



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



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

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

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Número de solicitud europea: **08168496 .1**

⑯ Fecha de presentación: **22.02.2002**

⑯ Número de publicación de la solicitud: **2077324**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **08.07.2009**

⑭ Título: **NUEVOS GENES QUE CODIFICAN NUEVAS ENZIMAS PROTEOLÍTICAS.**

⑩ 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

⑮ Fecha de publicación de la mención BOPÍ:
16.11.2011

⑮ Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.11.2011

⑯ Titular/es:
DSM IP ASSETS B.V.
HET OVERLOON 1
6411 TE HEERLEN, NL

⑯ Inventor/es:
Edens, Lippo;
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

⑯ 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).

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 compartmentalización 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 5 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 10 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 15 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 20 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 25 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 vacuulares son también candidatos probables para la degradación proteolítica de 30 proteínas secretoras malamente plegadas. La degradación proteolítica es probablemente citoplásica, 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. 35 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 40 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 45 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 50 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 55 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

60 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 nutritiva 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 localizaciones es a menudo muy importante; 5 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 (Suárez 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-traduccional e (in)activación de proteínas específicas, 3) morfogénesis, y 4) patogénesis.
- 10 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 15 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.
- 20 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 25 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 30 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.
- 35 La selectividad de la proteólisis limitada parece residir más directamente en la interacción proteína-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 vacuulares por proteólisis limitada.
- 40 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).
- 45 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, 50 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 (Reichard et al., 1990; Tang et al., 1992, 1993; Jaton-Ogay et al., 1994). Sin embargo, mutantes dobles *alp mep* no mostraron diferencias en la 55 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 (Jaton 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.

10 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 proteinos 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.

15 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 *subsitios* en el sitio activo. Por convención, estos subsitutos en la proteasa se denominan S (para subsitutos), 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 subsitutos 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 subsitutos 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 subsitutos. 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.

20 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.

25 Regulación de la actividad proteolítica

30 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.

35 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 cimógenos, 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 propéptido 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 cruciana), proteasas aspárticas (proteinasa A y catepsina D), y metaloproteasas. Además, el pro-peptido 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

5 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.

10 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 15 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 20 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 25 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 30 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 35 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 40 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 interactúan 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 45 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 50 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.

55 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

60 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 cílicos, 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, glutamyl 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 subsitutos 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 proteinoso 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-fenantrolina 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. Chymostation, 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 Amstardam, 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, *Cysteinyl 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 proteinosos depende de las condiciones, y como tal determina también qué condiciones son las más eficaces para la proteolisis. 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 proteinoso. 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 desvían 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 proteolisis puede cesar espontáneamente sin la necesidad de tratamiento adicional para inactivar la proteasa. En algunos casos, la propia proteolisis 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 5 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 10 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 contractuará el incremento en la velocidad 15 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 20 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 25 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 30 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.

35 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 40 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 45 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 50 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.

55 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 Landbouwuniversiteit 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 60 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 bioprocесamiento. El uso creciente de hospedantes heterólogos para la producción de proteínas, mediante tecnología de ADN recombinante,

5 ha puesto recientemente este problema en el centro de atención, puesto que parece que las proteínas heterólogas son más tendentes 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 10 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 heterólogamente expresadas está bien documentado en *Aspergillus* (van den Hombergh Thesis Landbouwuniversiteit 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 proquimiosina de vaca, interferón α -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 β -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 20 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 25 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 30 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 35 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 Δ *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 *pepB* (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 50 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 55 que la expresión del gen *pepB* 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 variaban 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.

- 5 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.
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65
- 70
- 75
- 80
- 85
- 90
- 95
- 100
- 105
- 110
- 115
- 120
- 125
- 130
- 135
- 140
- 145
- 150
- 155
- 160
- 165
- 170
- 175
- 180
- 185
- 190
- 195
- 200
- 205
- 210
- 215
- 220
- 225
- 230
- 235
- 240
- 245
- 250
- 255
- 260
- 265
- 270
- 275
- 280
- 285
- 290
- 295
- 300
- 305
- 310
- 315
- 320
- 325
- 330
- 335
- 340
- 345
- 350
- 355
- 360
- 365
- 370
- 375
- 380
- 385
- 390
- 395
- 400
- 405
- 410
- 415
- 420
- 425
- 430
- 435
- 440
- 445
- 450
- 455
- 460
- 465
- 470
- 475
- 480
- 485
- 490
- 495
- 500
- 505
- 510
- 515
- 520
- 525
- 530
- 535
- 540
- 545
- 550
- 555
- 560
- 565
- 570
- 575
- 580
- 585
- 590
- 595
- 600
- 605
- 610
- 615
- 620
- 625
- 630
- 635
- 640
- 645
- 650
- 655
- 660
- 665
- 670
- 675
- 680
- 685
- 690
- 695
- 700
- 705
- 710
- 715
- 720
- 725
- 730
- 735
- 740
- 745
- 750
- 755
- 760
- 765
- 770
- 775
- 780
- 785
- 790
- 795
- 800
- 805
- 810
- 815
- 820
- 825
- 830
- 835
- 840
- 845
- 850
- 855
- 860
- 865
- 870
- 875
- 880
- 885
- 890
- 895
- 900
- 905
- 910
- 915
- 920
- 925
- 930
- 935
- 940
- 945
- 950
- 955
- 960
- 965
- 970
- 975
- 980
- 985
- 990
- 995
- 1000
- 1005
- 1010
- 1015
- 1020
- 1025
- 1030
- 1035
- 1040
- 1045
- 1050
- 1055
- 1060
- 1065
- 1070
- 1075
- 1080
- 1085
- 1090
- 1095
- 1100
- 1105
- 1110
- 1115
- 1120
- 1125
- 1130
- 1135
- 1140
- 1145
- 1150
- 1155
- 1160
- 1165
- 1170
- 1175
- 1180
- 1185
- 1190
- 1195
- 1200
- 1205
- 1210
- 1215
- 1220
- 1225
- 1230
- 1235
- 1240
- 1245
- 1250
- 1255
- 1260
- 1265
- 1270
- 1275
- 1280
- 1285
- 1290
- 1295
- 1300
- 1305
- 1310
- 1315
- 1320
- 1325
- 1330
- 1335
- 1340
- 1345
- 1350
- 1355
- 1360
- 1365
- 1370
- 1375
- 1380
- 1385
- 1390
- 1395
- 1400
- 1405
- 1410
- 1415
- 1420
- 1425
- 1430
- 1435
- 1440
- 1445
- 1450
- 1455
- 1460
- 1465
- 1470
- 1475
- 1480
- 1485
- 1490
- 1495
- 1500
- 1505
- 1510
- 1515
- 1520
- 1525
- 1530
- 1535
- 1540
- 1545
- 1550
- 1555
- 1560
- 1565
- 1570
- 1575
- 1580
- 1585
- 1590
- 1595
- 1600
- 1605
- 1610
- 1615
- 1620
- 1625
- 1630
- 1635
- 1640
- 1645
- 1650
- 1655
- 1660
- 1665
- 1670
- 1675
- 1680
- 1685
- 1690
- 1695
- 1700
- 1705
- 1710
- 1715
- 1720
- 1725
- 1730
- 1735
- 1740
- 1745
- 1750
- 1755
- 1760
- 1765
- 1770
- 1775
- 1780
- 1785
- 1790
- 1795
- 1800
- 1805
- 1810
- 1815
- 1820
- 1825
- 1830
- 1835
- 1840
- 1845
- 1850
- 1855
- 1860
- 1865
- 1870
- 1875
- 1880
- 1885
- 1890
- 1895
- 1900
- 1905
- 1910
- 1915
- 1920
- 1925
- 1930
- 1935
- 1940
- 1945
- 1950
- 1955
- 1960
- 1965
- 1970
- 1975
- 1980
- 1985
- 1990
- 1995
- 2000
- 2005
- 2010
- 2015
- 2020
- 2025
- 2030
- 2035
- 2040
- 2045
- 2050
- 2055
- 2060
- 2065
- 2070
- 2075
- 2080
- 2085
- 2090
- 2095
- 2100
- 2105
- 2110
- 2115
- 2120
- 2125
- 2130
- 2135
- 2140
- 2145
- 2150
- 2155
- 2160
- 2165
- 2170
- 2175
- 2180
- 2185
- 2190
- 2195
- 2200
- 2205
- 2210
- 2215
- 2220
- 2225
- 2230
- 2235
- 2240
- 2245
- 2250
- 2255
- 2260
- 2265
- 2270
- 2275
- 2280
- 2285
- 2290
- 2295
- 2300
- 2305
- 2310
- 2315
- 2320
- 2325
- 2330
- 2335
- 2340
- 2345
- 2350
- 2355
- 2360
- 2365
- 2370
- 2375
- 2380
- 2385
- 2390
- 2395
- 2400
- 2405
- 2410
- 2415
- 2420
- 2425
- 2430
- 2435
- 2440
- 2445
- 2450
- 2455
- 2460
- 2465
- 2470
- 2475
- 2480
- 2485
- 2490
- 2495
- 2500
- 2505
- 2510
- 2515
- 2520
- 2525
- 2530
- 2535
- 2540
- 2545
- 2550
- 2555
- 2560
- 2565
- 2570
- 2575
- 2580
- 2585
- 2590
- 2595
- 2600
- 2605
- 2610
- 2615
- 2620
- 2625
- 2630
- 2635
- 2640
- 2645
- 2650
- 2655
- 2660
- 2665
- 2670
- 2675
- 2680
- 2685
- 2690
- 2695
- 2700
- 2705
- 2710
- 2715
- 2720
- 2725
- 2730
- 2735
- 2740
- 2745
- 2750
- 2755
- 2760
- 2765
- 2770
- 2775
- 2780
- 2785
- 2790
- 2795
- 2800
- 2805
- 2810
- 2815
- 2820
- 2825
- 2830
- 2835
- 2840
- 2845
- 2850
- 2855
- 2860
- 2865
- 2870
- 2875
- 2880
- 2885
- 2890
- 2895
- 2900
- 2905
- 2910
- 2915
- 2920
- 2925
- 2930
- 2935
- 2940
- 2945
- 2950
- 2955
- 2960
- 2965
- 2970
- 2975
- 2980
- 2985
- 2990
- 2995
- 3000
- 3005
- 3010
- 3015
- 3020
- 3025
- 3030
- 3035
- 3040
- 3045
- 3050
- 3055
- 3060
- 3065
- 3070
- 3075
- 3080
- 3085
- 3090
- 3095
- 3100
- 3105
- 3110
- 3115
- 3120
- 3125
- 3130
- 3135
- 3140
- 3145
- 3150
- 3155
- 3160
- 3165
- 3170
- 3175
- 3180
- 3185
- 3190
- 3195
- 3200
- 3205
- 3210
- 3215
- 3220
- 3225
- 3230
- 3235
- 3240
- 3245
- 3250
- 3255
- 3260
- 3265
- 3270
- 3275
- 3280
- 3285
- 3290
- 3295
- 3300
- 3305
- 3310
- 3315
- 3320
- 3325
- 3330
- 3335
- 3340
- 3345
- 3350
- 3355
- 3360
- 3365
- 3370
- 3375
- 3380
- 3385
- 3390
- 3395
- 3400
- 3405
- 3410
- 3415
- 3420
- 3425
- 3430
- 3435
- 3440
- 3445
- 3450
- 3455
- 3460
- 3465
- 3470
- 3475
- 3480
- 3485
- 3490
- 3495
- 3500
- 3505
- 3510
- 3515
- 3520
- 3525
- 3530
- 3535
- 3540
- 3545
- 3550
- 3555
- 3560
- 3565
- 3570
- 3575
- 3580
- 3585
- 3590
- 3595
- 3600
- 3605
- 3610
- 3615
- 3620
- 3625
- 3630
- 3635
- 3640
- 3645
- 3650
- 3655
- 3660
- 3665
- 3670
- 3675
- 3680
- 3685
- 3690
- 3695
- 3700
- 3705
- 3710
- 3715
- 3720
- 3725
- 3730
- 3735
- 3740
- 3745
- 3750
- 3755
- 3760
- 3765
- 3770
- 3775
- 3780
- 3785
- 3790
- 3795
- 3800
- 3805
- 3810
- 3815
- 3820
- 3825
- 3830
- 3835
- 3840
- 3845
- 3850
- 3855
- 3860
- 3865
- 3870
- 3875
- 3880
- 3885
- 3890
- 3895
- 3900
- 3905
- 3910
- 3915
- 3920
- 3925
- 3930
- 3935
- 3940
- 3945
- 3950
- 3955
- 3960
- 3965
- 3970
- 3975
- 3980
- 3985
- 3990
- 3995
- 4000
- 4005
- 4010
- 4015
- 4020
- 4025
- 4030
- 4035
- 4040
- 4045
- 4050
- 4055
- 4060
- 4065
- 4070
- 4075
- 4080
- 4085
- 4090
- 4095
- 4100
- 4105
- 4110
- 4115
- 4120
- 4125
- 4130
- 4135
- 4140
- 4145
- 4150
- 4155
- 4160
- 4165
- 4170
- 4175
- 4180
- 4185
- 4190
- 4195
- 4200
- 4205
- 4210
- 4215
- 4220
- 4225
- 4230
- 4235
- 4240
- 4245
- 4250
- 4255
- 4260
- 4265
- 4270
- 4275
- 4280
- 4285
- 4290
- 4295
- 4300
- 4305
- 4310
- 4315
- 4320
- 4325
- 4330
- 4335
- 4340
- 4345
- 4350
- 4355
- 4360
- 4365
- 4370
- 4375
- 4380
- 4385
- 4390
- 4395
- 4400
- 4405
- 4410
- 4415
- 4420
- 4425
- 4430
- 4435
- 4440
- 4445
- 4450
- 4455
- 4460
- 4465
- 4470
- 4475
- 4480
- 4485
- 4490
- 4495
- 4500
- 4505
- 4510
- 4515
- 4520
- 4525
- 4530
- 4535
- 4540
- 4545
- 4550
- 4555
- 4560
- 4565
- 4570
- 4575
- 4580
- 4585
- 4590
- 4595
- 4600
- 4605
- 4610
- 4615
- 4620
- 4625
- 4630
- 4635
- 4640
- 4645
- 4650
- 4655
- 4660
- 4665
- 4670
- 4675
- 4680
- 4685
- 4690
- 4695
- 4700
- 4705
- 4710
- 4715
- 4720
- 4725
- 4730
- 4735
- 4740
- 4745
- 4750
- 4755
- 4760
- 4765
- 4770
- 4775
- 4780
- 4785
- 4790
- 4795
- 4800
- 4805
- 4810
- 4815
- 4820
- 4825
- 4830
- 4835
- 4840
- 4845
- 4850
- 4855
- 4860
- 4865
- 4870
- 4875
- 4880
- 4885
- 4890
- 4895
- 4900
- 4905
- 4910
- 4915
- 4920
- 4925
- 4930
- 4935
- 4940
- 4945
- 4950
- 4955
- 4960
- 4965
- 4970
- 4975
- 4980
- 4985
- 4990
- 4995
- 5000
- 5005
- 5010
- 5015
- 5020
- 5025
- 5030
- 5035
- 5040
- 5045
- 5050
- 5055
- 5060
- 5065
- 5070
- 5075
- 5080
- 5085
- 5090
- 5095
- 5100
- 5105
- 5110
- 5115
- 5120
- 5125
- 5130
- 5135
- 5140
- 5145
- 5150
- 5155
- 5160
- 5165
- 5170
- 5175
- 5180
- 5185
- 5190
- 5195
- 5200
- 5205
- 5210
- 5215
- 5220
- 5225
- 5230
- 5235
- 5240
- 5245
- 5250
- 5255
- 5260
- 5265
- 5270
- 5275
- 5280
- 5285
- 5290
- 5295
- 5300
- 5305
- 5310
- 5315
- 5320
- 5325
- 5330
- 5335
- 5340
- 5345
- 5350
- 5355
- 5360
- 5365
- 5370
- 5375
- 5380
- 5385
- 5390
- 5395
- 5400
- 5405
- 5410
- 5415
- 5420
- 5425
- 5430
- 5435
- 5440
- 5445
- 5450
- 5455
- 5460
- 5465
- 5470
- 5475
- 5480
- 5485
- 5490
- 5495
- 5500
- 5505
- 5510
- 5515
- 5520
- 5525
- 5530
- 5535
- 5540
- 5545
- 5550
- 5555
- 5560
- 5565
- 5570
- 5575
- 5580
- 5585
- 5590
- 5595
- 5600
- 5605
- 5610
- 5615
- 5620
- 5625
- 5630
- 5635
- 5640
- 5645
- 5650
- 5655
- 5660
- 5665
- 5670
- 5675
- 5680
- 5685
- 5690
- 5695
- 5700
- 5705
- 5710
- 5715
- 5720
- 5725
- 5730
- 5735
- 5740
- 5745
- 5750
- 5755
- 5760
- 5765
- 5770
- 5775
- 5780
- 5785
- 5790
- 5795
- 5800
- 5805
- 5810
- 5815
- 5820
- 5825
- 5830
- 5835
- 5840
- 5845
- 5850
- 5855
- 5860
- 5865
- 5870
- 5875
- 5880
- 5885
- 5890
- 5895
- 5900
- 5905
- 5910
- 5915
- 5920
- 5925
- 5930
- 5935
- 5940
- 5945
- 5950
- 5955
- 5960
- 5965
- 5970
- 5975
- 5980
- 5985
- 5990
- 5995
- 6000
- 6005
- 6010

Sumario de la invención

La invención proporciona nuevos polinucleótidos que codifican nuevas proteasas.

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.

10 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.

15 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.

20 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.

30 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.

35 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.

40 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* 2^a, ed., Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, 1989).

45 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.

50 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 procariota o eucariota, 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 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 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.

5 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

10 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
15 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 oligonucléotido 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
20 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.

25 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

30 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
35 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).

40 Preferiblemente, las dos secuencias tienen la misma longitud.

45 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.

50 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 NWGapDNA.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>), 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 cesar 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 cesar 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*, 2^a, 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 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).

20 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 cognatas, incluyen el Factor Xa, trombina y enterocinasa.

30 35 40 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.

45 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.

50 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 promotor de metalotioneína I de ratón.

55 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 polioma en el lado tardío del origen de replicación, y los potenciadores de adenovirus.

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.

5 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.

10 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, 15 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".

20 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 25 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*, 2^a ed. Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, 1989).

30 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).

35 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 40 purificación.

45 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 procariota 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 modificada inicial, en algunos casos como resultado de procesos mediados por el hospedante.

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

Fragmentos proteicos

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

55 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 heterólogos), para formar proteínas de fusión. Como se usa aquí, una "proteína químérica" 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 epítopo 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 químérica 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 químérica (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 20 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).

- 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.

35 Por ejemplo, en Bowie, J.U. et al., *Science* 247:1306-1310 (1990) se proporciona una guía que se refiere a cómo 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 mediada por PCR.

50 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.
- 50 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 transcripto 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.

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')₂) que son capaces de unirse específicamente a proteína de proteasa. Los fragmentos Fab y F(ab')₂ 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.

- 15 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.

20 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 (SP₂O), 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 cloran 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.

25 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.

30 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*.

35 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*).

40 Preferiblemente, los anticuerpos de la invención se producen usando fragmentos de los polipéptidos de proteasas que parecen probablemente antigenéticos, 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.

10 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* 3:81-20 85; Huse et al. (1989) *Science* 246:1275-1281; Griffiths et al. (1993) *EMBO J.* 12:725-734.

25 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.

30 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.

35 Los anticuerpos se pueden purificar, por ejemplo, mediante métodos de cromatografía de afinidad, en los que el antígeno polipeptídico se inmoviliza sobre una resina.

40 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.

45 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, β -galactosidasa o acetilcolinesterasa; los ejemplos de materiales fluorescentes incluyen umbeliferon, fluoresceína, isotiocianato de fluoresceína, rodamina, díclorotriazinilamin fluoresceína, cloruro de dansilo o ficoeritrina; un ejemplo de un material luminiscente incluye luminol; los ejemplos de materiales bioluminiscentes incluyen luciferasa, luciferina, y aecuorina; y los ejemplos de materiales radioactivos adecuados incluyen ^{125}I , ^{131}I , ^{35}S o ^3H .

50 Los epítopos 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.

55 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 epítopo de la proteína de manera que un anticuerpo provocado frente al péptido forma un complejo inmunitario específico con la proteína.

55 Los epítopos preferidos englobados por el péptido antigénico son regiones de proteína 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.

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. Esta 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 inmunoabsorbente ligado a enzima (ELISA) y el radioinmunoensayo (RIA). Por ejemplo, los anticuerpos monoclonales específicos de proteasas se pueden usar tanto como un inmunoabsorbente como 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 (¹²⁵I, ¹²¹I), carbono (¹⁴C), azufre (³⁵S), tritio (³H), indio (¹¹²In), y tecnecio (⁹⁹mTc), y marcadores fluorescentes, tales como fluoresceína y rodamina, y biotina.

- 40 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 ul) 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 ul 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 sefarosa en perlas.
- 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, α -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 políclonal o monoclonal usando métodos convencionales. Los antígenos adecuados incluyen enzimas (por ejemplo, peroxidasa de rábano picante, fosfatasa alcalina, y α -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 epítopo de un polipéptido de la invención. El epítopo de esta porción del polipéptido es un epítopo inmunógeno o antigénico de un polipéptido de la invención. Un "epítopo 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 "epítopo 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 epítopo 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 HA1 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 epítopo antigénico segregó 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 anti-peptídicos 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 anti-peptídicos 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 epítopos 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 epítopos 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 epítopos 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 epítopos 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 epítopos 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 epítopo inmunógeno de una proteína deseada se puede identificar de forma habitual por cualquier experto en la técnica. Por ejemplo, el epítopo 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 completa de péptidos en el que los 20 aminoácidos se sustituyeron a su vez en cada posición dentro del epítopo, 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 epítopos. La patente U.S. nº 4.708.781 de Geysen (1987) describe además este método para identificar un péptido que posee un epítopo 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 epítopo (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 epítopos.

Eliminación o reducción de la actividad de proteasa

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.

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.

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 radiación 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.

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.

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.

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 defectuosa 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.

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.

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 kosher 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 proteinosa. En estas aplicaciones, la materia prima proteinosa 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 estabilidades 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 termolisinina), 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 termolisinina (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-amínico (las denominadas omega peptidasas). Los ejemplos de tales 10 nuevas omega peptidasas son la piroglutamil-peptidasa y la acilaminoacil-peptidasa como se identifica en la 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 físicas-químicas del material crudo o de la proteína purificada (o parcialmente purificada). Estas ventajas se aplican no sólo 20 si la endoproteasa según la invención se aplica como un auxiliar del procesamiento en aplicaciones industriales, sino 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 proteinosos se pueden someter a una endoproteasa según la invención, habitualmente 30 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 proteinoso 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 35 de sabores amargos desagradables.

35 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 proteinosos que resisten la hidrólisis al usar 40 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.

45 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 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.

50 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 de este inhibidor de tripsina en haba de soja. Se encontró sorprendentemente que las cisteína proteasas segregadas 55 por el hongo *Aspergillus niger* satisficieron estos criterios mucho mejor que enzimas similares derivadas de otros organismos.

60 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 quimiosina (bovina), pepsina bovina, pepsina porcina, así como enzimas microbianas como proteasa de *Rhizomucor miehei*, proteasa de *Rhizomucor pusillus*, y proteasa de *Cryptonectria parasitica*. La quimiosina 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 κ -caseína. Esto significa que, empleando estas enzimas en la obtención de quesos, la κ -caseína se divide en la unión entre

5 para- κ -caseína y el resto macropeptídico denominado glucocomacropéptido (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 quimiosina. 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 25 mostrar también diferencias en los patrones peptídicos producidos durante la proteólisis. Hay factores relevantes 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 quimiosina bovina, es un 30 ejemplo de una proteasa que da lugar a menores rendimientos y efectos de sabor cuando se compara con la quimiosina 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.

35 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 componentes de sabor y aroma típicos del queso. Los aminoácidos libres se convierten, vía fermentación por 40 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 apropiadas de exo- y endopeptidasas en la obtención de quesos, dando como resultado la fabricación de quesos con perfiles de sabor nuevos y mejorados.

45 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 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.

50 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 55 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 60 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

5 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 proteinosa 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 10 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 15 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 20 sobrevive después de calentar la enzima junto con el sustrato durante 1 hora a 50 grados C.

25 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 proteinoso 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 (Neutrase de NOVO) o termolisina (Thermoase de Daiwa Kasei) para las condiciones casi neutras, y pepsina o aspergilopepsina (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 30 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.

35 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.

40 45 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 50 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 proteinosos, para minimizar reacciones secundarias indeseables.

55 60 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 proteinosa 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 podrían 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

5 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 10 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 15 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.

15 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 20 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.

25 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.

30 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.

35 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.

40 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.

45 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.

50 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

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	aspergilopepsina 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	aspergilopepsina 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	aspergilopepsina I	EC3.4.23.18
15	72	129	Pepsinógeno E	EC3.4.23.25
16	73	130	aspergilopepsina I - hom	EC3.4.23.18
17	74	131	aspergilopepsina 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	proteinasa 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	proteasa aspártica	EC3.4.23.24
37	94	151	proteasa 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	Aspergilopepsina 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	proteinasa 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	Aspergilopepsina 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.
- 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 5 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 10 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 15 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 20 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 25 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 acoplando Tyr(NO₂) 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(NO₂). 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 30 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 proteinosos, 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. 35 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 proteinoso, 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 40 nm, o valorando los péptidos solubles con el reactivo de folina, ninhidrina, fluro 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 45 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 proteinosos 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 50 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, cualidad 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 55 desnaturalizantes 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 kcat/Km 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 kcat/Km 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 $1/(concentración \cdot tiempo)$. Se considera que los sustratos que tienen una relación kcat/Km en el intervalo de 10,5-10,6 M-1.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 kcat/Km en el intervalo de 10,4 M-1.s-1.

La relación kcat/Km se puede calcular después de la determinación de los parámetros individuales. En ese caso, Km y Vm 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 $Vm = kcat \cdot Et$ (en la que Et es la concentración de enzima activa final), entonces $kcat = Vm/Et$. La determinación de la relación Kcat/Km 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 kcat/Km trabajando en condiciones de primer orden, es decir, a una concentración de sustrato muy por debajo de la Km estimada. En estas condiciones, la ecuación de Michaelis-Menten: $v = (Vm \cdot S) / (Km + S)$ se convierte en:

20 $v = (Vm \cdot S) / Km$ puesto que $S \ll Km$

o $v = (Vm / Km) \cdot S = kobs \cdot S = -dS/dt$

que se integra como $\ln S = -kobs \cdot t + \ln S_0$, 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 kobs como la constante de velocidad de primer orden. $kobs = Vm / Km = (kcat \cdot Et) / Km$ puesto que $Vm = kcat \cdot Et$.

Un registro continuo de la hidrólisis del sustrato permitirá la determinación de kobs a partir de la gráfica de $\ln S$ frente al tiempo. La relación kcat/Km se infiere simplemente a partir de kobs con tal de que se sepa la concentración de enzima activa:

$kcat / Km = kobs / Et$

30 Método de ensayo: usar una concentración de sustrato de partida muy por debajo de la Km 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:

35 tras la hidrólisis total del sustrato, la absorbancia (o unidades de fluorescencia) del producto permitirá la determinación exacta de S_0 , puesto que $Pt = S_0$. kobs 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 kobs correcta ($dP/dt = kobs \cdot S$ no se integra de la misma manera).

40 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:

$t_{1/2} = \ln 2 / kobs = 0,693 / kobs$, entonces $kobs = 0,693 / t_{1/2}$

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

45 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
- 5 para la amplificación de las regiones de flanqueo del gen de proteasa, usando la reacción en cadena de la polimerasa (PCR; Sambrook et al. (1989) *Molecular cloning, a laboratory manual*, 2^a edición, Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York). Con regiones de flanqueo 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 flanqueo deberían tener cada una más de 1,0 kb de longitud.
- 10 Para el cebado de la amplificación mediante PCR de cada región de flanqueo, se usan dos oligonucleótidos de ADN monocatenario. Para la región de flanqueo 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.
- 15 Para la región de flanqueo 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.
- 20 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.
- 25 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 flanqueo de 5' y la región de flanqueo 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 flanqueo un gen que se
- 30 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 flanqueo de 5', un gen marcador de selección preferiblemente bajo el control de un promotor endógeno de *A. niger*, y la región de flanqueo 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*.
- 35 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*, 2^a 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
- 40 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*, 2^a 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.
- 45
- 50
- 55
- 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.

5 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

10 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 cromatógrafió 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.

15

20

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*

30 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.

35 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-benzoil-L-arginina-p-nitroanilina a N-benzoil-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.

40 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.

10 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.

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-tecTM 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.

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 alergenidad 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.

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 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 20 Análisis de LC/MS

25 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/mlilitro.

30 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.

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

40 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 triplemente cargadas en el modo MS, y una energía de colisión óptima de alrededor de 35% en el modo MS/MS.

45 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 a específicas) 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 Heraeus 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.

5 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

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.

20 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.

25 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).

30 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, carnos, 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

35 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.

45 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

5 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.

10 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%.

