295 300

Thr Gln Phe Leu Lys Asp Val Thr Thr Glu Tyr Cys Gly Ile Gly Tyr  
305 310 315 320

Ile Glu Thr Arg Cys Gly Tyr Ala Cys Ser Asp His Thr Ser Ala Ser  
325 330 335

Lys Tyr Gly Tyr Pro Ala Ala Met Ala Thr Glu Ser Glu Met Glu Asn  
340 345 350

Ser Asn Lys Arg Ile His Thr Thr Asp Asp Ser Ile Arg Tyr Leu Ser  
355 360 365

Phe Asp His Met Leu Glu His Ala Arg Leu Thr Leu Gly Phe Ala Tyr  
370 375 380

Glu Leu Ala Phe Ala Gln Phe  
385 390

<210> 135  
<211> 442  
<212> PRT  
<213> Aspergillus niger

<400> 135

Met Arg Thr Thr Thr Ser Phe Ala Arg Leu Ala Leu Ala Val Ala Ser  
1 5 10 15

Val Gly Ile Val Phe Ala Ser Pro Thr Lys Asn Asn Asp Gly Lys Leu  
20 25 30

Val Tyr Gly Ser Pro Glu Ser Val Gly Met Ile Ser Ala Pro Leu His  
35 40 45

Gln Met Val Gln Asn Val Ser Ala Tyr Thr His Ala Ala Asn Tyr Ser  
50 55 60

Lys Phe Ser Tyr Asp Lys Val His Pro Ile Glu Pro Gly Ser Val Thr  
65 70 75 80

ES 2 368 285 T3

Leu Val Ala Leu Asp Gly Val Ile Val Ser Glu Phe Ala Leu Gly Lys  
85 90 95

Arg Asn Leu Tyr Ala Asp Val Asn Gly Thr Asn Leu Pro Arg Tyr Leu  
100 105 110

Gln Glu Asp Thr Thr Leu Asp Thr Val Tyr Asp Met Ala Ser Leu Thr  
115 120 125

Lys Leu Phe Thr Thr Val Ala Ala Leu Arg Glu Leu Asp Ala Gly Arg  
130 135 140

Ile Ala Leu Asn Val Thr Val Ala Thr Tyr Ile Pro Asp Phe Ala Thr  
145 150 155 160

Asn Gly Lys Glu Asn Ile Thr Ile Leu Glu Leu Phe Thr His Thr Ser  
165 170 175

Gly Phe Ala Ser Asp Pro Ser Pro Pro Leu Phe Ser Ala Tyr Tyr Thr  
180 185 190

Thr Tyr Asp Glu Arg Ile Lys Ala Ile Leu Thr Gln Lys Ile Ile Asn  
195 200 205

Thr Pro Gly Ser Thr Tyr Leu Tyr Leu Asp Leu Asn Phe Met Ser Leu  
210 215 220

Gly Leu Val Ile Glu Thr Val Thr Gly Arg Ala Leu Asp Asp Leu Ile  
225 230 235 240

Tyr Asp Phe Thr Arg Pro Leu Glu Met Thr Ser Thr Phe Phe Asn Arg  
245 250 255

Gly Asn Ile Glu Gly Ser Thr Pro Gln Ser Pro Asn Tyr Asp Arg Thr  
260 265 270

Ala Val Gln Glu Phe Gln Ile Ala Ala Leu Gly Pro Ser Glu Pro Gln  
275 280 285

Arg Pro Gln Pro Val Arg Gly Thr Val His Asp Glu Asn Ala Trp Ser  
290 295 300

# ES 2 368 285 T3

Leu Asp Gly Val Ser Gly His Ala Gly Leu Phe Ser Thr Val Arg Asp  
305 310 315 320

Thr Ala Thr Phe Cys Gln Met Ile Leu Asn Asn Gly Thr Tyr Ala Gly  
325 330 335

Gln Arg Ile Leu Ser Arg Thr Ala Val Asp Met Ile Phe Thr Asn Phe  
340 345 350

Asn Ala Arg Phe Pro Gly Asp Ala Arg Ser Leu Gly Phe Glu Leu Asp  
355 360 365

Gln Tyr Ser Thr Ala Gly Pro Met Ala Ser Leu Gln Thr Ala Ser His  
370 375 380

Thr Gly Phe Thr Gly Thr Thr Leu Val Met Asp Arg Thr Tyr Asn Ala  
385 390 395 400

Phe Trp Leu His Phe Ser Asn Arg Val His Pro Ser Arg Ala Trp Ser  
405 410 415

Ser Asn Thr Ile Val Arg Glu Ala Ile Gly Tyr Trp Val Gly Lys Ser  
420 425 430

Leu Gly Leu Asp Val Ala Phe Ala Leu Leu  
435 440

<210> 136  
<211> 612  
<212> PRT  
<213> Aspergillus niger

<400> 136

Met Ala Ser Trp Leu Leu Ser Thr Leu Leu Phe Leu Ser Pro Ser Leu  
1 5 10 15

Val Ser Ala Lys Ser Ala Ala Asp Tyr Tyr Val His Ser Leu Pro Gly  
20 25 30

Ala Pro Glu Gly Pro Leu Leu Lys Met His Ala Gly His Ile Glu Val  
35 40 45

Asp Pro Gln Asn Asn Gly Asn Leu Phe Phe Trp His Tyr Gln Asn Arg

ES 2 368 285 T3

50	55	60
His Ile Ala Asn Arg Gln Arg Thr Val Ile Trp Leu Asn Gly Gly Pro		
65	70	75 80
Gly Cys Ser Ser Met Asp Gly Ala Leu Met Glu Val Gly Pro Tyr Arg		
	85	90 95
Leu Lys Asp Asn Glu Thr Leu Thr Tyr Asn Glu Gly Ser Trp Asp Glu		
	100	105 110
Phe Ala Asn Leu Leu Phe Val Asp Gln Pro Val Gly Thr Gly Phe Ser		
	115	120 125
Tyr Val Asn Thr Asp Ser Tyr Leu His Glu Leu Asp Glu Met Ser Ala		
	130	135 140
Gln Phe Ile Val Phe Leu Glu Glu Trp Phe Arg Leu Phe Pro Glu Tyr		
	145	150 155 160
Glu Arg Asp Asp Ile Tyr Ile Ala Gly Glu Ser Tyr Ala Gly Gln His		
	165	170 175
Ile Pro Tyr Ile Ala Lys Ala Ile Gln Glu Arg Asn Lys Asn Val Gln		
	180	185 190
Gly Lys Thr Ile Ala Ser Trp Asn Leu Lys Gly Leu Leu Ile Gly Asn		
	195	200 205
Gly Trp Ile Ser Pro Asn Glu Gln Tyr Met Ser Tyr Leu Pro Tyr Ala		
	210	215 220
Tyr Glu Glu Gly Leu Ile Lys Glu Gly Ser Arg Thr Ala Lys Glu Leu		
	225	230 235 240
Glu Val Leu Gln Ser Val Cys Lys Ser Arg Leu Glu Thr Gly Lys Asn		
	245	250 255
Lys Val His Leu Asn Asp Cys Glu Lys Val Met Asn Ala Leu Leu Asp		
	260	265 270
Lys Thr Val Glu Asp Asn Lys Cys Leu Asn Met Tyr Asp Ile Arg Leu		
	275	280 285

ES 2 368 285 T3

Arg Asp Thr Thr Asp Ala Cys Gly Met Asn Trp Pro Thr Asp Leu Glu  
290 295 300

Asp Val Lys Pro Tyr Leu Gln Arg Glu Asp Val Val Lys Ala Leu Asn  
305 310 315 320

Ile Asn Pro Glu Lys Lys Ser Gly Trp Val Glu Cys Ser Gly Ala Val  
325 330 335

Ser Ser Ala Phe Asn Pro Gln Lys Ser Pro Pro Ser Val Gln Leu Leu  
340 345 350

Pro Gly Leu Leu Glu Ser Gly Leu Gln Ile Leu Leu Phe Ser Gly Asp  
355 360 365

Lys Asp Leu Ile Cys Asn His Val Gly Thr Glu Gln Leu Ile Asn Asn  
370 375 380

Met Lys Trp Asn Gly Gly Thr Gly Phe Glu Thr Ser Pro Gly Val Trp  
385 390 395 400

Ala Pro Arg His Asp Trp Ser Phe Glu Gly Glu Pro Ala Gly Ile Tyr  
405 410 415

Gln Tyr Ala Arg Asn Leu Thr Tyr Val Leu Ile Tyr Asn Ala Ser His  
420 425 430

Met Val Pro Tyr Asp Leu Pro Arg Gln Ser Arg Asp Met Leu Asp Arg  
435 440 445

Phe Met Asn Val Asp Ile Ala Ser Ile Gly Gly Ser Pro Ala Asp Ser  
450 455 460

Arg Ile Asp Gly Glu Lys Leu Pro Gln Thr Ser Val Gly Gly His Pro  
465 470 475 480

Asn Ser Thr Ala Ala Glu Glu Gln Glu Lys Glu Arg Ile Lys Glu Thr  
485 490 495

Glu Trp Lys Ala Tyr Ala Lys Ser Gly Glu Ala Val Leu Leu Val Val  
500 505 510

Ile Ile Gly Val Leu Val Trp Gly Phe Phe Ile Trp Arg Ser Arg Arg  
515 520 525

Arg His Gln Gly Tyr Arg Gly Val Trp His Lys Asp Met Ser Gly Ser  
530 535 540

Ser Val Leu Glu Arg Phe His Asn Lys Arg Thr Gly Gly Ala Asp Val  
545 550 555 560

Glu Ala Gly Asp Phe Asp Glu Ala Glu Leu Asp Asp Leu His Ser Pro  
565 570 575

Asp Leu Glu Arg Glu His Tyr Ala Val Gly Glu Asp Ser Asp Glu Asp  
580 585 590

Asp Ile Ser Arg Gln His Ser Gln Gln Ala Ser Arg Ala Gly Gly Ser  
595 600 605

His Asn Leu Ser  
610

<210> 137  
<211> 531  
<212> PRT  
<213> Aspergillus niger  
  
<400> 137

Met Phe Leu Ile Ser Pro Ala Val Thr Val Ala Ala Ala Leu Leu Leu  
1 5 10 15

Ile Asn Gly Ala Gly Ala Thr Gln Ser Glu Arg Ser Arg Ala Ala Ala  
20 25 30

His Phe Ser Lys Arg His Pro Thr Tyr Arg Ala Ala Thr Arg Ala Gln  
35 40 45

Ser Ser Asn Thr Ser Asp Tyr Arg Phe Phe Asn Asn Arg Thr Lys Pro  
50 55 60

His Leu Val Glu Ser Leu Pro Asp Val His Phe Asp Val Gly Glu Met  
65 70 75 80

Tyr Ser Gly Ser Ile Pro Ile Asp Asp Ser Asn Asn Gly Ser Arg Ser



## ES 2 368 285 T3

[illegible]

ES 2 368 285 T3

Ala Tyr Asn Pro Asn Pro Cys Phe Asn Pro Tyr Arg Val Ile Asp Glu  
325 330 335

Cys Pro Leu Leu Trp Asp Val Leu Gly Trp Pro Thr Asp Leu Ala Tyr  
340 345 350

Glu Pro Ala Pro Thr Thr Tyr Phe Asn Arg Ile Asp Val Lys Lys Ala  
355 360 365

Leu His Ala Pro Met Asp Val Glu Trp Glu Leu Cys Ser Tyr Asp Leu  
370 375 380

Val Phe Ala Gly Gly Asp Ala Asp Pro Gly Pro Glu Gln Gln Gly Asp  
385 390 395 400

Asp Ser Pro Asn Pro Thr Glu Gly Val Leu Pro Arg Val Ile Glu Ala  
405 410 415

Thr Asn Arg Val Leu Ile Ala Asn Gly Asp Trp Asp Tyr Leu Ile Ile  
420 425 430

Thr Asn Gly Thr Leu Leu Ala Ile Gln Asn Met Thr Trp Asn Gly Gln  
435 440 445

Leu Gly Phe Gln Ser Ala Pro Ala Thr Pro Ile Asp Ile Gln Met Pro  
450 455 460

Asp Leu Gln Trp Val Glu Ile Phe Glu Ala Gln Glu Gly Tyr Gly Gly  
465 470 475 480

Leu Asp Gly Pro Gln Gly Val Met Gly Val Gln His Tyr Glu Arg Gly  
485 490 495

Leu Met Trp Ala Glu Thr Tyr Gln Ser Gly His Lys Gln Ala Gln Asp  
500 505 510

Gln Gly Arg Val Ser Tyr Arg His Leu Gln Trp Leu Leu Gly Gln Val  
515 520 525

Glu Ile Leu  
530

<210> 138  
 <211> 531  
 <212> PRT  
 <213> *Aspergillus niger*

<400> 138

Met Leu Phe Arg Ser Leu Leu Ser Thr Ala Val Leu Ala Val Ser Leu  
 1 5 10 15

Cys Thr Asp Asn Ala Ser Ala Ala Lys His Gly Arg Phe Gly Gln Lys  
 20 25 30

Ala Arg Asp Ala Met Asn Ile Ala Lys Arg Ser Ala Asn Ala Val Lys  
 35 40 45

His Ser Leu Lys Ile Pro Val Glu Asp Tyr Gln Phe Leu Asn Asn Lys  
 50 55 60

Thr Lys Pro Tyr Arg Val Glu Ser Leu Pro Asp Val His Phe Asp Leu  
 65 70 75 80

Gly Glu Met Tyr Ser Gly Leu Val Pro Ile Glu Lys Gly Asn Val Ser  
 85 90 95

Arg Ser Leu Phe Phe Val Phe Gln Pro Thr Ile Gly Glu Pro Val Asp  
 100 105 110

Glu Ile Thr Ile Trp Leu Asn Gly Gly Pro Gly Cys Ser Ser Leu Glu  
 115 120 125

Ala Phe Leu Gln Glu Asn Gly Arg Phe Val Trp Gln Pro Gly Thr Tyr  
 130 135 140

Gln Pro Val Glu Asn Pro Tyr Ser Trp Val Asn Leu Thr Asn Val Leu  
 145 150 155 160

Trp Val Asp Gln Pro Val Gly Thr Gly Phe Ser Leu Gly Val Pro Thr  
 165 170 175

Ala Thr Ser Glu Glu Glu Ile Ala Glu Asp Phe Val Lys Phe Phe Lys  
 180 185 190

Asn Trp Gln Gln Ile Phe Gly Ile Lys Asn Phe Lys Ile Tyr Val Thr

ES 2 368 285 T3

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

Ile Leu Thr Asn Gly Thr Leu Leu Ser Ile Gln Asn Met Thr Trp Asn  
435 440 445

Gly Lys Leu Gly Phe Asp Thr Ala Pro Ser Thr Pro Ile Asn Ile Asp  
450 455 460

Ile Pro Asp Leu Met Tyr Asn Glu Val Phe Ile Glu Asn Gly Tyr Asp  
465 470 475 480

Pro Gln Gly Gly Gln Gly Val Met Gly Ile Gln His Tyr Glu Arg Gly  
485 490 495

Leu Met Trp Ala Glu Thr Phe Gln Ser Gly His Met Gln Pro Gln Phe  
500 505 510

Gln Pro Arg Val Ser Tyr Arg His Leu Glu Trp Leu Leu Gly Arg Arg  
515 520 525

Asp Thr Leu  
530

<210> 139  
<211> 492  
<212> PRT  
<213> Aspergillus niger

<400> 139

Met Lys Gly Ala Ala Leu Ile Pro Leu Ala Ala Gly Ile Pro Phe Ala  
1 5 10 15

His Gly Leu Ser Leu His Lys Arg Asp Gly Pro Ala Val Val Arg Met  
20 25 30

Pro Ile Glu Arg Arg Ser Ala Gln Ser Leu Gln Lys Arg Asp Ser Thr  
35 40 45

Val Gly Val Thr Leu Gln Asn Trp Asp Ala Thr Tyr Tyr Ala Val Asn  
50 55 60

Leu Thr Leu Gly Thr Pro Ala Gln Lys Val Ser Leu Ala Leu Asp Thr  
65 70 75 80

ES 2 368 285 T3

Gly Ser Ser Asp Leu Trp Val Asn Thr Gly Asn Ser Thr Tyr Cys Ser  
85 90 95

Ile Asp Asn Leu Cys Thr Pro Tyr Gly Leu Tyr Asn Ala Ser Glu Ser  
100 105 110

Ser Thr Val Lys Thr Val Gly Thr His Leu Asn Asp Thr Tyr Ala Asp  
115 120 125

Gly Thr Asn Leu Tyr Gly Pro Tyr Val Thr Asp Lys Leu Thr Ile Gly  
130 135 140

Asn Thr Thr Ile Asp Asn Met Gln Phe Gly Ile Ala Glu Ser Thr Thr  
145 150 155 160

Ser Lys Arg Gly Ile Ala Gly Val Gly Tyr Lys Ile Ser Thr Tyr Gln  
165 170 175

Ala Glu His Asp Asp Lys Val Tyr Ala Asn Leu Pro Gln Ala Leu Val  
180 185 190

Asp Ser Gly Ala Ile Lys Ser Ala Ala Tyr Ser Ile Trp Leu Asp Ser  
195 200 205

Leu Glu Ala Ser Thr Gly Ser Leu Leu Phe Gly Gly Val Asn Thr Ala  
210 215 220

Lys Tyr Lys Gly Asp Leu Gln Thr Leu Pro Ile Ile Pro Val Tyr Gly  
225 230 235 240