15 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 20 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
25 <130> 20095WO
<160> 171
<170> PatentIn version 3.1
<210> 1
<211> 2520
30 <212>. DNA
<213> Aspergillus niger
<400> 1

cgcaggcgtc	cgttgcgccc	cgaaaacctg	ccgagtggc	cgtttaggct	ttgggtctcc	60
ccacgatgta	agcataatca	ttctgtgcct	gagtgtgaat	tctcctgtt	gaggctgcat	120
cttaattttt	aactgcatga	aaagcacttg	ggtgcatttt	tcttttcct	ttctttcttt	180
tccgtgttca	tttccattcc	cttgctcttc	ttctttgtgt	cgacatttac	aaattcacatt	240
tttcttatac	tttctttct	tcacctcggt	tcttcctatt	cactctctgt	gttcagcatt	300
cgttatcagc	actttatctt	ttgctcgct	ctttatctt	cacttggttt	tgcctttcca	360
ctagcaatct	atcgtttgc	ctttctagag	cattgtcttg	attgtgtcat	tctgtcattt	420
actccggcta	tgaaatattt	ttctcaatct	gcctaaaacc	aaattctact	ctatcaactac	480
acatttgtat	cacctgatct	ggctgagata	ggagagtcgg	gcacatctcatc	gtctgcacatca	540
gacaattgcg	ataaaattcat	tgcttgcacc	tgttatttgc	tcttccaagt	tatgcacatctc	600
ccacagcg tc	tcgttacagc	agcgtgtctt	tgcgccagtg	ccacggctt	catcccatac	660
accatcaaac	tcgatacg	ggacgacatc	tcagcccg	attcatttgc	tgcgttcc	720
ctgccagtc	caaaaccaag	cgatgctcta	gcagacgatt	ccacatctcatc	tgccagcgat	780
gagtcctgt	cactgaacat	caaaaggatt	ccgttgc	gtgacaatga	tttcaagatt	840
gtggtagcgg	aaactccctc	ttggtctaac	accggcg	tcgatcaaga	tggtagcgac	900
atttcataca	tctctgtcgt	caacatttgg	tctgtatgaga	aatctatgtt	catgttgc	960
gacacaggcg	gctctgatac	ctgggttttc	ggttccaaact	gcacgtccac	accctgcacg	1020
atgcacaata	ccttcggttc	ggacgattct	tcgacccttg	aaatgacatc	ggaagagtg	1080
agtgtggct	atgaaactgg	gtctgtcagc	ggcttgctag	aaaaagacaa	gctcacgatt	1140
gcaaatgtca	ctgtacgcat	gactttcgga	cttgcttcca	acgcacatcg	taacttcgag	1200

tcgtacccaa tggacggcat tctcggtctc ggtcgaaacca acgatagttc ctacgacaac	1260
ccaacattca tggatgccgt tgcagaaaagt aacgtttca agtcgaaatat cggtggcttc	1320
gccctttcac gtagccccgc caaggatggc acggtcagct ttggcaactac tgacaaggac	1380
aagtacaccc gcgatatacac ctacacccat accgtcgat cggacagctt ttggcgatt	1440
cccggtggacg atgtctatgt tggcggcaact tcattgcatt tctccaacaa atcagccatc	1500
atcgataccg gaacttctta tgctatgctg cttcaagcg actcgaaagac gctgcacagt	1560
ctcattcccg gcgcacaaatc ttccgggagc taccacatta ttccgtgcaa cacaactact	1620
aagctacaag tggcattctc tgggtgtaat tacaccatct cggcgaagga ctacgtggga	1680
gcaacttcag gttctggatg cgtttcgaac attatcgatc acgacttatt tgggtgtac	1740
atctggctcc tgggtgacac gtttctaaa aatgtgtatg ctgtgttga ctacgtgag	1800
ttacgggtcg gatttgcaga gcgttcctcg aacaccacct ctgcgtgaa ctctacgagc	1860
tctggaacaa gcagcacctc gggatccact acaacggca gctcaacgac tacgacgagc	1920
tctgcttagct ctagtagttc atctgatgtc gaatcaggaa gtagcatgac catccccgt	1980
cctcagtatt tcttctctgc tctggcgatt gcttccttca tgctttggct ctagttaacc	2040
gcatcttact cgacgcctga acctcggaa acatatgcat tatttacaca tgctgctgat	2100
ttgtatattgc atatattctt cgagcctgga cggcgtgcgg gtcatattac cttacattcg	2160
aagtccctct ctaatcaatc aacatttatt cttactccac cagttctggc tggcaattaa	2220
ccctgtctaa gaaaaagttt gtatagaaca tggcatccac tacctggaaac attcaaagaa	2280
ccttgcggat gatcagtgtg tatgacttcg ggtacgattc tgacatgaca gtttagcgcc	2340
atcctgagga ttcatcctga tctccttacc tagtatggac ttatcaaagt ccttgacgct	2400
attgtaccct cccacagcca tcaggatatac gaaatcgcc aacagcgact tcattcacatg	2460
gcgaacacccc tcctcacccca tgatactgag gccccagatc cagagccggc cgacgaaaac	2520

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

<400> 2	
tagaaaaatc agaggcgaca atttgctccg atactggata agtaccatcg gtcacgaaat	60
tcagcaccga ctggcttatg tccctgctccg ataccttagc ggacattatg ttagtagttc	120
taagcaagag cccttgggttc ttggtaatcg gcgatcaaa aacgtaaaga agacaaacag	180

aagcgcacaca	ctaggctctg	cctccctctt	acagaagatc	tgccaggtat	cgatccacaa	240
agatataccca	aggactccaa	tgcagcagat	cgcaaccgaa	agggaaaggcg	agctgtcaac	300
accgcccattgt	gacttcaccg	ctcaccgcct	tagctgcgt	gggcaagacc	acgaacgatc	360
tcgctcttcc	ccagggccag	actgaggccg	attatatgtat	tttttcttt	ctttccgtg	420
tgtctcgatct	gctgctatat	tcttattttt	ctgttcggta	aagataacctc	ctaagaatag	480
acacgggttg	ttttttgtg	aattatctgt	tggtgtggtg	ctctctatcg	aaccggaaac	540
ctgaactcca	ctctgaaccg	ttacagttgg	aggtaacct	tcgttcagcg	gccaaactgtg	600
tgacctcaaaa	attcctgaaa	catcataatc	ggcgtcaagc	agagcccatc	gtgttgtctc	660
atttactatt	gagaagcctg	attcggcaa	acgcttctcg	atccatgtga	gtcatgcttg	720
taccagccct	gaactccatt	gaataaaaaaa	aaagcaagaa	aagagattgc	ccctccgtcg	780
ttttctgtat	taaacatcca	atcctcaacc	ggcagcctta	cattggctgc	cacagatttg	840
tgccctccata	cagcatgctt	cgtggtcttc	gtgatgtcgt	attattacaa	tttgcataatcc	900
ccttggcttt	gctattggta	tttcaaacat	ggaatgggtg	ctttcccg	ttcaattccc	960
cgcaccctga	acctcaagca	ttgctagctt	ctctaaaatg	aataaaactg	ttatacttgc	1020
ttcctaaaag	tttgcgttcc	tggcctatgg	attactaaca	gcattttaga	ttatcgctac	1080
ggggtgtgat	cacaggattt	ggttctaaat	cacatttcca	gagaccattg	agcaaaatgt	1140
catctactca	aaagagccat	ttcaagctac	tccagaagtt	caaaccggag	tactcgctta	1200
gcgagtttgc	tcagttatgag	tcggagagaa	cagggatgag	ggtagtggtc	attgaccaaa	1260
aaggacccaa	agtcacaggt	tatttgttc	tagccacaga	gattctcgat	gattcagggt	1320
ctcctcacac	gttggagcac	ttgtgcttta	tgggctcgcg	gaactataga	tataagggt	1380
tccttgacaa	gctagcaaca	cgtgtttatt	cgagcaccaa	tgcctggacg	gccacagacc	1440
acacggccta	caccttggac	acagcaggct	gggaagggtt	cgctcaaatc	ttgcccgtgt	1500
acctagagca	tgttatactgt	ccaacactga	cagatgaagg	gtgctataacc	gaagtgcata	1560
atattgtgg	cgctggagac	gacgctggag	tcgtctactc	ggagatgcag	ggtgtgcaga	1620
ataactctgc	agagttaaatc	gatctaaccg	ctcgatcgatt	gacttacccg	catgggttag	1680
tttttcgcta	cgagacaggc	ggtatgtatgg	agcagctccg	cgtcctcacc	gcggaccgta	1740
tccgagcggt	ccatcgatgag	atgtaccagc	ccaagaactt	atgcctaaatc	atcacaggcg	1800
aagtagatca	ccagaacatg	ctggagacct	tggacaagtt	cgaagatact	attctagatg	1860

tcattcccaag tcctgattca ccttcaaga ggccgtgggt agattccaag caggcgccgc	1920
cattggagaa gtccattgtc cagactgtgg aatttccgga agaagatgaa tctttcgffff	1980
agatagaaat tagattcctc ggtccggact gtaccgaccc tggtaaaagt gagtgttccg	2040
ctgtcctcat ttcgaagata tacttactct gttatagccg gggctgtcaa tggtaaaat	2100
ctgtatctgg ccgggttcata tgcttctcta ttggataaca tccctgggtga gaaggagcag	2160
ctcgccagtg ctgtcttata tgctaccgaa gatcatccca gcattgagat ccgtttcaca	2220
ttaaccagtg tggagacaga gaaactcgcg aaggttaggc aacggtttt cgaagtgc	2280
aaggacgcta tggagaaaaga tttagacatg aggtatataca aggagtgc tggatggcaa	2340
agacggacct ggaagttctc taccgaaagc tccgcctt ccttgcggaa gtacgtgatc	2400
tggattttc ttttgcggaaa gagagacgga tcgactatgc ttgatgttgc gacccggcaa	2460
gagtacgacg tgctggagaa gtggagtgaa gaacagtggc gcagttttat caaaacatgg	2520
atttctgatg ccaaccatgt cactatcctt ggtgttccgt ccgttaagat gtctgacaca	2580
ttaaagaagg aggaggaagc tagagtcgca gagcaaaaga agcgcttggg tgatgagggg	2640
ctgaagaagt tggccgacaa gctggaaaaa gctaaagctg aaaatgacaa ggagatcccc	2700
aaggagatgc tggagaggtt ccaaattcctt ggaatagagt ctatccattt cgtggacact	2760
actacagcca ggtctgggtc agccctcgat gccggggcgcc catcccacaa ggccaaaaaa	2820
ctgggtggatg ctgatggctc tgatctgccc ttgttcatcc atttcgagca tatccccagt	2880
agcttcgtgc agctctccct cctcatctcg gcacaggccg tacctgtgca gcttcgtcca	2940
ctgctgtctg tggataactga ggcattcttc aacctgcctg tcaaccggaa cggggaaacc	3000
atcaactttg agcaggtgggt tggatgtgaa gaaaggata ctgttggcta ctccatggaa	3060
ggagcttagaa gccttaggaaa ctcggagatg ttggatgtc cattccaggt ggagctttag	3120
aagtatcaca cggcgatcgc atggatccag gaactttcctt ggaactcgat tttcgatgtc	3180
gagcgactcc gagcgattac cagtcgactg ctctccgatg tgcccgattc caagcgtagt	3240
ggcgacgaca tgctcgccgc tggttcatgtg atggatccact atgcagcaga gtctattgtt	3300
cgggctcgga gcacccctggta gaaaggcggtt tatttggaaac ggtcaagaa gcaattagca	3360
gaagagccga agtctgtcgt tggatgtcgtt gaaaggatca gagatgcgtt tttccgtttc	3420
gagaacatgc ggtcttagt tatttggaaac ttcggatgtcgtt tttccgtttc	3480
tggaaaccat ttgatgtcgtt ggtccgttcc tacaggctat cacgactaga	3540
agaccgttgc tcaggatgtcgtt ggtccgttcc tacaggctat cacgactaga	3600

ccgacgattt	attcatcgtt	cgcatatgct	accgcacgtg	gtttggattc	ttatgtatgtat	3660
ccaagacttc	ctgccttaat	ggttgcattt	gcatacatga	acgcgggtga	gggtccccctc	3720
tgggttgcag	tgcaggcaaa	gggtttggca	tatggcacga	actttgccta	taacattgtat	3780
accggattcg	tcaacttcga	cgtttaccgc	tcccccaacg	cccataaaagc	cttcgactcc	3840
agcaagcaga	ttgtttagga	tcacctctct	ggtgcgtatgc	ccttcgatcc	cttgatgctg	3900
gagggttcca	ttagcagcat	tgtggtaaagc	tttgcgaatg	aacagtcgac	aattggtagc	3960
gcagcctcag	gcagtttcat	ccgacaggtg	attcggcgcc	tgcctagcga	ctacaaggag	4020
cgggtgctca	agcaggtgcg	ggctacttagc	gttgcgtatgc	tggaaaggcgc	tctgaaggac	4080
atcattctgc	ctttgtttaa	cccggtccacg	gccaatatcg	tggttacctg	cgctacagtg	4140
cttgcaggagg	tttgcatttc	catgaagaaa	ttatgtatctt	cttgcgtatc	atttactaac	4200
tgtcggttta	gactatcaag	gaagggtctcc	aggcatcggg	attcacgcct	gcgggtcagc	4260
cactcaaaga	attcgaagat	gactatggc	tgaagggtcg	cgatgacgag	gacgaggagt	4320
ccgacgatga	cgacgatgag	tatgaaaccg	gatctgaaga	tgaagatgac	agtgtatgaag	4380
acatggagga	tgacgaagat	gatgagtgtat	gcaatctata	cgacaaccc	tagacatgac	4440
aagatttatac	tgagccagtt	cctggataac	acctagggtcg	aaagaccagc	tacccctggg	4500
ggcccagata	tgccgaccccg	tgtgatctgt	attgttagag	atgtctccaa	ctagcagacg	4560
cgcaatgatt	tttgcgttta	atgatatac	gtacaacata	agtggtttaac	caccacaaat	4620
ctgcaccta	atcttagtttgcgtt	tgattatcggt	tacctaccaa	acccgagtaa	acgttgcacag	4680
aagtttatga	aaaagctctc	gttcttctta	tttcattgaa	tgttgcataata	aaaagtgcata	4740
gcagatgctt	tcgttatcggt	gcccaactact	atgattaacc	tgaagcttag	tctcttaggt	4800
gacataaccc	gttctacaca	ggctgccatt	atatttgcata	cacacagctt	ctatctctga	4860
cctttgtgag	aataatacaa	ttactagaaa	ccccaggaga	tataaataaca	ctctactcct	4920
accgaactaa	cacccagatc	gacaaattat	aaaccaaacc	acgtgacaat	atgatatac	4980
tatataata	tgtataaggt	a				5001

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

<400> 3
 gcgcggggttt cctgcgtatgc tttcatgggtt gggaggtata tgcgtatgtat atgcgttgg 60

gttctggata	cccacaataa	agtgtttcta	ctattacttt	tgcattgtta	gactttgaag	120
gctgctctgt	aagggtccat	tccgttggag	tcaaacaacc	gtctgtccgc	ggccatatatgt	180
ctcagtctga	ggtgagaact	gcaatataca	ctccaagctt	tctcaatctg	atgcacagat	240
tgcaaacatc	tcccttgctg	tgtggtaaaag	tctcccttgc	tcggtaacc	ttttcgggg	300
tcgcaactga	ttccattgac	cctcaccatc	tgtcgaatttgc	ttccccaaag	ctcgcttcca	360
aataggcttt	acggacgcca	cagctgctcg	aggccatctc	caagggggaa	tgaacaatgg	420
aatggtaagc	cgctaagaaa	ggggaaactgt	cggttctgg	cgattggcag	ggtcagggca	480
gtgcttggc	tgttcctctg	gccctccctt	gcttcaagct	ggccccgatt	tggcagctcg	540
tgaagctcac	cagacattca	gccagccaga	tgactggcac	ctttccgctg	ggcataaaatt	600
ggccctggca	gccatgtcat	gccaatcttgc	gctccaggac	cagtcattcc	ttttcttgtt	660
cctgtcaaac	agatcaagtc	ctcgaggatg	ggagcttctc	agtggctgtc	catcacggct	720
gctgcggcct	ccgcagtgtc	agccttgacc	ccggagtaag	tatctccaat	catttggAAC	780
tggcccatat	tgtgcatacg	taaccagctt	acctgcatacg	gcagatgatc	ggtgcacccac	840
ggagaaccga	agttatacca	aaccctccg	gtgtatgccc	attgccaggt	ccagcattac	900
aaagaagcgt	cgtctgctga	cacgagaagg	acaccggct	attctcgacc	tcccaatgg	960
cgtttgcacac	tcattctgag	agcacctgg	ggagcttgat	cgacctccaa	tcgggcaaga	1020
ccaccactct	caccgatgtat	agcgatatacg	aggagatcat	ctggcttggc	tctgacaatt	1080
ctacgctcct	ctacatcaac	agcaccaacg	cgcagggtcc	cggtggcg	gagctgtgg	1140
ttgcggactc	ttctgacttt	gcaaattgcgt	tggttcaggc	ctttaacgat	gcctctgcag	1200
actagtgcata	atcctacttg	gtgcagttac	aaggcagcct	ctctctccgc	cggttttctc	1260
ggcatcaaatt	caaccgtgac	agattccggc	gacgtgcatt	tcatcattcg	tggaaagtcc	1320
tatcccaacg	gaacggcata	caatgatcag	ctcgccgaga	cctatcccag	tacagcccgc	1380
atctacgaca	gcatcttgc	gcggcactgg	gacacttacc	tgaccaccgc	ctcccacgt	1440
gtattctccg	gtaccctgca	aagctcgacc	agcgacgacg	gcaatgttca	atatacctct	1500
tcagggggat	tgaccaacct	ggttaaccca	gtcaagggtg	ccgaaagccc	attccctct	1560
tttggaggca	acgacgacta	tgacctctcg	cctgacggca	aatgggttac	tttcaagagc	1620
aaagcgccag	agctgcctct	tgctaacaac	acggctgcct	atgtctatct	cgtcccacac	1680
gacggctctg	cgactgcctt	tgccgtcaac	ggccctgata	gtcctgcaac	cccgagggaa	1740

gttgaaggag aatccaacaa tcccgtgtc tcccctgata gcgacaaaat agcgtacttc	1800
caaatggcta ctaatacata cgagtcggac cgcaacgtgc tatacgtata ctccatcgcc	1860
gatgacacca tcactcccct tgcaaaggac tgggaccgat cgcctagctc cgtgacatgg	1920
gtcgatggag acaacctcggt cgtggcaagc caagatctag gacgaaccag actttcgcc	1980
atcccaggcg atgcagggga cgacttcaag cccacgaact tcaccgacgg cggctccgtg	2040
tcggctcaat acgtcctatc caactctacc ctccctgtca cgtccagcgc cttctggaca	2100
agctggagcg tctacaccgc cagccctgac gagggcgtga tcaacacact ggcctcagcc	2160
aacgagatcg accccgagct tagcggcctt agttcctccg actttgaaga gttctacttt	2220
gacggcaact ggactaccgt aagtctatcc ctccctgccc ccaccaccac atcacaaca	2280
tactaaactc accgcagctc caaggatgga tcacccatccc ccaagacttc gactcatcca	2340
agaaaataccc ctcgccttc ctcatccacg gcggccccga agacgcctgg gcggatgaat	2400
ggaacctgaa atggcactcc aaggctttcg ccgaccaggg atacgtcgac gtccagccaa	2460
acccccacagg aagcaccggg ttcggccagc agctcacaga cgctatccaa cttaactgga	2520
gtacgcccatt ccctatcccc aaactcccct cttaaacata cagctaacaa atgaaataac	2580
agccggcgcc gcctacgacg acctaaccaa agcctggcaa tacgtgcacg atacctacga	2640
cttcatcgac acggacaacg gcgtcgccgc gggtcccagc ttcggcgcgt tcatgatcac	2700
ctggatccag ggcgatgact ttggacgcaa gttcaaggcg ctggtagcc atgatggtcc	2760
gttcattggc gatgcgtggg tcgagacgga tgagttatgg tttgttgagc atgaggtgag	2820
tggaccaagc caaaccffff tttctcccc ttacaccatt acccctatac aaatatgatg	2880
attctgaccg tgtatagttc aacggcacct tctggcaagc gcgcgacgca ttccacaaca	2940
cggatccatc cggccccagc cgctcctcg catacagcac cccccagctc gtcataccaca	3000
gtgacaagga ttatcgata cctgtggcaa atgggattgg actgttaat acgctgcagg	3060
agaggggcgt gcccagtcgg ttttgaatt tccggatga ggatcattgg tatgttcata	3120
cccttttctt cccccctttt tctccatga ttatgggtgt tggatgtct gatgtatgt	3180
tgtgtgtgt tagggtcacc gggcaagaaa acagcctcggt ctggatcag caggtgcgt	3240
gatggattaa tcggattttt ggggtgggag ggtcgaaatcc tgatgcgatt gctttggagg	3300
atacggtgaa tccggtggtg gattgaatc cttgatcatt ccctgttgct cgttactact	3360
agtcagttat gatcatgttc tggctgggtc ccaggataga tggacggta ttactggcg	3420
ttatattctg tttgcagtgg ttactagttt gtagatcgt tacgagatga tgtatgagac	3480

gacagaaaaga	cttatgctta	tgttgggagc	tgcttcattt	gtatatcaat	ttattttgt	3540
agtgattgat	aactaactac	tgtctgactg	tctgtcaacc	gctatactaa	cattatacca	3600
accaaccaac	caatcaaatac	aatttctggt	tcttcatttct	tttctgtttc	ttcacctcgc	3660
aactagacca	attcatcaag	gacagggcag	gacaggatct	ggtatctgaa	cggaacaacc	3720
gaaggaaaaaa	caaatcatac	acaagctttt	gtacaatcaa	accataagaa	tcagtagcagc	3780
tttcttttc	agcctttcca	aatgagagga	aggacagaga	aaatacaaag	atgataccct	3840
agaaaacgaaa						3850

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

<400> 4						
attgagtagg	ctgcgctctt	tgattcttg	cgaggtacta	aacccaaaca	ggcaatttag	60
atgttcggga	gagaatatgc	ggggatgcta	tgcctgtgc	agggatgatt	atctccacac	120
tagcgcgtta	aaggtttagt	agcctgagat	ggattgccga	tctccgacccg	ggccctgcct	180
cagccccagt	acttggaa	cgcgtcgaag	atttacaaca	ccatgccaga	cctaactagg	240
taataaaagtt	gcgtatgtgg	ggactgcccgc	aaggctgtca	atttgggggc	cgaactcagc	300
ctcaacctgg	aaaaattaac	tccgattgtt	ttgatttgat	catgggagat	tacagtctac	360
gtgaaatgag	cttataaaga	acgttggagt	accggctctc	aacctgtttt	gtacctgcaa	420
gctttcctca	attcccttct	atctttctta	aaatcctctc	attagacatc	atgacgaggc	480
agacttctct	cgttcccagg	ctactaacgc	tagcctcact	agctgcactt	tcacaaggcag	540
agctaggcaa	gatccaatgg	aaaggatctt	gcaacttgac	cacttatccg	gcattgtatct	600
gtggaacact	agacgtgcca	tacgactaca	cgaggtaaaa	ttccagcaag	acactgactc	660
tcgacatcgc	caagtggcca	gchgaccaaga	aaccagtctc	ggagcccatc	atatttaact	720
ttggaggacc	tggtgtcaat	tcgttcgagg	gccttggct	ttatggagag	gaatttcagg	780
cgttagttgc	agttctgctt	tgataccgca	tcttatgctg	actgacatgt	ttctcttagta	840
ttcttgagg	tcacaatgtat	ttgatagctt	ttaacaaccg	gtttgtcgct	tttctttctt	900
gagctagaaa	catctactaa	cgttgtacct	ttatatacgat	gcgttggaaa	caccatcccg	960
ttctcctgct	acagcgatga	cggccacccgt	gaactcgatcg	cccttcaagc	tccttaacgac	1020
ggcagagcgt	ccagcacggc	tttgggagaa	atctggccccc	agaacgcaaa	catcgacacag	1080

gcatgctatg ctacgaacaa tcaaactggt agtcttattg gaactagctt tgctgcaagg	1140
gacatcatgc aggtcgctga tgcgctcagt gcaaaggata gtttggtcaa ctactgggt	1200
aaatatcacg gctgaaccga gtttatactt ttgctgacaa tctacactt aggattctca	1260
tacggcacta caatcggtgc tgttctcgca gccatgttcc cggatcgaat gggaaatgtc	1320
gcgcggacg gagtggacaa ccccagagag gctctttagt gatagtgagt ggcccttgaa	1380
gtttgcccga tctggatga ttcagacagc taattcccttc cggaaagcaa cgccacaagcg	1440
gttggacg tcgacaaagt ttctgaaggta ttctgcacgg gctgcacggc cgccaccggac	1500
ctctgcccata tcgccaagga gtacaccagc gccggcaact tggaagccgc aatttacctg	1560
atgctggaaa acctcaagta caacccgatt gccattcccg aaaccgggtgg aatcgtaact	1620
tggagcgacg tcaagtcgac catttttagt gccatgtacc tgccaagctc ttggcccttg	1680
acctctgagc ttcttacta cgtgcaaaacc cgcaacacaa cgatccttgg caactctgaa	1740
gtatacgcaca ccatcaaatac ctacggtcaa tcggcttctt tgacttcggc ttccgatgag	1800
gtcggcacgg ccattacatg ctccgacaag catcgatctg ccaccattaa agaggtcctc	1860
ccgtacgtca aagccagaca ggctctgacc aagatcgaa gtatggctc ggacggcgac	1920
atgagatgctc cgcaatggaa tccgaagatg ttccggcaagg agcgctactc cggtgacttt	1980
gaagtcaaga cagccaaaccc ggtgttgatt ctgagcaaca cttacgatcc agcgactcct	2040
cttcccgcag cgaagaacct gacagagacc tttgagggaa gtgttttgct cgagcagaac	2100
ggatacggtg tatgtttata cttcccttc tcatcatatac aaaagtgagc aagcagctaa	2160
cctactgatg atagcataact accctgtcta tgccatctct ttgcactgcc aaggccgtcc	2220
gggcttactt caccaatggc acattgcccgttgac gatctgcccggatgtccatgtaa	2280
ctctgttacac gaacttgacc tacaaggatg tggccggaa gagtttccaa cggagcggtt	2340
agtcgaggga tggatgcact atcctcaagg ctttgatgtc ggtccgtgtat aagatgtcgc	2400
gacgcaggat gtggtaagcg catgctatacg atggggatgt tggatgttttttca aagcgtgac	2460
tggataatgt tcttcataatacattttctgt tgccgattcc ggcatacgct cgtcatgtaa	2520
tagagtttag ttaatgttgc aaggattgtt atagtattta ttgttacacc aacagcgctt	2580
catggagacc ggaacttccc tggatgttgc atttccatc taggctttta tttaacttttgc	2640
acaatactca gtagtttggaa tggatgttgc attgaggcaaa gtaccgggttg ttgttttggatgttgc	2700
agtgaggatgttgc atcaggactgttccacacaacaaatccgctgtatcgttgc	2760

tctgaggat ctgagctgcg agcctccaaa tcggcaaccc cataacttcag ggatattcca	2820
gaacattact agcctggag gcttgaggt ttagctgcag ggcggtcaaa ctaattgatt	2880
tctctcaatt gtcctaccgc tattgagtga tcttagtgg atgagtggaa cggagaattc	2940
ccggtcggat aatgcctgca ttagtattgg ccaacagagt attccatcaa cgactcccgc	3000
gctgacattt aatccatgca caccctgaat tacctcgagc ttattctcggtcctacattt	3060
gatcctctca tactttccct tatgtccttg cccacttgct ttacagattg aatccggatc	3120
cttcagcact cggcagaca	3139

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

<400> 5	
atagcagaac agaacatgta tcttgtcaac gaattgatttgcatttgcac ggaaatgttc	60
aaggcatgga acaattgctt ctgaccggaa accggcgatt gcaaggatgg atatgtggat	120
cagatgggtgt gaagaagatc tgcgtgttag catacttcataagttccaaag gaggagtaaa	180
tgtggagtca taagagtaat atcgaatatc atagaatggg gttgtcttgc taacggtgaa	240
tcggactccg tcggctctgc cagcgatcg caggtcacgc gtctgcgtaa cttggactt	300
atcttcccg tcacctaagc actgttactc cactttctc tctttgacga taagaagata	360
gcagagactc ttgataaaaaa gggttgggag catgcttgcatttgcac tccgagagct	420
ttctgtcccc atctggtctc ttgtgtccc cgatgtacta ctctctctgg gttgctgcct	480
tggtgccgc gctgcccgtc tccggggccc agttgtggc tccgcccacg gatctcatc	540
ccaccaaggg atatctcgac atccccgtcc gctacaaaca ggtccccacc ggcatttgc	600
agactgatcc cagtgtaag agttctccg gttacgtcga tgcgtgag catgagcaca	660
tcttcttctg gttcttcgag ggcgcgaacc aagatcccac cgaggctccc ttgaccgtct	720
ggatcaatgg aggcatgtct gacccgggtc attatttccct tccaattgtct aaccgttcgt	780
aggctctgggt tcctcctcca tgatggctt gttccaagag cacggcccat gcccattga	840
cggccatggc tccgtctaca acaaccccta ctccctggaaac aacgcccagca acatgctcta	900
catcgaccag cccgtgcaga ccggcttctc ctacagcatt ccggttcccg gctatgtgga	960
ttcttccaca gacaatgtta ttgtctgtcc ctccccggcc tgccccgact atgcagcggaa	1020
tatgttctgt ggcacttact cctaccccaa cgtgagcctt acggctaatt ccacccgacaa	1080

cgccgcccccc aacttctacc ggcgcctaca gggtttatg ggcgcatcc ctcagtactc	1140
gcgcgaaacc ttccacttca ccacggagag ttatggcgcc cactacgggc ccgtctcaa	1200
cgagtacatc gaggagcaga acgcccacatc ccagccggga gccaagaaga tccaaactggg	1260
cagtgtatg atcggcaatg gctggtatga cccgattatt caataccagg cctactacaa	1320
ctttacggta cactacctgg tttctgatcc ttatccttac agcctggaca ctaatctatc	1380
tacaggtata tccggcaac acatacgact acctgccatt caacaagtcc atcagctcgc	1440
tgatgtacaa caacctctat ggccccggaa actgcctcga ccagctctac gactgcgccc	1500
cccgaggcat cgacgagatc tgcagcactg ccgacgattt ttgcgcacac gaggtcgaaa	1560
acgtctacga catttactcc ggtcggatg agtatgactt tcgtgaactc actccggacc	1620
cgttccctta cgagttctac gttgactacc tgaacaaagc gtccgtgcag gcccacatcg	1680
gcgcatacat caattacacg gagagcaaca acgctgttgg actgcctt tcgtccaccg	1740
gtgacgacgg gcgactcatg aacaccatcc aggtatgtgg caagctgctc aaacagggtg	1800
tcacgggtgt catgtacgcc gggatgccc actataactg caactggctg ggtggggaaag	1860
ccgtgtcggt gcaggtcaag gccgcacact tcagtagtgc gggttacacc aacattgtca	1920
cctcggatgg agtgacacac ggcaggatgc gccaggcggg gcaatttgc tttgtgcgag	1980
tgtatgagag tggacatgag gttcccttct atcaaccctt gttgcgcgt gagatgtttg	2040
agcgcgtcat tggcgcaag gatgtggcga cggaaagat tcccatctcg tcgagttac	2100
agacgggtgg cacgccccaaag agttactacc gggagggcaa cagcacgatt cagtgggagg	2160
tgttggattc tctggcgacg tacaacacaa ccacgaatgc tccgaacccg gtgagccgga	2220
ggctgaagcg gatggacca gcttgcggc ttcaagatgt gatctgaagt acctgcgatt	2280
gtgcattgaa gtacattgtt cagtgcattt accgatcatg gctagctgtg ccgcacaaag	2340
ggggaaagcta caatctaaac gccatatctt tcgatgcaga cacctacga gccatgaaat	2400
gccattttat gatcaggcta tctactgccc gtgattttat gtatgtttgg aaattttctg	2460
ttcaatcgca acccaaagga accaactggc tgtaaaagac acaacataac tcgcccagagc	2520
caaactgtgc gaagatatga gaagcaaagt ttaaacgctc ccaagccatg gttccctgt	2580
caagcctcat tcactctatt ggcttcagct gaaagaagag gataaacatt caggggtaga	2640
accagacaaa atctggctcg gcggggatct ggtggggacc cgaatccaag ttgcgttagt	2700
ttgaggcatg gatcgacacg cgacgaacat gcagtggagg gcccgtatcg ctgtttgac	2760
tcgacatcg accaaaacca agggaaattcg tattcatcga tcgatagttc ttctcatctg	2820

gcaaggcatg gatccgtctc	cccacttcag ccgtacac	ccggcacaac aaaaggagca	2880
tggcagcctg atttcctgct	ttccaaactgt tctcggttg	atctccctga tcaagtccag	2940
<210> 6			
<211> 4550			
<212> DNA			
<213> <i>Aspergillus niger</i>			
<400> 6			
tgaaccatca ggtgggacca	cagagccac cgtccagctc	aaggcagctc tctattcgaa	60
gaaagaggtt ctggatata	cgggtacttc tagtccagg	tcgtgaagcg ttgcgagata	120
cacaaatact gttggcgatc	aatgggacg aacatgtgaa	tgttagcacc agaagtggat	180
ggtagctacg aacgatggga	ggcggaggc cgagtgtacg	atagagctgt ggagatagat	240
tcgtatataa tagagatata	tattcattgc attgcattgc	tgtggtagaa aacttggttt	300
ggatcgcatg aattgctggc	ctgaatgatc aggtcagaag	acgcccgcgc tccgcccggac	360
aagagccat cagagggcgc	caatcggtt gtccgcggg	ttccctttc agtgcgtgc	420
actgcagctc gcctgacttc	agttcccttt ctcccttc	acggcctcg tcattcgccc	480
ctctctgtt cagtctctt	tgttgggggg tcttgtaat	gtcttgcgtc tggctccaca	540
tccacaaaag gagctactg	tctgtcgcta cgaacaattc	tgttgcgagg gcccgtgcct	600
ctaccccgcc cgcgcgcgc	ccgcccgtcat cggccgcgc	tggttctaat acttattcgc	660
ctctttatcg ccccatcacc	aatcccatcg gatttacttt	gtcgccgtcg aggtcaactag	720
tttctcgcaa tcctaaattt	cctgcctatc ggcgccttag	tcgacacttt tcttgcgc	780
cggccgtgc aacgcccgg	gtcaccacga gcatctgccc	tggtcaggcg cccgtccgc	840
ctctcagctc gctcattata	cactctacga gaccccggtc	tatacgtatc cgtaccgacc	900
agatggatt gaatggagac	gcaggcgcca agcgcaagcg	cagctccatc accacacccg	960
ccgaacggcc cgtaaagcac	cttcgccccg aatcgagcgc	attgacacccc ggggattcga	1020
cgcctgccaa tgggactgta	tacgatgtgg aggatgtga	agatgcgagt cgtctgctgc	1080
ctgttagggcc tgctcaggcc	gactcaccgg aatggcaagc	taccatagag gaggttgtga	1140
aaagcgtagt gtctatccac	ttctgtcaga cctgcctt	cgacacggag ctgtccatga	1200
gtagtcaggc tactgggtt	gtggtagatg cagagaatgg	gtacatattg acaaaccgac	1260
acgtggttt cccgggacct	ttctggggat actgcattt	tgataaccat gaggaagtat	1320
gttgtacatt ccacatgtgg	atcgccctt	gacagtgtat ctgatttcaa	1380

gtgcgacgtt cgtccgtgt atcgggaccc tttcacgac tttgaaattt tgaaattcga	1440
cccgaaaggct attcgatata tgaaattttag ggaactgaaa ctgcagccgg atgcagctaa	1500
agtgggatca gaaattcgcg ttgtggtaa tgatgcagga gaaaaactga gtattctgtc	1560
tgggtcatt agtcggctgg atagaaacgc gcccgaatac ggcatggct acagtgcatt	1620
caatacgaat tacatccagg ccgcgcagc agctagcggt ggaagttccg gcagtcctgt	1680
agttAACATT gatggccatg cgattgctct gcaggccgg ggtcgtgcag acggtcagc	1740
gacggattac ttcctccctc tggaccgacc gctacgcgca ctggaaatgca tccgtcgccg	1800
agagcctgtc acgcgtggaa cgattcagac gcagtggatc ttgaagccgt tcgacgagtg	1860
tcgtcggttg ggcttgacgc ctgagtgaaa ggcgaccgtg cgtaaagcag cgcccacgga	1920
aaccagcatg ctgggtggccg agatcatcct gcctgaaggc ccggccggacg gaaagctcga	1980
ggaaggagac gtgctcctgc aggtcaacgg ggtgcttctc acccaattca tccggttgg	2040
tgacatcctg gattcgagtg ttgggcagac agtgcgtctg cttgtccaaa gaggcggtca	2100
aatgtggag attgagtgcc aggttggcga cctgcattgcc atcacgccc accggttcgt	2160
gacgggtggct ggaggcacgt tccataacct gtcttaccag cagtcgcggc tgtatgccat	2220
cgctactcgc ggtgtctacg tctgcgaggc tgccggctcc ttcaaactgg aaaacacact	2280
gtcaggatgg atcatcgact cgggtggacaa gcggcccaact cgcaatctgg atgagttcgt	2340
ggaggtgtatg cgaacgattc ccgatcggtc ggcgtggtc atctcgatc ggcattttcg	2400
cgatctccac acccgaggca ccagcatcgt ctatatcgat cgacactggc accccaagat	2460
gcgactggct gtgcgcaacg acgacaccgg tctgtggac ttttcggacc tcgcggaccc	2520
tatcccagct ttccctccgg ttccgaggaa agccgatttc attcaactcg atgggttttag	2580
ccagcctgct gcggccgaca ttgtgcgcag cttcgatcgta gtatcctgta cgatccccct	2640
gaagctggac ggctacccccc aggccaagaa gactgggttc ggattggtcg tcgatgcaga	2700
gaagggtttt gttgggtgtt cgcgagcgat cgtgccgtac gacctctgcg acatcaacgt	2760
cacgggtggcc gactccatca tcgtgaacgc taaagttagtt ttccctgcattc cgctccaaaa	2820
ctacagcattc atccagtacg acccaaggctt ggtgcaggcg ccggttcaga gtgcggaaact	2880
cgccaccgac tacatcaaggc agggacagaga cacgatctt gtgggattca accagaactt	2940
ccggattgtc gtggccaaga ccgcgcgtaac cgacatcacc actgtttcta ttccagccaa	3000
cgcgtccgca ccgcgttacc gcgcgttaccaa cctggacgccc atcaactgtgg acaccggact	3060

cagcgggcag	tgttctaacg	gtgtcctgat	tggcgaggac	ggagtggtgc	aggcattgtg	3120
gttgaactat	cttggagaac	gcacatctaa	ttcgcataag	gatgtggaat	accatctagg	3180
atttgcgact	ccatctcttc	ttcctgtcct	gtcgaagggtg	cagcagggag	agatgccgga	3240
attgcggatt	ctgaacatgg	agagctacgt	ggtccagatg	agtcaagctc	gtatcatggg	3300
cgtgtcggag	aatggatcg	agaaggtgac	gcaagctaac	ccatcgccgc	atcagcttt	3360
catggtgcbc	aaggtcgatt	gcccaccgccc	tgggttcaac	tcagcggccg	acacgttcga	3420
ggaggggtgat	atcatcctga	ccttggacgg	acagctgatc	acccgcgtct	cggagttgga	3480
tatcatgtac	gagaaggata	cgctggaagc	cctgattgtt	cgaaatggac	aagaaatgctg	3540
gatccaggtg	ccgactgttc	caacagagga	cctagagact	gaccgtgcgg	tcgtgttctg	3600
tggtgctgtg	ttgcagaaac	cacaccatgc	ggtccgtcag	cagatttcta	agctacacag	3660
cgaagtctac	gtcagcgcaa	gagtatgctc	ctcaccctt	aaccactgcc	atcaagtaac	3720
taaccaccct	atcccttcaa	cagagtcgcg	gatccccctc	ctaccaatac	ggcttggccc	3780
caaccaattt	catcaccgccc	gtaaacggcg	ttccaaacccc	gaacctggac	cgcttctccg	3840
aagaagttag	caaaatcccc	gacaacacat	atttccgcct	acgggcggtg	acattcgaca	3900
atgtgccgtg	ggtagtgacc	gtgaagaaga	acgatcatta	cgtatgccac	aaccctccc	3960
tcttacctc	caccaaattc	agagaatgtg	gagactaaca	caataatctc	cagttcccc	4020
tgtccgagta	tatcaaagac	cagtcccagc	cttccgggtt	gcggaccgtg	tctcacgaca	4080
aggataaata	taaagacggc	attgcaccgg	atgctgcgaa	cttgaacccg	gatgctatgg	4140
acgaagggtt	tgatggagtc	agtatattg	agccggattt	ggagtgattt	aaggcggact	4200
gtatagtatt	ctgtgatgag	catggctgtg	ttagatgtgt	atagcagaca	tggcttggaa	4260
tagtagaaaa	agtgaaaaat	gggaaaatga	tagagattaa	atcggttcgc	atatacgaag	4320
ttgttagatgg	atgtattgtt	tcggatgttt	acgtagtacg	tagtggtac	tctatcgagg	4380
tgtgatgata	gcattagtct	ttgatttgg	ttcgtcccat	ctgcacatgt	actccgtata	4440
tgagaagtat	gttgctcgac	aacccaagtc	tgaaagtatg	aatgaacgaa	tcgacaacac	4500
acatgaagat	aatttatcc	aagcaaaaga	agccccattt	catcttattt		4550

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

gaatgcgctg aaaaaaatgc tggtgatagc ctaaggtagt cacccgacgg gcttgtgatt	60
ggaggaaacc gcaatgacgc tggtcccgtg ccatgagctg actcagctgg ctgactcaac	120
gcgtgacttt ctgcaaaggg aaggcaccgg catgtgattg gtcgccttcc gttcctgcta	180
tcgaggcgtc atcgcttaca gcccattcgag tacaccttctt ctttcttcttcttcc	240
ttccttcctc tccatcctct tctgggttcc cattgatcac ccagtagctg gtatttctg	300
agctacttgc ttttcttatt ttgatacttt tttgtccgtt agtttacttt atgcctctg	360
accccccctt tgataaaccgg tgctgataag ctccctgccc aggtaccgtt cttccagac	420
cgcaaggtac ccattctctg cttactcatc ccatcaccat ctcaattcat accggccccg	480
tagggtttca gcaacaatga gagtccttcc agctgctatg ctgggttggag cggccacggc	540
ggccgttccct cccttccagc aggtccttgg aggttaacggg gccaagcacg gtggccacca	600
tgcggcccgag gtccctgcgg atcacagtgc cgacgggttc tccaagccgc tgcacgcatt	660
ccaggaggaa ctgaagtctc tctctgacga ggctcgtaag ctttggatg aggtggccag	720
cttcttcccg gagagcatgg atcagaaccc tctctttcc ctccccaaaga agcacaaccg	780
ccgtccccac tcgcactggg accacatcg tccgcggctcc gacggtcaga ggcgtctgggt	840
cactggtgag aacggtgaga aggagcgcga ggtcgatggc aagctggaaag cctatgatct	900
cagggtcaag aagaccgatc ctggctctt tggcatcgac cccggcgtga agcagtacac	960
cggttatctc gatgacaacg agaatgataa gcatttggatc tactgttgc acacccttgg	1020
tcaagatcac gcttttata tgctctggat atctaacgcgca acttagggtt cttcgagtct	1080
cgcaatgacc ccgagaatga tcccgttggt ctgtggctga acgggtggccc tgggtgctct	1140
tccctcaccc gtctcttcat ggagcttggc cctagcagca tcaacaagaa gatccagccg	1200
gtctacaatg actacgcttg gaactccaac ggcgtccgtga tcttccttgc ccagcctgtc	1260
aatgtcggtt actccttacag taactctgtt gtcagcgaca cgggtcgctgc tggcaaggac	1320
gtctatgcct tgcttaccctt ctttttttttcaaa caattccccg agtatgctaa gcaggacttc	1380
cacattgccccgtt gtgaatcttta tgctggtcac tataatccccg tcttcgttcc ggagatcctg	1440
tctcacaaga agcgcaacat caacctgcag tccgttctca ttggcaacgg tctcaccgac	1500
ggatacaccc agtacgagta ctaccgtccc atggcctgctg gtcacggccgg ttacccagct	1560
gtcttggacg agagctcctg ccagtcctatg gacaacgcgc ttcctcgctg ccagtcctatg	1620
attgagttt gctacagttc cgagagcgct tgggtttgtt tcccgccctc catctactgt	1680
aacaacccccc tccttgccttcc ttaccagcgc actggggcaga acgtctatga tgtccgtgg	1740

aagtgcgagg atagctctaa ccttgctac tcggctatgg gctacgtcag cgactacctg	1800
aacaagcccg aagtcatcga ggctgttggc gctgagggtca acggctacga ctcgtcaac	1860
tttgacatca accgcaactt cctttccac ggtgactgga tgaagcccta ccaccgcctc	1920
gttccgggac tcctggagca gatccctgtc ttgatctatg ccggtgatgc tgatttcatt	1980
tgcaactggc tgggcaacaa ggcctggact gaagccctgg agtggcccg acaggctgaa	2040
tatgcctccg ctgagctgga ggatctggc attgtcgaca atgagcacac gggcaagaag	2100
attggccagg ttaagtccca tggcaacttc accttcatgc gtctctatgg tggtgccac	2160
atggtcccga tggaccagcc cgagtcgagt ctcgagttct tcaaccgctg gttggaggt	2220
gaatggttct aaagacgtgc taccaccgca tatagacttt ctggtcattt cggtgacact	2280
gcagatatgt ttcttaacga tagtttgagc atgcttgtca atgcccacta gtcccgtatcc	2340
ttatatgttg catggtatct atgagtttg tcactatagt gcattataaca tttgtacttc	2400
gtatgagaat gaatcgatcg catttacacg catataaata gtacccaaac cgtctggaca	2460
tgaataaggc ccggccagta gtttacatac agtgttagaaa actaggcgta cagacgtctc	2520
agtacgtaat caatggttaa aaaaaccact cccatagaag ccaagccata agagcctact	2580
catgttagttc gccactgaac gcacccgtat atcgtaaacc agcagaaaaga gaaaaggaaa	2640
attqaqqaaaa qqacqatttq	2660

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

<400> 8
aaaacgtgcg cactgcaccc actcggtccg gctggggtct agaaaatctgg acgggtcccaag 60
gcagatcggt gcctgggcaa aaccttgata aaaatagctt gttcgatctt gagttagaca 120
gccaaattgtta tactcactag agacacttga tgattcagtc tgtgacgtac gtgcacctcc 180
acactccgtc gatggattat gtgtcccggt gggcacgcgg agatcgggga catcagtcga 240
gaaacttgcc taatcttagtg acaaggcagaa aagtcaaagt catccgcattt cgacttgcag 300
atcatctaga gggatataat aaagtctgtgc gtttatgacc ttgcaggaaa cgacccgcct 360
cctccctgcct ctttattatc gataccctct gccactagcg tcgtacatca cacttcacaa 420
tccattctcc tctcattatc catgaagttc acaaattatc tcttgacgac tgcaacgctc 480
gcaaggcaatgtt tccttagcgcc tcctgttcccg cgacccgggtt tggaggacag actccgtqcc 540

cggtcattgc	agcgtaatc	acatcctctg	gcacctattc	cacttgacac	atccaccaaa	600
gagaattcca	gactcctcga	agccgacgag	aataccaccc	atgttacata	cagcagtaac	660
tgggcgggcg	cagtgcgcga	gcaaccacct	ccgcaaggca	cgtattctgc	cgtgtcgga	720
acctttcgtg	taccagaacc	cacggcgcaa	ggggggagcg	gaacgcaggc	tgggtcgcc	780
tgggtcgaaa	tagatggcga	cacatacagc	aacgcattc	tacagacagg	agtcgacttc	840
tacgtggaaa	acgggcagac	gtacaacgat	gcctggatg	agtggtaccc	agactatgca	900
tatgacttcg	acctagatgt	aagcacaggg	gacacgatcg	tcgccaaggt	ggaagccatc	960
tcgccaagtc	aaggtgtagc	cactattgag	aacatatcga	cgggaaagaa	ggccacgcag	1020
acgatcagag	ccccagctgc	gacagctacc	cttgcggcc	agaatgccga	ctggatcgtg	1080
gaggatttcc	agtctggcga	ctcaatggtc	gatctggctg	gctttggcga	gatcagcttc	1140
tggggcgtgc	aagcacaagg	aggagggct	acatgggtg	tagatgatgc	gactattgtc	1200
gaactgaagc	agggcaacga	agtgttgaca	gacgtggagg	tgcaaagtga	ttcggccctt	1260
acggtaaat	atacgagctg	atgtgatggt	atatggtcgc	atattctcat	ccttcgacta	1320
atctttctcc	ttttggacgg	tgacataatt	tttctggttt	attttggaaa	tgccttgatg	1380
tatccggta	gtattttaa	ggttgatact	tccagcatgc	gggctcggt	attgggagga	1440
accaagaagg	ctatatggcc	ctcgggtatt	cgccgcattc	taaggtcgca	tgccttctcg	1500
gcttcctta	tatatatcta	ctttccattt	ccccaacctc	attcttgatg	cgagaatcta	1560
cccacacata	cagttaatca	tgtcccgat	ataccaacta	agccgagcat	ttcagcgcag	1620
ccaagttggc	gwgctccggc	cgcgctctct	actacccgct	cggtcatccc	gctgcggctt	1680

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

<400> 9	ttacatgctc	tgtgtgttgg	taaacacgct	gtcacattct	tcatgtcctc	tggattgcac	60
	gataacttta	ccgcgtctct	ccaaaccggat	tgtgaaact	atcaacaggg	ccccgcatta	120
	ttggcataac	cgacatttt	aaaaagtatc	gcgggcgaga	agagagcctt	tttcgacaac	180
	aaacgtcggt	ctctttggtt	tgcatacgaga	gacatagata	cagttgaccg	cggcgcgaca	240
	cttttttagga	gwgcaagagga	cggtttctgc	ggcgatttga	tccgcaggcg	agcaaaggtc	300
	taagacacct	ctgtttggaa	ctgcgcaggt	accagaactc	gaaactaatg	cgacattcga	360

gcgacgatga tatatgtcaa ctatatcctg ggacttctgt ccctcttaca caccgctgta	420
gccacagctc ctgattatgt cgtggtagac caactgaaca gcacccccga cggatggaca	480
aaaggcgcag ctcccccgcc atttactccg atgaagttct ggttgtcgat gcacacgag	540
tacaaggcgg acttcgagca gaaagtcatc gatatctcgac caccggcgtca ccgggattat	600
ggacggcata tgaaacgcaa cgatgtcatg gcctttatgc gcccattccga tcaggtctca	660
aagatcatct tctcttggct tgagtcggag catgttccac caaatgcccatt cgaagatcgc	720
ggggattggg tcgccttcac agtcccgttg gcccaagcac aatcaatgat gaagaccgat	780
ttttacaact tccaccaccc gaaacaaac acaacccaaa ttaggaccct caagtactcc	840
gttcccggagc aagtcgatgc tcatctgcaa atgateccagc caacgactcg ctccggccga	900
cctaagacac aaaccaggcct accgagccctc atgcccagtgt cggttaacat tgatgaaata	960
agcgaagact gcttgacagg cgtgacgccc atttgccttc gccagctcta tggtttacct	1020
agcaccaagg caagccccga ctgcgagaaac gtcctcgaa tttccggcta tctggaccag	1080
tacgcgcgct acagtgaccc cgacgagttt ctgcgtat actctccaaa cagcgtagac	1140
gccgacttct ccgtagtatc gatcaacgga ggccaaaacc cacaactc acaagaggga	1200
agcacagagg ccagtctcgat catccaatac gcccctctcca tggcatttga cgctaacgcg	1260
actttctaca ctaccggccgg acgtgcgcca tccgtctcag actcgggtac ggtgagcacc	1320
gacggctcgat ccaacgagcc gtagtcgaa cagtcgcgt atctgggggg tctccggac	1380
gaggatcttc ctgcagtgtct tagcacgtct tacggcgagg atgagcaaag tctggccggag	1440
gaatacacacag aagccacgtg caatttattt gcccattag gtgcacgcgg ggtctcggtg	1500
atcttcagca gcggagactc gggcgctcgga ggatcggttg tatctaacga cgaaagccag	1560
aggacccgct ttcagcctat ctccccggcg tcgtccccgt ttgttacatc cgtgggtggg	1620
actgagggcg tcggggccggaa aaggctgtg gactttcga gtggagggtt ctccgagcgc	1680
tttgcgcgccc cgtcgtacca gaatgcgagt gtggaaagcat accttgcggc cttaggagat	1740
aaatggatg gattgtataa tccagacgga cggggatttc ctgatgtgtc ggcccaggct	1800
agcaactatg taatcaggga ccatgggcaa tggctacaaa ctgcggaaac aaggtagtg	1860
gccctaccaa gtcaacaatt gaaaatcaa cggactgata atattacagt gctggccggccc	1920
ctgtctttgc agcagtcatc tctcgactga acgctgcacg tctcgagcag ggtaaaccta	1980
cactagggtt tctgaatcct tggctgtact cactcgacca gcaaggattt acggatattg	2040

tagacggcgg atcagtgggt tgtgacgggt caaatggagg agctcttgc	2100
gttggaatgc caccaggaa tgggatccgg ttactggctt ggggacacct ctgtatcaga	2160
ctctggagca gttggcgcag tctgcttagt actgcggcgg gatggcctat tttgtgtcgt	2220
tgtatgtttt gtccctaaa tgtcaacgcc attaattctt ctcaagtgcg attagatttc	2280
gtaaaacaga agctggacaa tatgcagaaa ttagagtaca aagctggaga cagaaggctcg	2340
atctccagaa tttgctaattt gttgtggtac tcacgtcagg gtgctcgagc acaccagcta	2400
actaccaact ttacccgtta attctaccgc agtagtaatc tagaaaatac tagataagct	2460
gatcaagctt gaaacaaata agcttaccga ccgagaccca tacagcctcg cagtacaaca	2520
acttactacg ggtgagacat cctcaccgtt ccgtaaagatc gaaaggatta ctatacacgg	2580
agtaaggact	2590