Lys Tyr Tyr Ser Leu Ala Ile Ala Leu Thr Glu Leu Ser Val Ala Thr  
245 250 255

Asp Ser Asn Ser Ser Ser Phe Thr Asp Ser Leu Pro Leu Ser Val Ser  
260 265 270

Leu Asp Thr Gly Thr Thr Met Thr Ala Leu Pro Ser Asp Leu Val Asn  
275 280 285

Lys Val Tyr Asp Ala Leu Asn Ala Thr Tyr Asp Lys Thr Tyr Asp Met  
290 295 300

Ala Tyr Ile Asp Cys Asp Thr Arg Glu Ala Asp Tyr Asn Val Thr Tyr

# ES 2 368 285 T3

305                      310                      315                      320  
 Ser Phe Ser Gly Ala Thr Ile Thr Val Ser Met Ser Glu Leu Ile Ile  
                                  325                      330                      335  
 Pro Ala Thr Glu Pro Gly Trp Pro Asp Asn Thr Cys Val Leu Gly Leu  
                                  340                      345                      350  
 Val Pro Ser Gln Pro Gly Val Asn Leu Leu Gly Asp Thr Phe Leu Arg  
                                  355                      360                      365  
 Ser Ala Tyr Val Val Tyr Asp Leu Glu Asn Asn Glu Ile Ser Leu Ala  
                                  370                      375                      380  
 Asn Thr Asn Phe Asn Pro Gly Asp Asp Asp Ile Leu Glu Ile Gly Thr  
 385                                   390                      395                      400  
 Gly Thr Ser Ala Val Pro Gly Ala Thr Pro Val Pro Ser Ala Val Ser  
                                  405                      410                      415  
 Ser Ala Thr Gly Asn Gly Leu Ile Ser Ser Gly Thr Ala Val Pro Thr  
                                  420                      425                      430  
 Leu Ser Gly Val Thr Ile Thr Ala Thr Ala Thr Ala Thr Gly Ser Thr  
                                  435                      440                      445  
 Gly Thr Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ser Ala Glu Ala Thr Ser Thr Ser  
                                  450                      455                      460  
 Ser Glu Gly Ala Ala Ala Gln Ala Thr Ser Asn Pro Met Asn Leu Leu  
 465                                   470                      475                      480  
 Pro Gly Leu Ala Gly Ile Gly Leu Leu Leu Ala Leu  
                                  485                      490  
  
 <210> 140  
 <211> 611  
 <212> PRT  
 <213> Aspergillus niger  
  
 <400> 140  
 Met Leu Ser Ser Leu Leu Ser Gln Gly Ala Ala Val Ser Leu Ala Val  
 1                      5                      10                      15

Leu Ser Leu Leu Pro Ser Pro Val Ala Ala Glu Ile Phe Glu Lys Leu  
 20 25 30

Ser Gly Val Pro Asn Gly Trp Arg Tyr Ala Asn Asn Pro Gln Gly Asn  
 35 40 45

Glu Val Ile Arg Leu Gln Ile Ala Leu Gln Gln His Asp Val Ala Gly  
 50 55 60

Phe Glu Gln Ala Val Met Asp Met Ser Thr Pro Gly His Ala Asp Tyr  
 65 70 75 80

Gly Lys His Phe Arg Thr His Asp Glu Met Lys Arg Met Leu Leu Pro  
 85 90 95

Ser Glu Thr Ala Val Asp Ser Val Arg Asp Trp Leu Glu Ser Ala Gly  
 100 105 110

Val His Asn Ile Gln Val Asp Ala Asp Trp Val Lys Phe His Thr Thr  
 115 120 125

Val Asn Lys Ala Asn Ala Leu Leu Asp Ala Asp Phe Lys Trp Tyr Val  
 130 135 140

Ser Asp Ala Lys His Ile Arg Arg Leu Arg Thr Leu Gln Tyr Ser Ile  
 145 150 155 160

Pro Asp Ala Leu Val Ser His Ile Asn Met Ile Gln Pro Thr Thr Arg  
 165 170 175

Phe Gly Gln Ile Gln Pro Asn Arg Ala Thr Met Arg Ser Lys Pro Lys  
 180 185 190

His Ala Asp Glu Thr Phe Leu Thr Ala Ala Thr Leu Ala Gln Asn Thr  
 195 200 205

Ser His Cys Asp Ser Ile Ile Thr Pro His Cys Leu Lys Gln Leu Tyr  
 210 215 220

Asn Ile Gly Asp Tyr Gln Ala Asp Pro Lys Ser Gly Ser Lys Ile Gly  
 225 230 235 240



ES 2 368 285 T3

Phe Ala Ser Tyr Leu Glu Glu Tyr Ala Arg Tyr Ala Asp Leu Glu Arg  
245 250 255

Phe Glu Gln His Leu Ala Pro Asn Ala Ile Gly Gln Asn Phe Ser Val  
260 265 270

Val Gln Phe Asn Gly Gly Leu Asn Asp Gln Leu Ser Ser Ser Asp Ser  
275 280 285

Gly Glu Ala Asn Leu Asp Leu Gln Tyr Ile Leu Gly Val Ser Ala Pro  
290 295 300

Val Pro Ile Thr Glu Tyr Ser Thr Gly Gly Arg Gly Glu Leu Val Pro  
305 310 315 320

Asp Leu Ser Ser Pro Asp Pro Asn Asp Asn Ser Asn Glu Pro Tyr Leu  
325 330 335

Asp Phe Leu Gln Gly Ile Leu Lys Leu Asn Asn Ser Asp Leu Pro Gln  
340 345 350

Val Ile Ser Thr Ser Tyr Gly Glu Asp Glu Gln Thr Ile Pro Val Pro  
355 360 365

Tyr Ala Arg Thr Val Cys Asn Leu Tyr Ala Gln Leu Gly Ser Arg Gly  
370 375 380

Val Ser Val Ile Phe Ser Ser Gly Asp Ser Gly Val Gly Ala Ala Cys  
385 390 395 400

Leu Thr Asn Asp Gly Thr Asn Arg Thr His Phe Pro Pro Gln Phe Pro  
405 410 415

Ala Ser Cys Pro Trp Val Thr Ser Val Gly Ala Thr Ser Lys Thr Ser  
420 425 430

Pro Glu Gln Ala Val Ser Phe Ser Ser Gly Gly Phe Ser Asp Leu Trp  
435 440 445

Pro Arg Pro Ser Tyr Gln His Ala Ala Val Gln Thr Tyr Leu Thr Lys  
450 455 460

His Leu Gly Asn Lys Phe Ser Gly Leu Phe Asn Ala Ser Gly Arg Ala

ES 2 368 285 T3

465                      470                      475                      480

Phe Pro Asp Val Ser Ala Gln Gly Val Asn Tyr Ala Val Tyr Asp Lys  
                                 485                      490                      495

Gly Met Leu Gly Gln Phe Asp Gly Thr Ser Cys Ser Ala Pro Thr Phe  
                                 500                      505                      510

Ser Gly Val Ile Ala Leu Leu Asn Asp Ala Arg Leu Arg Ala Gly Leu  
                                 515                      520                      525

Pro Val Met Gly Phe Leu Asn Pro Phe Leu Tyr Gly Val Gly Ser Glu  
                                 530                      535                      540

Lys Gly Ala Leu Asn Asp Ile Val Asn Gly Gly Ser Val Gly Cys Asp  
545                                   550                      555                      560

Gly Arg Asn Arg Phe Gly Gly Thr Pro Asn Gly Ser Pro Val Val Pro  
                                 565                      570                      575

Phe Ala Ser Trp Asn Ala Thr Thr Gly Trp Asp Pro Val Ser Gly Leu  
                                 580                      585                      590

Gly Thr Pro Asp Phe Ala Lys Leu Lys Gly Val Ala Leu Gly Glu Glu  
                                 595                      600                      605

Gly Gly Asn  
610

<210> 141  
<211> 478  
<212> PRT  
<213> Aspergillus niger

<400> 141

Met Trp Leu Phe Leu Val Cys Ser Ile Leu Leu Pro Leu Gly Val Val  
1                      5                      10                      15

Asn Ala Gln Ser Gln Tyr Phe Asn Asn Lys Thr Lys Glu Phe Val Val  
20                      25                      30

Asn Gly Ser Ala Ile Pro Phe Val Asp Phe Asp Ile Gly Glu Ser Tyr  
35                      40                      45

ES 2 368 285 T3

Ala Gly Tyr Leu Pro Asn Thr Pro Ser Gly Ile Ser Ser Leu Tyr Phe  
50 55 60

Trp Phe Phe Pro Ser Ser Asp Pro Asp Ala Ser Asp Glu Ile Thr Val  
65 70 75 80

Trp Leu Asn Gly Gly Pro Gly Cys Ser Ser Leu Ala Gly Ile Met Leu  
85 90 95

Glu Asn Gly Pro Phe Leu Trp Gln Pro Gly Thr Tyr Arg Pro Val Arg  
100 105 110

Asn Pro Tyr Ala Trp Asn Asn Leu Thr Asn Met Val Tyr Ile Asp Gln  
115 120 125

Pro Ala Gly Thr Gly Phe Ser Leu Gly Pro Ser Thr Val Val Ser Glu  
130 135 140

Phe Asp Val Ala Arg Gln Phe Met Asp Phe Trp Arg Arg Phe Met Lys  
145 150 155 160

Thr Phe Asp Leu Gln Asn Arg Lys Ile Tyr Leu Thr Gly Glu Ser Tyr  
165 170 175

Ala Gly Gln Tyr Ile Pro Tyr Ile Ala Ser Gln Met Leu Asp Gln Asp  
180 185 190

Asp Asp Glu Tyr Phe Arg Val Ala Gly Ile Gln Ile Asn Asp Pro Tyr  
195 200 205

Ile Asn Glu Leu Pro Val Leu Gln Asp Val Ala Thr Val Asn Gln His  
210 215 220

Arg Ser Leu Phe Pro Phe Asn Asp Thr Phe Met Ser Gln Ile Thr Lys  
225 230 235 240

Leu Ser Asp Asp Cys Gly Tyr Thr Ser Phe Leu Asp Asp Ala Leu Thr  
245 250 255

Phe Pro Pro Arg Ser Gln Phe Pro Ser Val Pro Tyr Asn Ala Ser Cys  
260 265 270

# ES 2 368 285 T3

Asn Ile Trp Asp Ile Ile Asn Asn Ala Ser Leu Ala Leu Asn Pro Cys  
275 280 285

Phe Asn Arg Tyr His Ile Pro Asp Ala Cys Pro Thr Pro Trp Asn Pro  
290 295 300

Val Gly Gly Pro Ile Val Gly Leu Gly Pro Thr Asn Tyr Phe Asn Arg  
305 310 315 320

Ser Asp Val Gln Lys Ala Ile Asn Ala Tyr Pro Thr Asp Tyr Phe Val  
325 330 335

Cys Lys Asp Gly Ile Phe Pro Thr Ala Asn Gly Leu Asp Thr Ser Pro  
340 345 350

Pro Ser Ser Leu Gly Pro Leu Pro Arg Val Ile Glu Gln Thr Asn Asn  
355 360 365

Thr Ile Ile Ala His Gly Leu Met Asp Phe Glu Leu Leu Ala Gln Gly  
370 375 380

Thr Leu Ile Ser Ile Gln Asn Met Thr Trp Asn Gly Lys Gln Gly Phe  
385 390 395 400

Glu Arg Glu Pro Val Glu Pro Leu Phe Val Pro Tyr Gly Gly Ser Ser  
405 410 415

Gly Gly Gly Val Leu Gly Thr Ala His Thr Glu Arg Gly Leu Thr Phe  
420 425 430

Ser Thr Val Phe Ser Ser Gly His Glu Ile Pro Glu Tyr Ala Pro Gly  
435 440 445

Ala Ala Tyr Arg Gln Leu Glu Phe Leu Leu Gly Arg Val Ala Asn Leu  
450 455 460

Ser Thr Ile Ile Glu Gln Val Gln Ile Thr Glu Gln Asn Gly  
465 470 475

<210> 142

<211> 210

<212> PRT

<213> Aspergillus niger

<400> 142

Met Ser Lys Leu Ser Ala Ala Ile Ser Lys Leu Ser Leu Ser Thr Ile  
1 5 10 15

Ala Thr Thr Leu Leu Leu Leu Thr Pro Pro Thr Thr Ala Tyr Phe Tyr  
20 25 30

Lys Tyr Pro Ala Leu Phe Val Tyr Lys Asp Thr Asn Cys Thr Asp Ile  
35 40 45

Ser Phe Ser Leu Val Tyr Pro Ser Leu Gly Asn Cys Asn Gly Gly Tyr  
50 55 60

Tyr Asp Tyr Ala Gly Ser Phe Gln Met Phe Asn Ile Asp Ala Ala Tyr  
65 70 75 80

Thr Cys Asn Gly Ser Asp Ser Thr Leu Met Phe Glu Met Tyr Asn Ser  
85 90 95

Ser Gly Ser Asp Cys Gly Asp Glu Ser Asp Leu Leu Phe Arg Gln Pro  
100 105 110

Val Thr Glu Glu Cys Thr Val Ala Asp Val Glu Ser Pro Gly Pro Leu  
115 120 125

Glu Met Pro Val Trp Phe Glu Leu Gly Ser Leu Leu Gly Asn Cys Gly  
130 135 140

Gly Met Ala Gly Thr Met Leu Phe Gly Val Gly Ile Leu Glu Gly Gly  
145 150 155 160

Leu Glu Thr Lys Leu Tyr Trp Lys Cys Tyr Ser Ser Arg Leu Asn Thr  
165 170 175

Ser Val Thr Val His Arg Leu Ser Leu Ile Leu Ser Met Gly Cys Thr  
180 185 190

Ser Val Ser Asp Ser Tyr Asn Glu Leu Ala Ala Ala His Tyr Tyr Glu  
195 200 205

Asp Leu  
210

<210> 143  
 <211> 608  
 <212> PRT  
 <213> Aspergillus niger

<400> 143

Met Arg His Leu Leu Ser Leu Leu Val Leu Leu Ile Ala Ser Ala Ala  
 1 5 10 15

Leu Val Ser Ala Val Pro Ala Gly Ser Ile Ile Thr Pro Gln Pro Pro  
 20 25 30

Val Glu Pro Val His Leu Leu Ser Ser Gln Pro Ser Asp Pro Arg Arg  
 35 40 45

Pro Trp Ile Arg Leu Arg Asp Trp Ile Ile Glu Ser Ile Trp Gly Ile  
 50 55 60

Glu Lys Pro Ala Ser Arg Arg Phe Pro Leu Asn Asp Ser Pro Arg Asn  
 65 70 75 80

Arg Ser Pro Pro Ser Arg Ile Leu Ala Arg Tyr Gly Ser Asp Val Val  
 85 90 95

Leu Arg Phe Ser Leu Arg Asn His Asp Glu Ala Glu Ala Leu Ala Gln  
 100 105 110

Ala Ala Asp Ile Leu Phe Leu Asp Val Trp Ala Ser Thr Pro Ala Phe  
 115 120 125

Val Asp Ile Arg Leu Ala Glu Glu Val Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Ile  
 130 135 140

Asp Asn Leu Ala Glu Arg Ile Tyr Thr Thr Tyr Pro Ser Lys Lys Pro  
 145 150 155 160

Ile Gly Leu Glu Gly Gln Ser Gly Phe Ala Ser Ser Ser Arg Pro Ala  
 165 170 175

Pro Lys Phe Gly Asp Leu Phe Phe His Glu Tyr Gln Pro Leu Ser Val  
 180 185 190

Ile Ile Pro Trp Met Arg Leu Leu Ala Ser Met Phe Pro Ser His Val

ES 2 368 285 T3

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

# ES 2 368 285 T3

Ile Val Thr Ala Ser Ala Ala Asp Asn Asn Pro Gly Arg Phe Phe Pro  
435 440 445

Ile Gly Gly Asn Ser Gly Gly Ser Ala Leu Asp Trp Phe Tyr His Gln  
450 455 460

Val His Ala Thr Tyr Ser Tyr Gln Ile Lys Leu Arg Asp Arg Gly Ser  
465 470 475 480

Tyr Gly Phe Leu Leu Pro Ser Glu His Ile Ile Pro Thr Gly Lys Glu  
485 490 495

Ile Tyr Asn Val Val Leu Lys Leu Gly Ser Phe Leu Ile Gly Gly Asp  
500 505 510

Ser Phe Asp Val Asp Trp Glu Ser Glu Leu Phe Asp Leu Ser Lys Asp  
515 520 525

Glu Ser Asp Leu Asp Ser Arg Tyr Ser Lys Ser Asn Asp Arg Ser Pro  
530 535 540

Ala Tyr Leu His Asn Ala Asn Gly Pro Leu Pro Asn Ile Asp Glu Asp  
545 550 555 560