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

<400> 10	
ggtacagtag tgggttttag tttggatgta tctggagaca tcgatgcttg ttgcggcg	60
ctaatttggg gccatcgctt agggaaagaaa aagaaaggaa ggatttcattc tgccggca	120
tttttggtca ggcattggca atactccaag cagcttgcca aagtgagaaa tgtgctttag	180
aataatattt agtaatagtt aatcaattgt cttacaggat aatatggaa tagcattggc	240
attgcgttgt tggcaggcag catgttgc aaattgcaacaa cgcgatcccg gcgatcgcc	300
tcggactccg ggtggaaatc agggttggag acccattgtt tatcaacaac agccgacgcc	360
agtcgttctg ggggcattt gcagaatctt tggacgatc agcctttgt cagtatcgcc	420
ccgtccgaat tgaccaggct tgcttagccgt tggagacatg caatgatgcc attgtctcg	480
ccgataagca agtgcggcca atccctcggt cttctggct gtctcagaaa agtataatg	540
tccgtctcgctgctg aacaattcga actctgtgtg tttgtccct ctcaaggtct	600
ccagcatgcttctccgtt ctctacacag cactcctgtg ctccctggcc gcctcgacca	660
acgcgattgt ccatgaaaag ctcgcccggg tccccctccgg ctggcatcat gtcaagatg	720
ctggctccga ccaccagata agcttgcga tcgcgtggc acgcaagaac ctcgatcagc	780
ttgaatccaa gctgaaaagac ttgtcaacac ctggcgaatc gcaatacggc cagtggtgg	840
accaggagga tgcgacacg ctgttcccg tggccagcga caaggctgtg attaactggc	900

tgcgcagcgc caacatcacc catattccc gccagggcag cttggtaac tttgcacca	960
cggtcgataa ggtgaacaag cttctcaacg ccaccttgc ctactaccaa agcggtctt	1020
cccagagatt gcgcacaaca gagtactcca tcccgatga tctggtcac tcaatcgacc	1080
tcatctcccc aacgaccctc ttccggcaagg aaaagaccac tgctggtctg aaccagcggg	1140
cgcaaaagat tgacacccat gtggccaaac gctccaacag ctgcgtctgt gccgatgtca	1200
tcacgctgtc ctgcctgaag gagatgtaca atttggcaa ctacactccc agcgctctgt	1260
cggcagcaa gctgggcttc ggcagcttcc tgaacgaatc cgccctgtat tctgaccttg	1320
ccaagttcga gaagctgttt aacctgcctt cccagagctt ttccgtggag ttggtaacg	1380
gcgggtgtcaa tgatcagaat caatcgacgg ttcccttgc acgaggcggac ctgcgtgtgg	1440
aattgctcgt cggagttgct catccccccc cggtgactga gttcatcaact tctggcgaac	1500
cgtgagtatt gaattccttag acagagctt aatcgaagct aattgtgttag tcctttcatt	1560
ccccaccccg atgagccgag tgccgcccac aacgagaacg agccttaccc ccagtactat	1620
gagtacccctc tctccaagcc caactcggtt ctgccccaa tgattccaa ctcctatgg	1680
gacgacgaac aggtacgacc ccacattccc cttccctgt atgtagatac taacccggacc	1740
agaccgttcc agagtactac gccaagcggag tctgcaaccc gatcgactt gttggcctgc	1800
gcggcatcag tgcctcgag tcgtccgggt acgaaggtaacttacttcc cctgtcctat	1860
tccttgcatac gaaaatacccc taacagcagc acaggatcg gatctggctg ccgaaccacc	1920
gacggcacca accgaacccca attcaaccccc atcttccgg ccacctgtcc ctacgtgact	1980
gccgtggag gaacaatgtc ctatccccca gaaatcgctt gggaaagccag ttccggcgga	2040
ttcagcaact acttcgagcg ggcgtggttc cagaaggaag ctgtgcagaa ctacctggcg	2100
caccacatca ccaacgagac caagcagtac tactcgcaat tgcggcaactt tagcggtcgc	2160
ggatttcctg acgttgctgc ccatagcttt gagccttgcgt gagtccattc ccagcatcat	2220
gataatacga aatagggtct aatgacatct gcagatatga ggttatcttc tacggcgccc	2280
gctacggctc cggcggtacc tcagccgcgt gtcccccttt ctctgcgcata gtggcatgc	2340
tgaacgatgc tcgtctgcgg gcgggcaagt ccacgctggg tttcttgcac cccctgtct	2400
atagcaaggg gtacagagcg ttgactgtatg tgacgggggg ccagtcgatc ggatgcaatg	2460
gcattgatcc gcagaatgtatg gagactgttg cccggcgccgg cattatcccg tggcgcaact	2520
ggaatgccac ggtcggtatgg gatccggatga ctggattggg acttcctgcac tttgagaagt	2580
tgaggcagtt ggtgctgtcg ttgttagatgt atactatata tatggatga gattatgtat	2640

gtgatatgtg atattatgtg agagagaatg gtttagactg tgcgtcatat acatggacag	2700
ttcattttct cattaaacga gcacccat acggtaagga cctcagaggt tcctccatt	2760
gttatgaccc cttcccttct ttctagagat acatgcttcc ccaccccgcc tcaacgcgac	2820
cgtctacgga caccagtcag aagaccccaa caacccacta ttagtggcta gtaaggacga	2880
catgcataat tactccgtga aaccccgaa attaagcccg acaggggcat agagaaaccg	2940
atccaatcac ttaacttacc ccgcttctag cacggcatag ggctgagcga tgcgtggtg	3000
caatggccac gccgttgccg attagccgta gggccagttg tgaatttccg ggatcaccct	3060
acaacacatg cttcatgcgt	3080
<210> 11	
<211> 1890	
<212> DNA	
<213> <i>Aspergillus niger</i>	
<400> 11	
gaggatgata gtctgatggc cattccgctt gaggcaaagt gtgcggcaat gtcacgcggt	60
cagctagct tctgcaggc tgcagttgga caggggaact tgagtgtat tatcgccaaag	120
gtgaatgttc tctaccgctt tgataccaga gtgatcgcc ctttgccgt cactttgggt	180
gttgcgaagc agatgtcggtt cgtttgcata tgggagccga agatccacgc agggtgcttg	240
aaaagacata ctgcgatcct cccgtttcca agaatgcttg tacacttcaa gttttgtca	300
agatcccccc gcctggccag tcccggacta agcgaaatga gctttccctc aatgctgcag	360
acaggagaca ccatcgctt ggccgtttgg caccatcagc caccgtcggt cctatcatca	420
tcgcctgtt caataggaa cgcgtcaatt gcgtatctgg gtgtgttat ctgctcgata	480
ttgcacccggc agagcaggaa tcgggattgg cggatgtaga gaaaattcag cttcaaggag	540
gggggaaggg agacgctgaa atggtataaa accacgtcca attccctacc agatagccct	600
catccagcag catcaaaaagc atcttccact cagactccaa gcagctccca gtccctttc	660
aattcattac cttccaaaca tcatcccatt aagatgaaga ctactgtct cttgaccgcc	720
ggcctgctgg ccaccactgc tatggccgct cctctgacgg ccaagcgcca ggctgctcg	780
gccaagcgct ccacgaaccg ccagagcaac cctcccttca agcctggcac caacgaggc	840
ctcgccctta acggcaccaa gaatgtggag tacagctcca actggccgg tgccgtccctc	900
atggcactg gttacactgc cgtgaccgcc gagttcgctg tgccctccccc ctcggc	960
tccgggtggct cgagccgcga ggagtactgt gcctccgcct gggtggccat tgacggtgac	1020

acctgtgaca	ctgctatcct	ccagaccgg	gtggactttt	gtgtccaggg	cagcgaggtg	1080
agcttcgatg	cctggtacga	gtggtacccc	gactacgcct	acgacttcag	cgccatctcc	1140
atctcgcccg	gtgataccat	caaggtcacc	gtcgatgcca	gcagcgacac	caccggta	1200
gccacgattg	agaacgtgag	caactggtacc	acggtcaccc	acagcttcac	ggccgggttt	1260
gatgggtgatc	tgtgtgagta	caacgctgag	tggatcgctg	aggacttcga	ggaggatgac	1320
tccctcggttc	cctttgccga	cttggcacc	gtgactttca	ccagctgctc	cgctaccaag	1380
gatggttcct	ctgttggccc	tgaggatgt	accatcatcg	acatcgagca	gaatgaggtg	1440
ctgacacctcg	tttccgtctc	cagtagcgag	gtcggtgtca	agtacgtcta	agacgttgg	1500
tgtatggggt	tcgggattgt	tgtgccccg	atgggtgtgc	tttcgacggc	aatggtgaga	1560
tgagtgtatgg	aaatgagagg	ttggtctttt	ggccgggggc	tagtttctc	ttggtactcc	1620
tgaaaagcca	atagttcaaa	tgtctttatc	ttgttagttt	gatgttata	ttgccttga	1680
tttgatttaa	ttgaaccaac	gttggatcat	cgtatccctt	agcgcaaata	aaatattacg	1740
tacgcctttt	aaaatattat	gtatgtctgt	taaggttctg	actgttcaga	tttatgtcaa	1800
acaacagcaa	atcattggta	atccaggact	cggggatatg	agcttcagac	attcacc	1860
ttactgcatg	actatgaccg	tgtcttttagc				1890

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

<400> 12	ttgttgtat	tgctaagaga	catcacattg	ctcatatgag	tttgattgcg	actgttaata	60
	ttaatgtccg	actgggagga	aatgagtggc	gttatccagg	cagctgcatg	caatactaca	120
	ttccccctcac	gagggaaatc	tggccatctc	ggaaatcaat	ggtgtcatcc	gagttgattc	180
	ccctcaataa	tggtcctgat	aagccactat	tgctgcagaa	cgcctatctg	tgccgttagt	240
	gcatgcata	tgtccccagt	tcttttctg	ccgattaatc	tattgccaga	cggaactccgt	300
	cgcgttccg	aatgccggga	accgcggcta	agctttgctg	tagcttgct	gcaggaacat	360
	ctgcatctt	aaaaatatct	tcaaggagc	cgatcgctga	gtttctcaag	agattagatg	420
	aatgttcgta	cttggccgca	atataagctt	catggcggct	tcaaccttcc	atgagaaata	480
	agaataaggc	tgccggggat	ggcctcaccg	tgtccctgca	tgcaaggat	gcataatgca	540
	ccgtgacctg	ttccaccacg	ccggagcccc	cccgccctcc	gacggcccaa	accactgca	600

gaatggctt	attaagttcc	ccttctataa	ctaaccgggtt	gttcctcg	tcgtctgt	660
ctgctctcca	cccagggtcg	ttttgcttt	tgccctc	accatgg	tcg	720
catctcg	ggcttcgccc	ttgccc	tgccctggcc	agcgtcg	tc	780
caagtctgtt	cccagcgact	ggaagctcg	ggaggctg	gataccag	ct	840
tttgtccgtt	gctctggcgc	gtcagaac	ggaccag	gaggaga	gc	900
gtccacccct	ggcaaggaca	cctacggcca	gttcttggat	ctggacgaca	tcaatgagca	960
gtttcc	tcgc	gtcagaac	ggaccag	gaggaga	gc	1020
gatccataag	gagggtgg	tgctgaactt	tgcgacc	gtgggcac	ccaaccag	1080
tctcaacacc	accttctcg	tgtacaagag	cggatctacc	cagaagctgc	gcacaacg	1140
atactctgtt	ccggatg	tgaccgg	cattgat	atctcg	ccga	1200
tggaaagtcc	aacgctgc	gctcggc	cgtgc	tcgc	acta	1260
cagcagaaag	aagagcag	atgtgtgc	gtacat	ccggatt	tc	1320
gtatagcatt	gactatac	ccgaggc	gtcgg	cgtgt	ttggc	1380
cttgaacgag	tcggc	cttgt	actcg	gatctgtt	ttgacatt	1440
ccagcagagt	tta	ctgtt	agactat	caa	ccagg	1500
ggatggtgaa	gccgat	atgtcc	catcg	atctcg	ccttgc	1560
gacggagtac	attaccgg	gatctcc	agtgtt	ccaa	accagg	1620
ctaattgg	tcc	atc	gtt	acc	aatgat	1680
cctgcag	tacg	act	tgct	gac	acc	1740
caactcgtac	ggcgat	aa	atcg	atcc	ccttgc	1800
gacagaatag	accgtt	ccca	ttgc	cac	tgc	1860
gggcacacgt	ggtat	cttcca	tcctcg	ttccgg	tggtac	1920
atataattgca	tcaagt	cccc	actg	acaaat	acagg	1980
gacggcacc	acaagacc	attc	acccc	atgtt	ccc	2040
gcgg	tcgg	cg	ccaa	cg	gttgc	2100
agcaactact	tctcg	cag	gtcgt	tacc	tcagg	2160
tacatctctg	cctcg	acg	aa	ga	gactac	2220
ttccctg	acq	tg	tctgc	gtt	tc	2280

atggacatct gctaatgtcc gacagctacg aaacttataat ttagtggctag ctccggccttg	2340
tggcgggtac ttctggcgct agccctgtgt ttgcggggat cgtcgcgtg ctgaacgatg	2400
cccgctcg gccaacaag acatccttgg gcttcctgaa cccttggctg tactcgagcg	2460
gctacaagag cctgaatgac attaccagtg gcgaggcagt gggctgc当地 ggcgatgtgg	2520
agggcgctgg agtcattcct tggcgagct ggaatgccac gacggatgg gatccggcga	2580
cagggctggg aacgcctaatttttccaaggc tgaaggaggc gggttcttgc当地 ttgttaaggcag	2640
gaggatactg agtggacgtg cggagtgaag gatatgtgca aggcgttaac ttataatagc	2700
ctgtgtgtgg actatagaat catctacagc ccacaaccaa ttagcttctg catagtcacc	2760
acccttaaac taaggataat caattgttta ccgctgtcag tctcaaattcc gtcatgtcat	2820
ggaccctgtt cgatcaactt gaaacaagct taatctacca gcccgggtga taaaaccgccc	2880
agcggacact tgtttcagtt acccgcaagc ctgtatccag tatgcaagcc ctacttaaac	2940
ccttcaccac cctgatttattt ctactcttc tctctcttca accacaccat tctttcttc	3000
attgtgccgg tcacatccat tctttacttt cattctcctc ctttctcttc tcttctctac	3060
ttccccaaatg cactcattat	3080

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

<400> 13	
accggagcag aggaacaagc ggagaagctg aaacgtatga atgctgagta cgagcaaaag	60
ttccctggct tgcgggttgt gtatgttctc tcagtataacc caacgacttg tgggtgtc当地	120
acatatctcc ctggcatagt actttgtaa acggtc当地 ccgggatgtc atcatggagg	180
agatgc当地 gaggattgac cggggcaatg cc当地 gatgc当地 ggtggaggag attatacagg	240
ttagatggct gtctacccaa acacggagca gtgctgacag ttc当地 cttttaaaggcaat	300
gtgc当地 gatatt gcaaaggatc gggc当地 gggaa actggagcag tccgcttaaga tatagttcac	360
atactgcaag catatattta aacaatgaat acccttc当地 ttc当地 gaggc gctgc当地 acat	420
ctc当地 ttgctg aatcgctgct ttacaagccaa tatttc当地 gatgc当地 gatcc atctatggag	480
cactctgctt ctgtccggaa acaatggctg gtaatctgca tggaaacttgg tgattccgtt	540
agtataaaagt gaccaactag tgccggcgaa ttatggaaag cctgc当地 ttgttctgt cttacgacgg	600
gacgatcttc cgtc当地 acgc gtc当地 taccag cattttc当地 atgacggg tccgtat	660

atttactatc gatggtaaaa cgcctccctc atggggtccc ctagcactcg gcaggccagc	720
ttgtgagaca acccgggagg tcagccatta ttaggccaat gagagctggc aggttggaga	780
ggttgtactt cgacaatgtt ggacagccat gcaacgtcgg acaatagctt tgataggaa	840
tatcctaagg gcgaaccagg agggataggg gtaggtatgg ctgtatcgat tagtagtccc	900
tctttcaccc agaacaaact ctagtatata tagtagtaaa tggccgcgg atggccaatg	960
accccaaatc atcttcatc ccatccacgc atgagcaaac atgcattggc tgccctagt	1020
atgcagcata gggacattgc ctttggttat cctggcatat cggcggctt cattgcatac	1080
aacttcagca gccgtggact tggactccct tcgtctgacc tctaactccg aatacgtcaa	1140
ttctgtccat gtagacacga atcgatcagt cgcaatgtcc gctgaagaac attataccga	1200
tacagcagct cgactggttc agaacattgt tcctggagcg agcttcgtc tcattcgatga	1260
ccactttgtc ggcgacaatg gagttgcaca tgtatacttc cgccaaacgc tccatggtat	1320
tgacattgac aatgcggatt tcaatgttaa tgtctgtcc ccaattactc tggccggaaag	1380
gaagcttact gttacagatt ggaaaagatg gactggctt gtcttcgga cattcggtct	1440
tcacaggcgc gttgccgagc agccatctgg acaataccaa cgaaaaatggcgtt ccggaggctg	1500
cacttagagg agcaagggac gctatacagc ttccactgac tattgacaat gttctactg	1560
aagctgcaga gggcggaac gagtacatat tcagagagc agtggagcg gtatctgacc	1620
ccaaagctaa gctagtctac cttgtcaagc cagaagggac tctggcgctc acctggagga	1680
tagaaacaga catgtatgag cactggctac tgacatacat tgatgcagag actaccactg	1740
tccacggcgt gttgactat gtcgcagacg cgacatatca agtttagtga gtggctctcc	1800
ccatcgaata acgaagctaa gacaacagtc cctggggcac aaacgatcca gcagaaggac	1860
atcgaccat tgtcaccgac ccctgggacc tatccgcac cgcatacacc tggataagcg	1920
atggacggga caactacacc acaaccagag gcaacaatgc catgcacac tggaaatccga	1980
ccggcggtgg ctcctatctc tacaacctac gtccatccga ccccaacttg aatttccaat	2040
ggccatactc cccaaacatg tccccacccc gatcatacat caacgcctcc atcgatccaac	2100
tcttctacac agcaaacgccc taccacgacc tcctctatac actcggttc accgaatccg	2160
ctggcaactt ccaatggaat aacagcgccc acggcgcccg agacaaagac tacgtgatcc	2220
tcaacgcaca agacggctcc gggttcagca acgcaaaactt tgcaacccca cccgatggta	2280
tccccggccg tatgcgcatt tacatctgga tcgagtctac tccgtcggt gatggaaatt	2340
ttgacgcggg cattgttaatt cacgaataca ctcacggtgg taagcatctc cccagaagat	2400

ggaagtccta atctaacaaa ccagtatcca atcgctcac cggcggctcc cacaacgccc	2460
gatgcctcag cgccctcgaa tcgggtggca tggcgaagg ctggggcgac tttatggcga	2520
cggccatccg aatcaagccc aacgatacac gcacaacgtc ttacactatg ggtgcattgg	2580
cagataatga taaatgtggt gtccggact atccttattc tacctccttt actgagaacc	2640
ctttaacta tacgagcgtg aataccatga acggcgtgca cgccatcgga actgtctggg	2700
caaccatgct atacgaggc ttgttggacc tcatcgacaa gtacggaaag aatgatgggt	2760
cgaggccggt gtttagaaac ggggtgccta cagatggaaa gtacttgatg atgaagttgg	2820
tggtggatgg gatggcactg taagtgtatgc acagaatagc ttcttcacc tttgtatgt	2880
ccgtggatc ctgactaatg gactgaaggc aaccatgtaa tccgaacttc gtgcaagcca	2940
gggacgcgat ccttgcgcgca gacattgtgt tgactggcgg gaagaatcgc tgtgagatct	3000
ggaggggggtt tgcgaagaga ggattggggc aaggagcggc tcatagtatgt taaaatttgg	3060
tgcggagggg gagtacactt cttcctacgg gatgttagtc ttgcacaggt cgttttgggt	3120
gagagatgag tggagatgcc tggtttatta gaataggact aattatctag cactaataca	3180
atatcgacag atctaaacag taagtataaa tctataagtt atcacacgca taaaacccat	3240
caccccttag tctacttcga aacaaacacc acaccaccaa catcctcatc ctcaccaaacc	3300
acccctcccc cgccataagaa cctaaacaac agccctcaac tccatactct gcgcggccct	3360
cggccacacac aacaacaacc caccacgag cagactcacc cccgcgtata tcgacagcgc	3420
cagaaaccca tacttctgca ccagcgcccc ggaaataggt atcccagcca tagcactaca	3480
ctcccagata agatatgatt agaaaaatcc acccttactc cccaaagaaga tcaattcaaa	3540
ataaatctaa tgtgcataacc tcaaagccgt agccccata acaacccca ccgccaac	3598

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

<400> 14	
cttttggctt gtgatcttga ttgcttagaga tgtatatacct cacggataacc gcccggagtgc	60
gccatttctg gttaccttct ctttcccttt ttgtctcgat cgtgaggcgg aacgcaggat	120
gaagacacgg cttctccatc gcggcccacc aaccaacaat gtccttggac gcccaactct	180
ccatctactg gtcattggtc caatgcagag actccgtcga gctcaaatgg gccggccaac	240
cccgagtcgt caggggcagc ggcagcgcacg agctaaatta gaccactgat aagacgcgat	300

agtccaaagt ctgaccgtca cattgtgccca ggcagataag ttgaatcgtg tgactggatg	360
ttggctaacg tatggcgctc ccggaggccc gacggaccct gcgcgatcgg cggggagcgt	420
caatctaagg acatccgcgc ctaagatatc tacccttcag cagttcagcc tagccctgca	480
gacttgcgg accagtgcata tcgtgatcgg ccccccacggt cgaatgagct cttgtctctt	540
tccgtcagac cctgccagtt aatctgctat ctactccgcg gtaacatcgt gcctgtctcc	600
actaaggcag ggtccagggc tgtatgtctt actttgcacc gagtcggccg ccgggtggct	660
ctgtcttggc aattgcgaat atcctcacgg ggcacggacg acacggattt ggacggacat	720
gcccggagatct tcgtcggttt attcctggaa gggacatcat ctccttccat catgacggct	780
gccatagcgg ggactctgag acattttgc tctgaagagc atggtcgact tggatgatgg	840
aggagttgat cgaggtcaat gaggagaggc ttgcaagtat aagaagagac tgctcgacca	900
gcagaatgga tcttcttggc catcaaccaa gagtcacaagg cttcttgc tgggtctatc	960
tcttctccga actctcttgc ttgacattct cgtggtaaaa atggtcgtct tcagcaaaac	1020
cgtgtccctc gttctgggtc tgtcctccgc cgtctctgcg ggcggccgtc ctactcgcaa	1080
gggcttcacc atcaaccaga ttgcccggcc tgccaacaag acccgaccca tcaacctgccc	1140
aggcatgtac gcccgttccc tggccaagtt tggcggtacg gtgcccaga gcgtgaagga	1200
ggctgccagc aagggttagtg ccgtgaccac gccccagaac aatgacgagg agtacctgac	1260
tcccgtcact gtcggaaaagt ccaccctcca tctggacttt gacaccggat ctgcagatct	1320
gtaagcttcc ctgctcggtt gttcgggcaa atcgtgacta acctggacta gctgggtctt	1380
ctcggacgag ctcccttcct cggagcagac cggcacatc ctgtacacgc ctatctccag	1440
cgcgaccaag ctgagcggct acacttggga catctcctac ggtgacggca gctcgccag	1500
cggagacgtg taccgggata ctgtcactgt cggcggtgtc accaccaaca agcaggctgt	1560
tgaaggcagcc agcaagatca gtcggagtt cgttcagaac acggccaatg acggcctttt	1620
gggactggcc tttagctcca tcaacactgg tgagtcaatc ctacatcagc cgggttgacc	1680
tacctgctga ccgatacaca gtccagccca aggcgcagac caccttcttc gacaccgtca	1740
agtcccagct ggactctccc cttttcgccg tgcagctgaa gcacgcaccc cccgggtttt	1800
acgactttgg ctacatcgat gactccaagt acaccggttc tatcacctac acggatgccc	1860
atagctccca gggtaactgg ggcttcagca ccgacggcta cagtatcggt gacggcagct	1920
ccagctccag cggcttcagc gccattgctg gtaagaaccg ctttcattta acacacaact	1980

tgtccacctc	tttactaact	agtgtataga	caccggta	accctcatcc	tcctcgatga	2040
cgaaatcg	tcgcctact	acgagcagg	ttctggcg	caggagagcg	aggaagccgg	2100
tggctacgtt	ttctcttg	cgaccaaccc	ccctgacttc	actgtcg	ttggcgacta	2160
caaggccgtt	gttccggca	agtacatcaa	ctacgctccc	atctcgactg	gcagctccac	2220
ctgcttggc	ggtatccaga	gcaacagcgg	tctggactg	tccatcctgg	gtgatgttt	2280
cttgaagagc	cagtacgtgg	tcttcaactc	tgagggccct	aagctggat	tcgcccgtca	2340
ggcttagatt	atccactgaa	gtggagtcta	tgatctgctg	attgatccct	cgacgatgaa	2400
ctacatgtgg	aaatgcata	gagacgaggg	tgatggtgat	gatgttgatt	tgatgtgac	2460
ccgtacatac	ttgatgaagc	tcggta	tgcaaatgtg	actgtatcta	tgtgatgaat	2520
atatgtatcc	atctcatggc	ttttggctat	gagtgcagga	taaacacctg	aaccagtagt	2580
agtactttcc	cacctata	tactgcgg	cctcgccgg	cccaacatca	ccccagaggt	2640
ggccgcagag	gagtcttata	agatagctac	tatcagttac	aacacctctc	tgacagatgt	2700
gaaggagtac	aataaattcac	cgaaacacaa	attcaactaa	agtcggtaag	taataataat	2760
ttaagaccca	atccacgcaa	tgttaaacta	tctctgg	tgaaagatct	ctccctggc	2820
aacacctagt	tgtgggagaa	ctgtgtt				2847

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

<400> 15	gccccaggtga	agacccgaca	ggaagcggat	aggtacgg	cattttctaa	tctacccgcg	60	
	atcgggacat	ggcta	accaa	gcatatagac	tcgaattcta	ccggtaaaatc	aagtatgg	120
	cgtgc	atcat	gat	ttc	ggat	acg	ggggaccgtt	180
	tcaacatcta	ggctat	ttca	tat	aggaca	acgactgac	cattgg	240
	tagtcttac	gg	tttggg	cc	aagtac	ctg	tagactgta	300
	ttggctgggg	cggtg	at	ttta	gcatat	gtaa	gctc	360
	atgatctaca	ggagtac	gt	tctgg	ctgt	gc	ctac	420
	aggtagatag	gac	ctgt	ccg	cag	ctgtt	gg	480
	aagttaggcag	gcac	ccgg	aa	ccta	aggc	gg	540
	gtgatccgac	catc	cacgata	aggc	c	cagg	ac	600

tgagactcaa	aggtagat	aatgatggaa	agataggata	gctagatcag	gcttattgt	660												
cctgatcg	tt aagagcctag	agaagatgt	a	cctggaagac	ctggcagct	caatcac	720											
gagcgataac	ccgtgacgat	ccccttgc	ca	aatgacgcag	ccgggctgg	caaccattgg	780											
ctgcgac	ctg	gcaggtcg	ct	ccgcaaccag	cgccgccc	ctccaagt	cccgcac	840										
tcttcc	ctac	ccccagac	ct	c	tatcc	tccatctt	cttcatcg	900										
ctttgtct	ct	atcatcattt	tctattcata	cgtgc	atcat	tcagtc	ggcccag	960										
atcatatccc	gctgggt	tagc	cg	tttccg	gtc	cccac	atgaagt	ctcctt	1020									
cacagcatcc	gtgctgtt	gg	gctgtgc	c	ccgaggtt	cacaag	ctca	agctt	1080									
gg	tgctct	ctg	gaagagc	agc	tgtgaggt	gtc	tttac	tgctt	ttttag	1140								
gttagcttca	aagaag	ctcc	agaaccat	tc	agtcattt	tcgtgg	tct	tagtac	acgc	1200								
ataacatcg	ga	ccccat	gtc	cg	cgctct	cc	agaag	at	atgggt	atcc	1260							
tccacaaaga	gctgg	tcg	gag	gagaacc	ct	taatg	acat	gagcc	gtcat	gatgtt	ctgg	1320						
tggacaactt	cctg	aaac	gca	c	agtgtat	gg	atacc	gtc	t	ttctat	ggc	tgcaact	1380					
gacc	ttc	cct	cc	t	ctgagat	cg	agctgg	gt	act	cccccc	cca	aga	ttcaa	1440				
gg	ttgt	cct	g	ac	actgg	ca	gtc	aa	ct	ttcct	t	cgagc	aat	gcag	ctat	1500		
cgc	ctg	ctac	ct	cc	cacaaca	ag	atgat	gat	tc	tc	cc	atg	atgg	aca	agaat	1560		
cag	tga	attt	cc	at	gttgc	tt	cgctt	cc	gt	tttgc	cc	tc	agg	ac	ac	1620		
cct	ga	tttgc	tttgc	cc	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	1680		
tgg	ccttgc	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	1740		
ctcc	gt	gac	aa	cc	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	1800		
g	cc	gg	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	1860		
ctt	cgg	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	1920		
ca	agg	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	1980		
gg	g	gg	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	2040		
gg	ct	gt	g	ac	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	2100		
aa	c	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	2160		
aa	c	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	2220		
cc	at	ct	ct	cc	ct	ct	cc	ct	ct	cc	ct	ct	cc	ct	ct	2280		
gc	at	gg	act	ac	ttgg	gagg	tg	cagg	gtc	tt	gcgt	ca	gt	cg	tc	at	gg	2340

agtggtagc	cgtgtatgac	ctggcaaca	gcgctgtgg	tctggccaag	gccaaagtaaa	2400
ttagttctgc	gggtttagt	ggtatctatg	atgcagctgk	tgctgtcatt	attgcttctt	2460
gtagctttagt	ctatgat	ttt	tgcagacgaa	cacacgtat	gttgtaatg	2520
tgtttcagc	ggttgccgga	tagattctag	ggatctcaa	tggaaagccg	gtgatattat	2580
ttgaccttta	tttgggcact	gagaatctt	actgtatgaa	atatgatagt	aacaccttaa	2640
acatgaatgc	aaatggcgta	aaccgtgtga	tgcagtcaca	ataaccagca	accgcggta	2700
cagccgaagt	ctggccggc	gagtctcgcc	ccgcacaggc	caggcgccaa	acccaagcag	2760
cgctcttggc	agccaagcct	tcttcatcac	gctctcacca	cctcctccat	ccaggcttc	2820
tctctgctcg	gtcttgttt	catcatcctc	ccacgcctgc	ccttctattc	aaccgctt	2880
cgatcttcat	atccgatcg					2899