Glu Asp Lys Glu Trp Val Met Val Glu Glu Glu Asp Tyr Thr Asp Asp  
565 570 575

Asp Asp Asp Asp Asp Asp Asp Asp Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu  
580 585 590

Asp Thr Tyr Trp Ala Thr Glu His Thr Tyr Glu Phe Arg Arg Arg Arg  
595 600 605

<210> 144

<211> 416

<212> PRT

<213> *Aspergillus niger*

<400> 144

Met Ala Phe Leu Lys Arg Ile Leu Pro Leu Leu Ala Leu Ile Leu Pro  
1 5 10 15



ES 2 368 285 T3

Ala Val Phe Ser Ala Thr Glu Gln Val Pro His Pro Thr Ile Gln Thr  
20 25 30

Ile Pro Gly Lys Tyr Ile Val Thr Phe Lys Ser Gly Ile Asp Asn Ala  
35 40 45

Lys Ile Glu Ser His Ala Ala Trp Val Thr Glu Leu His Arg Arg Ser  
50 55 60

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

Arg Thr Tyr Arg Ile Ala Asn Phe Ala Gly Tyr Ala Gly Ser Phe Asp  
85 90 95

Glu Lys Thr Ile Glu Glu Ile Arg Lys His Asp His Val Ala Tyr Val  
100 105 110

Glu Gln Asp Gln Val Trp Tyr Leu Asp Thr Leu Val Thr Glu Arg Arg  
115 120 125

Ala Pro Trp Gly Leu Gly Ser Ile Ser His Arg Gly Gly Ser Ser Thr  
130 135 140

Asp Tyr Ile Tyr Asp Asp Ser Ala Gly Glu Gly Thr Tyr Ala Tyr Val  
145 150 155 160

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

Ser Leu Ala Tyr Asn Ala Ala Gly Gly Glu His Val Asp Asp Val Gly  
180 185 190

His Gly Thr His Val Ala Gly Thr Ile Gly Gly Lys Thr Tyr Gly Val  
195 200 205

Ser Lys Asn Ala His Leu Leu Ser Val Lys Val Phe Val Gly Glu Ser  
210 215 220

Ser Ser Thr Ser Val Ile Leu Asp Gly Phe Asn Trp Ala Ala Asn Asp  
225 230 235 240

Ile Val Ser Lys Asn Arg Thr Ser Lys Ala Ala Ile Asn Met Ser Leu

# ES 2 368 285 T3

245	250	255
Gly Gly Gly Tyr Ser Tyr Ala Phe Asn Asn Ala Val Glu Asn Ala Phe		
260	265	270
Asp Glu Gly Val Leu Ser Cys Val Ala Ala Gly Asn Glu Asn Arg Asp		
275	280	285
Ala Ala Arg Thr Ser Pro Ala Ser Ala Pro Asp Ala Ile Thr Val Ala		
290	295	300
Ala Ile Asn Arg Ser Asn Ala Arg Ala Ser Phe Ser Asn Tyr Gly Ser		
305	310	315
Val Val Asp Ile Phe Ala Pro Gly Glu Gln Val Leu Ser Ala Trp Thr		
325	330	335
Gly Ser Asn Ser Ala Thr Asn Thr Ile Ser Gly Thr Ser Met Ala Thr		
340	345	350
Pro His Val Thr Gly Leu Ile Leu Tyr Leu Met Gly Leu Arg Asp Leu		
355	360	365
Ala Thr Pro Ala Ala Ala Thr Thr Glu Leu Lys Arg Leu Ala Thr Arg		
370	375	380
Asn Ala Val Thr Asn Val Ala Gly Ser Pro Asn Leu Leu Ala Tyr Asn		
385	390	395
Gly Asn Ser Gly Val Ser Lys Gly Gly Ser Asp Asp Gly Asp Glu Asp		
405	410	415
<210> 145		
<211> 455		
<212> PRT		
<213> Aspergillus niger		
<400> 145		
Met Ile Thr Leu Leu Ser Ala Leu Phe Gly Ser Val Val Tyr Ala Ala		
1	5	10
Thr Gln Thr Val Leu Gly Pro Glu Gly Ala Asp Pro Phe Thr Val Phe		
20	25	30

ES 2 368 285 T3

Arg Ser Pro His Ser Pro Ala Phe Ser Ile Arg Ile Gln Glu Gln Asn  
35 40 45

Asp Ser Ile Cys Asp Ala Arg Ser Pro Gln Phe Thr Gly Trp Leu Asp  
50 55 60

Ile Gly Pro Lys His Leu Phe Phe Trp Tyr Phe Glu Ser Gln Asn Asp  
65 70 75 80

Pro Phe His Asp Pro Leu Thr Leu Trp Met Thr Gly Gly Pro Gly Asp  
85 90 95

Ser Ser Met Ile Gly Leu Phe Glu Glu Val Gly Pro Cys Arg Ile Asn  
100 105 110

Glu Phe Gly Asn Gly Thr Asp His Asn Pro Trp Ala Trp Thr Lys Asn  
115 120 125

Ser Ser Leu Leu Phe Val Asp Gln Pro Val Asp Val Gly Phe Ser Tyr  
130 135 140

Ile Asp Glu Gly Tyr Glu Leu Pro His Asp Ser Arg Glu Ala Ala Val  
145 150 155 160

Asp Met His Arg Phe Leu Arg Leu Phe Ile Ser Glu Ile Phe Pro His  
165 170 175

Lys Gln Phe Leu Pro Val His Leu Ser Gly Glu Ser Tyr Ala Gly Arg  
180 185 190

Tyr Ile Pro Tyr Leu Ala Thr Gln Ile Leu Glu Gln Asn Glu Leu Tyr  
195 200 205

Lys Asp Ser Pro Arg Ile Pro Leu Lys Ser Cys Leu Val Gly Asn Gly  
210 215 220

Phe Met Ser Pro Lys Asp Ala Thr Phe Gly Tyr Trp Glu Thr Leu Cys  
225 230 235 240

Thr Thr Asn Ser Gly Val Pro Ser Pro Ile Phe Asn Glu Thr Arg Cys  
245 250 255

# ES 2 368 285 T3

Asp Ile Met Ala Ala Asn Met Pro His Cys Met Asp Leu Tyr Asp Ile  
260 265 270

Cys Ile Gln His Ser Asp Pro Ala Ile Cys His Ala Ala Gln Ser Val  
275 280 285

Cys Tyr Asp Ser Val Val Gly Leu Met Ala Lys Leu Leu Leu Arg Met  
290 295 300

Thr Thr Val Thr Ala Pro Cys Glu Ile Asp Glu Met Cys Tyr Ile Glu  
305 310 315 320

Ala Ala Leu Ile Glu Arg Tyr Leu Asn Ser Pro Ser Val Trp Glu Ala  
325 330 335

Leu Ser Pro Pro Gln Gln Val Thr Glu Tyr Lys Phe Val Ala Thr Ser  
340 345 350

Val Ile Asp Ala Phe Ala Gln Ser Ala Asp Gly Met Val Ser Ser Ser  
355 360 365

Lys Gln Ile Ala Phe Leu Leu Ala Asn Asn Val Asp Phe Leu Ala Tyr  
370 375 380

Gln Gly Asn Leu Asp Leu Ala Cys Asn Thr Ala Gly Asn Leu Arg Trp  
385 390 395 400

Ala Asn Ser Leu Ser Trp Lys Gly Gln Thr Glu Phe Thr Ala Lys Pro  
405 410 415

Leu Leu Pro Trp Glu Ile Gln Val Ser Val Gly Glu Gly Thr Asp Glu  
420 425 430

Thr Ser Arg Phe Ala Phe Val Thr Val Asp Asn Ala Gly His Leu Leu  
435 440 445

Arg Asp Ser Lys Ile Ser Asn  
450 455

<210> 146

<211> 791

<212> PRT

<213> Aspergillus niger

<400> 146

Met	Arg	Phe	Leu	Thr	Tyr	Ser	Leu	Pro	Phe	Ile	Ala	Ser	Ala	Ile	Ser	1	5	10	15
Leu	Phe	Gly	Val	Asn	Val	Gln	Ala	Arg	Ser	Gln	Ala	Pro	Ser	Ala	Ile	20	25	30	
Arg	His	Val	Ser	Thr	Leu	Asp	Gln	Pro	Thr	Ile	Lys	Thr	Pro	Ser	Gln	35	40	45	
Arg	Val	Asp	His	Leu	Asp	His	Phe	Asp	Ile	Thr	Phe	Asn	Ile	His	Asp	50	55	60	
Lys	His	Gln	Arg	Ile	Lys	Leu	Glu	Leu	Glu	Pro	Asn	His	Asp	Ile	Leu	65	70	75	80
Ala	Glu	Asp	Ala	Ser	Val	Gln	Tyr	Leu	Asp	Ala	Asp	Gly	Asn	Val	Arg	85	90	95	
Arg	His	Glu	Pro	Ile	Ala	Pro	His	Glu	His	Lys	Val	Phe	Lys	Gly	Arg	100	105	110	
Ser	Leu	Leu	Gly	Arg	Gly	Lys	Gly	Met	Trp	Asp	Pro	Val	Gly	Trp	Ala	115	120	125	
Arg	Ile	Tyr	Leu	Lys	Gln	Asp	Gly	Ser	Glu	Pro	Leu	Phe	Glu	Gly	Val	130	135	140	
Phe	Ser	Ile	Asp	Gly	Asp	Asn	His	His	Val	Gln	Leu	Lys	Ser	Ala	Tyr	145	150	155	160
Met	Glu	Lys	Lys	Arg	Pro	Val	Asp	Val	Asp	Leu	Pro	Asp	Ser	Ala	Thr	165	170	175	
Asp	Tyr	Met	Ile	Phe	Tyr	Arg	Asp	Ser	Asp	Met	Val	Arg	Leu	His	Thr	180	185	190	
Glu	Leu	Lys	Arg	Ser	Ser	Leu	Gly	Ser	Thr	Ser	Cys	Gln	Ala	Asp	Gln	195	200	205	
Leu	Gly	Phe	Asn	Thr	Asn	Pro	Asn	His	Pro	Val	Leu	Gln	Pro	Tyr	Gly	210	215	220	

ES 2 368 285 T3

Gln Ala Glu Thr Asp Thr Trp Gly Ala Ile Ser Leu Asn Ser Leu Phe  
225 230 235 240

Gly Leu Asn Lys Arg Gln Ser Asp Ile Gly Ser Val Ser Gly Asn Ala  
245 250 255

Gly Gly Val Asn Leu Ala Ser Thr Ile Gly Asp Thr Ser Gly Cys Pro  
260 265 270

Ser Thr Lys Gln Val Ala Leu Ile Gly Val Ala Thr Asp Cys Ala Phe  
275 280 285

Thr Gly Ser Phe Asn Asn Glu Thr Ala Ala Lys Glu Trp Val Ile Ser  
290 295 300

Thr Val Asn Ser Ala Ser Asn Val Tyr Glu Lys Ser Phe Asn Ile Thr  
305 310 315 320

Ile Gly Leu Arg Asn Leu Thr Ile Thr Asp Ser Ser Cys Pro Asp Asn  
325 330 335

Pro Pro Ala Ala Thr Ala Trp Asn Met Pro Cys Ser Ser Gly Asn Leu  
340 345 350

Thr Ser Arg Leu Asp Leu Phe Ser Lys Trp Arg Gly Glu Gln Ser Asp  
355 360 365

Asp Asn Ala Tyr Trp Thr Leu Met Ser Asp Cys Ala Thr Gly Asn Glu  
370 375 380

Val Gly Leu Ser Trp Leu Gly Gln Leu Cys Asn Ser Asp Ala Ser Ser  
385 390 395 400

Asp Gly Ser Ser Thr Val Ser Gly Thr Asn Val Val Val Arg Ser Ser  
405 410 415

Gly Ser Asp Trp Gln Ile Phe Ala His Glu Ser Gly His Thr Phe Gly  
420 425 430

Ala Val His Asp Cys Asp Ser Gln Thr Cys Ala Glu Asp Leu Glu Ala  
435 440 445

Ser Ser Gln Cys Cys Pro Leu Thr Ser Ser Thr Cys Asn Ala Asn Gly  
450 455 460

Lys Tyr Ile Met Asn Pro Thr Thr Gly Thr Asp Ile Thr Ala Phe Ser  
465 470 475 480

Gln Cys Thr Ile Gly Asn Ile Cys Ala Ala Leu Gly Arg Asn Ser Val  
485 490 495

Lys Ser Ser Cys Leu Ser Ala Asn Arg Asp Val Thr Thr Tyr Thr Gly  
500 505 510

Ser Gln Cys Gly Asn Gly Ile Val Glu Ser Gly Glu Asp Cys Asp Cys  
515 520 525

Gly Gly Glu Asp Gly Cys Gly Asp Asn Asn Cys Cys Asp Ala Lys Thr  
530 535 540

Cys Lys Phe Lys Ser Gly Ala Val Cys Asp Asp Ser Asn Asp Ser Cys  
545 550 555 560

Cys Ser Ser Cys Gln Phe Ser Ser Ala Gly Thr Val Cys Arg Ala Ser  
565 570 575

Arg Gly Asp Cys Asp Val Ala Glu Thr Cys Ser Gly Asn Ser Ser Thr  
580 585 590

Cys Pro Thr Asp Ser Phe Lys Lys Asp Gly Thr Ser Cys Gly Ser Ser  
595 600 605

Gly Ser Gly Leu Ala Cys Ala Ser Gly Gln Cys Thr Ser Arg Asp Tyr  
610 615 620

Gln Cys Arg Ser Val Met Gly Ser Leu Leu His Ser Asn Asp Thr Tyr  
625 630 635 640

Ala Cys Ser Ser Phe Ser Ser Ser Cys Glu Leu Val Cys Thr Ser Pro  
645 650 655

Lys Ile Gly Thr Cys Tyr Ser Val Asn Gln Asn Phe Leu Asp Gly Thr  
660 665 670

Pro Cys Gly Ser Gly Gly Tyr Cys Ser Asn Gly Asp Cys Lys Gly Gln

# ES 2 368 285 T3

675	680	685
Asn Val Glu Ser Trp Ile Lys Asn His Lys Gly Ile Val Ile Gly Val		
690	695	700
Ala Cys Ala Val Gly Ala Leu Ile Leu Leu Ala Leu Met Thr Cys Ile		
705	710	715
Val Asn Arg Cys Arg Arg Ala Arg Ala Pro Lys Pro Val Pro Arg Pro		
	725	730
		735
Val Pro Tyr Gly Pro Trp Pro Gly Ala Arg Pro Pro Pro Pro Pro Pro		
	740	745
		750
Met Asn Gln Trp Pro Ala Arg Gly Tyr Gln Gly Leu Gly Asn Glu Pro		
	755	760
		765
Pro Pro Pro Tyr Pro Gly Val Pro Gly Gln Pro Val Pro Gln His Met		
	770	775
		780
Pro Pro Gln Gly Arg Tyr Ala		
785	790	
<210> 147		
<211> 481		
<212> PRT		
<213> Aspergillus niger		
<400> 147		
Met Arg Phe Leu Ser Ser Ala Ala Leu Phe Gly Leu Ala Tyr Ala Ser		
1	5	10
		15
Thr Gln Ala Val Leu Gln Pro Glu Glu Pro Ser Asp Phe Arg Thr Phe		
	20	25
		30
His Ser Pro Tyr Ser Pro His His Ser Ile Arg Ile Arg Gln Gln Asn		
	35	40
		45
Glu Ser Ile Cys Ala Ala His Ser Ala Gln Tyr Thr Gly Trp Leu Asp		
50	55	60
Ile Gly Arg Lys His Leu Phe Phe Trp Tyr Phe Glu Ser Gln Asn Asp		
65	70	75
		80



ES 2 368 285 T3

Pro Ala Asn Asp Pro Leu Thr Leu Trp Met Thr Gly Gly Pro Gly Gly  
85 90 95

Ser Ser Met Ile Gly Leu Phe Glu Glu Val Gly Pro Cys Leu Ile Asn  
100 105 110

Glu Tyr Gly Asn Gly Thr Tyr Tyr Asn Pro Trp Gly Trp Ser Arg Asn  
115 120 125

Ser Ser Leu Leu Phe Val Asp Gln Pro Val Asp Val Gly Phe Ser Tyr  
130 135 140

Val Asp Glu Gly Glu Asp Leu Pro Gly Asp Ser His Gln Ala Ala Ile  
145 150 155 160

Asp Met His Arg Phe Leu Gln Leu Phe Val Ser Glu Val Phe Pro Gln  
165 170 175

Leu Gln Thr Leu Pro Val His Leu Ser Gly Glu Ser Tyr Ala Gly His  
180 185 190

Tyr Val Pro Tyr Leu Gly Ser Gln Ile Val Gln Gln Asn Lys Leu Tyr  
195 200 205

Pro Thr Glu Pro Gln Val Leu Leu His Ser Cys Leu Val Gly Asn Gly  
210 215 220

Tyr Tyr Ser Pro Arg Asp Thr Thr Tyr Gly Tyr Trp Glu Thr Leu Cys  
225 230 235 240

Thr Thr Asn Pro Gly Val Pro Glu Pro Val Phe Asn Arg Thr Arg Cys  
245 250 255

Asp Ile Met Ala Ala Asn Met Pro Arg Cys Met Glu Val Ser Asp Val  
260 265 270

Cys Val Arg Asn Pro Asp Pro Ala Ile Cys His Ala Ala Ser Glu Val  
275 280 285

Cys Tyr Glu Gly Val Ile Gly Trp Tyr Asp Asp Glu Ser Gly Glu Gly  
290 295 300

# ES 2 368 285 T3

Gly Arg Asn Arg Phe Asp Ile Thr Ala Pro Cys Ala Leu Asp Gly Ile  
305 310 315 320

Cys Tyr Ile Glu Ala Ala Arg Ile Glu Gln Tyr Leu Asn Thr Pro Ala  
325 330 335

Val Trp Ala Ala Leu Ser Pro Pro Lys Glu Ile Lys Glu Tyr Lys Val  
340 345 350

Thr Ser Asp Asn Val Ser Arg Ala Phe Asp Leu Thr Ser Asp Thr Met  
355 360 365

Thr Pro Ala Ser Glu Gln Val Ala Phe Leu Leu Ala Asn Gln Val His  
370 375 380

Phe Leu Ala Tyr Gln Gly Asn Leu Asp Leu Ala Cys Asn Thr Ala Gly  
385 390 395 400

Asn Leu Arg Trp Ala His Ser Leu Pro Trp Arg Gly Gln Val Glu Phe  
405 410 415

Ala Ser Lys Ala Leu Arg Pro Trp Ser Trp Val Asp Val Val Ser Gly  
420 425 430

Lys Gly Gly Val Ala Gly Thr Thr Lys Glu Glu Ser Arg Phe Ala Leu  
435 440 445

Val Thr Val Asp Gly Ala Gly His Phe Leu Pro Gln Asp Arg Pro Asp  
450 455 460

Ile Ala Leu Asp Met Met Val Arg Trp Ile Ser Gly Ala Ser Phe Thr  
465 470 475 480

Glu

<210> 148  
<211> 319  
<212> PRT  
<213> Aspergillus niger

<400> 148

Met Thr Leu Leu Leu Asn Phe His Ala Leu Phe Thr Val Ile Leu Val  
1 5 10 15

Ala Asn Leu Ser Thr Arg Cys Ser Ala Leu Leu Ser Gly Arg Asp Phe  
20 25 30

Cys Ser Thr Pro Ala Pro Gly Glu Ser Leu Arg Ala Glu His Arg Arg  
35 40 45

Leu Tyr Asp Val Gln Ala Gln Arg Asp Ser Thr Ala Glu Glu Ser Arg  
50 55 60

Glu Val Val Pro Trp Ile Glu Ile Glu Thr Trp Phe His Ile Val Ser  
65 70 75 80

Ser Asn Glu Ala Ala Asn Thr Val Ser Asp Asp Met Ile Thr Ser Gln  
85 90 95

Leu Ser Tyr Leu Gln Lys Ala Tyr Glu Ser Ala Thr Ile Thr Tyr Arg  
100 105 110

Leu Glu Gly Ile Thr Arg His Ile Asn Asp Ser Trp Ala Arg Asn Asp  
115 120 125

Asp Glu Leu Gly Met Lys Asn Ala Leu Arg Arg Gly Asn Tyr Gly Thr  
130 135 140

Leu Asn Val Tyr Phe Gln Thr Asp Leu Gln Ala Ser Ser Asp Glu Asn  
145 150 155 160

Ser Arg Asp Tyr Pro Asn Asp Gly Asn Arg Arg Thr Asp Val Ser Asp  
165 170 175

Gln Ser Ser Ser Thr Val Leu Gly Phe Cys Thr Leu Pro Asp Pro Ser  
180 185 190

Val Asn Ser Ser Ser Pro Arg Ser Ser Tyr Ile Lys Asp Gly Cys Asn  
195 200 205

Val Leu Ala Asp Ile Met Pro Gly Gly Ser Leu Ala Gln Tyr Asn Lys  
210 215 220

Gly Gly Thr Ala Val His Glu Val Gly His Trp Asn Gly Leu Leu His  
225 230 235 240

Thr Phe Glu Gly Glu Ser Cys Ser Pro Asp Asn Glu Gly Asp Tyr Ile  
245 250 255

Asp Asp Thr Pro Glu Gln Ser Glu Pro Thr Ser Gly Cys Pro Ala Glu  
260 265 270

Lys Asp Ser Cys Pro Asp Leu Pro Gly Leu Asp Ala Ile His Asn Phe  
275 280 285

Met Asp Tyr Ser Ser Asp Asp Cys Tyr Glu Ser Phe Thr Pro Asp Gln  
290 295 300

Ala Glu Arg Met Arg Ser Met Trp Ser Ala Met Arg Glu Gly Lys  
305 310 315

<210> 149  
<211> 639  
<212> PRT  
<213> Aspergillus niger

<400> 149

Met His Val Ser Leu Phe Leu Leu Ser Val Thr Ala Ala Phe Ala Ser  
1 5 10 15

Pro Thr Pro His Asn Tyr Val Val His Glu Arg Arg Asp Ala Leu Pro  
20 25 30

Ser Val Trp Val Glu Glu Ser Arg Leu Asp Lys Gly Ala Leu Leu Pro  
35 40 45

Met Arg Ile Gly Leu Thr Gln Ser Asn Leu Asp Arg Gly His Asp Leu  
50 55 60

Leu Met Glu Val Ser His Pro Gln Ser Ser Arg Tyr Gly Lys His Leu  
65 70 75 80

Ser Ser Glu Glu Val His Asp Leu Phe Ala Pro Ser Asn Glu Ala Val  
85 90 95

Glu Thr Val Arg Thr Trp Ile Glu Ser Ala Gly Ile Ala Pro Ser Arg  
100 105 110

Ile Ser Gln Ser Tyr Asn Lys Gln Trp Leu Gln Phe Asp Ala His Ala

ES 2 368 285 T3

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

Leu Asp Pro Gln Tyr Pro Asp Pro Ser Pro Gly Gly Tyr Ser Ser Pro  
355 360 365

Lys Gln Cys Gly Val Tyr Thr Pro Thr Asn Val Ile Ser Ile Ser Tyr  
370 375 380

Gly Ser Pro Glu Ala Asp Leu Pro Ile Ala Tyr Gln Arg Arg Gln Cys  
385 390 395 400

His Glu Phe Met Lys Leu Gly Leu Gln Gly Ile Ser Val Val Val Ala  
405 410 415

Ser Gly Asp Ser Gly Val Ala Ser Ser Thr Gly Thr Cys Phe Gly Asp  
420 425 430

Ala Asp Asn Val Phe Val Pro Asp Phe Pro Ala Thr Cys Pro Tyr Leu  
435 440 445

Thr Ala Val Gly Gly Thr Tyr Leu Pro Leu Gly Ala Asp Ala Ala Lys  
450 455 460

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

Asn Ile Tyr Ala Arg Pro Ser Tyr Gln Asn His Ser Val Glu Thr Tyr  
485 490 495

Phe Ser Thr Thr Ser Asp Asp Leu Thr Tyr Pro Tyr Tyr Ser Gly Val  
500 505 510

Asn Tyr Thr Asp Phe Ser Asn Thr Asp Gly Val Tyr Asn Arg Ile Gly  
515 520 525

Arg Gly Tyr Pro Asp Val Ser Ala Ile Ala Asp Asn Ile Ile Ile Tyr  
530 535 540

Asn Gln Gly Glu Ala Thr Leu Val Gly Gly Thr Ser Ala Ala Ala Pro  
545 550 555 560

Ala Phe Ala Ala Met Leu Thr Arg Ile Asn Glu Glu Arg Leu Ala Lys  
565 570 575

Gly Lys Ser Thr Val Gly Phe Val Asn Pro Val Leu Tyr Glu His Pro  
580 585 590

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

Asp Gly Phe Pro Val Ala Gly Gly Trp Asp Pro Val Thr Gly Leu Gly  
610 615 620

Thr Pro Arg Phe Glu Asp Leu Met Asp Ile Phe Val Gly Asp Asp  
625 630 635

<210> 150  
<211> 371  
<212> PRT  
<213> Aspergillus niger

<400> 150

Met Ala Ser Lys Thr Leu Leu Leu Ile Pro Ala Leu Ala Thr Ala Ala  
1 5 10 15

Leu Gly Ser Val Leu Asp Leu Asp Ile Lys Val Asp Leu Gly Thr Pro  
20 25 30

Gly Gly Pro Phe Asp Leu Met Tyr Asp Thr Gly Ser Ser Thr Leu Trp  
35 40 45

Val Leu Asp Ser Asn Cys Thr Asp Asp Cys Pro Asn Val Ser Gly Tyr  
50 55 60

Ser Arg His Gly Tyr Asn Leu Thr Ser Thr Gly Val Asn Leu Gly Val  
65 70 75 80

Asn Asp Ser Ile Ala Tyr Ser Gly Gly Thr Val Ser Gly Phe Thr Ala  
85 90 95

Thr Asp Ile Leu Thr Val Pro Asp Thr Asn Val Ser Tyr Arg Gln Ser  
100 105 110

Phe Ala Val Ile Thr Asp Ser Thr Trp Ala Ala Leu Ala Ala Asp Gly  
115 120 125

Phe Ile Gly Leu Ala Ser Ser Thr Ile Ala Phe Lys Asn Thr Thr Thr

ES 2 368 285 T3

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



Pro Ser Ala  
370

<210> 151  
<211> 414  
<212> PRT  
<213> *Aspergillus niger*

<400> 151

Met Phe Pro Cys Ser Arg Ile Trp Ser Leu Leu Val Ala Ala Ala Thr  
1 5 10 15

Ala Ser Ala Val Pro Thr Ser Leu Ala Thr Thr His Leu Gln Ser Val  
20 25 30

Asp Leu Leu Leu Thr Arg Ser Ser Tyr Gly Phe Leu Thr Asp Ile Ala  
35 40 45

Leu Gly Thr Pro Gly Gln Ser Leu Pro Tyr Leu Val Asp Trp Thr Trp  
50 55 60

Thr Gly His Tyr Val Val Thr Thr Leu Cys Tyr Asn Asp Pro Thr Ala  
65 70 75 80

Thr Tyr Asp Cys Leu Asn Val Asp Gln Lys Ile Phe Asn Gln Thr Leu  
85 90 95

Ser Ser Thr Phe Ile Asn Gln Thr Asp Gln Tyr Gly Tyr Leu Tyr Trp  
100 105 110

Asp Pro Asn His Phe Tyr Phe Thr Glu Pro Ala Ala Ala Asp Val Ala  
115 120 125

Thr Asp Met Leu Arg Ile Gly Pro Thr Ala Val Asn Thr Thr Ile Gln  
130 135 140

Ala Ala Asn Phe Val Phe Asn Glu Thr Ile Ser Ala Phe Pro Phe Ser  
145 150 155 160

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

# ES 2 368 285 T3

Gln Ala Ser Phe Tyr Gln Gly Trp Arg Ser Gly Ala Trp His Ser Pro  
180 185 190

Ile Val Ser Phe Ile Tyr Cys His Asp Asn Ala Thr Lys Ala Val Cys  
195 200 205

Ser Gly Tyr Asp Gly Leu Gln Thr Leu Gly Gly Tyr Asn Thr Ser His  
210 215 220

Val Gln Gly Asp Ile Thr Trp Tyr Asp Ile Ile Val Thr Glu Ala Ile  
225 230 235 240

Asn Thr Leu Asp Phe Val Tyr Ala Pro Ala Val Ile Asn Tyr Trp Ala  
245 250 255

Leu Asn Leu Thr Arg Phe Ser Ile Gly Asp Glu Glu Gln Glu Leu Asn  
260 265 270

Lys Thr Thr Thr Leu Asp Gly Lys Gln Ala Ala Val Ala Ala Phe Asp  
275 280 285

His Ala Ser Tyr Gly Arg Gly Ala Pro Val Ser Val Tyr Gly Tyr Gln  
290 295 300

Arg Leu Val Glu Leu Val Gly Ala Lys Ala Val Thr Leu Ser Asp Pro  
305 310 315 320

Pro Asn Asn Gly Glu Gln Gly Phe Tyr Gln Phe Asp Cys Arg Asn Ser  
325 330 335

Ser Leu Leu Pro Pro Leu Arg Tyr Glu Phe Ala Gly Ser Glu Arg Ala  
340 345 350

Trp Glu Ile Val Pro Glu Asn Tyr Val Glu Val Leu Ala Asn Gly Thr  
355 360 365

Asn Lys Cys Thr Phe Asn Val Arg Thr Leu Gly Asp Gly Ala Met Val  
370 375 380

Met Gly Asn Phe Gly Glu Thr Phe Ala Ile Asp Lys Tyr Val Met Phe  
385 390 395 400

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

405

410

<210> 152  
 <211> 480  
 <212> PRT  
 <213> *Aspergillus niger*

<400> 152

Met His Leu Pro Gln Arg Leu Val Thr Ala Ala Cys Leu Cys Ala Ser  
 1 5 10 15

Ala Thr Ala Phe Ile Pro Tyr Thr Ile Lys Leu Asp Thr Ser Asp Asp  
 20 25 30

Ile Ser Ala Arg Asp Ser Leu Ala Arg Arg Phe Leu Pro Val Pro Lys  
 35 40 45

Pro Ser Asp Ala Leu Ala Asp Asp Ser Thr Ser Ser Ala Ser Asp Glu  
 50 55 60

Ser Leu Ser Leu Asn Ile Lys Arg Ile Pro Val Arg Arg Asp Asn Asp  
 65 70 75 80

Phe Lys Ile Val Val Ala Glu Thr Pro Ser Trp Ser Asn Thr Ala Ala  
 85 90 95

Leu Asp Gln Asp Gly Ser Asp Ile Ser Tyr Ile Ser Val Val Asn Ile  
 100 105 110

Gly Ser Asp Glu Lys Ser Met Tyr Met Leu Leu Asp Thr Gly Gly Ser  
 115 120 125

Asp Thr Trp Val Phe Gly Ser Asn Cys Thr Ser Thr Pro Cys Thr Met  
 130 135 140

His Asn Thr Phe Gly Ser Asp Asp Ser Ser Thr Leu Glu Met Thr Ser  
 145 150 155 160

Glu Glu Trp Ser Val Gly Tyr Gly Thr Gly Ser Val Ser Gly Leu Leu  
 165 170 175

Gly Lys Asp Lys Leu Thr Ile Ala Asn Val Thr Val Arg Met Thr Phe  
 180 185 190

Gly Leu Ala Ser Asn Ala Ser Asp Asn Phe Glu Ser Tyr Pro Met Asp  
 195 200 205

Gly Ile Leu Gly Leu Gly Arg Thr Asn Asp Ser Ser Tyr Asp Asn Pro  
 210 215 220

Thr Phe Met Asp Ala Val Ala Glu Ser Asn Val Phe Lys Ser Asn Ile  
 225 230 235 240

Val Gly Phe Ala Leu Ser Arg Ser Pro Ala Lys Asp Gly Thr Val Ser  
 245 250 255

Phe Gly Thr Thr Asp Lys Asp Lys Tyr Thr Gly Asp Ile Thr Tyr Thr  
 260 265 270

Asp Thr Val Gly Ser Asp Ser Tyr Trp Arg Ile Pro Val Asp Asp Val  
 275 280 285

Tyr Val Gly Gly Thr Ser Cys Asp Phe Ser Asn Lys Ser Ala Ile Ile  
 290 295 300

Asp Thr Gly Thr Ser Tyr Ala Met Leu Pro Ser Ser Asp Ser Lys Thr  
 305 310 315 320

Leu His Ser Leu Ile Pro Gly Ala Lys Ser Ser Gly Ser Tyr His Ile  
 325 330 335

Ile Pro Cys Asn Thr Thr Thr Lys Leu Gln Val Ala Phe Ser Gly Val  
 340 345 350

Asn Tyr Thr Ile Ser Pro Lys Asp Tyr Val Gly Ala Thr Ser Gly Ser  
 355 360 365

Gly Cys Val Ser Asn Ile Ile Ser Tyr Asp Leu Phe Gly Asp Asp Ile  
 370 375 380

Trp Leu Leu Gly Asp Thr Phe Leu Lys Asn Val Tyr Ala Val Phe Asp  
 385 390 395 400

Tyr Asp Glu Leu Arg Val Gly Phe Ala Glu Arg Ser Ser Asn Thr Thr  
 405 410 415

Ser Ala Ser Asn Ser Thr Ser Ser Gly Thr Ser Ser Thr Ser Gly Ser  
420 425 430

Thr Thr Thr Gly Ser Ser Thr Thr Thr Thr Ser Ser Ala Ser Ser Ser  
435 440 445

Ser Ser Ser Asp Ala Glu Ser Gly Ser Ser Met Thr Ile Pro Ala Pro  
450 455 460

Gln Tyr Phe Phe Ser Ala Leu Ala Ile Ala Ser Phe Met Leu Trp Leu  
465 470 475 480