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

<400> 16						
gaggcatgag	gcatttctga	ggcccgctac	tccgcattct	gcagcatatc	gtctctgcgt	60
aggggaggtc	gaaaccagct	gtaggactcg	gttccgggt	atctgtaccc	actgactaga	120
aatcgctcaa	tcgtgttagta	tagctgtctc	tttggccctc	acaacatgtc	tacgatatgc	180
tataaaaaaaa	agcagaagat	ggagtcagag	ccacccggtt	agggccgggc	cgcccccggag	240
gagaacaaaa	tacgggacag	aatctcagtg	atgggggaga	agagagatg	gcgacctgac	300
aattcacaca	cgacacgaat	aatagccgaa	actaacaaga	taaatcacat	cacatcatga	360
agaagacctg	cgtaatgtat	ataagcaatc	ccaccaataa	tacaatgcc	ttgatagtgg	420
ctgacctgaa	gcaattcggg	gaggagacgc	caagctcgac	gatcaccgg	gcttggaaaga	480
ccaacgagac	aagatgacag	gcccgtcgca	ccacgcccact	aactgcccta	acagaaatcg	540
gcctgaatag	tgcgacgagt	gtcccggttc	tgggcctcca	cgataagata	agtcatggc	600
ttatcgctc	atcgccgccc	atctcgctat	cagctgaaac	caatcattca	atcaatttgc	660
atcaccgcac	tggggcgag	atttcagggc	cagctgaaac	ggtcggctgc	cgagattgtc	720
agtggatgat	gaatgttatg	ctggaagaga	gggggagaat	gacgtctcaa	ttctgggtca	780
cttactagtt	gactagccac	ctagtattt	gctgtatgt	agggattcgg	tttaaaagcc	840
tggtggttcc	tcttttttcc	tcgtcatttt	ctcttcatct	cataccatt	tttcaaaaact	900

cctccactt gatcaattat cctccatcat ggctaccaaa atcaagctca tcccaatct	960
caactacaag cgctcaggca ccaagtccta cgtcacttg atgcgcaagt accgcttcca	1020
tcccaccaag cctggccct acactctcag cagtcctatc caacagaccg gtcgtccgta	1080
cactgaaaag cccatcgaaa gtcggggca tatccggcag ctggtgcgga agaagagcac	1140
caccagcgat gaggttggcg aggttccggc cgaagatgtg cagaacgact ccatgtatct	1200
ggcgaccgtg gggatcgaa ccccgccgca gaacctgaag ttggactttg acactggttc	1260
agctgatctt tgggtacacc cccattatga aagaccta atggaaacga gcgtcaactga	1320
cagatgtagg tctggccaa caaactcccc tcaacccttc tatccgagaa caagacccat	1380
gcgatcttcg actcgccaa atcgagcacc ttcaagacct tggaaaggta atccctggcaa	1440
atctcctacg gagatggatc ctccgcatca gggagtgtgg gcacccgacga cgtcaacatt	1500
ggcggcgtag tcgtcaagaa ccaagccgtt gagctggcag agaagatgtc cagcacattc	1560
gcccaaggcg aaggggacgg attgctcggt ctagcattca gcaacatcaa cacggtag	1620
ccaaagtccg tgaaaacgcc cgctcgaaac atgatcctgc aggatgacat tcccaagtcg	1680
gctgagctgt tcacggccaa gctggatacc tggcgggaca ctgatgacga gtcgtttac	1740
acctttggct tcattgacca ggatctggtg aagacggcag gtgaagaggt ctactacacc	1800
cctgtcgata acagtcaagg cttctggcta ttcaactcga cctccgcgac ggtaaatgga	1860
aagaccatataccggcggg taacaccgcc attgctgata ccggtagcgc gctggccttg	1920
gtggacgatg acacgtgtga ggccatttat agtgcatttgc acggcgccata ttatgatcag	1980
gaagtacagg gctggatcta tccgaccgat acggcgccagg ataagctacc cactgtgtcg	2040
tttgcgtgg gtgaaaagca gttcgtggtg cagaaggagg acctggcggtt ttcggaggcg	2100
aagacgggct atgtctatgg aggaatccaa agtgcgtggtg atatgaccat ggacatcttgc	2160
ggagacacat ttttgaagag tatttatgtt gtaagtgcatt tgctgttggc gttaaagggtt	2220
gatatcgaag ctcactaact ggattgcaga tctttgtatgt cgggaacctg cgctttggag	2280
ccgtccagcg cgaggagttg cgccagagcc tgaagtcgga gtagacgagt ggctgaatct	2340
atcatggttt gatgatgtta tgcatttgca tgcgttttttttggtaatcctagtgg	2400
cttttggcc ccgaagtatg tacgcagtaa atagcagtgc aatatagtac tccgtacctt	2460
gttatcagat gctctggttt gaagcacaaa ggaagccatc agtctccaa tcagagcttc	2520
cagcccgccc cgtccttcca tttccacaac ctcagcgcca taaaacatgc catccctgct	2580

cctaccataa	ccgcccggaaa	aagctgcccc	ttccagaaaa	cagcatgttc	cagatccaac	2640
aacgccccgg	caataggatt	tccaatgaga	atgccaagcc	ccgcgaacac	gaaagacatg	2700
cccatccacg	tccccacaac	agccatgtct	ggacacaa			2738
<210> 17						
<211> 2349						
<212> DNA						
<213> <i>Aspergillus niger</i>						
<400> 17						
cgcgcaactaa	ccctccacgt	attccaatat	accaaatactg	cccaaagcgc	cagccagctt	60
cctcaagcct	tgcggtcaga	taaggccctg	tacctagcta	gttgccgctg	ctccggcgc	120
tggccaagc	cgtcgacgt	ccgtcccccc	tcttcccccc	tctctcccc	tctccactgg	180
tggaacgatg	tctggctgtt	gccatcgttc	tcagaagcaa	cgccccctgg	atcggtggc	240
tgtcgacta	ttgcatgttc	gtccgcgcta	ctaggaaagt	tttttccca	cccgagttat	300
ccgtgtttag	tccgcggct	ggctgacccgg	ctagctggcc	gtgccagttg	ggtaaggttc	360
caagggagga	ccttactagg	tagaaacggg	atccaacaat	gaggggaaaa	ggcgatata	420
ggcttgcgg	gggttcattg	cggcctggac	gaagaaaggg	agatgatcac	taatgcaaca	480
caatcttggc	ttgcaaggaa	ttgcgctcca	accagaatgt	ctctgcgtag	ggatgccaat	540
tcgtgcgggc	catgctggat	ggatagtacg	ctgctccact	ctcgctcgac	ctttgcagt	600
ccacaatcgt	ttccccgtat	cgttggccgg	gggcgttttt	ctgcagctat	ggttgctgct	660
gccccgacgg	tgaaccttcc	tgcattcccc	gttttagtcg	attttagttg	gcgggcctgg	720
agattaaact	ccgtcggacg	aagaggagca	gtgggtcat	cgtcggccga	ttgcatgcta	780
tcggaagagc	atggaagagg	gaaaacatca	acttcatttgc	caaaacgctc	gagcataaaat	840
agaggcctgg	attccgccgt	tctggtgct	tttcttcttc	atccagcata	gcaagtctct	900
caagcatcgc	ctgggtcggt	cttctcaactc	ttccaccacc	agccttgcata	ataagttac	960
tcttcatctt	ttcgaagaaa	ccaattctcc	aaacgtcaaa	atgaagttct	ctaccatcct	1020
taccggctcc	ctcttcgcca	ctgcccgtct	ggctgctcct	ctcaactgaga	agcggcgtgc	1080
tcgcaaggag	gccccgcgg	ctggcaagcg	ccacagcaac	cctccctaca	tccctgggtc	1140
cgacaaggag	atccctcaagc	tgaacggcac	ctccaacgag	gattacagct	ccaactgggc	1200
tggtgccgtc	ctgatcgccg	acggctacac	caaggtca	ggcgagttca	ctgtccccag	1260
tgtctctgct	ggatctagca	gctccagtg	ctacggcggt	ggctacggct	actacaagaa	1320

caagagacaa	tccgaggagt	actgcgcctc	cgcttgggtt	ggtatcgacg	gtgacacac	ctg	1380
cgagaccgct	attctccaga	ctggtgtcga	cttctgctac	gaggatggcc	agacttccta		1440
cgatgcctgg	tacgagtgg	accccgacta	cgcctacgac	ttcaacgaca	tcaccatctc		1500
cgagggtgac	accatcaagg	tcactgtcga	ggccaccagc	aagagcagcg	gtagcgccac		1560
cgttgagaac	ctgaccactg	gccagtcgt	cacccacacc	ttcagcggca	acgtcgaggg		1620
tgacctttgc	gagaccaacg	ccgagtggat	cgtcgaggac	ttcagtcgt	gtgactctct		1680
tgtggcttgc	gctgacttcg	gtccgttac	ttcaccaat	gctgaggcta	ccagcgacgg		1740
ttccactgtc	ggccctctg	acgctaccgt	tatggacatt	gagcaggatg	gcaccgtcct		1800
caccgagacc	tccgtctctg	gcgacagcgt	cactgtcacc	tacgttaaa	tgcacatctcta		1860
tgcacatgt	atcggtcgct	tcaatgtctt	cgagacgaag	acaaaccctg	ggatgaatg		1920
aaaaaaatgag	tgcacatgt	tccggattga	tctgatcttgc	ttgagttgtt	aattccgttt		1980
ctgttgcgt	ttttgaatga	ttatacctac	tttaaagttag	aagaatgga	tgagcgcgtg		2040
catgctgaaa	atgactgtcc	ctgcttatat	tgtagaagat	cttccagaaa	gctgtgctgc		2100
cgatctgaag	atctgaagat	cactagttag	atctcgacgc	tcggctgtgt	aagtgcattt		2160
gctctgtcga	tcataacttt	gtaaaagctt	gtatgcata	cagacatctg	tcgattattt		2220
agatgcgttcg	atttgatcat	ctttactaga	atccccattc	gagtagagct	tcagagcgtc		2280
gggtggaaat	atcggtcggt	ggatggatc	ggagaagtct	cacaacatga	acgaaagatc		2340
cgccgtata							2349

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

<400> 18							
tgattgtgca	gacttcctca	tcatcgaagg	agacaacaat	gaaacccca	ggagacacgg		60
aaggcaggaaa	acagactgcg	gccggcgaga	aagacacgt	gtgacgaagg	cttatctcg		120
gacgccaaga	caatgcgggg	aaagctgccc	ttccaagacc	caactggcct	gcctctttct		180
cattacaacc	tcatcgctt	gattgacttt	ctggaccttgc	gtggcttgg	ggccggtcgc		240
atcgagcttgc	ctactcgcta	cttgctttgt	tgcgtact	ggctttcg	t gatcgcaaca		300
ttctttcttgc	gtattttgc	aggatagct	atggctt	catggagat	tacggccccg		360
gagtgtcg	actcacggca	cagctacctg	gaaatccg	tgtctctgaa	acagatcagg		420

atgagatctc	agtacttgta	acgggctttg	gggtaagctt	ccagtgtcca	taccattctc	480
ccaatatcg	aactcacatg	ttctacagcc	attcaagtct	aatctagtga	acgcctcata	540
tctgatagcc	tcgtccctac	caccctctt	cacattctca	cctgcacatctt	cagacggctc	600
tgatgctgtt	ccccgtcgag	tttcgataaa	tgtccatctt	tcacccatac	ccgttgcata	660
ttcatcggtg	cggacgaccc	tccccgtcat	tctcgatgac	tatgccaaga	cgcacggagg	720
ccgacgcccc	gacatcgta	tacacattgg	catagcagca	atgaggaact	actattccgt	780
ggagacgcag	gctcaccgtg	atgggtatct	gatgtccgac	atcaaaggca	gatccgggta	840
cgaggatggc	gagaagctgt	ggagggagct	cgacttgcca	ctggtgctta	gggctggccc	900
ttcagaggg	cacgcctcgg	agaagaaaca	tctcagcccc	cgtccaccgg	acgaagattt	960
cctagcagca	tggaagacat	tttgcctcc	agaaaacgat	gcgcgatct	ccactgatgc	1020
cggacgttat	ctctcgag	tcatcctgta	caccagctt	gcactggcat	accaggcggg	1080
tgaggatcgc	aatgtcacct	tcttccatgt	tcccgctca	tgcttggatg	aggatataga	1140
gacgggcaag	gaggttgccg	tcgcgctaat	caaggcttt	gtgacttagct	ggagtgagca	1200
gcagcacagc	gttccctagt	tctgaatgac	ttttcaatc	ttctcggagt	tgtgacattg	1260
catgtcccag	cagttttgg	ttatcggtgg	tcctatctga	gtactatatt	ttttggcaa	1320
tatttgcat	tagtgaatac	atatggcgc	ctgatggtt	atgatcgcat	cacacctggc	1380
gccgcataga	ttttggcat	aaggagtgtt	ggtgtaaagat	caccatcaat	ttattactgg	1440
tgttggattt	gtgttagggat	agaaccaata	tagattaaat	tctcacgcca	tacat	1495

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

<400> 19	gcgtttcgg	caagcggaaag	ggaccccgca	aaagctacgc	attgccattt	ttcaggaacc	60
	cactaaataa	acacacggac	atgtggttt	ggctgcccgt	gccccggaa	gccgcagccc	120
	gaacggaggc	attaaccctg	atgcgtccgt	tgattgttat	ggtcttgc	aacataacgg	180
	gaaatttctg	accgcacacg	atgccaggca	accat	ttta	tcacggctga	240
	aggtgttcaa	ttcattttcc	gtaggcagac	gtctcctaga	gcaatttctg	ctgtatggca	300
	gacattcgtg	accgaaacccg	tctca	tac	gac	ggttacat	360
	aagacaagaa	aggaatgcct	tcaatcatgg	caagaaggga	at	ttgggtgcta	420

ctggccgtctt cctttgttgt gaaccttctc cattacacac agtgtccctt gaaggccccg	480
tatgccttca tactccgcca caatagccgc catcggggct ttctgtttt cgagccccgt	540
catgggctca aggcaaggaa aggccccctt tggctggggt actcagtcac ttgctcaactt	600
tggtatcaac ccagaccttg gttgcacaa ccagcagaac ctcaactccc tcatttcaca	660
ttcagcgatg gccactgcgt tggagacgga atatgccacc gatgaaaag caccagccct	720
ggctcttagt cctgatcaact gattgttagac tcagatccct attgaccata acaacgcac	780
ggctggcaact tatcaaaatc gttctgggt cagcgatgaa ttctatcagc ctggcaaccc	840
gatatttgcg tacgataccg gggagtcgga tggcggatcg atagcccagt cctacctaacc	900
ctccactctc tccttcttca gagaattcct gatcgaaattc aacgcacatgg gaatgcctg	960
ggagcacaga tactatggaa actcgaccccc ggctcccgta tcctatgaaa ctccacccga	1020
ggcatggcaa tacctcacca ccaagcaggc gctcgccgac cttccgtact ttgcttagaa	1080
cttagccgc gagaagtatc ctgacatgga cctgacgccc cagggcacgc cgtggatcat	1140
ggtggccggc tcgtacgcag ggattcgtgc tgcattaact cgcaaggagt acccagagac	1200
gatattcgca gcctttcct catcgctcc ggtggaaagca caggtcaata tgagcgcgta	1260
ttacgaccaa gtctatcgta gcatggttgc cagcggatgg accaactgct cggcagatat	1320
ccacgctgct ctggaaatata ttgacgatca actttcggat gaagatacag ctacctcggt	1380
caaacaactt ttcttcggat ctggcgccga gaccaactcc aacgggtatt tcactgcagc	1440
gctaactgcc atctacggct acttccaaag ttatggatg gcgggaggta ttggaggct	1500
aggcgcattc tcgcgtatc tcgaaattga tcccaagacg aacgggacta caggaccgga	1560
tggccttgcc cctacgtatg gcggccagta tgtcgccgaa cgatggcccg catggccaac	1620
ctttctcgag ctggtcaatc tgaatatggg gaccaactgc gggcctcagg acgcgtctca	1680
gccaattgac tgtgactttt ccaagccata cggcgatccc tcggccatca cttggacttg	1740
gcaatactgc agcgaatggg gttcttcca ggcgaacaac gatggccgc actcgctggc	1800
ctcgcgatat cagtcggatgg aataccagca agaagtatgt aaccggcagt tccccgatgc	1860
agtggacaag ggactgctgc ctccgtcgcc gcggggcggat gatgtcaacc aagagttgg	1920
gggatggacg atccgccccgt ccaatgttta ctgcagcggaa ggagaattcg atccgtggcg	1980
atcattgtcc attctgtcga cagaagattt cgcaccccaa ggggtggagt ttacgagcgc	2040
gatcccagcc tgggggtgc agaccaatga ggacaccgtc tttggatacg tcatgcagaa	2100
ctcggaaacat tgctttgact ttcaagcgac gccgaccgtg gggaaagttat cacgcggcat	2160

cttcacatcc gccttggc aatggctcga atgttttggc cagaactcaa gccaatccag	2220
gtgatctggg gggccagggg gtgtgtgggt gtgttaggtgt gggtgtgttt ggttgtgctg	2280
gagcctggag ccaggataaa gaagatagga caaggatgac tgagtggatc ctgggatgct	2340
cctacttact tagaaaggta cagggcgcgt cacggcgaag gtagactcgt accccagatt	2400
agatgatcaa cgagaaggct cggagggtttt ggatcaacgt tgggttttag cgtcacgtcc	2460
aaagtccctgc atgcagggtgc cgctttcccc ttttgggaga t	2501

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

<400> 20
agagtccgcc ttgacaatgt ctaagaaagc atgctgagcc ccctccccca gtgtttatag 60
gtgagtagga atggagttata gtgcttgagt gctttcacgc tggtaaacgg acccgctggg 120
cggttagact gccttgtttt cggtcttagga accattcaag attcaacggc tacaagtcaa 180
gtcagaccat ctatcaatag tgcgagatag cagagagtcg gaccggagtc tcacaggcat 240
ccttggcggt cgaggagtga tgagttgtgc gaccagcgcg tggcccttat ttaagccgcg 300
cgcgcacctc tgacgcaacg gtctcaaagg ggggtctcac ctcttgcatt ttcggctgca 360
ttcaattcga cctctccgtg tctgtcttagc atcaccctaa atcctatcgg aatagtcctc 420
cggttaagtc aacattgcaa atcagtcctt tcattttgc ccagctcagc gctcggcctt 480
ctgtgaccct tggagcctga tcaattgccg aaaggtgttc gggcgggtca gccttggaca 540
gctcattgc agtgcagagg ttcatcagca tcagctgtac tacttgactt cctatcatca 600
ttattgatta ttatattata tcctatcttc tccgccaatc ttccatcgcc ggtagtttt 660
cgtagacaac atgaagctct caatagctct tgcaactcggt gcaacggctt cgacgggggt 720
gttggctgct gttgtaccgc agcaagaacc gctgataacc ccccaagatc ccccaactca 780
tcatcatcag gagaagttct tgatcgagtt ggctccttat cagacgagat gggttaccga 840
ggaagaaaag tgggacttaa aactggtata gcaacattcc ccattttatt actgtcacaa 900
tagcacatct cactgatcgc tctgcgaatg ttccatttagg atggcgtgaa ctcatcgat 960
attactgaag aacgaaaacac tgggttctac ccaacgttgc atgctggtag ctatgttac 1020
tatccgcccga cgatgaagca tgccggagaag gtggttcccc ttctgcggggg tctctccaaag 1080
gacaacatgg agcaaaaacct caacaatattt acctcatttc acactcgcta ctataggtcg 1140

tccactggta ttgagtccgc aaagtggcta tacagtaggg ttcggatgt cattgagcag	1200
tcgggtgcag cagagtacgg cgccactgtg gagcagttcg ctcactcatg gggccaattc	1260
agtatcattg ctcggatccc aggccagact aacaaaactg ttgtcctggg cgcacatcag	1320
gacagcatca atctttcct cccctccatc ctagctgcac ctggtgccga tgatgacgga	1380
agtggAACCG tgactatact cgaagcttg cgtggctgc tgcagtcaga cgccattgtc	1440
cggggcaacg cttccaacac aatcgaattc cactggtaact cggcagagga aggtggatg	1500
cttggttcgc aagccatatt ctctcaatat aagagagata agcgagacat caaggcgatg	1560
cttcaacagg atatgactgg ttataccag ggagctctgg acgcccgtcg tcaagaagcc	1620
attgggatta tggttgacta cgttgatgag ggactgacac aattcctcaa agatgtcact	1680
actgaggtaa ggtcaactccc gcttccttc tttgtgagac atataactaa cgattgcggt	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 ggccttgct caattctagt	1980
gtccttcatg atttacgtt gtaaccgggt ctagcagata attctggta actagtgagg	2040
cttatatgtg ttcaggttcc ctatgtcggt ttattgtggc attagacaag attacagagt	2100
aaccaatact ccattttgta atggaataga tgtctgaggc ccaagtgttgc gcaaggaacc	2160
tgcctatat accacagatt aatactattg gcttggtga ttcaagaata ggcctatggc	2220
tggactttat atatgttgc attctattt gtaccggcaa cagactctaa cactagcacc	2280
taacaaataa aacacgtgtg actcttatgg gtggcatgat gatagtctgc agaatggccc	2340
gataagataa acgaaggaga tcctactata cccgattgag tcacactagc ctgaaaacaga	2400
aagacggtca ctccggccggg gcgatcactt ccactggctt caatcttcga gtcattcctg	2460
cggctgttt tctccttgtt accactccct ttgccttca gatcagatcc tgaacggaga	2520
aagctcaccc ttcatactac ataataattct acataacttg cttggactga attggcgata	2580
ttccgtcggt cgctcctatc tatcgcttac gtcaccagcg gtgccttcc aaggaagacc	2640
ccaccatcag accttggatc	2660

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

<213> Aspergillus niger

<400> 21	
ccgagctata caaatgcgca tacaaaaatg gacagagtta catttcaacg ataaacatga	60
atgataagct tccagcaatg gcggccaagc gatatgcaaa ccgattttag tacgcattcg	120
gtttatctgt tatctctctc ggagtaaact gtatgcttt cgccgaaacc acaaaagtaa	180
gcggggaaac gtatactacc aatcaaacac cccgagatgg tgactccgaa cgacgcac	240
ctattttagat atattnnaggc atgacaagta tcaatggatg acagaaacac cgagacctgg	300
tacaatctaa gttgaggaga gatttgaatc agaaaggcgc tcgcacattt catcatgaga	360
actactacgt cttttgctag gcttgcattt gcagtggcct cagttggat tttttgtct	420
agtccaaacaa aaaataacga tgggaaactg gtatatggct caccagaatc cgtcgccatg	480
atatccgccc ctttgcacca aatggtccaa aatgttagcg catatacaca tgctgccaac	540
tatagcaagt tctcgatcgca caaagtccat cccatcgagc cagggctgt tacccctgg	600
gctctcgacg gtgtcatcgat cagcgaattt gccttggca agagaaatct ctacgcccgt	660
gtcaacggca ccaatttacc tcgataccctg caggaagaca ccaccctgga tacagtctac	720
gatatggcaa gcctcacgaa gctgttacc accgttagctg ctttacggaa acttgacgct	780
ggtcgaattt cgcttaatgt aactgttgca acttatatac cggacttgc gacgaatggg	840
aaggagaata ttactatctt ggagctgttc acgcatacaa gcggtttgc ttctgatcca	900
tcgcccaccac ttttctctgc ttattatacg acgtatgatg aacgcattaa agcaattttt	960
acgcaaaaaaa ttatcaatac ccccgccagc acataccctt acttagatct caactttatg	1020
tcgctggccc tcgttatcgaa gaccgttaacgg ggcgtgtccc tggatgatct tattttatgac	1080
ttcaccagac cgcttggaaat gacatctacc ttcttcaacc gcggaaatat cgaaggctct	1140
acaccccaacta caccggcaca gcccgtacaag aatttcagat cgcacccctc	1200
ggacccttag aaccacagcg tccacaacca gtgcgcggca cagttcacga cgagaacgca	1260
ttgtcccttag acggcgatcc aggtcatcgat ggtctattct ccactgtgcg cgatacagcg	1320
acattctgcc agatgatcct caacaacggc acatatgcag gccaacggat ctttctcgat	1380
acagcggttag acatgatttt cacaaacttc aatgccaggt ttccggggaa tgctcgtagt	1440
ttagggttt agttggatca gtattctact gcgggaccga tggcgagttt gcaaactgcg	1500
agtcacactg gattnactgg gactacgttgc gtatggata ggacgtataaa cgccttttgg	1560
ttgcattttta gtaaccgggt gcatccgtct agggcatggt ctagcaatac tattgtgaga	1620

gaggctattg ggtattgggt tgggaagagc ttggggttgg atgttgcgtt tgctctgttg	1680
taatggttga gcggaggacg taccagatgg gatcctggat tcattcccttc gatacacttg	1740
tatgtacacg aggaatgtat tcgaatgcaa atacctcata tattacagaa tccgcagtat	1800
gaatccggat aattttgtta aggcaaattcc agaaatttct aaaggttcac taccataaac	1860
acaaatattc accattcaat atggcatgtt atcatccatt ctcataaaag accctcgatc	1920
cggaagaccc atcctgtcag ggaattagtc aaccctctcc aataaatgca gcatgaaaga	1980
aatctaccat gaatcaaccc cgagccctaa ataatccgaa aagatccagt ctggtgacag	2040
tgca gggg	2047

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

<400> 22	
tggccacgccc atccctttat gctctctcta tccactctct ccctcagctt ctctcaacca	60
cttccttacc catctttcac cctctttcc ccttcccccc tttcaaatctt cttgaccttc	120
aagtctggcg cgcgcttgaa cagcggctct tttgtcttagag gtcttaactc ctaccccgcc	180
ttcctctggc cttgaccttc tctgttccctg aaccagggttc cctcccggtc ctctccgccc	240
acgttatccc cgacattgtg ctgctcatta cctccggcccc caaggttaacg ggttaagcgaa	300
aagtgcagg cccagttggc taaatttgcg tgactcccttgc agcgactc caagtccgct	360
tgggaccgtt tcctccgctc cgtcttcggc aatatctact actactacta ttactattac	420
taccccggtc agccgccc gccgttattac aagtacccat cgcctactga tggtctcctt	480
atcattccgc ggggagacca cttccattcc ctccatggcg tcctgggtgc tctcgacgct	540
cctttttctg agcccgctct tgggtcagc caaatcggcc gcagactatt atgttactc	600
cttgcgggt gccccggagg ggccttgct gaagatgcatt gcccggtaag cttcgctgtc	660
ccggAACGGT ccgttagca cctataact gacttattgc ctccacgccc agccatattg	720
agggtggatcc acagaacaat ggaaatcttt tcttctggca ctaccagaat cgccatattg	780
ccaaccgcca gcggactgtg atctgggtga acgggtggcc cggatgttgt tccatggacg	840
gcgcgttgcggat ggaggtcggt ccgtatcgcc tgaaggacaa tggaaaccttg acctataatg	900
agggttcctg ggacgaattc gccaatttgt tgggtcgat tcagccagtc ggaaccgggt	960
tcagttatgt caacacggac agctatcttc atgagctcgat tgagatgtcg gctcagttca	1020

ttgtctttct ggaagagtgg ttcagattat ttccggagta tgaacgcgat gatgtatgct	1080
gcaatcacct atgctgccct agtcctgcac ctacggat tctgttctaa catctgcgac	1140
agatctacat tgccggcgag tcttacgccc gtcagcatat tccatacatc gccaaagcca	1200
tccaggaacg gaacaagaac gttcaaggga agaccatgc ttcgtgaaat ctaaaaggcc	1260
tattgattgg caatggttgg atttctccta atgaacagta catgtcctac ttgcctacg	1320
catatgaaga aggccttatac aaggaaggca gccggaccgc gaaggaactc gaagttttac	1380
agtcagtctg taagtccagg ctggaaactg gcaagaacaa ggtccacctc aacgactgcg	1440
agaaggtcat gaatgctctg ttggataaga cggtcgaaga caacaaatgt ctcaacatgt	1500
atgacatccg cttcgtgac accaccgatg catgcggat gaactggccc accgacctgg	1560
aggacgtgaa gccctatctg cagcgggaag atgtggtaa agcgcttaac atcaatccgg	1620
agaagaagtc tggctgggtg gagtgttcag gtgcagttag cagcgcttc aatccgcaaa	1680
agtccccgcc ctcggttcaa ctacttcccg gcttgctgga atcgggactt caaatcctcc	1740
tttcagcgg agacaaggac ctgatttgca accatgttgg aacggaacag ctcataata	1800
acatgaagtg gaacggaggc acgggtttcg agacctcacc tggcgtctgg gctcctcgac	1860
acgactggag ttgcgaaggc gagccggcgg gtatctatca atatgccaga aacctgactt	1920
acgtgctcat ctacaacgcgca agccatatgg ttccctacga ctttcctcgt cagagccggg	1980
acatgctaga tcgcttcatg aatgtcgata tcgcgagcat cggaggcagc cccgcccact	2040
cgcgcattga cggcgagaag ctgccccaga cgtcggtggg cggccatccc aacagcaccg	2100
cggcggagga gcaggagaag gagaggatca aggagacgga atggaaagcc tacgccaagt	2160
caggcgaagc cgttctccctc gtcgtcatta tcggtgtatt agtttggggc ttcttcatct	2220
ggcgcagccg cggcggtcac cagggatacc gggcgctcg gcataaggac atgagcggaa	2280
gctctgttct cgagcggttc cacaacaagc gcacggagg cgcagacgtc gaagcggggg	2340
atttcgacga ggcggagctc gatgaccttc atttcgcata cctcgaaaga gaacactacg	2400
ccgtggcga ggacagcgcac gaggatgata tttcacgaca gcattctcaa caggcctccc	2460
gagccggggg cagtcataat ctatcctagt tcatcttgg ttggtaaac ttgtgtatgt	2520
gtaggtgtat ggcttgcttgc gggtctttgc ctttgtttt tggtttcttgc gccacgaaag	2580
gacgtgcctc cttatatgtc catttatcat tttatctagc tggctgcctg gcatcattta	2640
acatttagac atgaacaaag tttatgaccg ttccctgata catagccagg cgaaaattcc	2700
tcccgctat aagccaaacag tctcatccac	2730

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

<400> 23	
actttattgc caagcgaatg acttcgactt tcttatttct gcaacgcgtt tggccagtt	60
ataatttgc agactcaact gattgctcgg tgccatctta ccagggatcg gcaagccgaa	120
aagtacgcta ttgcacccaa tctgtaaaga agacttctcc aaactccaaa gtagaacaga	180
cccatcttta gcttaataaa ctccaatcat gacgattgga actatcgaa aatataatct	240
aagttcaatg gatctggtcc gtcgctagaa tatcgagta aatgagccca acccctggcc	300
atcaggttcg acggaggaat tcttctggtt gggtacaaga ttgacacgat cccctggcc	360
gctgaacgtc actcttccgc tgtcaaagct tggctgtga ctgcgtatccc ggatgtgtt	420
tctgatttca cctgcagtga cagttgcggc tgcaattctg ctgatcaacg gcgcaggagc	480
aactcaatct gaacgaagtc gggctgcccgc tcatttttcc aaacgtcatc cgacgtaccg	540
tgctgcgacc agagcccagt cgagcaacac ttccgactac cgattcttca ataataggac	600
caagcgtatg tattacacccg gccatgaact ctattcgtcg ctgacatgtg gtcatccctg	660
gatagcccac ttggtgaaaa gcttacccga tgtgcacttc gatgttgggg agatgtactc	720
ggggtcgatc cctatcgatg acagcaacaa tggatctcga tccctgttt atatcttcca	780
acctaagata ggcgaacctt cagacgaccc taccatttac ctcaatggag ggccaggctg	840
ttcctccgaa cagggattct ttcagggaaa tggcaggttc acatggcagc ctggcaccta	900
tgcacccgtc atcaacgaat attcttgggt caatttgacg aacatgctat ggtacgcttc	960
ttcctgagga ttaaatttggaa ggtatgcact ctgtacattt tatgagacta atgtgaataa	1020
attcaggggtt gaccaaccag tcggaaccgg atttccgtt ggaaatgtt cagccaccaa	1080
cgaagaagag attgccgccc attttctcga cttcttgaa aagtttgaag atctatacgg	1140
gataaagaac tttcgcattt tcatgaccgg tgagagctac gccggtcgt atgtccctta	1200
tatctcgtcg gcaatgctag acaagaacga caccacgcgt ttcacatctga gcggtacgag	1260
ccctgtctac tcataactac taccctata agcttagttt actgaaactg acttttaac	1320
gtccctctag gagcccttct ttatgacgcc tgcatcggcc aatgggacta catccaggcc	1380
gaactccctg cctacccctt cgtcaagcag cacgcttcac tattcaactt caatcagtcc	1440
tacatgaacg agcttggaaac cacctacgaa gaatgcggct acaaggccta cttcgatgag	1500

tactttgcct ttccaccaag cggcatccaa cccccaaaat acatgaacta ctccgagtgc	1560
gacatctata acatgatcta ctacgaagcc tataacccga acccatgctt caatccctac	1620
cgcgtcattg atgagtgtcc acttctctgg gacgtcctgg gctggccgac agacttggca	1680
tacgagcctg cgcccaccac atacttcaac cgtatcgatg tcaagaaggc cctgcacgcc	1740
cccatggatg tggaatggga gctctgcagc tacgacctcg tcttcgctgg aggcgacgct	1800
gaccggggtc cggagcagca aggggatgac tcacccaacc ccacccgaggg tgcctcccg	1860
cgtgttattg aggcgaccaa ccgcgtgctc attgccaacg gtgactggga ctacctgatt	1920
atcaccaacg gcacccctct cgcacccatccag aatatgacct ggaacggcca gctgggcttc	1980
cagtcgcac ctgcccacacc gatcgatatt cagatgcccg atctccagtg gttttagatt	2040
ttttagggccc aggagggata tggagggctg gatggccctc agggggttat ggggttacaa	2100
cattatgagc gcggttttagt gtggggcggag acatatcagt cggggcataa gcaggctcag	2160
gatcagggcc gtgtctcgta tcgccatctg cagtggctgt tggggcaagt tgagattctt	2220
tagtctcccg ctttagat aattgatatac acactgtaat gttccctcca aaaagcttca	2280
tttattgata gtttcagtga attttggtaac ttccagtaac aactctatta tggcattccc	2340
tggtttttaa tgctgcctcc ttttaccgta gctacggcta tgactacata taacggactg	2400
atttttctat ctcaacttaa ctttgtattt cccctggat cctgactaca gaaaataaaat	2460
aattcaaatt gatattttt ggcctttat tggcagcata atatcttct catataagca	2520
cgcgagaaac ttgttcctca tcataactata tttatccccca cagctgatgc cgtgattcgg	2580
taatgaagat ggagattatg cggattgcgc acttcataat caaacatcgt ataagtgtgt	2640
cagtaatata tatctataat	2660

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

<400> 24 aatgccaaag cttgacactga tacgacttca aggtatcgac accgacaatc gttatcatca	60
cgctacaggc cccgagtttc cgcttgaatt cccgcattag gaaatgagca tcgcattcct	120
cttccccacga ggtcttttc cgagggcagc cgctgcaaca tcattggat catgcttgggt	180
tcttcctctcc catagctgac cgcgagcttc tcattggatc ctcttcgcta cctcggtgca	240
tccttattcgc gcatggcccc gccagagatg tttctgcaag gtcccatcac ctgcccgcgt	300

tgctattccc	cgccctcgag	ttcccgacaa	gttactttgt	gtcagtggct	gagaagcctg	360
gttctgagag	tgtactcaga	caatcatatg	gttccctcca	tgtgctacgt	cgtcctagcg	420
tcgctgcact	acatcatcg	taggcagcat	ggaactggca	cccgcacata	aagccccca	480
caccccccac	gataggctcg	gtgttcgtgc	acgcctgtcc	actggccct	cccccaaagg	540
cccttcatca	gtatgctgtt	tcgcagtctg	ttgtcgacgg	ctgtcctagc	cgtctcgctg	600
tgcacggata	atgcttcage	tgctaaacat	ggtcgatttg	gccaaaaagc	tcgcgacgcc	660
atgaacatcg	cgaagcggttc	cgctaacgcc	gtgaaacact	cgttgaagat	ccctgtcgag	720
gactatcagt	tcttgaacaa	caagactaag	cgtatgtatc	tcagttcgat	attgaacgat	780
ggctgatttg	cttcccgctgg	acagcttacc	gcgtggaaag	cctgcctgat	gttcacttcg	840
atctgggcga	gatgtattcc	ggcttggtcc	ctattgagaa	gggcaacgtg	tcacggtccc	900
ttttcttgcgtt	cttccagcccc	actattggcg	agcctgtgga	tgagatcacc	atctggctga	960
atggtggccc	tggttgcagt	tcccttgagg	cctttctcca	ggagaatggt	agattcgtgt	1020
ggcagcctgg	aacctaccag	cctgttgaga	accataactc	gtgggtgaat	ctcaccaatg	1080
ttctgtggta	agtgtgatat	tactggatcg	ctagttgagt	ttacatggc	ggtatcgacc	1140
taacctat	ttttagggt	tgaccaacct	gtgggaacgg	gattctctct	gggtgtcccc	1200
accgctacgt	ccgaggagga	gattgctgaa	gactttgtga	agttcttcaa	gaactggcag	1260
cagatctttg	ggatcaaaaa	cttcaagatc	tatgttactg	gagaaagtt	tgccccccgt	1320
tatgttcctt	acatatccgc	tgcttccta	gatcagaatg	atacagaaca	cttcaaccta	1380
aaaggtgagt	tatacttcac	caaagtaatc	tttaactagg	gcttgtactg	attgtactat	1440
ctaggtgcac	tggcatatga	tccctgtatt	ggtcagtttg	actacgtgca	ggaggaagca	1500
cctgttggtc	cctttgtcca	gaagaacaat	gccctttca	atttcaatgc	aagcttttg	1560
gcggaaactag	agagcatcca	tgagcaatgt	ggatacaagg	atttcatcga	ccagtatcta	1620
gtcttccca	catccggtgt	ccagccgcca	aaggctatga	actggagcga	tcccacctgt	1680
gatgtttatg	acatcgtaa	taacgcccgc	ctggatccca	acccgtgctt	caacccctac	1740
gaaatcaacg	agatgtgccc	cattctctgg	gacgttcttg	gattccccac	cgaagtcgac	1800
tatctccctg	cgggcgccag	catctacttt	gaccgcgcgt	atgttaagcg	tgccatgcac	1860
gctcctaaca	tcacctggtc	cgagtgctcg	gtggagagcg	tctttgtcgg	gggcgacggc	1920
ggtccccgagc	aggagggcga	ctactcgcc	aacccatcg	agcatgtctt	gccccaggtc	1980

atcgaaggca ccaaccgagt tctgatcggt aacggtgatt atgacatggt catccttacc	2040
aacggcaccc ttctctcgat ccagaacatg acatggaatg gaaagcttgg attcgacacg	2100
gccccccagca cccccatcaa catcgacatc cctgacctga tgtacaatga agtgttcatt	2160
gagaacggct atgacccaca aggtggtcag ggtgtcatgg gcattccagca ctatgagcgt	2220
ggtcttatgt gggctgagac cttccagagc ggacacatgc agccccaaatt ccaaccaga	2280
gtgtcataacc gtcacccctga gtggctgctt ggccggcggg ataccctgta aggccggtag	2340
gctaccacgg gggacgatgt cacgatgata gtcataagtt atgatctgta gatacgttgt	2400
atgcgaatgt acatgaattt cttttactgg cagtctctaa agcaaaattt atagtagagtt	2460
actggcctac ttaccctcac ttccccatc ttttcaacct gaagaccgga agaattgtaa	2520
ctaacaagca taacgttagct gatttgaagc agagcataac acactctacc cctccggact	2580
tctactttatg acgctatttgc actgctaact cgggttaat cctgaagctg cagtc当地	2640
gtacattaaa ctcaatgtgc cttggccagg aaacgatatt tgacttataat gatctgaaaa	2700
tgaacaattt tccccgagag agagagagag agcgagcggt aaatacttag caagtc当地	2760
acgcagttatc ctccactaat gccgtaaacac agggaaatgga	2800

<210> 25
 <211> 2165
 <212> DNA
 <213> *Aspergillus niger*

<400> 25	
gaatcaggat ggaggccccga cggccatcaa ccggccgaaca tccggctgct cgaccgaatt	60
cgagagacatg gtcggagacta ggccggaaata gccgtccaaa gtcacgatag gtcgcttgt	120
ctgtgttagaa gtcagaccct ttggatccag cgttcggtgt gaatggctcc acgcagcctt	180
tgctttgacc aattttgggc tgagtcaactt ggtcgatgat gactggctat accagtgc当地	240
agtgtgagca ccatgcttac actattgcct tagcctggcc gttgaagctg acatgagagg	300
aacaggcaga agagaaaatgc tgccttgctt cttggggggcc aatttaacct cccagactg	360
cgccacatcc gtcttggact tgtgttttt tgcaacttac gttataacga gtctgtgaac	420
aggaaaaacag acgcggggtc agtcaagatg aaaggtgcgg cgctaatccc tcttgcggcg	480
ggcattccctt ttgcggcatgg cctgtctctc cataaacgcg acggggctgc cgtcgttgcgt	540
atgcccattt agcgcaggag cggccagttc ttgcagaaac gagattttac ggtegggtgt	600
actttgcaga actgggtatg ttaagctata cggccgtgaa gtatagatca tgctgacaat	660

cgctaggatg cgacctatta cgca	gtcaac ctgacgttag gaacac	ctgc gcaaaaggta	720
tcattagtt tggacactgg cagc	agcgac ctctgggtga acaccg	caa ctcaacttac	780
tgctcaatcg acaatctatg ca	cccccttat ggcttgtaca atgc	ccagcga atcg	840
gtaaagac	ccg cttatgtga cccataagct	acatatgcgg acggcaca	900
ccgttacggt	ccgataagct cacgatcg	gc aacacaacaa tcgataat	960
atcgccgagt	actacgactag taaacgtggg	tg aaccgttt gtccat	1020
gactagg	tg aaccgttt gtccatgaat	gatcg	1080
cgatgac	gacaaagtct acgccaac	ctcgatcgac	1140
taagtctgct	gacaaagtct acgccaac	gcgg	1200
tttcggaggt	gtcaatacag ccaagtaca	gtcc	1260
tgtgtatggc	gggcgatctg caga	cttc	1320
ctccaactcc	cttc caggcc	cgatcattcc	1380
caccatgac	cgcccttacg gagctc	cgatcattcc	1440
ctacgacaag	actgccc	cgac	1500
tgtaacatac	gac	actgac	1560
cgcaacggag	gggcaac	actgac	1620
ggcgtgaac	ccgac	actgac	1680
gaacaacgaa	actgac	actgac	1740
aatcggaacg	ggacgtctg	ctgtgccagg	1800
tgcaactgga	atcgac	actgac	1860
aataactgct	acagccac	caaccgg	1920
ggctgaagcc	acgactt	ccctggaggg	1980
gaacctgctc	ccaggactt	cggtatcgg	2040
ctactcaa	atcgactt	cctacttctc	2100
atatctacat	ttccttaacc	gtaaactgca	2160
atacc			2165

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

<400> 26
 gcccagccaa tcataagaaa cccggtcctg gcaaggtctt ggcggggatg gtgcaagcca 60
 gccaaacaac cggtttgtt gacgccctgc ggtacactga aatcttggc tgttcgacaa 120
 aaacaaagca ggtaacacaa agatataata cggcggaatg ataggatatc cctgtcgatc 180
 agccggacag gatggcgcta gtgtcacctc cagcttcggc taccctcgca gcggacccaa 240
 tcagcgtccc tcccagcccc cgatacagta atggtatgca catcgagtc ttaatgcct 300
 gcagcggcag taatgatagt cctgcccgtg aataataccc cataacaaac aaataaataa 360
 tactacttat ctctcctcgt cccttcact tccctttgc cgtttcaat cccctcatct 420
 tggtctcttc ggcagcctt caccatgctg tcgtctctcc ttagccaggg agcagccgta 480
 tccctcgggg tgggtcgct gtccttcgt cctgtagccg cggagatctt cgaaaagcta 540
 tccggcgtcc ccaatggtga gttatagacc ccaattcttc atttttagcc acatactgac 600
 gtgattcctt cgaatactac caggctggag atacgccaac aatcctcaag gcaacgaggt 660
 cattcgctt caaatcgccc ttcagcagca tggatgtcgct ggttgcgaaac aagccgtgat 720
 ggatatgtcc acccccgac acgcccacta tggaaagcat tccgcaccc acgatgagat 780
 gaagcgcattt ttgctccca gcgagactgc cgtcgactca gtccgcgact ggctggaatc 840
 cgccgggtgc cacaatatcc aggtcgacgc cgactgggtc aagttccata ccaccgtaaa 900
 caaggccaaat gcccgtctgg atgcccactt caagtggtat gtcagcgcacg ccaagcatat 960
 tcgtcgctg cgcaccctgc aatactccat ccccgacgcc ctggtctcgc acatcaacat 1020
 gatccagccc accacccgct ttggccagat ccagcccaac cgtgccacca tgccgcagcaa 1080
 gccaagcac gccgatgaga cattcctcac cgccgcacc ctggccaga acacccccc 1140
 ctgcgactcc atcatcacac cgcaactgtct gaagcagctg tacaacatcg gtgactacca 1200
 ggccgatccc aagtccggca gcaagatcggtt ccggccaccc taccttgagg aatacgcccc 1260
 gtatgccat ctcgagaggt tcgagcagca cctggctccc aatgccatcg gccagaactt 1320
 cagcgtcgtc caattcaacg gcccgcctcaa cgatcagctt tcatcgagtg acagcggcga 1380
 agccaaacctc gacctgcagt acatccctggg cgtcagcgct cccgtccca tcaccgagta 1440
 cagcaccggc ggacgcggcg aactagtccc cgacccgtggc tccccggacc ccaacgacaa 1500
 cagcaacgag ccctacccctt gacttccttca gggaaatcctc aagcttaaca actccgaccc 1560
 cccacaagtc atctctaccc tccacgggtga agacgaacag gtatgcaccc cacctgaccc 1620
 attccatccc acatccctca cctctctcaa ccaaactaac aacaccaaca gactatcccc 1680

gtccccctacg	cccgcaccgt	ctgcaacctc	tacgeccaaac	tcggcagccg	cggcgtctct	1740
gtaatcttct	ccagcggcga	ctccggcgtc	ggcgcggcct	gcctcaccaa	cgacggcacc	1800
aaccgcacgc	acttccctcc	tcaattcccc	gcctcctgcc	cctgggtaac	ctccgtcgac	1860
gcaacctcca	agacctcccc	cgagcaagcc	gtctccttct	cctccggcgg	cttctccgac	1920
ctctggcccc	gcccctccta	ccaacacgcc	gccgtgcaaa	cctacctcac	caagcacctg	1980
ggcaacaagt	tctcggggct	tttcaacgcc	tccggccgca	ccttccccga	cgtctccgac	2040
cagggcgtca	actacgctgt	ttacgacaag	ggcatgcttg	gccagttcga	cgggacgagt	2100
tgctccgcgc	cgacgttcag	tggcgtcatc	gcgttgttga	acgatgcgag	actgagggcc	2160
gggttgcctg	tgtatgggtt	cttgaatccg	ttcctgtatg	gtgtcggaaag	tgagaagggt	2220
gcgttgaatg	atattgtcaa	cggcgggagt	gtgggttgtg	atgggaggaa	tcggttcggg	2280
ggcacgccta	atggtagtcc	tggtgtgccc	tttgctagtt	ggaatgccac	gaccgggtgg	2340
gatcctgtgt	cggggttggg	aacgcccgt	tttgcgaagt	tgaaagggt	ggcgttgggt	2400
gaggagggtg	gtaattaagt	gtgagatggg	ggaaaggaa	ttttcttttc	gatgtgaata	2460
ttaggtgaat	tgtgtggata	atttcatac	ataattaagt	ctgcattggc	agtataacc	2520
tggaagaaat	gtctaattgag	tgtgatttgt	ttacttatgt	atattgagta	atggaaatgt	2580
gatgacttgt	ctttgtactg	tataacgaaa	tgattatttg	agtggagggt	attaaagaac	2640
tataaaatat	atacaaaggt	taacccatgc	agtcgttaacc	cataatgcaa	agctctactc	2700
tatctgtatc	ggtacgagat	aagtgtatgc	aatctatctt	tgttgatgtat	gcaatcaagc	2760
gggcacaccca	ccagtgccaa	acagctccat	tttgatgcgg			2800

~

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

<400> 27	ggagacagaa	tacatggaat	tgatgctcaa	caacgacaag	gagctcgct	tccgtaatgc	60
	caagttcattc	gcttagattt	ggaggatcgg	ccaggtctgt	atataggccg	cgatagaaca	120
	cgaaataaat	gatttatgac	tatttgcggg	catgagccct	cacgttgtt	gctatagacc	180
	gtagacttgg	taaacattgc	tatcgatccc	ccccttcgt	tattagtcat	aatttttcct	240
	gatgtcaact	ctcaaaacac	agcattccac	agcgttcata	tgtatgtcaat	gtctcaatcc	300
	ctaacgtttt	gctgaaacag	gtacctcttg	gttatttttc	atatagttagg	aaggtcgccc	360

ttgcatgtgg tatgagacca ttggcggcat ctagttgaa tggtaactcaa tatgaccagt	420
agtctccact tcagcagtgt gtttgtgata gccaaagacat cggcagtagt tcctgcagag	480
cttctacacc tcttcatctt cacttcacca atccactctc tcactgctca cttctagttt	540
cgcaacacta gagaatcatg tggctcttc tcgtgtcag tttctgtc ccacttggag	600
tagtcaacgc acagtctcaa tacttcaaca acaaaaccaa aggtatacca catcggtca	660
gtttgaatcc cactaacagc gctagaattc gtcgtcaatg gctctgtat tcctttgtc	720
gatttcgaca ttggcgagtc ctatgcgggc tacctaccca acacgccttc tggaaatctcg	780
agtctatact tctggttctt tccatcttct gatcctgtat cgtctgtatg ggtatgctta	840
tcgccgtctc atatgcttcg cacggctaat aaacagatca ccgtctggct gaatggcggc	900
ccaggatgca gctctctggc aggcattatg ctgcgagaacg gcccccttct atggcaacct	960
ggtacctacc gaccctgtcgca aacccttat gcctggaaca acctcacaat tatggtgtac	1020
attgatcagc ctgctggAAC gggattctcg cttggcccgt ctacgggtt ctcagaattt	1080
gatgttagcca gacagtttat ggacttctgg aggccgttca tgaaaacatt cgatctgcag	1140
aatcgaaaga tataatctcac tggcgagagc tatgcgggccc agtacatccc atacatcgcg	1200
tcgcagatgc ttgaccagga ttagatgtatg tattttccggg ttggccggcat ccagatcaat	1260
gatccctaca tcaatgagct gcccgggttca caagatggta tgcctctgac acaggttatt	1320
gcttactcct ctgacatttga tgacttccag tgcctgtcgt tgcgaccgtc aatcagcacc	1380
gctcccttttcc tccctttat gacaccttca tgagtcaaat caccaagctt tccgacgatt	1440
gtggctacac ttgcgttttttcc gacgatgccc ttaccttcc accccgttctt caattcccat	1500
cagtgcccta taatgcttagc tgcaacatct gggatatcat aaacaacgtt tctctagctc	1560
tcaacccatg cttcaaccgc taccatatcc ccgacgcctg ccccccccccc tggaaacccag	1620
tcggcggccc catcggttggc cttgggtccga ccaactactt caaccgcagt gacgtccaga	1680
aagccatcaa cgcgtacccca acggactatt tcgtctgcaa ggttggaaatc ttcccacgg	1740
ccaaacggact ggacacatcc cctccaaagct ccctgggacc gctgccgcgc gtcacatcgac	1800
agaccaacaa taccatcatt ggcacggcc ttagggattt cgagctgtcg ggcgaggaa	1860
ccctgtatcg tatccagaat atgacacttggc atggaaagca ggggttcgag cgggagccgg	1920
tggagccgtt gttcgtgccc tatgggtggat catcgggagg aggcgtgtcg ggaacggcac	1980
atacagagcg tggattgaca ttttcgacag tatttagttc aggacatggt aggtccatat	2040

ctcagtatgc gatgcagcgg gttgctaaca ggaatagaaa tcccggaata tgcaccgggg	2100
gcggcatatc gccagctgga gttttgctg gggagggttg cgaatctgtc ggtgggttga	2160
ccggagacag caaagagaat gaagaaaaga aaaaaaaaaa aaaaaaacaat tatgaataat	2220
tgcagacaat tattgagcag gtgcagataa cagagcagaa tggttgagct gtcagatcgg	2280
ttgactttc ggcaatgaga tttggggaaag ctagctctga gattggtcct ccgc当地aaagc	2340
tatcgcaatc atgatccaat caacactgca tactaccttgc atcccctcgc tgtagacccg	2400
tattgcccga caaacaatttgc actagatatg aactcttgcata tataaacccttcaagacccc	2460
cagtagcgca tattatcacc cccatacgtt catgatcgcc agcctaattcc gaggtcggt	2520
cgggattcc ttcaaaactct gaaaccgcgc tgggtccacc ccgc当地cttc acagtaaaaa	2580
tctaagattc ccctcaatcc ctgctccatc tactttcctc cctctcatac cactttgt	2640
ttttgtatag taaatatcca	2660

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

<400> 28	
taaacagaac taagcaaaag tccagatctt gtgtccctt cgactaccaa tcggaaacaat	60
aggaattaac tattagcctg caactgtctg caccatcatg caaccctctt cggtgtgatt	120
gctccgttt tacatcccc gagacatgtt catctagttt caagccatctt ctaacccacc	180
tgc当地gaagg gtgcagaaac acgaacagtg gcgtggtagc acacactctc tgc当地tactc	240
gatgccaata tttccaccag ctgaactaca atctccgtt cagaattaat atataaccat	300
caccaataacc cttacatcc caactcagca actacagcaa tacttacacc tattcccttcc	360
accccaacaa ctccacccca tcatgtccaa actctccgtt gctatcttca aggtacttcc	420
ccatatccac aacacccccc acaccatccc tcaaataatccaa caacaataac aataacctct	480
caccacccca gctcccttc tccaccatag ccaccatctt gctcccttcc accccccc当地aa	540
ccaccgccta cttctacaaa tatccgc当地cc tcttcgttca caaagacacc aactgcaccg	600
atatcttccctt ctcacttgc tacccttccc tggtaactg caacggcgga tactacgact	660
acgc当地ggctc attccagatg ttc当地atatcg atgctgc当地ta tacctgttaat ggc当地gtgact	720
cgacactgtt gtttggatg tataatagct ccggctcgga ttgtggatg gagagtgtt	780
tgttggatg acagccgggtg acggaggagt gtactgttgc ggatgtggag agtccggggc	840

cgttggagat	gccgggttgg	tttgagttgg	ggtgtatgta	attgattcgt	tgagtcggta	900
aggagggatg	gacggggggt	tatataggta	gcttggtggg	taagcactat	tgggaaattg	960
tggtgggatg	gctggtacta	tgttggtcgg	tgtggggatt	cttgagggtg	ggttagagac	1020
taaagtgagt	tgtctgaggc	agtagtggat	gacttctgct	tctgtatgc	tggtatgtga	1080
taaagttaat	tacatatgca	aatgtgcaat	catagactga	tagtgaaaa	cttgtctact	1140
cgttgagata	tatagttata	ctggaaatgt	tattcatcaa	ggctgaatac	aagtgttaacc	1200
gtgcacagat	tatcttgat	actgtctatg	ggctgtacga	gcgtctctga	ctcctacaat	1260
gagtttagcg	ctgcacatta	ctatgaggac	ctgtgaattc	gacaccaaaa	ataaccagcc	1320
ctgcagccg	ttacatctgc	ctttccatct	atttctgga	gtcaagcagg	tattccaaca	1380
tactcttact	tgcttaatac	accaactttc	atatatctac	ccagaattac	tcaatcgtga	1440
tgttaggcact	ggcaatcata	gtaactata	ttcgttcat	tttatttgtt	tgtacaattt	1500
ttttttccg	gtagttaat	cattccaatc	aaagaattgt			1540

<210> 29
 <211> 2800
 <212> DNA
 <213> *Aspergillus niger*

<400> 29	acactttctt	cgatgctatg	tcccagccat	ataaggttca	attctccgac	tcaagtgaca	60
	gaatcagcta	tacacggttc	actgcttctt	atatagtaca	tgaggattca	ataaaagccaa	120
	gttcagcaga	gtcttggttc	cagagcttga	atactcggt	gcattccagg	gattgtgggg	180
	agacaatcca	ggagcagcag	ccatcattt	gtgcctgagg	cacacagcac	tgcctcg	240
	ccactcccaa	tacttaccaa	gtcacccacc	attcctccc	tcttcggcc	tttctcttcc	300
	tctctctcac	ttctgctctc	gtgcaccact	tttctccca	ctcacgccat	ccttctccat	360
	ccatttcctg	ccaaactttt	gtctgtcatt	ttaggtttt	tgaaggagat	gactcggtga	420
	ctactcttca	atccggcgt	actcaacatc	cataatgcgt	cacctttat	cactgctgg	480
	gcttctgatc	gcatcgccg	ccctggtctc	cgccgtcccc	gccggctcca	ttatcactcc	540
	acaaccaccc	gtcgagcccg	ttcaccttct	ctcttcccag	ccctctgatc	cccgaaaggcc	600
	atggatccgc	ctccgtgact	ggatcatcga	gtccatatgg	ggcatcgaaa	aaccgcac	660
	tgcgtcgattc	ccactcaacg	attccccg	caatcgctc	cctccctccc	ggattctggc	720
	gctacggt	agtgacgtcg	tacttcgtt	cagcctgcgc	aatcacgatg	aggccgaggc	780

atggcccaag gctgcagaca ttctattcct ggacgtatgg gcgctactc cagcattcgt	840
agatatccga ctggccgagg aagtcgtaag tggttcatcc ttccgtccat atctgcccgg	900
ttgactgatg cctgatccac tgtgaccctc gcaacagatt ccctcattat tgggcttgct	960
accaaattcc ctccagaccg cataactcc cctaataagac aacctggcag agagaatcta	1020
tacgacctat ccataaaaaa agccgatagg acttgaagga caatctggat ttgcgtccctc	1080
gagtcgaccc gcgccaaagt tcggtgaccc tttttccac gagtatcage ctttgcgtccgt	1140
cattatcccc tggatgcggc tgctggcttc catgtttcca tcccatgtgc gcatgattag	1200
cggtggagta tcttacgagg gtcgcgaaat tcccgccctc cgactgagcg caggcagctc	1260
caccgcggcg tcaggccctc gtaaaacaat catcggtacg ggtggtagcc atgcccgcga	1320
atggattggc acctaaccg tgaaccatgt aatgtacacg ctcattacca agtatggcaa	1380
atccaaggcc gttacccgccc ttctacagga ctgcactgg atcatgatcc ccacgatcaa	1440
tcccgacggc tatgtttata cctgggagac ggaccgacta tggcgcaaga atcgacagcg	1500
gaccagccta cgcttctgtc ccggaaatcga tcttgaccgc gcctggggct tcgaatggga	1560
cggcggtcgg acccgcgcta acccttgcgtc agaaaactat gctggagacg agcccttcga	1620
ggaatggaa gcacaacaat tagcacagt ggcgctcaac gagacacaaa acaacaatgc	1680
cgacatcggtg agcttccttgc accttcactc ttactctcaa acaattctct accccttctc	1740
ctactcctgc tcctcgatcc ctccaacgct cgagagcctg gaagagctag gccttggcct	1800
agccaaggcc attcggtacg cgactcacga aatctacgt gtcacttctg cctgcgaagg	1860
catcgtcacg gccagtgcgg cagataacaa ccccgccgg ttcttccccca ttggggcaa	1920
ctccgggtggc agtgcgttgg actggttta ccaccaatg caccgcactt attcatacca	1980
gatcaagctt cgtgatcgcg gaagctacgg gttctccctt ccgtctgaac acatcatccc	2040
caccggcaag gagatctaca atgttggta gaaattggga tccttcctca tcggaggcga	2100
ctcatttgac gtcgattggg aatcagaact ctgcgttgc tcaaaggacg aatccgatct	2160
ggatagccgc tattcaaaaat ccaatgaccc ctcccccggcg tatctacaca acgccaacgg	2220
ccccctgccc aacattgacg aagacgaaga taaggaatgg gtaatggtgg aggaagaaga	2280
ctacacagac gatgacgacg acgatgtatgaa tgatgtatgaa gaagaggaag aggaagagga	2340
agatacatat tggccaccc aacacacata cgaatttcgg cgacgacgct gatgtatggac	2400
aaactaatca accctattta tatgacaccc tcgccccat atcttccttc tgatgacgat	2460
caataatgac taatgacggg tttgcggag tgattgacgt gtttatcatg ctctgcttct	2520

cgattctttt tattatTTA gatactgttc ctttcaggTG cctatAGCCT atagAGCTTA	2580
ggggTattct ctacataatt aaatacAGAG taattcaATG aatcgTCCTA tcaaATAATG	2640
gacCCGAGTA actaactGGT gtttcattCC ttccGTactG tacttaatCT gtaAGGAATT	2700
gaaAGCTAAG CCTCATAAGC tactTCACCC cactTTAC ccaggTGCAG tgtatCATGA	2760
tcatcgTCAT acattcattc gttAGGTATC tttccgATGC	2800