<210> 153  
<211> 466  
<212> PRT  
<213> Aspergillus niger

<400> 153

Met Thr Ser Ser Thr Leu Arg Leu Ala Val Ala Leu Ala Leu Ser Thr  
1 5 10 15

Cys Ser Ser Ala Leu Ser Ser Gln Arg Asp Asp Ser Leu Val Val Pro  
20 25 30

Phe Pro Phe Gly Asn Leu Glu Asp Val His Ile Ala Lys Arg Asp Ser  
35 40 45

Ser Lys Thr Val Glu Ala Pro Leu Val Ile Tyr Gly Asp Ser Tyr Trp  
50 55 60

Met Asn Ala Ser Ile Gly Thr Pro Ala Gln Ser Leu Ser Phe Leu Leu  
65 70 75 80

Asp Leu Thr Arg Ser Arg Val Glu Pro Ala Tyr Thr Leu Asp Glu Asn  
85 90 95

Tyr Glu Cys Ser Asp Asp Glu Leu Cys Ser Glu Phe Gly Phe Tyr Lys  
100 105 110

Pro Thr Asp Ser Ser Thr Tyr Gln His Leu Thr Tyr Thr Gln Arg His  
115 120 125

Asp Ala Gly Val Asp Tyr Ser Tyr Leu Asp Thr Ile Thr Leu Gly Asp  
130 135 140

ES 2 368 285 T3

His Ala Thr Asp Asn Val Pro Leu Asp Met Tyr Leu Leu Ser Tyr Ile  
145 150 155 160

Ser Tyr Ser Ser Leu Gly Leu Ser Ser Val Asn Thr Ser Phe Pro Tyr  
165 170 175

Ile Leu Val Asp Arg Gly Leu Thr Thr Ser Pro Ser Phe Ser Leu Ile  
180 185 190

Gly Asp Asn Gly Asn Thr Thr Thr Pro Ser Ile Ile Phe Gly Gly Ile  
195 200 205

Asn Thr Ser Lys Phe Asn Gly Pro Leu Gln Ala Phe Ser Phe Ala Asp  
210 215 220

His Ser Ile Thr Asn Asn Pro Phe Val Thr Val Glu Ala Asp Ser Leu  
225 230 235 240

Gln Leu Thr Thr Asn Thr Asn Asp Asn Ser Thr Tyr Pro Ile Pro Ser  
245 250 255

Ser Thr Pro Met Met Leu Arg Thr Glu Glu Leu Ile Thr Tyr Leu Pro  
260 265 270

Asn Ser Thr Val Gln Ser Leu Tyr Thr Asp Leu Asn Ile Thr Met Asp  
275 280 285

Gly Val Ile Ser Thr Ser Arg Phe Tyr Gly Val Leu Pro Cys Ala Arg  
290 295 300

Gln Glu Thr Glu Ser His Thr Ile Ser Leu Ala Ile Gly Asn Met Thr  
305 310 315 320

Phe Ser Val Ser Trp Asp Glu Leu Phe Val Pro Trp Thr Arg Asp Gly  
325 330 335

Leu Cys Lys Phe Gly Ile Gln Ala Gln Asp Ser Asp Tyr Lys Thr Arg  
340 345 350

Ala Glu Leu Gly Val Pro Phe Leu Arg Arg Met Tyr Val Ala Val Asp  
355 360 365

# ES 2 368 285 T3

Tyr Asn Asn Gln Phe Val Gly Val Ala Thr Leu Lys Asp Asp Asp Asp  
370 375 380

Gln Asn Gly Gly Glu Asp Glu Ile Val Glu Ile Gly Thr Gly Thr Ala  
385 390 395 400

Leu Pro Ser Ala Val Gly Asp Trp Pro Ala Ser Val Thr Ala Tyr Thr  
405 410 415

Pro Ala Ala Ser Thr Gly Thr Ala Ala Ala Thr Leu Thr Phe Thr Thr  
420 425 430

Ala Thr Ser Ser Gly Gly Gly Val Val Pro Thr Gly Leu Ser Glu Leu  
435 440 445

Gly Arg Ala Phe Leu Val Pro Gly Val Leu Gly Met Ala Val Leu Gln  
450 455 460

Ala Val  
465

<210> 154  
<211> 543  
<212> PRT  
<213> Aspergillus niger

<400> 154

Met Met Arg Pro Ile Leu Leu Pro Leu Leu Gly Val Phe Leu Gln Thr  
1 5 10 15

Ser Ser Ala Ser Asn Pro Tyr Val Met Ser Trp Ser Ser Gln Ala Tyr  
20 25 30

Gly Pro Asp Gly Pro Trp Gln Ala Val Ser Ile Asp Val Gly Ser Asn  
35 40 45

Gln Gln Thr Val Asp Leu Tyr Pro Gly Ala Asn Tyr Ala Ser Thr Ile  
50 55 60

Leu Met Ser Thr Leu Cys Thr Asn Lys Thr Leu Ser Ser Thr Cys Tyr  
65 70 75 80

Ala Ala Glu Ala Gly Thr Phe Asn Gln Asn Thr Ser Thr Thr Ala Tyr

ES 2 368 285 T3

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



ES 2 368 285 T3

Ser Ala Ala Tyr Leu Ser Phe Val Phe Asn Met Asn Gly Val Asn Asn  
325 330 335

Lys Asn Ile Thr Ile Lys Ile Pro Phe Ser Gln Leu Asn Leu Thr Leu  
340 345 350

Gln Glu Pro Leu Val Asp Gln Asn Val Thr Tyr Phe Pro Cys Phe Leu  
355 360 365

Thr Thr Ser Thr Pro Val Leu Gly Arg Ala Phe Leu Gln Ser Ala Phe  
370 375 380

Val Gly Val Asn Trp Phe Asn Gly Asn Asn Ser Gly Thr Trp Phe Leu  
385 390 395 400

Ala Gln Ala Pro Gly Pro Gly Tyr Ala Ser Glu Asp Ile Thr Arg Ile  
405 410 415

Ala Val Ser Asp Thr Ser Leu Ser Ala Ser Asn Gly Thr Trp Glu Glu  
420 425 430

Thr Trp Ala Thr Tyr Trp Gly Ile Lys Thr Ser Asp Asn Ser Ser Ser  
435 440 445

Ser Lys Ser Gly Leu Ser Ser Gly Ala Lys Ile Gly Ile Gly Val Gly  
450 455 460

Val Gly Val Gly Gly Ala Val Leu Ile Ala Ala Gly Ile Ala Ile Ala  
465 470 475 480

Phe Cys Leu Arg Arg Arg Arg Gly Ala Ser Gln Glu Ala Ala Gly Glu  
485 490 495

Gln Arg Arg Ser Met Phe Arg Gly Phe Ala Glu Leu Pro Gly Gly Ala  
500 505 510

His Ser Glu Pro Ala Lys Glu Leu Asp Thr Lys Met His Lys Pro Pro  
515 520 525

Gln Glu Met Met Ala Ser Gln Glu Val Glu Arg Tyr Glu Leu Gly  
530 535 540

<210> 155  
 <211> 844  
 <212> PRT  
 <213> *Aspergillus niger*

<400> 155

Met Arg Leu Thr Gly Gly Val Ala Ala Ala Leu Gly Leu Cys Ala Ala  
 1 5 10 15

Ala Ser Ala Ser Leu His Pro His Arg Ser Tyr Glu Thr His Asp Tyr  
 20 25 30

Phe Ala Leu His Leu Asp Glu Ser Thr Ser Pro Ala Asp Val Ala Gln  
 35 40 45

Arg Leu Gly Ala Arg His Glu Gly Pro Val Gly Glu Leu Pro Ser His  
 50 55 60

His Thr Phe Ser Ile Pro Arg Glu Asn Ser Asp Asp Val His Ala Leu  
 65 70 75 80

Leu Asp Gln Leu Arg Asp Arg Arg Arg Leu Arg Arg Arg Ser Gly Asp  
 85 90 95

Asp Ala Ala Val Leu Pro Ser Leu Val Gly Arg Asp Glu Gly Leu Gly  
 100 105 110

Gly Ile Leu Trp Ser Glu Lys Leu Ala Pro Gln Arg Lys Leu His Lys  
 115 120 125

Arg Val Pro Pro Thr Gly Tyr Ala Ala Arg Ser Pro Val Asn Thr Gln  
 130 135 140

Asn Asp Pro Gln Ala Leu Ala Ala Gln Lys Arg Ile Ala Ser Glu Leu  
 145 150 155 160

Gly Ile Ala Asp Pro Ile Phe Gly Glu Gln Trp His Leu Tyr Asn Thr  
 165 170 175

Val Gln Leu Gly His Asp Leu Asn Val Thr Gly Ile Trp Leu Glu Gly  
 180 185 190

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

ES 2 368 285 T3

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

Glu Leu Thr Trp Arg Asp Val Gln Tyr Leu Met Ile Glu Ala Ala Val  
435 440 445

Pro Val His Glu Asp Asp Gly Ser Trp Gln Asp Thr Lys Asn Gly Lys  
450 455 460

Lys Phe Ser His Asp Trp Gly Tyr Gly Lys Val Asp Thr Tyr Thr Leu  
465 470 475 480

Val Lys Arg Ala Glu Thr Trp Asp Leu Val Lys Pro Gln Ala Trp Leu  
485 490 495

His Ser Pro Trp Gln Arg Val Glu His Glu Ile Pro Gln Gly Glu Gln  
500 505 510

Gly Leu Ala Ser Ser Tyr Glu Val Thr Glu Asp Met Leu Lys Gly Ala  
515 520 525

Asn Leu Glu Arg Leu Glu His Val Thr Val Thr Met Asn Val Asn His  
530 535 540

Thr Arg Arg Gly Asp Leu Ser Val Glu Leu Arg Ser Pro Asp Gly Arg  
545 550 555 560

Val Ser His Leu Ser Thr Pro Arg Arg Pro Asp Asn Gln Glu Val Gly  
565 570 575

Tyr Val Asp Trp Thr Phe Met Ser Val Ala His Trp Gly Glu Ser Gly  
580 585 590

Ile Gly Lys Trp Thr Val Ile Val Lys Asp Thr Asn Val Asn Glu His  
595 600 605

Thr Gly Gln Phe Ile Asp Trp Arg Leu Asn Leu Trp Gly Glu Ala Ile  
610 615 620

Asp Gly Ala Glu Gln Pro Leu His Pro Met Pro Thr Glu His Asp Asp  
625 630 635 640

Asp His Ser Tyr Glu Glu Gly Asn Val Ala Thr Thr Ser Ile Ser Ala  
645 650 655

Val Pro Thr Lys Thr Glu Leu Pro Asp Lys Pro Thr Gly Gly Val Asp  
660 665 670

Arg Pro Val Asn Val Lys Pro Thr Thr Ser Ala Met Pro Thr Gly Ser  
675 680 685

Leu Thr Glu Pro Ile Asp Asp Glu Glu Leu Gln Lys Thr Pro Ser Thr  
690 695 700

Glu Ala Ser Ser Thr Pro Ser Pro Ser Pro Thr Thr Ala Ser Asp Ser  
705 710 715 720

Ile Leu Pro Ser Phe Phe Pro Thr Phe Gly Ala Ser Lys Arg Thr Gln  
725 730 735

Val Trp Ile Tyr Ala Ala Ile Gly Ser Ile Ile Val Phe Cys Ile Gly  
740 745 750

Leu Gly Val Tyr Phe His Val Gln Arg Arg Lys Arg Ile Arg Asp Asp  
755 760 765

Ser Arg Asp Asp Tyr Asp Phe Glu Met Ile Glu Asp Glu Asp Glu Leu  
770 775 780

Gln Ala Met Asn Gly Arg Ser Asn Arg Ser Arg Arg Arg Gly Gly Glu  
785 790 795 800

Leu Tyr Asn Ala Phe Ala Gly Glu Ser Asp Glu Glu Pro Leu Phe Ser  
805 810 815

Asp Glu Asp Asp Glu Pro Tyr Arg Asp Arg Gly Ile Ser Gly Glu Gln  
820 825 830

Glu Arg Glu Gly Ala Asp Gly Glu His Ser Arg Arg  
835 840

<210> 156

<211> 149

<212> PRT

<213> Aspergillus niger

<400> 156

Met Lys Thr Phe Ser Thr Val Thr Ser Leu Leu Ala Leu Phe Ser Ser

# ES 2 368 285 T3

1	5	10	15
Ala Leu Ala Ala Pro Val Asp Ser Ala Glu Ala Ala Gly Thr Thr Val	20	25	30
Ser Val Ser Tyr Asp Thr Ala Tyr Asp Val Ser Gly Ala Ser Leu Thr	35	40	45
Thr Val Ser Cys Ser Asp Gly Ala Asn Gly Leu Ile Asn Lys Gly Tyr	50	55	60
Ser Asn Phe Gly Ser Leu Pro Gly Phe Pro Lys Ile Gly Gly Ala Pro	65	70	75
Thr Ile Ala Gly Trp Asn Ser Pro Asn Cys Gly Lys Cys Tyr Ala Leu	85	90	95
Thr Tyr Asn Gly Gln Thr Val Asn Ile Leu Ala Ile Asp Ser Ala Pro	100	105	110
Gly Gly Phe Asn Ile Ala Leu Glu Ala Met Asn Thr Leu Thr Asn Asn	115	120	125
Gln Ala Gln Gln Leu Gly Arg Ile Glu Ala Thr Tyr Thr Glu Val Asp	130	135	140
Val Ser Leu Cys Ala	145		
<210> 157			
<211> 296			
<212> PRT			
<213> Aspergillus niger			
<400> 157			
Met Ala Gln Ile Phe Trp Leu Ser Leu Phe Leu Leu Val Ser Trp Val	1	5	10
Arg Ala Glu Ser Asn Arg Thr Glu Val Asp Leu Ile Phe Pro Arg Asn	20	25	30
Asp Thr Phe Ala Pro Met Pro Leu Met Pro Val Val Phe Ala Val Gln	35	40	45

ES 2 368 285 T3

Ala Pro Ser Val Ala His Lys Val Asn Thr Tyr Ile Glu Tyr Gly Tyr  
50 55 60

Tyr Pro Val Gly Arg Pro Asn Glu Thr Val Ile Gly Gln Thr Asp His  
65 70 75 80

Val Ser Asp Ser Thr Asn Glu Thr Thr Tyr Phe Ser Val Ser Gly Ile  
85 90 95

Gly Arg Thr Phe Asn Thr Thr Gly Ser Trp Glu Leu Phe Trp Arg Leu  
100 105 110

Arg Trp Thr Asn Cys Ser Ile Ser Glu Asp Ser Arg Tyr Tyr Asn Gln  
115 120 125

Ser Tyr Pro Trp Ile Ser Ser Pro Tyr Ile Asp Gly Ser Leu Asn Ile  
130 135 140

Asp Lys Val Tyr Glu Gly Phe His Tyr Thr Ala Tyr Asn Val Ile Val  
145 150 155 160

Asp Arg Val Thr Phe Ser Thr Arg Glu Asp Ala Ser Gln Pro Asn Leu  
165 170 175

Thr Thr Leu Thr Asn Ser Glu Asn Cys Asp Lys Val Ser Ser Leu Ala  
180 185 190

Leu Leu Ser Ile Val Asp Ser Leu Arg Ile Pro Pro Gln Leu Pro Gln  
195 200 205

Glu Asp Ile Asp Thr Val Ser Met Cys Pro Gln Leu Ala Asp Ala Arg  
210 215 220

Leu Asn Ser Thr Ser Thr Ser Ser Pro Cys Ser Val Ser Ile Ser Pro  
225 230 235 240

Glu Val Glu Ser Asn Ile Leu Ala Lys Ile Ala Asp Asn Glu Cys Asn  
245 250 255

Asn Ala Leu His Pro Ala Val Ser Cys Thr Thr Glu Glu Thr Lys Glu  
260 265 270

Gly Ser Ala Ser Ser His Asp His Gly His Ala Val Trp Leu Val Ile  
275 280 285

Thr Leu Ala Phe Ala Phe Leu Phe  
290 295

<210> 158  
<211> 310  
<212> PRT  
<213> Aspergillus niger

<400> 158

Met Gly Gly Arg Asp Val Ala Ile Leu Ser Arg His Phe Ala Val Thr  
1 5 10 15

Ser Ser Gln Ser Val Asn Gly Val Val Ser Gly Met Phe Gln His Thr  
20 25 30

Val Thr Ser Ser Pro Ser Phe Thr Thr Asn Gln Phe Phe Lys Lys Lys  
35 40 45

Phe Thr Ala Ala Ile Ala Thr Ala Ile Phe Ala Ser Val Ala Val Ala  
50 55 60

Ala Pro Gln Arg Gly Leu Glu Ala Arg Leu Lys Ala Arg Gly Ser Ser  
65 70 75 80

Lys Gly Ser Arg Pro Leu Gln Ala Val Ala Arg Pro Ala Ser Thr Lys  
85 90 95

Asn Gln Thr Asn Val Glu Tyr Ser Ser Asn Trp Ser Gly Ala Val Leu  
100 105 110

Val Glu Pro Pro Ser Ala Ala Ala Thr Tyr Thr Ala Val Thr Gly Thr  
115 120 125

Phe Thr Val Pro Glu Pro Thr Gly Asn Ser Gly Gly Ser Gln Ala Ala  
130 135 140

Ser Ala Trp Val Gly Ile Asp Gly Asp Thr Tyr Gly Asn Ala Ile Leu  
145 150 155 160

Gln Thr Gly Val Asp Phe Thr Val Thr Asp Gly Glu Ala Ser Phe Asp  
165 170 175



# ES 2 368 285 T3

Ala Trp Tyr Glu Trp Tyr Pro Asp Tyr Ala Tyr Asp Phe Ser Gly Ile  
180 185 190

Asp Ile Ser Ala Gly Asp Glu Ile Val Ala Ile Val Glu Ser Tyr Thr  
195 200 205

Ser Thr Thr Gly Ile Ala Ile Ile Glu Asn Lys Ser Thr Gly Gln Lys  
210 215 220

Val Ser Lys Glu Leu Ser Ser Ser Ser Ser Leu Gly Gly Gln Asn Ala  
225 230 235 240

Glu Trp Ile Val Glu Asp Phe Glu Glu Asn Gly Ser Leu Val Asn Leu  
245 250 255

Val Asp Phe Gly Thr Val Thr Phe Thr Gly Ala Val Ala Lys Ala Ala  
260 265 270

Gly Gly Glu Ser Val Gly Leu Thr Asp Ala Thr Ile Ile Glu Ile Glu  
275 280 285

Glu Asn Gly Gln Val Val Thr Asp Val Thr Ile Asp Ser Asp Ser Glu  
290 295 300

Val Thr Ile Thr Tyr Glu  
305 310

<210> 159  
<211> 681  
<212> PRT  
<213> Aspergillus niger

<400> 159

Met Arg Cys Ser Leu Ile Ser Leu Leu Gly Leu Ala Ala Ile Pro Ala  
1 5 10 15

Leu Gly Gly Cys Pro Phe Ala His Thr Ala Asn Met Gly Ile Asp Asn  
20 25 30

Met Val Lys Ala His Ala His Met Ser Arg Pro Leu Ile Ala Ser Lys  
35 40 45

ES 2 368 285 T3

Ser Ser Pro Ser Thr Val Pro Thr Ser Ser Ser Thr Pro Ser Val Gly  
50 55 60

Gln Lys Gly Val Phe Met Met Asn Arg Ile Ala Pro Gly Thr Ser Glu  
65 70 75 80

Leu Tyr Ile Ala Asn Thr Asp Gly Ser Asn Glu Arg Pro Leu Leu Ser  
85 90 95

Asn Pro Val Tyr Glu Tyr His Ala Ser Phe Ser Pro Asp Val Glu Trp  
100 105 110

Ile Thr Phe Thr Ser Glu Arg Asn Gly Asp Gly Asn Ser Asp Ile Tyr  
115 120 125

Arg Val Arg Thr Asn Gly Ser Asp Leu Gln Glu Leu Val Ala Thr Pro  
130 135 140

Ala Val Glu Asp Ser Val Val Ile Ser Pro Asn Gly Arg Leu Ala Ala  
145 150 155 160

Tyr Val Ser Thr Ala Asn Asn Met Lys Ala Asn Ile Trp Ile Leu Asp  
165 170 175

Leu Gln Thr Gly Ala Gln Trp Asn Leu Thr Asn Thr Pro Thr Thr Ala  
180 185 190

Ala Asn Ser Ser Leu Met Glu Ser Tyr Leu Arg Pro Ala Trp Ser Pro  
195 200 205

Asp Gly Glu Trp Ile Ala Phe Ser Ser Asp Arg Asn Thr Gln Trp Asp  
210 215 220

Gly His Gly Val Pro Thr Phe Leu Gly Arg Thr Gly Trp Glu Thr Thr  
225 230 235 240

Gln Glu Leu Ser Leu Tyr Ala Ile Arg Pro Asn Gly Ser Asp Phe Arg  
245 250 255

Gln Ile Ile Ser Lys Pro Tyr Tyr Ser Leu Gly Ser Pro Lys Trp Ser  
260 265 270

Ala Asp Gly Lys Arg Ile Val Tyr Tyr Glu Met Thr Arg Glu Asp Thr

ES 2 368 285 T3

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

Asp Gly Ala Leu Asn Ser Gly Phe Pro Ser Phe Ser Pro Asp Gly Lys  
515 520 525

Lys Val Val Tyr Arg Val Trp Gly Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Gly Asn  
530 535 540

Ala Ser Glu Ile Gly Leu Arg Val Leu Asp Leu Glu Thr Arg Lys Thr  
545 550 555 560

Thr Val Leu Thr Thr Glu Trp Asp Asn Leu Pro Gln Phe Ser Pro Asp  
565 570 575

Gly Glu Leu Ile Leu Phe Thr Arg Lys Thr Ser Thr Tyr Asn Tyr Asp  
580 585 590

Val Cys Thr Ile Arg Pro Asp Gly Thr Asp Leu Arg Val Leu Thr Ser  
595 600 605

Ser Gly Ala Asn Asp Ala His Ala Val Trp Ser Gln Asp Gly Arg Ile  
610 615 620

Met Trp Ser Thr Gly Met Tyr Gly Phe Arg Phe Glu Cys Ala Leu Tyr  
625 630 635 640

Gly Asp Thr Phe Gln Pro Tyr Gly Gln Val Met Ile Met Asp Ala Asp  
645 650 655

Gly Gly Asn Lys Lys Leu Met Thr Asn Ser Met Trp Glu Asp Ser Met  
660 665 670

Pro Leu Phe Leu Pro Arg Glu Val Leu  
675 680

<210> 160

<211> 624

<212> PRT

<213> Aspergillus niger

<400> 160

Met Pro Pro Asp Ala Lys Ser Pro Gly Tyr Gln Pro Gly Met Ala Val  
1 5 10 15

ES 2 368 285 T3

Leu Pro Ser Arg Pro His Pro Ala Lys Gly Lys Ala Ile Arg Phe Leu  
 20 25 30  
 Leu Ser Leu Ala Leu Val Ala Phe Ala Ile Val Gln Leu Cys Gly Asn  
 35 40 45  
 Phe His Lys Asn Arg Ser Val Glu Gln Gln Leu Gln Ser Gln Thr Leu  
 50 55 60  
 Asp Asp Glu Ser Phe Lys Trp Glu Asp Val Thr Pro Thr Lys Gln Leu  
 65 70 75 80  
 Val Tyr His Pro Cys Phe Gly Asp His Glu Cys Ala Arg Leu Ser Leu  
 85 90 95  
 Pro Met Asn Trp Asn Arg Thr Asp Gly Glu Gly Ser Lys Ile Ala Leu  
 100 105 110  
 Ala Val Ile Lys Leu Pro Ala Lys Val Pro Val Thr Asp Ala Arg Tyr  
 115 120 125  
 Gly Gly Ala Ile Leu Leu Asn Pro Gly Gly Pro Gly Gly Ser Gly Val  
 130 135 140  
 Ser Met Val Phe Arg Tyr Gly Lys Ala Ile Gln Thr Ile Val Asp Ser  
 145 150 155 160  
 Pro Glu Ser Pro Ser Ala Asp Ser Ala Ser Gly Lys Tyr Phe Asp Val  
 165 170 175  
 Val Ser Phe Asp Pro Arg Gly Val Asn Asn Thr Thr Pro Asn Phe Ser  
 180 185 190  
 Cys Phe Pro Asp Pro Ala Thr Arg Lys Ala Trp Leu Leu Gln Ser Glu  
 195 200 205  
 Ala Glu Gly Leu Leu Gly Ser Ser Glu Gly Val Phe Asp Thr Arg Trp  
 210 215 220  
 Ala Arg Tyr Glu Ala Phe Glu Arg Leu Leu Ser Thr Ala Pro Asn Thr  
 225 230 235 240  
 Phe Pro Val Gly Thr Asn Val Asp Ala Glu Arg Ile Arg Leu His Asn

## ES 2 368 285 T3

				245					250								255
Arg	Trp	Lys	Lys	Gly	Glu	Glu	Lys	Leu	Leu	Tyr	Trp	Gly	Phe	Ser	Tyr		
			260					265					270				
Gly	Thr	Ile	Leu	Gly	Ser	Thr	Phe	Ala	Ala	Met	Gln	Pro	His	Arg	Ile		
		275					280					285					
Asn	Arg	Ala	Val	Ile	Asp	Gly	Val	Cys	Asn	Ala	Asp	Asp	Tyr	Tyr	Ala		
	290					295					300						
Gly	Asn	Trp	Leu	Thr	Asn	Leu	Gln	Asp	Ser	Asp	Ala	Ala	Phe	Asn	Lys		
305					310					315					320		
Phe	Phe	Glu	Tyr	Cys	Tyr	Thr	Ala	Gly	Pro	Ser	Ala	Cys	Pro	Phe	Ala		
				325					330					335			
Leu	Gly	Gly	Asp	Pro	Glu	Asp	Leu	Lys	Ser	Arg	Tyr	Glu	Gln	Ile	Leu		
			340					345					350				
Thr	Asn	Leu	Thr	Ser	Ser	Pro	Ile	Ala	Val	Ser	Pro	Ser	Gly	Asn	Arg		
		355					360					365					
Gly	Pro	Glu	Ile	Ile	Thr	Tyr	Ser	Asp	Val	Lys	Ser	Leu	Val	Val	Gln		
	370					375					380						
Ala	Leu	Tyr	Val	Pro	Leu	Lys	Leu	Phe	Asp	Leu	Val	Ala	Arg	Leu	Leu		
385					390					395					400		
Ala	Glu	Leu	Glu	Gln	Gly	Asn	Gly	Ser	Ser	Phe	Ala	Asp	Leu	Lys	Tyr		
				405					410					415			
Glu	Ala	Lys	Gln	Trp	Pro	Val	Pro	Pro	Pro	Cys	Asp	Ser	Ser	Ser	Thr		
			420					425					430				
Gln	Tyr	Lys	Val	Pro	Gly	Glu	Ser	Asp	Gln	Glu	Ala	Gly	Arg	Asn	Ile		
		435					440					445					
Leu	Cys	Thr	Asp	Gly	Pro	Gly	Leu	Asp	Gly	Thr	Ala	Lys	Glu	Asp	Phe		
	450					455					460						
Arg	Ser	Tyr	Trp	Asn	Met	Leu	Arg	Gly	Gln	Ser	Lys	Ala	Val	Gly	Asp		
465					470					475					480		

ES 2 368 285 T3

Phe Trp Ala Glu Val Arg Met Ser Cys Val Lys Leu Glu Thr Arg Pro  
485 490 495

Glu Trp Arg Tyr Asp Gly Met Arg Ile Gln Gly Pro Phe Ala Gly Asn  
500 505 510

Thr Ser His Pro Leu Leu Phe Ile Gly Asn Thr Tyr Asp Pro Val Thr  
515 520 525

Pro Leu Arg Asn Ala His Thr Met Ala Arg Gly Phe Pro Glu Ser Ile  
530 535 540

Val Leu Glu Gln Asn Ser Val Gly His Cys Thr Leu Ser Gly Pro Ser  
545 550 555 560

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

Pro Asp Pro Gly Thr Val Cys Gln Val Glu Glu Leu Pro Phe Arg Leu  
580 585 590

Ala Gly Tyr Glu Arg Ser Gln Val Met Ser Pro Gly Asp Thr Glu Leu  
595 600 605

Met Ser Ala Leu His Ser Leu Ser Glu Phe Arg His Leu Leu Gly Ala  
610 615 620

<210> 161

<211> 554

<212> PRT

<213> Aspergillus niger

<400> 161

Met Leu Ser Ser Leu Leu Leu Gly Gly Leu Leu Gly Leu Ala Thr Ala  
1 5 10 15

Gln Phe Pro Pro Glu Pro Glu Gly Ile Thr Val Leu Lys Ser Lys Leu  
20 25 30

His Glu Asn Val Thr Ile Ser Phe Lys Glu Pro Gly Ile Cys Glu Thr  
35 40 45

Thr Pro Gly Val Arg Ser Tyr Ser Gly Tyr Val His Leu Pro Pro Ala  
50 55 60

Ser Thr Ser Phe Phe Trp Phe Phe Glu Ala Arg Lys Asp Pro Ser Asn  
65 70 75 80

Ala Pro Leu Ala Ile Trp Leu Asn Gly Gly Pro Gly Gly Ser Ser Leu  
85 90 95

Met Gly Leu Leu Glu Glu Leu Gly Pro Cys Ser Ile Ala Ser Asp Ser  
100 105 110

Lys Thr Thr Val Leu Asn Pro Trp Ser Trp Asn Asn Glu Val Asn Leu  
115 120 125

Leu Phe Leu Asp Gln Pro Thr Gln Val Gly Phe Ser Tyr Asp Val Pro  
130 135 140

Thr Asn Gly Thr Leu Thr Ala Asn Gly Thr Ala Phe Ala Ala His Ala  
145 150 155 160

Leu Trp His Phe Ala Gln Thr Trp Phe Phe Glu Phe Pro His Tyr Lys  
165 170 175

Pro Asn Asp Asp Arg Val Ser Leu Trp Ala Glu Ser Tyr Gly Gly His  
180 185 190

Tyr Gly Pro Gly Ile Phe Arg Phe Phe Gln Gln Gln Asn Asp Lys Ile  
195 200 205

Ala Glu Gly Thr Ala Glu Asp Gly Ala Gln Tyr Leu His Leu Asp Thr  
210 215 220

Leu Gly Ile Val Asn Gly Leu Met Asp Met Val Ile Gln Glu Glu Ala  
225 230 235 240

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

Asn Ser Arg Gly Phe Arg Asp Gln Ala Leu Ala Cys Glu Ala Ala Leu  
260 265 270

Lys Glu Arg Asp Ser Gly Leu Pro His Ser Gly Lys Asn Ile Ser Glu



ES 2 368 285 T3

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

# ES 2 368 285 T3

Cys Thr Pro Glu Val Trp Glu Thr Val Leu Asn Gly Ser Ala Thr Val  
515 520 525

Lys Asp Trp Tyr Val Val Asp Asp Ser Ala Gly Val Glu Asp His Glu  
530 535 540

Gly Phe Ser Ile Leu Gly Gly Asp Glu Leu  
545 550

<210> 162  
<211> 578  
<212> PRT  
<213> Aspergillus niger

<400> 162

Met Thr Arg Phe Gln Leu Leu Pro Leu Val Ala Gly Leu Leu Ala Pro  
1 5 10 15

Ser Ile Ala Ala Leu Ser Ile Pro Ser Pro Gln Gln Ile Leu Asp Ser  
20 25 30

Leu Thr Phe Gly Glu His Thr Asp Gly Phe Cys Pro Leu Ala Pro Lys  
35 40 45

Val Glu Val Pro Asp Asp Gly Phe Phe Pro Ala Leu Lys Phe Val Glu  
50 55 60

Asp Ala Ser Phe Lys Ser Arg Gln Val Asn Arg Leu Ser Arg Ala Val  
65 70 75 80

Gln Val Pro Thr Ala Ile Asp Asp Tyr Met Lys Asp Pro Tyr Asp Glu  
85 90 95

Lys Phe Ala Pro Phe Leu Asp Phe Gln Lys Leu Leu Gln Thr Leu Phe  
100 105 110

Pro Leu Thr His Ser Tyr Ala Arg Val Asp His Ile Asn Arg Phe Gly  
115 120 125

Leu Val Phe Thr Leu Asn Gly Thr Asp Asp Ser Leu Lys Pro Leu Leu  
130 135 140

ES 2 368 285 T3

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

ES 2 368 285 T3

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

Val Leu

<210> 163  
<211> 456

<212> PRT

<213> *Aspergillus niger*

<400> 163

Met Lys Ser Thr Thr Leu Leu Ser Leu Ala Trp Ala Ala Gln Ser Ala  
1 5 10 15

Tyr Ser Leu Ser Ile His Glu Arg Asp Glu Pro Ala Thr Leu Gln Phe  
20 25 30

Asn Phe Glu Arg Arg Gln Ile Ala Asp Arg Ser Arg Arg Lys Arg Ser  
35 40 45

Thr Ala Ser Ala Asp Leu Val Asn Leu Ala Thr Asn Leu Gly Tyr Thr  
50 55 60

Met Asn Leu Thr Leu Gly Thr Pro Gly Gln Glu Val Ser Val Thr Leu  
65 70 75 80

Asp Thr Gly Ser Ser Asp Leu Trp Val Asn Gly Ala Asn Ser Ser Val  
85 90 95

Cys Pro Cys Thr Asp Tyr Gly Ser Tyr Asn Ser Ser Ala Ser Ser Thr  
100 105 110

Tyr Thr Phe Val Asn Asp Glu Phe Tyr Ile Gln Tyr Val Asp Gly Ser  
115 120 125

Glu Ala Thr Gly Asp Tyr Val Asn Asp Thr Leu Lys Phe Ser Asn Val  
130 135 140

Thr Leu Thr Asn Phe Gln Phe Ala Val Ala Tyr Asp Gly Asp Ser Glu  
145 150 155 160