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

<400> 30	
ccgcCCTGTA caaggctcat tgagcGacCT ttatttctat gaaggcttct tgcaGtGtag	60
agccgctGTT tagaactCGG aaataggcGT gcatagtatG gacCCaatca acagAGttAA	120
tctatttact ctaacGcCTA gcaagcaatC agtGcccAGa ggaagctAAC ggatggctGG	180
ccaagctGcg ccagaaACGA aatgagtCCG taataccATC cctgcATGtC tatctgtatt	240
ctgtgcATGc atgatGcttC cctcatGGGG cattacCCAG tagtccGAAG acgcaatGtG	300
accatctgac tgagtttaa atatactgtc caagtgcCTT ctgacCCGtG ccccgcttGA	360
tggcaatcaa caaaaggTGA atgtgactGA aaggcgcGGT ccagacaaca ggacttagAC	420
tttGttGtGA gactataAAA ggatctaACT attgcactAC tGAAATCAAG tattctAGtC	480
taccattGAC atttctcccc ttccGGtGGC tactcgctCA acatggcttC cctcaaACGc	540
attctccCGC tgctggccCT catcttACCT gcagtttCA gtGCCACAGA acaggGccCT	600
catccGacCA tccagaccat cccGGGGaAG tacattGtTA cttcaAGtC cggcattGAC	660
aatgcgaAGA ttgagtctCA tgccGcatGG gtaacggAGC tccacaggCG cagcttagAA	720
ggccGcAGTA caaccGAAGA tgacCTCCC gCcGGGatCG aaAGAACGTA cagaattGCC	780
aattttGctG ggtacGcGGG gtctttcgat gagaaaACTA tcgaggAGat ccgcaAAACAT	840
gaccatGttt gtgtccacGT atcctAGACC gtatGGtttC gactaattGc tgtacAGGta	900
gcttatgtgg aacaAGATCA ggtctGGTat ctcgatacGC tagttaccGA aaggcGAGtC	960
ccttGGGGac tggGGGAGCAT ttctCACCGT ggtGGGTCTA gcaccGactA catctatGAT	1020
gacAGCGCTG gggaggGTAC atacGcttAT gtagtggACA ccggcatCtt ggctacGcat	1080
aatgagtttG gtggTcGTc tagcctGGCA tataatGtG cagGGGGtGA gcacGttGAT	1140
gatgttggac atggtacaca tGtagcAGGG accatcGGGG gcaAAACATA cggGGtttCG	1200

aaaaacgctc acctactgtc cgtgaagggtg ttttaggtg aatccagctc gacatcggtc	1260
attctggatg gcttcaattt ggccgcattt gatattgtt gcaagaaccg gaccagtaag	1320
gcggcgataa atatgagtct tggatgtgc gcccctctt gggatctaattt cccgcttaacc	1380
gtgatgcagg tggaggctac tcctatgcgt ttaacaatgc agttgagaat gctttgacg	1440
agggtgtgtct ctcttgcgtt gcccgtggaa atgagaatgt aagctctgtctt gaaactgtcca	1500
ccattgagct aaatttagac taatgtttt cagagagatg cagcacggac tagcccggt	1560
tctgcacccg acgccattttc tggccgtt atcaacagaa gcaatgcccggc tgcgtcattt	1620
tcaaactacg gctctgtgtt tgacatttt gccccgggag agcaagtact ttctgtcatgg	1680
accggctcga actcggccac caacacgatc tccggcacgtt ccattggctac accccatgtt	1740
acaggttttga tcctcttattt gatgggtttt cgggaccttgc ctaccccgac ggctgtcaacg	1800
accgagctca agaggttggc tacgcggaaat gctgtcacca atgtggcggtt tagccccaaat	1860
tttctggcctt acaatggaaa cagcggcggtt tcaaaaggggg gttagcgatgtt tggtggatgag	1920
gacttaggtgc gtaacatgag tgaatatggc ttggatagt gggatcgga ggttagacta	1980
gtttatatgc gaaataaaagt gtgtatcage accctggcctt gttcatgtt gtcggcattt	2040
tcacttttgc cgacacccgca aatatgtgtt gtttggggctt gttgcctccc cagccagcct	2100
tcccgagact gaaactcaca catccatttttggt atgtataaaat ttctgcacat gcaatgccc	2160
gctggcggtt acctcccgac gtggtaccgg accgaaggca gacacagatc atggaccgct	2220
ataccgcaca gacaacttgtt gtccttactt gaaagtacca ttccacaggtt cattgcagca	2280
tgatgagtgtt tgatgtactt ctccccatca agaaccactg gcggtgggtt gaaatgtt	2340
agatcaaaga gatcaaccgc ttccccggac agatcaggcc	2380

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

aaacgacgtt ttaggtcaat actgaagtcg ttgaaaacgc ttgattcttc gctatctagg	60
cgcgcgttggaa ggaggcgtt gaggatcggtt gttcggtca cgtgacctcg actactagta	120
atctactgag attacgttcc aacataattt catcaggaag aatgcaaagg ccccaagagaa	180
ggagaatttc acgatcggtt gaaaacgacca agcagcatca catttgaatg aaactacatt	240
gctccgtgtt tattccgtttt ctctctcttc tctctatcta ttgcttctctt ttggctagac	300

ttcaccaact aattaatgct tacacgatga tagctgcac	360
cattgaatca aactgacccc	
gcaaagctga ctgaaccaac ccctccggtg ctgttgctac	420
tgccagttg aattcaatata	
cctataaccc accctgctca atgatcaccc ttttgcggc	480
cctgttcggc agcgtatgtat	
atgcccgtac gcagaccgtg tttagggccag agggggctga	540
tccctttacg gtgtttcgca	
gcccacactc accggcattt tcaattcgca tccaggagca	600
gaatgactcg atctgtgatg	
ctcgttcacc ccaatttcaact ggttggctcg acattggccc	660
gaagcatctt ttcttttggt	
attttgaag ccagaatgac cccttccatg atcccctaac	720
gctatggatg actgggggcc	
caggagactc gagtatgatt ggactttcg aagaagttgg	780
cccttgccgg attaatgagt	
ttgggaatgg aacagatcac aacccttggg cctggaccaa	840
gaattcatca cttcttttg	
ttgaccagcc agtcgatgtc gggtttcct atatcgatga	900
gggctatgag ctgcctcatg	
actcacgtga agccgcggtg gacatgcac	960
ggttcttgcg attattcata tccgagattt	
ttcctcacaa acagttcctt cccgttcacc tttccggta	1020
atcttacgca gtaagataga	
agccgcggcc agaaaaagct tgctcagtgt tctaacaatt	1080
accttgtatg acactgtgtat	
ggccgggtac attccttatac tggcgaccca aatcttggaa	1140
caaaatgaac tgtataaaga	
tagccccagg ataccgctga aatcggtcctt ggtggtaac	1200
ggattcatgt caccaagga	
tgcaacgttc gggatttggg aaacactgtg tactactaac	1260
tcaggagtcc catctcctat	
cttcaatgaa actaggtgcg atattatggc ggcgaatatg	1320
ccgcactgta tggatctata	
tgacatatgc attcaacact cagacccgc gatatgtcat	1380
gcggcccaagt ccgtctgtta	
cgatagtgtt gtagggtagt atgataacga ggccggcgct	1440
gatggccgta acagatttga	
tagtgagttg ttatcatcag aggctcatgg ccaaattatt	1500
gctaaggatg acgacagtca	
ctgcaccttgc ttagatcgac gaaatgtgct atatcgaaac	1560
ggctctaatt gagagatatt	
tgaattcgcc atctgtttgg gaggccctgt cgccacccgca	1620
acaggttacc gaatacaaata	
tcgtcgctac ttctgttatt gatgcatttg ctcaatcagc	1680
ggacggcatg gtgtcgagct	
cgaaggcagat cgctttctta ctcgcaaata atgttgactt	1740
cttagcgtat caaggcaacc	
ttgatctcgc ctgtaataacg gctggcaacc tacgttgggc	1800
gaactcgctt tcttggaaag	
gccagacaga atttacccgca aagcccttac ttccgtgggt	1860
ctcgatcaac tctggagcc	
aggAACCTGT ggggagtgcg aaggaaattc aggtttcggt	1920
cggtgaaggg acggacgaaa	
cgtcacgctt tgcctttgtg actgtggaca acgctggaca	1980
cctggtaagt caaagtaaaa	

ttaggagaga	ggggtttaat	gatccagttg	gctaacgagt	agtgttggta	ctatggtagt	2040
tcccccaaga	tcggccggat	gtagcgcttg	acatgatgat	tcgctggatt	actggggcat	2100
cctttgttta	acaaggaaca	gttgcgggac	tcaaagattt	caaactgacc	tactccttac	2160
cttttatgaa	atgggcccgc	tgccttaggtc	aaacaagggt	gctcgggcaa	acaataccag	2220
tttggacta	ggggtccgtc	tgctttcatc	agcccttcgt	agcttggact	tttgcctatg	2280
tccctgctgc	ctcggtccat	cacacgcccc	ctccccccat	ttcccttcct	tcccttctct	2340
tttcgttcta	ttatgcttga	gtgcccgtac	ttccctgcat	gctatgccta	tttcagtgtta	2400
cgcagtttgg	gtttttgtcc	gaggaagaca	atcatccatg	c		2441

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

<400> 32						
gtttgttgtg	gttgttgtt	ggggtcccat	ttgcaatccc	tgaaccggac	cctgtcaatc	60
cctcccaagt	ccctcggtat	cttccgcctt	ttccacccccc	tccacacttt	atttttccat	120
ccatcatctt	ccagtcgcctc	aatccaaatc	actgtcggtt	aatatagatt	cgcatctgtt	180
ttccgtacgt	gtatttgttt	actttcgaaa	gggagattct	cgccgttcat	tccagatttc	240
cgcccggtccg	ccaaggcggc	tgcgcctcca	gccaagccaa	aacctccttgc	gatgcgcagg	300
tggaaagaat	cccttcact	cccccggtcga	gtgagtcgt	ctcaactgtc	cctccgggtcg	360
ttgcgcgcgc	tctctctttc	ctctccacac	ctccagttata	cttcctctgc	gggtgtgtga	420
gagactgcga	cgatccggag	aagaataaaa	ccctccagtg	cagcttaatc	tccggagtga	480
tccgtcatac	atgaccggct	cccgagccaa	gatctcgact	gggtccatcc	agtgaaaggg	540
aactcaatcg	tttgcacttt	tgcgtcgctgc	ctgatgctgt	ggaccgaagg	gctctgttga	600
accctgactc	tccggatctc	tcgggtttgt	tttgcgttca	gcacgctcgt	tccacactca	660
ccttaacct	ctcccatcggt	ctgtcttac	tgcgtgacag	caatgcgggtt	tctcaacttat	720
tccctgcctt	tcattgcaag	tgctatctcg	ctctttgggg	tcaatgtaca	aggttagctc	780
ggcgacatcc	ggcgcataga	tttgcgttcaa	ctggatcaaa	tacagctcga	tcacaagctc	840
caagtgccat	ccgtcatgtg	tgcacgcttg	accagccac	catcaagaca	ccctcacagc	900
gggtcgatca	ccttgaccac	tttgcacatca	ccttcaatat	tcatgacaag	caccagcgga	960
taaagctgga	gctggagccc	aaccatgaca	tcctggcgga	agacgcattcc	gtacagtatc	1020

tcgacgcgga cgggaacgtg cgacggcacg agccattgc tccacatgag cataaggct	1080
tcaagggag gagtctactc gggcgaggaa aaggcatgtg ggatccggtc ggatgggcgc	1140
ggatctactt gaagcaggat ggctcagagc cactattga gggagtcttc agtatcgacg	1200
gcgacaacca tcacgttcag ctgaaatcg catatatgga gaagaaacgc cccgtggatg	1260
tcgaccttcc cgactcagcg actgactata tgatcttcta ccgggattcg gatatggtc	1320
gtctacatac ggaactcaag cggtcgtcgc tcggatcgac ctcgtgtcaa gccgatcagc	1380
tcggcttcaa cactaaccctt aaccaccctg tgctacaacc gtatggccag gcagagaccg	1440
atacgtgggg agcaatttca ttgaactcct tgtttggact caacaagcgc caatccgata	1500
tcggaagtgt gtctggcaat gcgggcccggag tcaatctggc gtcgaccatt ggtgatactt	1560
ccggctgtcc gagtacgaag caagtagctt tgattgggt tgcaacggac tgcgccttta	1620
ccggctcatt caacaacgag actgcccggca aggaatgggt catcagtact gtcaacagcg	1680
cgtccaatgt ctacgaaaag tccttcaaca ttacgattgg gctgcggaaat ctgactatca	1740
ccgacagctc atgccccgac aaccggcccg cggccacggc atggaacatg ccctgctcca	1800
gcggcaatct caccccccga ctggatctgt tttccaagtg gcgcggtgag caatcgatg	1860
acaatgctta ttggaccctg atgagcgatt ggcgcacggg caacgaggc ggactgtcat	1920
ggcttggcca actctgcaat agcgatgctt cttcgatgg ctcgagcacg gtcagtggaa	1980
ctaacgtcgt cgttcggtct tccggctcgg attggcagat ctttgctcat gaatctggcc	2040
acacctttgg cgctgtccac gactgtgact cccagacctg cgcggaggat ctcgaagcct	2100
cgtcccagtg ctgtccgttg acctcgagca cctgcaacgc caacggaaaa tacatcatga	2160
atcctacaac tggAACAGAC atcaactgcgt tctcgcaatg cactatcgga aatatatgcg	2220
cagccctggg ccgcaacagc gttaagtcca gttgtctctc cgccaaccgc gacgtcacca	2280
cctacactgg cagccagtgc ggcaacggaa ttgtcgagtc cggcgaagac tgcgattgtg	2340
gcggggaaaga tgggtgcggc gacaacaact gctgcgacgc gaagacatgc aagttcaagt	2400
cgggagctgt gtgtgatgac tccaaacgaca gctgctgttc aagctgccaa ttctcctcag	2460
ctgggacgggt atgtcgtgcc agtcgccccg actgcgacgt ggcagagacc tgcagcggca	2520
actccagtac ttgtcctacc gactcggtca agaaggacgg cacgagctgc ggcagcagtg	2580
gctcgggact tgcctgcgtc agtggccaaat gcaccagccg cgactaccag tgccgcagtg	2640
tgatggcag tctcctccac agcaacgaca cctacgcctg ttccctccttc agttccct	2700
gcgaactggt ctgcacccccc ccgaagatcg gcacgtgcta cagcgtcaac caaaacttcc	2760

tcgacggcac tccctgcggt agtggcggct actgcagcaa cggcgactgc aaggggccaaa	2820
acgtcgaatc ctggatcaag aaccacaaaag gtatcgcat tggtgtcgcc tgcggcgtag	2880
gcgcctgat cctttggcc ctgatgacct gcatcgtaaa ccgctgtcgc cgggctcgcg	2940
cgcacaaacc cgtcccggt ccagtgcctt acgggcccgtg gcccgccgct aggctcccc	3000
cgcgcgcgc catgaaccag tggccggcgc gaggctatca aggcttaggg aatgagccgc	3060
cgcggcgta tccaggtgta cctggtcagc cagtaccgca acatatgcct ccccaaggggc	3120
ggtagcgttg attgacgaga cttcttctgt gcttcttcc atgcgatata gtatgcatta	3180
cgattcttgc agcactagca ttacaaatgt gacgattact tcattgatcc tttattgacc	3240
ttacattctt gtcttggagt ggaggcgtgt tctagagttt tggtttgatg ctgaattgtt	3300
ctttctata cgggggtctg ggcgttctgt gaattgcagt acttacaatc caggggtgca	3360
atccccaggg ggttggttcg cgtttcttt cccttcttt gcccataatta gacggggccg	3420
tgggatgtat ggtcggggtc tgatgtatgt attcctgccc tgtataatga actttccgt	3480
cataatataat tgcttcttgc	3500

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

<400> 33	
ttgtatgcata atgctttctt tcagaggtaa tacttcgagg acggctatga agcgtatgcc	60
acatacgatt ggtatttgcac gatatttgc tgcataaca taaaatttac atattgtata	120
tagtgtcatg ggtttgaata aagacatatc gatgtatgtt aatagcaggt caattgtga	180
cgctcttgc gctccgacga aaagcgactg catcgccgcg atgcgggtcc agggcggtcc	240
ttatcaacgc cccgtcagca ctaacagttt acatgtttcc ccagggtcggc tagaaccgc	300
ttttcgcgag aaacgcgtgc tatcgcgagt gcaggcaat tggcgcttag cagtagctaa	360
agcctgagtt ccgtgatctt cacttctact tcttcttcc ccctgctccc aaccattac	420
tctgcacccc acgccccaaat gcgtttccca agcagtgcag ccctattcgg cctggcgat	480
gcctccacccc aggcggccct ccagccagag gaaccatccg acttccgtac attccacagc	540
ccatattcccc cgcaccactc gatccgcac cgcacgcaga atgaatcaat ctgcgtgcc	600
cattccgccc aatacaccgg ctggctcgac atcggccgtaa aacatctttt cttctggtag	660
ttttagagcc agaatgaccc tgccaatgtat cccctcaactc tctggatgac aggagggcca	720

gggggggtcca	gcatgatcg	tctgttgaa	gaagtcggc	catgtctgat	caatgagtac	780
ggcaatggca	cttactacaa	tccgtgggc	tggtcccga	actcctccct	actattgtc	840
gatcagccag	tcgatgtgg	atttcgtac	gtcgatgaag	gagaggac	gccccggat	900
tcgcattcaag	ctgcaattga	catgcategg	ttcttgcagt	tgttgtctc	ggaggtttc	960
ccgcaattgc	agactttcc	cgttcatctt	tctggtgaat	cgtatgctgt	atgtatctc	1020
tctaggtcac	ctgagctaag	actaacttcc	acagggtcac	tatgtccctt	acctcggcag	1080
tca	gatcg	caacagaaca	agctctatcc	cactgagccc	caggtccctc	1140
tctcgttaggc	aacggctact	attctcctcg	cgacactacc	tacggctact	ggaaaaccct	1200
ctgcaccact	aaccctggag	tccccgagcc	cgtttcaac	cgaaccagat	gcgacatcat	1260
ggcggccaa	atgcccgc	gcatggaagt	atccgacgt	tgtgttcgga	accccgtcc	1320
agctatctgc	catgctgcgt	cggaggtatg	ctacgagggc	gtgatcggat	ggtatgtga	1380
cgagtctgg	gaaggtggc	ggaatagg	ttgtatgtgag	ctttggccca	tccagttgtc	1440
ccctgtcagc	aaatctctgc	aatttactga	tatgaaacag	taaccgctcc	ctgcgcctt	1500
gacggcatat	gctacatcga	ggccgctcgc	atcgagcgt	acctgaacac	acccgcagtt	1560
tgggctgctc	tatcaccacc	caaagaaatc	aaagaataca	agtttacttc	cgacaatgtg	1620
tcgcgcgc	tcgatctcac	ttcagacacg	atgacgccc	cgtctgagca	agtcgcgttc	1680
ctgcttgca	atcaggtaca	tttcctggcg	tatcagggca	atctcgatct	ggcgtgtaat	1740
acggcgggta	atctgcgt	ggcgcattct	ctgccatgga	gaggtcaggt	cgagttcg	1800
tca	aggcgc	tgcggccatg	gagttggta	gatgtggat	ctggaaaagg	1860
ggaacgcga	aggaggtgag	agtgaagg	agtgagagta	cggataagga	gtcgaggttt	1920
gcgcgt	cggttgc	ggcgggacat	tttgcgat	tcccttcgc	cttgcggat	1980
ccaagtatgc	ggattactaa	tggtctatta	caactttac	agcttcctca	agatagac	2040
gatatcg	tggatatgtat	ggtgcgt	atatccgggg	catcg	tgagtgaagc	2100
atgaatgtcg	cagacgatgg	gataccggca	tattcacag	gttgggt	atatatgtct	2160
tgtagctgtc	ttcagcagta	tttacaat	gctgctgcct	tctctgattt	gggtataatt	2220
atagtttaac	acaatcaact	gcatcggcag	agatggatgg	gcttgattc	gcacccgcag	2280
cagcgatgaa	tttccgtcta	accgagcgaa	cggtagcgg	cactaacact	gattgtattt	2340
acaaccctgt	ttcttcctc	ttgatttgc	acagaagtat	gttgcgtt	cgtagtagaa	2400

tacatttgtc atctacttct actgagttgc ataacgtaag cgactattgg ccgctacctt	2460
gccccagttt gttagttagt agtagtggtt gccgaagtca gcacacattt ttccagccctc	2520
<210> 34	
<211> 1721	
<212> DNA	
<213> Aspergillus niger	
<400> 34	
attgatacga ggcgtttgtta ggtggcggttc ctgaagagga tctgataccctt actggttttc	60
ccagtgggcc tatgttttcg tgatagtttc ggcatttcta tccatctagg aaaattttga	120
tggcacctgc tagtcgatgt gcccttcctg atggagcgat ctcaaagtgt caaatttctc	180
ggcggaaacgc gtctaccctt tctttggat aattccctgg tatgcagcat tcctgacacg	240
agggattttt tgggattttcc cagattccac gttagcggtt gcaatgatgc ttatgatttt	300
ataattctca tcttgcctt tgcctcggt gcagtagaga atcttcactt cccgatacca	360
atatgacatt gttactcaac ttccacgcgc tctttacagt cattttgtt gccaatctt	420
caaccagatg cagcgcactg ctctctggac gtgacttttgc ctccacgcca ggcggccgg	480
agtcactccg agcggagcat aggaggctgt atgatgtaca ggcggcaacgt gacagcaccg	540
ccgaggagag ccgggaggtg gtgccttggaa ttgaaatcga gacatggttt catattgtaa	600
gcagcaatga agcagcaaac acagtatcag acgacatgat caccagccag gtccgtcacc	660
attcaacttt tgacccatgc ctgcgcataatg tcgtttttt gactaacaag tcctagctt	720
cctatcttca gaaggcatat gaaagtgcga ctatcaccta tcgggtggag ggcataactc	780
gtcacataaa tgactcgtgg ggcggaaatg atgatgaact gggatgaag aatgccttac	840
gaagggggcaa ttatggcaca ttatgtctt atttccaaac agatctccag ggcgtcatccg	900
acgagaattc tcgggactat ccaaattgacg gtaaccgacg aacagatgtg tcagatcaat	960
catcatcaac tgccttaggc ttctgtacgt tgcctgaccc gagttgtgaat tccagcagcc	1020
ctcggtccag ctacatcaag gatgggttgc acgtgttagc ggatatcatg ccgggtggta	1080
gtttagcgca gtacaacaaa ggcggcacag cggttcatga gggtggccat tggaaatggc	1140
tgctgcatac gttcgaaaggta gaatcgtgtt cccctgataa tgaaggagat tacattgt	1200
acaccccccga gcaatctgag cctacgagcg gatgtcccgc cgagaaagat tcattccccg	1260
atcttcctgg ctttgcataattt ttatggacta ttcatctgtat gactgttatg	1320
agagttttac tccagatcaa gcggagagaa tgaggagat gtggtccgct atgcgggaag	1380

ggaagtgacg gacggactcc aagggtatat aattgcaca tataccagct atagatagac	1440
aactatggta gcacgaatat tgatgtcaac atctggtct ttcaattccg tgggaattga	1500
ctatcacaat tcatgaacacct tttgtagaat ttgtgtattt gagagcgatt gatgcaaact	1560
agacactcg tcgaaattca cagctagctg tcatgtggaa tgcgaaatca gatcatcgct	1620
tgcgctttt tccacgatct tcatcgcca ggccacttgc cctgtcctt ttctttgcct	1680
ttgattcgag ttcgccccag tttcaccac tctttcgac g	1721

<210> 35	
<211> 3550	
<212> DNA	
<213> Aspergillus niger	
<400> 35	
cctatcctct gctccgccccg gtggagagga tctattgacg ctatggttct tgagcaatgg	60
cgacaagacc caccagtggaa gataagagga ccgaaactat ggcttgcata aggtctgctt	120
cgataaaaccc ctcatcacga taaaccaagt tgggcttact aacaaggcca atccttcaac	180
aatctcatcg cacaacgacc caaaatccag caaggcacga tccaacatac cctgtaatga	240
caggaaacaa attatcaactc ctctgggtgc tgatgcagac caactcagta ttccgcgtgg	300
attgtccgac tccgaagaca agctttgggt tctggtgctg atcgtccgac gtggagccac	360
cactagtggaa ttgaattacc cacacacccaa ctacttatac tctttacgct gtctatcatc	420
ttcgtgctga tcagggggttt attttcttgc gctatttgggt tteccactat gcttctgttt	480
tgcagggctg gtcataacaa tttggtagtt tgggtgggt ggcttggat ggtcgatgtc	540
ggggaggggtt tcaccgttga acaatatgtc tgtcgttagg taggttgaac tgatgcttgc	600
gttttggttt caggcgccct ggacagcctt tggctatcag caatagctca atagctggtg	660
ttttgctcg acgcgggtct tggcgggtt gaccagggt gatctacgct agacgcttcc	720
ctgattggcg atggatgtca cgcctttat cagggtttgg tgatcatatt tagcctacat	780
aggcagggttcc cttcccgctg ggtatggaa tgcaaacgccc agcgtatggaa gagtgaagtg	840
atgctagtca atgggatcag cagcggttctt gtcaactagc atatattccg acgtttccca	900
ccgttcttgc tgatggcttg catgccacgc ttgctctgtc gctgcgttca acatgcgtt	960
ctcacttttc ctactcagtg ttacggcagc gtttgcgcagc ccaacacccca ataactatgt	1020
tgttcatgag cggcgcgatg cattgccccag tgcgtggta gaagaaagcc ggctggacaa	1080
agggtccctta ctgcctatgc ggatagggt tactcagtc acacgttcc gtggccatga	1140

tttattgatg gaggtgtatg tttccgact cctcaccaga accaagctga ttgtccaggt	1200
ctcatccaca atcgctctgc tacggaaagc atctctccag cgaggagggtg cacgacctat	1260
ttgccccgtc gaatgaggcc gtcgagaccc tccgaacctg gattgaatcc gccggaattg	1320
ctccaagccg catctcgcaa tcataacaaca agcagtggct acagttcgat gcccatgcaa	1380
gcgaggttga gcagcttctg cagacggaat actacatcta cacccatgcc gacacggaa	1440
gttcccattgt gacatgccac gagtgagtcc attttctaca tgccatgaca ccgcttaacca	1500
gttaggtacc atgtgcccga aaccatccaa tcgcacatcg actacataac accaggagta	1560
aagatgctgg aagtgcgcgg cacgcctcc aaaaagagag atgcagagaa gcgcctcttt	1620
ggcagtctgc ccccaatctt agcaccacta ccaatcaata tcacgaagat tttcgacgac	1680
ccgcttagcac actgcgatct ggcggtaacc ccagactgca ttcgaggtac gttcatccat	1740
cccaattcaa gatttcacgc taaccgtcta gccatgtaca acatcaccaa aggaacaaca	1800
gccacaaagg gcaacgagct cggcatcttc gaggacctag gagacatcta cagccaagat	1860
gacctaacc ttttcttcgc caactttgcc aggttcgatt actctccacc ctcccttaga	1920
cacaactaac accaccaagc gacatcccac agggaaacca tccaaaccctc gactccatcg	1980
acggcgccac cgccccaaaca gacgtcacca acgccccccc cgaatccgac ctggacttcc	2040
aaatgcctta cccaatcatc tggccccaga acaccatctt ctaccaaacc gacgacccca	2100
actacgaaga caactacaac ttcaaaggac tcctcaacaa cttcctctac gccatcgacg	2160
gctcctattt caacgaaacc tcctctctag accctcaata cccagatccc tccccaggcg	2220
gctactcctc ccccaagcaa tgcggcgctc acaccccccac aaacgtaatc tccatctct	2280
acggcagccc cgaagccgac ctccccatcg cctaccaacg cggccaatgc caccgagttca	2340
tgaaaactcgg ctttcagggc atcagcgtgg tcgtcgcatc gggcgactcc gggtcgccct	2400
ccagcacggg cacctgctt ggcgatgcag acaacgtctt cgtcccagat ttcccagcca	2460
catgtccctta tctcaccgca gtaggaggca catacctccc cctaggcgca gacgcagcca	2520
aggaccagga aatagcagtc acccgcttcc cctccggcgg cggcttcagc aatatctacg	2580
cccgaccatc ctaccagaac cactccgtgg agacctattt ctccactacc agcgacgacc	2640
tcacctaccc ttactactcc ggagtaaact acacagactt ctccaaacaca gatggggtat	2700
acaaccgcat cggacgagga taccggatg tttcagctat cgcagacaat atcatcatct	2760
acaaccaggg cgaagcgaca ctgggtgggtg gtacgtctgc cgcggcgccc gcgttcgcgg	2820
ccatgttgcac gcgcattaaac gaggagaggc tggcgaaggg gaagtccacg gtggggtttg	2880

tgaacccgg	gctgtatgaa	catcctgagg	cgtttaggga	tgtgactgtt	gggtcgaatc	2940
ccgggtgtgg	gactgatggg	ttcccggttg	ctgggggtg	ggatccggtg	acggggttgg	3000
ggacgcccgcg	gttgaggat	ttgatggata	tatttgtggg	tgtatgtga	tggctgagac	3060
aagatgtggg	aaggtgtaat	gaagatgatc	ctatthaatc	cggtaatctt	ccacacattc	3120
atattactag	tttatacgct	agtcagatat	ataacattgt	actactacta	tagaggcgtg	3180
tgtatgcaa	at	gctaaaat	tgtatatact	ttaagcaact	acattatgtat	3240
cagttcatag	tacagaaagg	ctttgatcag	tcctagttca	ataaaaggta	tagactactc	3300
actacatatt	aaacaccaca	actcgggatg	cttgggtat	agtgtatctga	gagtgcggg	3360
aatgccc	aaa	tgctctgttc	gatcatatct	tgggtgatgt	catgttggac	3420
aaaagtcatc	tagcgctttt	ctgaaagttc	tattatgaga	attttgctt	tttatacgta	3480
gcgggtggat	gattaatttt	gtatgagtga	ttctatagac	gttgcatt	tccatgattt	3540
agaaaactgag	-	-	-	-	-	3550