Glu Gly Val Leu Gly Ile Gly Tyr Ala Ser Asn Glu Ala Ser Gln Ala  
165 170 175

Thr Val Gly Gly Gly Glu Tyr Thr Asn Phe Pro Glu Ala Leu Val Asp  
180 185 190

Gln Gly Ala Ile Asn Trp Pro Ala Tyr Ser Leu Trp Leu Asp Asp Leu  
195 200 205

ES 2 368 285 T3

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

435

440

445

Leu Val Gly Val Phe Leu Val Leu  
 450 455

<210> 164  
 <211> 664  
 <212> PRT  
 <213> *Aspergillus niger*

<400> 164

Met Leu Val Arg Gln Leu Ala Leu Ala Leu Ala Ile Ala Ala Leu Ser  
 1 5 10 15

Asp Ala Ile Pro Thr Ser Ile Lys His Val Leu His Glu Lys Arg His  
 20 25 30

Lys Pro Ala Ser Asp Trp Val Lys Gly Ala Arg Val Glu Ser Asp Ala  
 35 40 45

Val Leu Pro Met Arg Ile Gly Leu Ala Gln Asn Asn Leu Asp Lys Gly  
 50 55 60

Tyr Asp Phe Leu Met Glu Val Ser Asp Pro Lys Ser Ser Lys Tyr Gly  
 65 70 75 80

Gln Tyr Trp Ser Ala Asp Glu Val His Asp Ile Phe Ser Pro Ser Glu  
 85 90 95

Glu Ala Val Glu Ala Val Arg Glu Trp Leu Val Ala Ser Gly Ile His  
 100 105 110

Pro Ser Arg Val Val His Ser Asp Asn Lys Gly Trp Leu Ala Phe Asp  
 115 120 125

Ala Tyr Ala His Glu Ala Glu Arg Leu Phe Met Thr Glu Phe His Glu  
 130 135 140

His Glu Ser Asp Arg Ser Ala Lys Ile Arg Val Gly Cys Asp Gln Tyr  
 145 150 155 160

His Val Pro Glu His Ile Gln Lys His Ile Asp Tyr Ile Thr Pro Gly  
 165 170 175

ES 2 368 285 T3

Val Lys Leu Thr Gln Val Val Lys Arg Thr Asn Lys Val Lys Arg Ala  
180 185 190

Ser Gln Leu Ala His Ser Ser Lys Ala Lys Ser Ala Ala Gln Gly Pro  
195 200 205

Gln Pro Leu Pro Asn Lys Ala Lys Phe Leu Pro Glu Asp Leu Arg Gly  
210 215 220

Cys Gly Tyr Asn Ile Thr Pro Ser Cys Ile Lys Ala Leu Tyr Gln Ile  
225 230 235 240

Pro Asp Ala Lys Thr Ala Thr Pro Asn Asn Ser Leu Gly Leu Tyr Glu  
245 250 255

Gln Gly Asp Tyr Phe Ala Lys Ser Asp Leu Asp Leu Phe Tyr Lys Glu  
260 265 270

Tyr Ala Pro Trp Val Pro Gln Gly Thr Tyr Pro Ile Pro Ala Leu Ile  
275 280 285

Asp Gly Ala Asn Tyr Ser Val Pro Ser Tyr Ser Ser Leu Asn Thr Gly  
290 295 300

Glu Ser Asp Ile Asp Ile Asp Met Ala Tyr Ser Leu Leu Tyr Pro Gln  
305 310 315 320

Gln Val Thr Leu Tyr Gln Val Asp Asp Gln Leu Tyr Glu Pro Val Glu  
325 330 335

Val Asp Thr Thr Asn Leu Phe Asn Thr Phe Leu Asp Ala Leu Asp Gly  
340 345 350

Ser Tyr Cys Thr Tyr Ser Ala Tyr Gly Glu Thr Gly Asp Asp Pro Ser  
355 360 365

Ile Asp Pro Val Tyr Pro Asp Thr Arg Pro Gly Gly Tyr Lys Gly Lys  
370 375 380

Leu Gln Cys Gly Val Tyr Lys Pro Thr Asn Val Ile Ser Ala Ser Tyr  
385 390 395 400



Gly Gln Ser Glu Ala Asp Leu Pro Val Ser Tyr Thr Lys Arg Gln Cys  
405 410 415

Asn Glu Phe Met Lys Leu Gly Leu Gln Gly His Ser Ile Leu Phe Ala  
420 425 430

Ser Gly Asp Tyr Gly Val Ala Ser Phe Ala Gly Asp Gly Asp Glu Asn  
435 440 445

Gly Cys Leu Gly Pro Glu Gly Lys Ile Phe Asn Pro Gln Tyr Pro Ser  
450 455 460

Asn Cys Pro Tyr Val Thr Ser Val Gly Gly Thr Met Leu Tyr Gly Tyr  
465 470 475 480

Gln Thr Val Asn Asp Ser Glu Ser Val Met His Val Asn Leu Gly Gly  
485 490 495

Thr Ala Ser Asn Phe Ser Thr Ser Gly Gly Phe Ser Asn Tyr Phe Pro  
500 505 510

Gln Pro Ala Tyr Gln Phe Ala Ala Val Glu Gln Tyr Phe Gln Ser Ala  
515 520 525

Asn Leu Ser Tyr Pro Tyr Tyr Ser Glu Phe Glu Val Asp Val Asn Thr  
530 535 540

Thr Lys Gly Leu Tyr Asn Arg Leu Gly Arg Ala Tyr Pro Asp Val Ser  
545 550 555 560

Ala Asn Gly Ala His Phe Arg Ala Tyr Met Asp Gly Tyr Asp Tyr His  
565 570 575

Trp Tyr Gly Ser Ser Leu Ala Ser Pro Leu Phe Ala Ser Val Leu Thr  
580 585 590

Leu Leu Asn Glu Glu Arg Phe Ala Ile Gly Lys Gly Pro Val Gly Phe  
595 600 605

Val Asn Pro Val Leu Tyr Ala Tyr Pro Gln Val Leu Asn Asp Ile Thr  
610 615 620

Asn Gly Thr Asn Ala Gly Cys Gly Thr Tyr Gly Phe Ser Ala Ile Glu

625                      630                      635                      640

Gly Trp Asp Pro Ala Ser Gly Leu Gly Thr Pro Asn Tyr Pro Leu Met  
                                  645                      650                      655

Lys Glu Leu Phe Leu Ser Leu Pro  
                                  660

<210> 165  
 <211> 520  
 <212> PRT  
 <213> *Aspergillus niger*

<400> 165

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

Thr Ser Leu Gln Asn Pro His Arg Arg Ala Val Pro Pro Pro Leu Ser  
                                  20                      25                      30

His Arg Ser Val Ala Ser Arg Ser Val Pro Val Glu Arg Arg Thr Thr  
                                  35                      40                      45

Asp Phe Glu Tyr Leu Thr Asn Lys Thr Ala Arg Phe Leu Val Asn Gly  
                                  50                      55                      60

Thr Ser Ile Pro Glu Val Asp Phe Asp Val Gly Glu Ser Tyr Ala Gly  
 65                      70                      75                      80

Leu Leu Pro Asn Thr Pro Thr Gly Asn Ser Ser Leu Phe Phe Trp Phe  
                                  85                      90                      95

Phe Pro Ser Gln Asn Pro Glu Ala Ser Asp Glu Ile Thr Ile Trp Leu  
                                  100                      105                      110

Asn Gly Gly Pro Gly Cys Ser Ser Leu Asp Gly Leu Leu Gln Glu Asn  
                                  115                      120                      125

Gly Pro Phe Leu Trp Gln Pro Gly Thr Tyr Lys Pro Val Pro Asn Pro  
                                  130                      135                      140

Tyr Ser Trp Thr Asn Leu Thr Asn Val Val Tyr Ile Asp Gln Pro Ala  
 145                      150                      155                      160

ES 2 368 285 T3

Gly Thr Gly Phe Ser Pro Gly Pro Ser Thr Val Asn Asn Glu Glu Asp  
165 170 175

Val Ala Ala Gln Phe Asn Ser Trp Phe Lys His Phe Val Asp Thr Phe  
180 185 190

Asp Leu His Gly Arg Lys Val Tyr Ile Thr Gly Glu Ser Tyr Ala Gly  
195 200 205

Met Tyr Val Pro Tyr Ile Ala Asp Ala Met Leu Asn Glu Glu Asp Thr  
210 215 220

Thr Tyr Phe Asn Leu Lys Gly Ile Gln Ile Asn Asp Pro Ser Ile Asn  
225 230 235 240

Ser Asp Ser Val Met Met Tyr Ser Pro Ala Val Arg His Leu Asn His  
245 250 255

Tyr Asn Asn Ile Phe Gln Leu Asn Ser Thr Phe Leu Ser Tyr Ile Asn  
260 265 270

Ala Lys Ala Asp Lys Cys Gly Tyr Asn Ala Phe Leu Asp Lys Ala Ile  
275 280 285

Thr Tyr Pro Pro Pro Ser Pro Phe Pro Thr Ala Pro Glu Ile Thr Glu  
290 295 300

Asp Cys Gln Val Trp Asp Glu Val Val Met Ala Ala Tyr Asp Ile Asn  
305 310 315 320

Pro Cys Phe Asn Tyr Tyr His Leu Ile Asp Phe Cys Pro Tyr Leu Trp  
325 330 335

Asp Val Leu Gly Phe Pro Ser Leu Ala Ser Gly Pro Asn Asn Tyr Phe  
340 345 350

Asn Arg Ser Asp Val Gln Lys Ile Leu His Val Pro Pro Thr Asp Tyr  
355 360 365

Ser Val Cys Ser Glu Thr Val Ile Phe Ala Asn Gly Asp Gly Ser Asp  
370 375 380

# ES 2 368 285 T3

Pro Ser Ser Trp Gly Pro Leu Pro Ser Val Ile Glu Arg Thr Asn Asn  
385 390 395 400

Thr Ile Ile Gly His Gly Trp Leu Asp Tyr Leu Leu Phe Leu Asn Gly  
405 410 415

Ser Leu Ala Thr Ile Gln Asn Met Thr Trp Asn Gly Lys Gln Gly Phe  
420 425 430

Gln Arg Pro Pro Val Glu Pro Leu Phe Val Pro Tyr His Tyr Gly Leu  
435 440 445

Ala Glu Leu Tyr Trp Gly Asp Glu Pro Asp Pro Tyr Asn Leu Asp Ala  
450 455 460

Gly Ala Gly Tyr Leu Gly Thr Ala His Thr Glu Arg Gly Leu Thr Phe  
465 470 475 480

Ser Ser Val Tyr Leu Ser Gly His Glu Ile Pro Gln Tyr Val Pro Gly  
485 490 495

Ala Ala Tyr Arg Gln Leu Glu Phe Leu Leu Gly Arg Ile Ser Ser Leu  
500 505 510

Ser Ala Lys Gly Asn Tyr Thr Ser  
515 520

<210> 166  
<211> 551  
<212> PRT  
<213> Aspergillus niger

<400> 166

Met Arg Gly Ser Arg Leu Val Leu Leu Leu Pro Leu Ala Ala Leu Ser  
1 5 10 15

Cys Ala Met Pro Glu Asn Glu Trp Ser Ser Thr Ile Arg Arg Gln Leu  
20 25 30

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

Thr Ile Arg Tyr Lys Glu Pro Gly Thr Glu Gly Ile Cys Glu Thr Thr  
50 55 60

ES 2 368 285 T3

Pro Gly Val Lys Ser Tyr Ser Gly Tyr Val Asp Leu Ser Pro Glu Ser  
65 70 75 80

His Thr Phe Phe Trp Phe Phe Glu Ser Arg Arg Asp Pro Glu Asn Asp  
85 90 95

Pro Val Thr Leu Trp Leu Asn Gly Gly Pro Gly Ser Asp Ser Leu Ile  
100 105 110

Gly Leu Phe Glu Glu Leu Gly Pro Cys His Ile Thr Pro Glu Tyr Glu  
115 120 125

Ser Ile Ile Asn Gln Tyr Ser Trp Asn Glu Val Thr Asn Leu Leu Phe  
130 135 140

Leu Ser Gln Pro Leu Gly Val Gly Phe Ser Tyr Ser Glu Thr Glu Ala  
145 150 155 160

Gly Ser Leu Asn Pro Phe Thr Gly Ala Val Glu Asn Ala Ser Phe Ala  
165 170 175

Gly Val Gln Gly Arg Tyr Pro Val Ile Asp Ala Thr Ile Ile Asp Thr  
180 185 190

Thr Asp Ile Ala Ala Arg Ala Thr Trp Glu Val Leu Gln Gly Phe Leu  
195 200 205

Ser Gly Leu Ser Gln Leu Asp Ser Glu Val Lys Ser Lys Glu Phe Asn  
210 215 220

Leu Trp Thr Glu Ser Tyr Gly Gly His Tyr Gly Pro Ala Phe Phe Asn  
225 230 235 240

His Phe Tyr Glu Gln Asn Ser Lys Ile Ala Ser Gly Glu Val Asn Gly  
245 250 255

Val Gln Leu Asn Phe Asn Ser Leu Gly Ile Ile Asn Gly Ile Ile Asp  
260 265 270

Ala Ala Ile Gln Ala Asp Tyr Tyr Ala Asp Phe Ala Val Asn Asn Thr  
275 280 285

Tyr Gly Ile Lys Ala Val Asn Asp Thr Val Tyr Asn Tyr Met Lys Phe  
290 295 300

Ala Asn Thr Met Pro Asn Gly Cys Gln Asp Gln Val Ala Ser Cys Lys  
305 310 315 320

Leu Thr Asn Arg Thr Ser Leu Ser Asp Tyr Ala Ile Cys Thr Glu Ala  
325 330 335

Ala Asn Met Cys Arg Asp Asn Val Glu Gly Pro Tyr Tyr Gln Phe Gly  
340 345 350

Gly Arg Gly Val Tyr Asp Ile Arg His Pro Tyr Asn Asp Pro Thr Pro  
355 360 365

Pro Ser Tyr Phe Val Asp Tyr Leu Lys Lys Asp Ser Val Met Asp Ala  
370 375 380

Ile Gly Val Asp Ile Asn Tyr Thr Glu Ser Ser Gly Glu Val Tyr Tyr  
385 390 395 400

Ala Phe Gln Gln Thr Gly Asp Phe Val Trp Pro Asn Phe Ile Glu Asp  
405 410 415

Leu Glu Glu Ile Leu Gln Leu Pro Val Arg Val Ser Leu Ile Tyr Gly  
420 425 430

Asp Ala Asp Tyr Ile Cys Asn Trp Phe Gly Gly Gln Ala Ile Ser Leu  
435 440 445

Ala Val Asn Tyr Pro His Ala Ala Gln Phe Arg Ala Ala Gly Tyr Thr  
450 455 460

Pro Met Thr Val Asp Gly Val Glu Tyr Gly Glu Thr Arg Glu Tyr Gly  
465 470 475 480

Asn Phe Ser Phe Thr Arg Val Tyr Gln Ala Gly His Glu Val Pro Tyr  
485 490 495

Tyr Gln Pro Ile Ala Ala Leu Gln Leu Phe Asn Arg Thr Leu Phe Gly  
500 505 510

Trp Asp Ile Ala Ala Gly Thr Thr Gln Ile Trp Pro Glu Tyr Ser Thr  
515 520 525

Asn Gly Thr Ser Gln Ala Thr His Thr Glu Ser Phe Val Pro Leu Ser  
530 535 540

Thr Ala Ser Ser Thr Val Asn  
545 550

<210> 167  
<211> 623  
<212> PRT  
<213> Aspergillus niger

<400> 167

Met Pro Phe Pro Phe Ser Ser Ala Leu Leu Gly Tyr Ile Leu Thr Thr  
1 5 10 15

Ser Thr Thr Leu Thr Ser Leu Val Ala Gly Gln Tyr Tyr Pro Pro Thr  
20 25 30

Pro Glu Asp Leu Thr Val Ile His Ser Glu Ile Phe Pro Gly Ala Arg  
35 40 45

Ile Ser Tyr Lys Gln Pro Leu Gly Ile Cys Thr Thr Thr Pro Ser Thr  
50 55 60

Pro Ser Tyr Ser Gly Tyr Ile His Leu Pro Pro His Thr Leu Thr Asn  
65 70 75 80

Leu Ser Ile Pro Gly Ile Ser Ile Ser Gln Pro Tyr Pro Ile Asn Thr  
85 90 95

Phe Phe Trp Tyr Phe Pro Ser Arg His His His Asn Asn Asp Thr Ser  
100 105 110

Pro Leu Thr Ile Trp Met Asn Gly Gly Pro Gly Gly Ser Ser Met Ile  
115 120 125

Gly Leu Phe Gln Glu Asn Gly Pro Cys Thr Val Asn Thr Asp Ser Asn  
130 135 140

Ser Thr Ala Tyr Asn Pro Trp Ser Trp Asn Glu Tyr Val Asp Met Leu  
145 150 155 160

Tyr Ile Glu Gln Pro Val Gln Thr Gly Phe Ser Tyr Asp Val Leu Arg  
165 170 175

Asn Gly Thr Leu Asp Leu Asn Glu Thr Phe Leu Val Gly Thr Leu Pro  
180 185 190

Ser Gln Asp Val His Gly Thr Val Asn Gly Thr Val Asn Gly Gly Arg  
195 200 205

Ala Leu Trp Val Ala Leu Gln Val Trp Leu Gly Glu Phe Ser Glu Tyr  
210 215 220

Val Ser Ser Val Asp Gly Asn Gly Gly Gly Asp Asp Arg Val Ser Ile  
225 230 235 240

Trp Thr Glu Ser Tyr Gly Gly Arg Tyr Gly Pro Ala Tyr Thr Ala Leu  
245 250 255

Phe Gln Glu Met Asn Glu Arg Ile Glu Ser Gly Glu Val Ser Thr Gly  
260 265 270

Lys Lys Ile His Leu Asp Thr Leu Gly Ile Ile Asn Gly Cys Val Asp  
275 280 285

Leu Leu Val Gln Val Pro Ser Phe Pro Glu Gln Ala Tyr Asn Asn Thr  
290 295 300

Tyr Gly Ile Glu Gly Ile Asn Arg Thr Leu Tyr Asp Arg Ala Met Asp  
305 310 315 320

Ser Trp Ser Lys Pro Gly Gly Cys Arg Asp Met Ile Ile Glu Cys Arg  
325 330 335

Asp Ala Gly Glu Leu Gly Asp Pro Leu Ile Ile Cys Glu Glu Ala Ser  
340 345 350

Asp Tyr Cys Ser Arg Glu Ile Lys Ser Leu Tyr Thr Asn Thr Ser Gly  
355 360 365

Arg Gly Tyr Tyr Asp Ile Ala His Phe Thr Pro Asp Ala Ala Leu Val  
370 375 380



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

Phe Ser Gly Val Gly Asp Gln Leu Ala Gln Val Pro Leu Gly His  
610 615 620

<210> 168  
<211> 439  
<212> PRT  
<213> Aspergillus niger  
  
<400> 168

Met Arg Thr Ser Thr Leu Leu Leu Leu Trp Ser Thr Ala Gly Ala Ala  
1 5 10 15

Leu Ala Ser Pro Tyr Pro Leu Pro Asp Ser Gln Val Val Phe Ala Ala  
20 25 30

Asp His Glu Val Pro Asn Thr Gln Gly Lys His Val Val Asp Glu Ala  
35 40 45

Ile Leu Ser Ala Leu Asn Ala His Ser Asp Pro Val Ala Ala Met Val  
50 55 60

Ser Leu Arg Pro Glu Thr Ala Ala Phe Leu Ala Glu Pro Arg Leu Leu  
65 70 75 80

His Ile Arg Gly Glu Glu Lys Ala Glu Trp Met Thr Glu Gly Asp Lys  
85 90 95

Leu Arg Leu Arg Gln Arg Gly Lys Lys Phe Met Asp Ile Thr Glu His  
100 105 110

Gln Asp Phe Tyr Ala Glu Gln Ala Met Ala Ser Phe Ala Gly Asp Pro  
115 120 125

Asn Leu Pro Lys Leu Ser His Lys Gly Leu Val Lys Pro Leu Phe Ser  
130 135 140

Gln Ile Glu Thr Glu Arg Met His Asp Ile Leu Gln His Met Thr Ser  
145 150 155 160

Tyr Tyr Asn Arg Tyr Tyr Gly Asp Tyr His Gly Glu Met Ser Ser Glu  
165 170 175

Trp Leu His Asp Tyr Ile Ala Ala Ile Ile Ser Lys Ser Pro Phe Arg  
180 185 190

ES 2 368 285 T3

Thr His Ile Ser Leu Glu Tyr Phe Thr His Pro Phe Arg Gln Ser Ser  
195 200 205

Ile Ile Ala Arg Phe Glu Pro Lys Val Arg Ser Phe Ser Gln Pro Leu  
210 215 220

Thr Ile Ile Gly Ala His Gln Asp Ser Ala Asn Tyr Leu Phe Pro Leu  
225 230 235 240

Leu Pro Ala Pro Gly Ala Asp Asp Asp Cys Ser Gly Thr Val Ser Ile  
245 250 255

Leu Glu Ala Phe Arg Val Leu Ala Glu Asn Gly Tyr Thr Pro Lys Asp  
260 265 270

Gly Pro Val Glu Phe His Trp Tyr Ala Ala Glu Glu Ala Gly Leu Leu  
275 280 285

Gly Ser Gln Ala Ile Ala Arg Tyr Lys Lys Glu Gln Gly Ala Lys Ile  
290 295 300

Asp Ala Met Met Glu Phe Asp Met Thr Ala Phe Ile Ala Arg Asn Ala  
305 310 315 320

Thr Glu Thr Ile Gly Phe Val Ala Thr Gln Ala Asp Ala Ala Leu Thr  
325 330 335

Asn Trp Ala Leu Asn Leu Ser Arg Glu Tyr Ile Ser Ile Pro Ala Glu  
340 345 350

Val Tyr Glu Leu Gly Pro Asn Ala Gly Ser Asp Tyr Met Ser Tyr Thr  
355 360 365

Lys Leu Asn Tyr Pro Ala Ala Phe Ala Ser Glu Gly Asn Pro Leu Ala  
370 375 380

Gly Gly Ser Phe Pro Gly Glu Met Asp Pro Tyr Val His Gly Ile Lys  
385 390 395 400

Asp Arg Met Asp Val Asp Asp Glu Thr Gly Val Phe Ser Ile Glu His  
405 410 415

Met Ala Arg Phe Ser Glu Leu Ala Ile Ala Phe Val Val Glu Gln Ala  
420 425 430

Gly Trp Asp Asn Thr Trp Arg  
435

<210> 169  
<211> 526  
<212> PRT  
<213> *Aspergillus niger*

<400> 169

Met Arg Ser Phe Ser Val Val Ala Ala Ala Ser Leu Ala Leu Ser Trp  
1 5 10 15

Ala Ser Leu Ala Gln Ala Ala Arg Pro Arg Leu Val Pro Lys Pro Ile  
20 25 30

Ser Arg Pro Ala Ser Ser Lys Ser Ala Ala Thr Thr Gly Glu Ala Tyr  
35 40 45

Phe Glu Gln Leu Leu Asp His His Asn Pro Glu Lys Gly Thr Phe Ser  
50 55 60

Gln Arg Tyr Trp Trp Ser Thr Glu Tyr Trp Gly Gly Pro Gly Ser Pro  
65 70 75 80

Val Val Leu Phe Asn Pro Gly Glu Val Ser Ala Asp Gly Tyr Glu Gly  
85 90 95

Tyr Leu Thr Asn Asp Thr Leu Thr Gly Val Tyr Ala Gln Glu Ile Gln  
100 105 110

Gly Ala Val Ile Leu Ile Glu His Arg Tyr Trp Gly Asp Ser Ser Pro  
115 120 125

Tyr Glu Val Leu Asn Ala Glu Thr Leu Gln Tyr Leu Thr Leu Asp Gln  
130 135 140

Ser Ile Leu Asp Met Thr Tyr Phe Ala Glu Thr Val Lys Leu Gln Phe  
145 150 155 160

Asp Asn Ser Ser Arg Ser Asn Ala Gln Asn Ala Pro Trp Val Met Val

ES 2 368 285 T3

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

# ES 2 368 285 T3

Leu Val Ser Ala Ser Tyr Trp Gln Arg Gln Cys Pro Leu Tyr Phe Pro  
405 410 415

Glu Val Asn Gly Tyr Thr Tyr Gly Ser Ala Lys Gly Lys Asn Ser Ala  
420 425 430

Thr Val Asn Ser Trp Thr Gly Gly Trp Asp Met Thr Arg Asn Thr Thr  
435 440 445

Arg Leu Ile Trp Thr Asn Gly Gln Tyr Asp Pro Trp Arg Asp Ser Gly  
450 455 460

Val Ser Ser Thr Phe Arg Pro Gly Gly Pro Leu Val Ser Thr Ala Asn  
465 470 475 480

Glu Pro Val Gln Ile Ile Pro Gly Gly Phe His Cys Ser Asp Leu Tyr  
485 490 495

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

Glu Val Lys Gln Ile Lys Glu Trp Val Glu Glu Tyr Tyr Ala  
515 520 525

<210> 170  
<211> 424  
<212> PRT  
<213> Aspergillus niger

<400> 170

Met Gln Leu Leu Gln Ser Leu Ile Val Ala Val Cys Phe Ser Tyr Gly  
1 5 10 15

Val Leu Ser Leu Pro His Gly Pro Ser Asn Gln His Lys Ala Arg Ser  
20 25 30

Phe Lys Val Glu Arg Val Arg Arg Gly Thr Gly Ala Leu His Gly Pro  
35 40 45

Ala Ala Leu Arg Lys Ala Tyr Arg Lys Tyr Gly Ile Ala Pro Ser Ser  
50 55 60

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

# ES 2 368 285 T3

290	295	300
Ile Ala Asp Thr Gly Thr Ser Leu Met Leu Leu Asp Glu Asp Val Val 305 310 315 320		
Thr Ala Tyr Tyr Ala Gln Val Pro Asn Ser Val Tyr Val Ser Ser Ala 325 330 335		
Gly Gly Tyr Ile Tyr Pro Cys Asn Thr Thr Leu Pro Ser Phe Ser Leu 340 345 350		
Val Leu Gly Glu Ser Ser Leu Ala Thr Ile Pro Gly Asn Leu Ile Asn 355 360 365		
Phe Ser Lys Val Gly Thr Asn Thr Thr Thr Gly Gln Ala Leu Cys Phe 370 375 380		
Gly Gly Ile Gln Ser Asn Gly Asn Thr Ser Leu Gln Ile Leu Gly Asp 385 390 395 400		
Ile Phe Leu Lys Ala Phe Phe Val Val Phe Asp Met Arg Gly Pro Ser 405 410 415		
Leu Gly Val Ala Ser Pro Lys Asn 420		
<210> 171		
<211> 548		
<212> PRT		
<213> Aspergillus niger		
<400> 171		
Met Arg Ile Asp Ser Ala Ala Leu His Leu Val Pro Val Leu Leu Gly 1 5 10 15		
Gln Val Gly Ala Leu Gln Leu Pro Leu Val Gln Asp Ser Asn Ser Gln 20 25 30		
Trp Gln Lys Pro Asn Ala Gly Asp Lys Pro Leu Ile Ser Ser Pro Leu 35 40 45		
Leu Gln Glu Gln Val Lys Ala Glu Asn Leu Leu Asp Arg Ala Arg Gln 50 55 60		



Leu Tyr Lys Ile Ala Glu Leu Gly Glu Asp Glu Tyr Asn His Pro Thr  
65 70 75 80

Arg Val Ile Gly Ser Lys Gly His Leu Gly Thr Leu Asp Tyr Ile Tyr  
85 90 95

Ser Thr Leu Thr Asp Leu Gly Asp Tyr Tyr Thr Val Val Asn Gln Ser  
100 105 110

Phe Pro Ala Val Ser Gly Asn Val Phe Glu Ser Arg Leu Val Leu Gly  
115 120 125

His Asp Val Pro Lys Ser Ala Thr Pro Met Gly Leu Thr Pro Pro Thr  
130 135 140

Arg Asn Lys Glu Pro Val Tyr Gly Ser Leu Val Ala Val Ser Asn Leu  
145 150 155 160

Gly Cys Glu Ala Ser Asp Tyr Ser Ser Asn Leu Lys Gly Ala Val Ala  
165 170 175

Phe Ile Ser Arg Gly Ser Cys Pro Phe Gly Thr Lys Ser Gln Leu Ala  
180 185 190

Gly Lys Ala Gly Ala Val Ala Ala Val Ile Tyr Asn Asn Glu Arg Gly  
195 200 205

Asp Leu Ser Gly Thr Leu Gly Asn Pro Thr Pro Asp His Val Ala Thr  
210 215 220

Phe Gly Ile Ser Asp Glu Asp Ala Ala Pro Val Leu Glu Lys Leu Asn  
225 230 235 240

Lys Gly Glu Lys Val Asp Ala Ile Ala Tyr Val Asp Ala Ile Val Glu  
245 250 255

Thr Ile His Thr Thr Asn Ile Ile Ala Gln Thr Thr Asp Gly Asp Pro  
260 265 270

Asn Asn Cys Val Met Leu Gly Gly His Ser Asp Ser Val Ala Glu Gly  
275 280 285

Pro Gly Ile Asn Asp Asp Gly Ser Gly Thr Leu Thr Leu Leu Glu Leu  
290 295 300

Ala Thr Leu Leu Thr Gln Phe Arg Val Asn Asn Cys Val Arg Phe Ala  
305 310 315 320

Trp Trp Ala Ala Glu Glu Glu Gly Leu Leu Gly Ser Asp Tyr Tyr Val  
325 330 335

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

Tyr Asp Met Leu Gly Ser Pro Asn Phe Ala Tyr Gln Val Tyr Asn Ala  
355 360 365

Thr Asn Ala Val Asn Pro Glu Gly Ser Glu Glu Leu Arg Asp Leu Tyr  
370 375 380

Thr Asp Phe Tyr Glu Asp His Gly Phe Asn Tyr Thr Tyr Ile Pro Phe  
385 390 395 400

Asp Gly Arg Ser Asp Tyr Asp Ala Phe Ile Arg His Gly Ile Pro Gly  
405 410 415

Gly Gly Ile Ala Thr Gly Ala Glu Gly Ile Lys Thr Val Glu Glu Ala  
420 425 430

Asp Met Phe Gly Gly Val Ala Gly Gln Trp Tyr Asp Pro Cys Tyr His  
435 440 445

Gln Ile Cys Asp Thr Val Ala Asn Val Asn Leu Thr Ala Trp Glu Trp  
450 455 460

Asn Thr Lys Leu Val Ala His Ser Ile Ala Thr Tyr Ala Lys Ser Phe  
465 470 475 480

Asp Gly Phe Pro Glu Arg Ser Asp Glu Pro Ile Ser Pro Ala Ala Phe  
485 490 495

Glu Glu Pro Lys Tyr His Gly His Ala Leu Gln Leu Leu Arg Gly Asn  
500 505 510

Thr Thr Gly Thr Gln Ser Val Leu Trp Gly Ala Gln Ile Gln Asn Gly

# ES 2 368 285 T3

515

520

525

Thr Ala Ala Ser Val Leu Asn Leu Leu Ser Ile Arg Arg Arg Gly Thr  
530 535 540

Phe Ser Leu Ser  
545

## REIVINDICACIONES

1. Un polinucleótido aislado hibridable en condiciones muy restrictivas a polinucleótido SEC ID NO: 10 o a la secuencia SEC ID NO: 67, en el que dicho polinucleótido codifica una proteína que tiene actividad de proteasa.
2. Un polinucleótido aislado según la reivindicación 1, obtenible de un hongo filamentos.
- 5 3. Un polinucleótido aislado según la reivindicación 2, obtenible de *A. niger*.
4. Un polinucleótido aislado que codifica un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos según SEC ID NO: 124 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 80% homóloga a la secuencia de aminoácidos según SEC ID NO: 124, y que tiene actividad de proteasa.
- 10 5. Un polinucleótido aislado que comprende una secuencia nucleotídica según SEC ID NO: 10 o la secuencia SEC ID NO: 67.
6. Un polinucleótido aislado según la secuencia SEC ID NO: 10 o la secuencia SEC ID NO: 67.
7. Un vector que comprende una secuencia polinucleotídica según las reivindicaciones 1 a 6.
8. Un vector según la reivindicación 7, en el que dicha secuencia polinucleotídica según las reivindicaciones 1 a 6 está ligada operativamente con secuencias reguladoras adecuadas para la expresión de dicha secuencia polinucleotídica en una célula hospedante adecuada.
- 15 9. Un vector según la reivindicación 8, en el que dicha célula hospedante adecuada es un hongo filamentos.
10. Un método para fabricar un polinucleótido según las reivindicaciones 1 a 6 o un vector según las reivindicaciones 7 a 9, que comprende las etapas de cultivar una célula hospedante transformada con dicho polinucleótido o dicho vector, y aislar dicho polinucleótido o dicho vector de dicha célula hospedante.
- 20 11. Un polipéptido aislado según la secuencia SEC ID NO: 124 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 80% homóloga a la secuencia de aminoácidos según SEC ID NO: 124, y que tiene actividad de proteasa.
12. Un polipéptido aislado según la reivindicación 11, obtenible de *Aspergillus niger*.
13. Un polipéptido aislado obtenible expresando un polinucleótido según las reivindicaciones 1 a 6 o un vector según las reivindicaciones 7 a 9 en una célula hospedante apropiada, preferiblemente *Aspergillus niger*.
- 25 14. Un método para fabricar un polipéptido según las reivindicaciones 11 a 13, que comprende las etapas de transformar una célula hospedante adecuada con un polinucleótido aislado según las reivindicaciones 1 a 6 o un vector según las reivindicaciones 7 a 9, cultivar dicha célula en condiciones que permitan la expresión de dicho polinucleótido, y opcionalmente purificar el polipéptido codificado de dicha célula o medio de cultivo.
15. Una célula hospedante recombinante que comprende un polinucleótido según las reivindicaciones 1 a 6 o un vector según las reivindicaciones 7 a 9.
- 30 16. Una célula hospedante recombinante que expresa un polipéptido según las reivindicaciones 11 a 13.
17. Una célula hospedante recombinante según las reivindicaciones 15 ó 16, en la que dicha célula hospedante procede de una especie *Aspergillus*, preferiblemente *A. niger*.
18. Proteína de fusión que comprende una secuencia polipeptídica según las reivindicaciones 11 a 13.