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

<400> 36	-	-	-	-	-	-
ctgcctctca	gcgaaaaccc	caaaacccaa	catttctaga	tcagacaatc	aattgcggac	60
ttagttccct	aatgggtgga	agatgccata	ctgttagcgg	ggactat	ttt tagcatgtca	120
tgacttggc	ggcgcccgta	catagaaggt	tagcgatgt	cttgcatt	acacaaaaaa	180
gggataggat	gaaactggat	gtctcactgg	ctatctcatt	tgcacacag	catcagtcgt	240
tccggccgc	tagtccacc	acatgtcact	tgtctcgat	tattctcgaa	ggtctggat	300
ttcaatgttc	cacctggtcg	ctctacataa	atagacctt	acgcccgtt	tttttttttt	360
tcgttctacg	tcgttattt	atccaaaatg	gcttccaaga	ccctcctact	cattccggca	420
ctggccacag	ccgctctggg	aagtgtattg	gacctagata	tcaaggttca	aaatggctat	480
gtatgtcaat	gagaagctca	gctccctgag	aaatatctac	taactcggcg	aagaggacta	540
tcgaggtaga	ccttggAAC	ccaggtggcc	cgtttgattt	gatgtacgac	accggatcat	600
caacactctg	ggtgcttgat	agcaattgt	cagatgattt	tccaaatgtt	agcgggttag	660
ttgattcata	ccaccattcc	ttaagcctac	actaatcacg	agcgccaggt	actcccgaca	720
cggctacaac	ctcacctcta	ctgggtgtcaa	cttaggtgtc	aacgacagca	ttgcttacag	780

cgaggcact gtcagcggct tcactgccac ggatattctc acggttcccg acaccaacgt 840
 ctcatatcgc cagagcttg ccgtcattac cgacagtacc tgggcggcct tagcagccga 900
 tgggttcatc ggcctggcat cgtctaccat cgcatcaag aatactacga cagccgtcga 960
 acagatgtc caggatggac tttggatga acctcgattc gccatatacg caggttcagg 1020
 ggaatcgacc gtgaccaacc ctaatccgga gaataatggc gtgttcaccc ttggtggcag 1080
 ccatgaggaa acctatgcgg acgggaaact gcaatggatg aagatgtct cccctttga 1140
 aataataaaa acaaatactcc ttgaaattca gggacacaac aactccgtcg gccaggccct 1200
 gtcaagcgac gtcctgaact ggtacggcca ggttattttc gataccgta ggcattttct 1260
 accacactgt ttcttttagc ttgcttagact aatctattca acgtcgccagg tgcttcatcg 1320
 ataaggcatc ccaacgacca gattgaggcg atgtatgccc taacgcctt ctcatacgct 1380
 gacatctcat ctggataccg acctctgtgc tccgatttca atgatacatg gtcgatctct 1440
 ttacaatgg gcttctatgg cgagggtgtc accttcaatt tgaccggta tcagctggcc 1500
 gtgcctggct atcaggacga cgaccactgc ttccctccct tcaatccatg ggacagctac 1560
 aacacgatta ttggtcagca ttgggtgagc aatttctatg ctgtattcga cttcggatca 1620
 ttcgacccgg agacatacga tatacgtttt gggctggctc ctttgaagaa ggaataacctg 1680
 ccgagcgctt gacctaagaa cttctattcg tgtcttgag catttagttc aaacctttg 1740
 ctcggacgtc aatgtttaag catcgtaaa actatctact agaagttaat gttcatcgag 1800
 agttcatcgat tttaataaagc agcttatctt cattctttac agccactata cgcgacatga 1860
 caattgtttt atgggtcggt ggcataaagt ggccatctaa aggcaatagc aattaaaata 1920
 agccaggaga tggaaacatga aagaatctt ctctttgtca tggcctcatg caactttgg 1980
 gcgggctgtc ggtgaccctg tggggcacat ctccggggag tggaggccgt taagttcg 2040
 acaacattat ttcttcagct caaccatgaa aagggtcggg gacctgcattt catccccaa 2100
 gcccgcatagt ccgcgtcatc aacaaatatt gcgaagaaat ggtacgcctt agagccatgc 2160
 gggctatattttcggttcta tagattgtta gatataatta ttgcttgcg aaccagatg 2220
 cagcattgtat ctgttataat cctcatattc cgcgagtcac ttgattccgt gatcaagatt 2280

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

<400> 37

tagttgaagg	aggctttgg	ctttcttcct	ctttatcttt	cttctgttgt	cagtgattct	60
gatcgcagaa	gatgtgcaca	agatgaagac	cgcccccagt	catctatgga	tactgaagag	120
atggaagaga	tctgacaacc	aaggagtttg	tattatccag	ttccagtttc	atgaaaaa	180
tccgtctgat	agttccacca	aagatactgc	cattttgtat	ccgttagttag	acggagacaa	240
attgacaacg	acagccttgg	gggccaagtt	cagacatact	tccagccgca	cgcacatggatg	300
tataccttgt	tgctacgtga	gcgtacgcca	gcttatcgac	ctattttagg	acctgctccc	360
acgtggagat	tctgcagcaa	acgcaggaaa	caaggaccag	aaattcgta	tcatcgttc	420
tccttagcaa	tcggctagga	tgtttccctg	ctctcgtatt	tggtctctgc	tcgttgcagc	480
cgccaccgct	agtgcgtgtac	ccaccaggct	ggccaccacg	cacctgcaat	cgggtgactt	540
gcttctgact	cgcagttctt	acgggtttct	tactgacata	gcccttgaa	ctccgggtca	600
gaggcctgccc	tatctggttg	actggacctg	gaccggccac	tatgtggtga	ccaccttgc	660
ctacaacgat	cccacccgcca	cctacgattt	tctcaacgtc	gatcagaaaa	ttttcaacca	720
gactttgtca	tccactttta	tcaacccaaac	tgaccaggat	ggctatctt	actgggatcc	780
caaccacttc	tactttacgg	agcccgccagc	agccgatgtg	gacgacggaca	tgctgcgcac	840
cggtccccacc	gcgggtgaaca	ccaccatcca	agcagccaaat	ttcgtcttca	acgagactat	900
tagcgcattc	cctttctcgg	gagtatatgg	actctcacct	gtttttcagg	gtgacaatcg	960
ttagttgttt	ccccacccgtc	ataaaaactaa	ttagtttttt	cacgaatcat	aggatccgtg	1020
caagcgtcct	tctaccaagg	atggaggagc	ggcgccctggc	actctccaaat	tgtctttttt	1080
atctactgcc	acgacaatgc	caccaaagcg	gtatgcagtg	gttacgacgg	ccttcagaca	1140
ctaggcggat	acaacaccc	tcacgtccag	ggagatatac	cctggtacga	catcattgtc	1200
acggaggcga	tcaacacgct	ggactttgtc	tatgcgcccag	ccgtgattaa	ttattggcg	1260
ttagtacccca	cgcgcttctc	tatcgagac	gaagagcaag	agctcaacaa	gaccactact	1320
ctggatggaa	agcaagccgc	cggtgcccg	ttcgaccacg	cttcgtatgg	tcgggtgccc	1380
ccagtgtctg	tgtacggta	ccagcgtcta	gtcgagctgg	tcggggcaaa	agccgtcact	1440
ctttccgatc	ctccaaataa	cggtgagcag	ggattctatc	agttcgattt	ccggaaactcg	1500
agtttactgc	caccgctgct	gtatgatgtt	gccgggtcag	agcggggcgtg	ggagattgtg	1560
cccgagaact	atgtggaggt	gctggcgaac	ggaaccaata	agtgcaccc	taatgtacgc	1620
accctggag	atggagcgt	ggtaatggga	aattttggcg	agacatttgc	cattgataag	1680

tatgtcatgt ttgactttga	gaagttgcag	gtggggattg	cagacttcgc	gtggtaatgg	1740
tataaggatg tggatgttgcatt	atctcgagtt	tgactgaata	gacggagaat		1800
ccaagaccgt agatcatgtat	gctatctgct	tgattatttt	caatgtctct	agtatgggaa	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
ggcccaagtca agctgttgta	tggggagct	cctagtgtgc	ccaaggctcc	agcatcttca	2160
ccttccgcaa cgactttact	tagttacat	tagtgagcc	tttctgttac	atagttgatt	2220
gaaaggcctct ccccaattgt	cttagcatga	tagaggttac	tcggagaacg	tactaatcag	2280
gaggcca					2287

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

<400> 38						
gatctttcta gagcattgtc	ttgattgtt	cattctgtca	ttgactccgg	ctatgaaata	60	
ttattctcaa tctgcctaaa	accaaattct	actctatcac	tacacattt	tatcacctga	120	
tctggctgag ataggagagt	ccggcatctc	atcgctgc	tca	gacatttgcataatt	180	
cattgcttgc acctgttatt	gattcttcca	agttatgc	ctcccacagc	gtctcggttac	240	
agcagcgtgt	cttgcgcca	gtgccacggc	tttcatccca	tacaccatca	aactcgatac	300
gtcggacgac atctcagccc	gtgattcatt	agctcgctgt	ttcctgccag	tacaaaacc	360	
aagcgatgt	ctagcagacg	attccaccc	atctgccagc	gatgagtccc	tgtcaactgaa	420
catcaaaagg attcccggttc	gtcgtgacaa	tgatttcaag	attgtggtag	cgaaaactcc	480	
ctcttggtct aacaccgccc	ctctcgatca	agatggtagc	gacatttcat	acatctctgt	540	
cgtcaacatt gggctgtat	agaaatctat	gtacatgtt	ctcgacacag	gcggctctga	600	
tacctgggtt ttccgttcca	actgcacgtc	cacaccctgc	acgatgcaca	ataccttcgg	660	
ttccggacgat tcttcgaccc	ttgaaatgac	atcggaaagag	tggagtgtgg	gctatgaaac	720	
tgggtctgtc	agcggcttgc	tagaaaaga	caagctcacg	attgcaaatg	tcactgtacg	780
catgactttc ggacttgctt	ccaaacgcac	ggataacttc	gagtcgtacc	aatggacgg	840	

cattctcggt	ctcggtcgaa	ccaacgatag	ttcctacgac	aacccaacat	tcatggatgc	900		
cgttgcagaa	agtaacgttt	tcaagtcgaa	tatcgttggc	ttcgccctt	cacgtagccc	960		
cgc	ccaaggat	ggcacggtca	gctttggcac	tactgacaag	gacaagtaca	ccggcgatat	1020	
cac	ctacacc	gataccgtcg	gatcgacag	ctattggcgc	attcccg	tg	acgtgtcta	1080
ttatgctatg	ctgccttcaa	gcgactcgaa	gacgctgcac	agtctcattc	ccggcgccaa	1200		
atcttcgggg	agctaccaca	ttattccgtg	caacacaact	actaagctac	aagtggcatt	1260		
ctctgggtgt	aattacacca	tctcgccgaa	ggactacgtg	ggagcaactt	caggttctgg	1320		
atgcgttgc	aacattatca	gctacgactt	atgggtgat	gacatctggc	tcctgggtga	1380		
cacg	tttctc	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	attgcttcct	tcatgctttg	gctctagtt	accgcattt	actcgacgccc	1680		
tgaacctcg	gaaacatatg	cattat	acatgctgct	gatttgtatt	tgcatatatt	1740		
cttcgagcct	ggacggcgtg	cgggtcatat	taccttacat	tcgaagtctt	tctctaatca	1800		
atcaacattt	attcttactc	caccagttct	ggctcgcaat	taaccctgtc	taagaaaaag	1860		
ttggtataga	acatggcattc	cactacctgg	aacattcaaa	gaaccttg	tcggatcagt	1920		
gtgtatgact	tcgggtacga	ttctgacatg				1950		

<210> 39
 <211> 2660
 <212> DNA
 <213> Aspergillus niger

<400> 39	accttctggg	gtggattatc	tgaagagatg	aactgccccg	cccaagtgc	agaagatgtat	60
gcctgacagt	tgatgcctga	gggatgcttg	tatcaggtga	tcccgctat	ggtggtctaa	120	
cccagttggg	ctgaattgac	cacat	ttgtgtcagc	cttaaacaga	tgaggcttt	180	
cgc	atccaagg	aacccaagga	aatggtcaaa	cagcaaagga	ataatgaccc	240	
aacagttata	cctagctatg	cagcataaaa	gagaaaaaaa	acttgaactg	atacgagcca	300	
tcatgtaacc	tccgtctctg	gctcaattct	ccatccaatc	acaattctc	caagcaaact	360	

tgggattcgc cgggttctcg gcaaccctaa cctctaccag taaaggttga tccttccccc	420
acccgattc gcatggcttg gacccctgaa atatagttcc tctacgtgcc tgaatatgga	480
gcacgttatt cgtctttcag ggtcttgggg cttggcctt ggggctgcca agcgggcggc	540
ggagtgtgcc ccgtggtgcc ctgtttgag cttggatgcg attactatca tcacttaata	600
agagcaagac cctgcgtcga tattgacggt caatacactg acctcagaga accgtcgatg	660
tgcctgattt cgctccatca aaatgacgtc ttctaccttgcg cgccttggc tcgcgttggc	720
tttgtcaact tgcagcagtgc ccttacatcgag ccagcgagat gattcacttgc tggttccatt	780
tcctttggc aatcttgagg atgtccatat tgccaaagcgg gatagctcca agacagtaga	840
agctcctcta gtgatatatgc tcaatcgatct cttccactct ccatctatgt catcaactcg	900
acaaccctaa caatcaaacag ggcgacagct actggatgaa cgcctcaatt ggaaccctg	960
cgcagtcact aagtttccta cttagatcttgc cgcgtcaag ggtcgagccc gcatacacccc	1020
tcgatgagaa ttacgaatgt tctgacgatg aactctgctc cgaattcggc ttctacaaac	1080
ccaccgattc atccacttat cagcatctca cctacacaca gagacacgat gcaggtgtcg	1140
actactccta cttgtataacc ataactcttgc gagatcacgc aaccgacaat gtcccactgg	1200
acatgtatct tttgtcctac atttcctgtc agttcccccct ctctccctta ccaccctatt	1260
tatccatcat ctgaccatttgc tctaaccacc acatagacag ctccctcggt ctctccctcg	1320
tcaacaccag cttccctac atcctggtgc atcgcggcct caccacctcc ccattcttca	1380
gcctaattcg cgacaacgga aacaccacca cccccagcat catcttggaa ggcataaca	1440
cctccaaattt caacggggccc ctgcaagcct tctccttcgc agaccacagc atcaccaaca	1500
atccattcgt caccgtcgaa gctgactccc tccaaactaac caccaacacc aacgataatt	1560
ccacccatcc tattccctcc tccaccccca ttagtgcgtc aaccgaagaa ctaatcacct	1620
acctccccaa ctcgaccgtc caatccctct acaccgaccc taacataacc atggacggcg	1680
tgtatctccac ttcaagattc tacggggtcc ttccctgcgc ccggcaggaa accgaatctc	1740
acacaatctc tctagccatc ggcaacatga cttctctgt gtcctggat gagctttcg	1800
tcccggtggac gctgtacgga ctatgcaagt tcggcattca ggcccaggat tcagattaca	1860
aaactcgtgc ggagctgggt gttcccttc tgagacggat gtatgtcgct gtggattata	1920
ataatcagtt tggggcggtt ggcacgctga aggatgtga tgatcagaat ggaggtgaag	1980
atgagattgt ggagattggc actgggacgg cgttgcctag tgctgtcggg gattggccgg	2040
ctagtgttac ggcgtatacg cctgctgctt ctacagggac ggcggctgctg acgttgacat	2100

tcacgacggc gacgtctagc	gggggaggtg	tgggtccgac	gggtctatca	gagttgggta	2160	
gggcgtttt	ggtgccggg	gtgctggga	tggctgttt	gcaggctgtt	taggttagag	2220
attgtggtac	gattattctg	taggttaaag	atgtatattg	tctgttattg	tacttgatag	2280
cttgatatgt	ataatgaaag	tagtatagtt	tgaattttg	ttatacacca	cgtgaaccca	2340
ctggaccgtt	gtctactgct	cgcagtgagt	gatatagtgt	agaccgtat	tactagtcat	2400
taggaccct	accttgatac	cataacactc	ggagaccacg	caaccgacaa	cgtcccactg	2460
gacatgtacc	ttttgtccta	catttcctgt	cagccccttt	ttgaatgtac	ctacatccct	2520
ctaaactcta	gtactatcac	gaacagcaaa	tgacattcaa	tctattctat	gcatttacc	2580
cttctaacaa	tacccagatt	ctatcaaatc	acgtgaacat	acagccctcc	caagtcacct	2640
gacaaagcgg	acaacaatgc					2660

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

<400> 40	tgattcccaa atcgaccagg	atgaagttga atcagtggt	cagtttagcg	ggtggtgtc	60	
	atgacagaca gaccctcaaa	ttgaagcaat	ggcagataga	tatggtctcc	agtccaccga	120
	ttgaatgcag ttggagaagt	caatcccccc	ttggaaagcc	cccaacgttg	cgcttctga	180
	ccacctgaaa tctgacaatc	agcaatccctt	cagctttctt	cagcgtctct	tggggccgat	240
	ccccatcgga tgaacacgccc	tcatccctca	ttaggcatgg	ctgagctgca	tgtcagcgga	300
	gtcccaacac ccaaaccat	ccttaggcgc	gcaccggggcc	tgcgaagcca	tcaccatcgcc	360
	ccgccttgca gcaatgtgt	ccccggtcgc	attccctttcg	tttcataatc	tcacctccgg	420
	ccagccccata tccttcatct	cgcagctttt	ccctactct	tcttttcttt	tgctttcttc	480
	ccccatcgca ggctgtttga	atgcctgctg	aagtatccat	ggtatgtgc	gaccgatact	540
	tctcccccta ctgggggtat	ttctgcagac	ctccctggca	tccaatccct	atgtaatgag	600
	ctggtcttcc caagcctacg	gtccagatgg	cccgtggcag	gccgtatcca	tcgacgtggg	660
	cagcaaccag cagacggtcg	atcttaccc	cggagccaa	tatgctagca	cgatcctgat	720
	gagcactctc tgcacgaaca	aaaccctgtc	atccacctgc	tacgctgccg	aagcaggcac	780
	gttcaaccaa aacacctcca	ccactgccta	caccacccgc	agctcgtggg	aaacaactta	840
	ctggggccgtc gagggtggaa	gccaagaggc	tgtgctggc	gatgagggtca	ccttagggtc	900

gtttgtcgtc cccaatgtga gtttcgaagc catctaccag acctaccaga cctatccaa	960
tggcatcgcc tatcctgtct cggtcggcag tctggccctg ggggtccgt acttgtcgga	1020
taccgtctcc aattcgacgg tcctgaacat gatgcagga tggctttact cgtccaacga	1080
cattccgtcc tactcgtacg gcatgcatac cgggtcggta gaccccaaaa tcccaggctc	1140
cctgatcttgc gggggctacg ataagagccg agtgcgtacg gacgtgagtg cgcaaggagt	1200
agtgtcttcg agtggcttt tggaaacttga attaaaggat attgggctgg gtgttgcggc	1260
gggttcctct cccttcagct tcaacaacga aagtggcttgc ttctccaaa gcagtggttc	1320
ggttcaggcc aagaccgtcc agattgtacc aaccaagccc tacatgtacc ttccccaggc	1380
gacatgcgtat gccatcacct ccaccatgcc gatctccttc aattccagct tggggctata	1440
cttctgggac accacgagcg atgattatct gaatatcaccg tcttccggcc cataaccttc	1500
ctttgtgttc aacatgaatg gggtaaccaa caagaacatt accatcaaga ttcccttttc	1560
ccagctcaat cttacgctgc aagaaccgct ggtcgatcaa aacgtcacct acttcccg	1620
cttcctcaact acctccaccc cggtgctcgg tcgagcctt ctccagtcgg cattcggtgg	1680
ggtgaactgg ttcaacggga acaactcggg cacatggttt ctggcacagg ccccccggccc	1740
gggttacgcc agtgaagaca tcacccggat cgcaagtggat gacacgtcgc ttctgcctc	1800
taacggtacc tggaaagaga cctgggtac gtactgggc atcaaaacat ccgacaactc	1860
gagcagctcc aagagtggcc tgcgtttccgg tgccaaaatt ggaattggcg tcgggggtgg	1920
tgtcggtgga gcagtgttgc tcgcagcagg tatagccatt gcattctgtc ttgcggcgtcg	1980
ccgcggggcg agtcaagagg cggctggaga gcaacggagg tcgatgtta ggggcttgc	2040
ggagctaccg ggaggtgctc acagtgaacc ggcgaaggag ttggatacga agatgcataa	2100
gccggccgcag gaaatgatgg ctgcgcagga ggttagagcga tacgagctgg ggtgatggct	2160
aattctaaat ttatatatgc gaagggatcc ctacaggata ctacaggata ccatatacgt	2220
gcgaatataa tagctagttg ttccaatatt atgtatcaag cttatactgt ggattaacca	2280
acgacttgc tccgatacat agggtagtac gtagtcatgg atccgggttg tattgtcatt	2340
cagcatgacg cattgctcaa gccaaggta agctggccca gtgtatcacc catgaaagca	2400
accctcttc acctctgtac ttagtacttg gtggaaattt ggatcctcgg aaattgtgat	2460
taacacgtgg atctagaccc gaccaggcgg gagcttggca t	2501

<211> 3570

<212> DNA

<213> Aspergillus niger

<400> 41

gaaaaggatt	gtccccatgc	ataataggcg	ttccaccacc	tgcataatcca	tacatgcagc	60
ccgagttatg	cgatgtgatc	gggcctggaa	taacatgatc	tccgatctaa	cgggggcccc	120
aaaggggcag	ccaagatctg	ctaggcccaa	ccaggctagc	ggcgggccat	ctgaggcggt	180
gatccattt	ggcgagggaa	aaggcaaaaa	gtggatcgac	gaaaggcaag	ttggagtgtc	240
gggagtttg	tctcccgccc	cagggccgac	tattagtcta	gtctctttc	tattcactcg	300
gccaactcg	tcaactctct	ccctcgctt	cattcagatt	tcattatcc	tcttacggtc	360
ttgccattct	tgccacttcc	ggtccttatt	attgttttg	atccccagtt	ccctttcccc	420
aactgggtgg	cgctcctaca	gaccgacaca	tacctggcgg	actttcccttgc	tttctggctg	480
tacaccggga	cccgccctcat	acccagtacg	tgttgttcca	tggcaagcct	cctacttggc	540
ctgattacat	cgtcctgaga	gagagagttc	acccaaaactc	tcccccaaac	gatgcgtctt	600
acaggtggtg	tcgctgcggc	tctgggcctc	tgcgctgctg	cctccgcttc	tctccatccc	660
catcgttcct	acgagaccca	tgattacttc	gctctacacc	ttgatgaatc	cacctcgccg	720
gccgacgtcg	cccaacgact	aggtgctcgc	cacgaaggcc	ccgtcggaga	attaccctca	780
catcataacct	tctcgataacc	ccgtgaaaac	agtgacgatg	tccatgcgct	gctggatcaa	840
ttgcgcgatc	gtcgagggtt	acgcccggc	tccggagatg	acgcccgtgt	ccttccctcc	900
ttggtcgggc	gagacgaagg	tctaggtggc	attcttttgt	ccgagaagct	ggctccccag	960
agaaaagctcc	ataaaaagagt	gccgcccaca	ggatatgctg	ccagatcgcc	cgtcaacact	1020
cagaatgacc	cccaagcgct	tgccggcgcag	aaacgcatttgc	cctcgaaatt	ggcgcattcg	1080
gaccccatct	tccggcgaaca	atggcatttgc	tataatactg	ttcagttggg	ccatgatctt	1140
aacgtgacgg	gtatctggct	ggagggcggtt	acagggcagg	gtgtcacgac	ggctattgtc	1200
gatgacgggtt	tggacatgta	cagcaacgat	cttaggcccga	actatttgc	ggcggttct	1260
tatgactata	acgacaaaagt	accagagccg	aggccgcgc	tgagcgatga	ccgcccacgg	1320
actagatgac	cgggtgaaat	cgggtggcg	aagaacgacg	tgtgcggggt	tgggtttgcg	1380
tatgatagtc	gcatcgctgg	tattcggatt	ctctccgcac	ccattgatga	cactgatgag	1440
gctgcggcta	ttaactacgc	ctatcaggag	aacgatatct	actcgtgttc	ctggggtccc	1500
tatgacgatg	gcccacaat	ggaagccccg	ggcacccctga	tcaagcgggc	catggtaat	1560

ggtatccaaa atggtcgtgg tggaaaaggc tcggttttg tggtaacggg	1620
gccattcatg acgataactg taactttgac gtttacacca acagtatcta cagcatcag	1680
gtgggtgcca ttgatcgga gggtaaccat cctccgtatt cggaatcctg ctcggcgaa	1740
ctgggtggtg cctacagcag cggcgccagt gatcaattc ataccacgga cgtcggcaca	1800
gacaagtgtc cgactaccca tggtgaaact tcggcgccg gcccgcgc tgccggacc	1860
gtggcgctgg ccctcagtgt gcggccggaa ctcacctggc gtgacgttca gtatttgatg	1920
attgaggcgg cagtgcctgt tcatgaagat gatggaagct ggcaggacac taagaacggg	1980
aagaagttca gccatgactg gggatatggt aaggtcgaca catatacgct ggtgaaacgg	2040
gcagagacct gggatctggt gaagcctcaa gcctggctcc attccccctg gcagcggggtt	2100
gagcatgaga tcccacaggg cgagcagggc ttggctagtt cgtacgaggt gacggaggat	2160
atgttgaagg gagccaacct ggaacggctg gagcatgtca cggtcaccat gaatgttaac	2220
cacacccgccc gaggcgatct cagcgtggag ttacggagcc ctgacggctg ggtcagtcac	2280
ctcagtacgc cccggcgcc agataatcaa gaggtggct atgttactg gacccatcg	2340
agcgttgctc actggtaagt aaacttttc tcgggtgtcg gttttctgc taatacatat	2400
ctaggggcga gtccgggatt gc当地atggc ctgtgattgt caaggacacc aatgtcaacg	2460
agcatactgg gcaatttcac gattggcgac tcaacttgcggggcaggcattgacggag	2520
ccgagcagcc tctccacccc atgcctactg aacacgatga cgaccacagc tatgaggaag	2580
gaaacgtggc taccacgagc atcagcgccg ttcccacgaa aaccgagctg cctgacaagc	2640
ccactgggttgg cgttgcgtc cgggtgaacg ttaagcctac aacatcccgatgccgaccg	2700
gtagtcttac agagcccatc gatgtgaag aactccagaa gacccttagt acagaggcaa	2760
gctcaacacc aagtcccttct ccgaccaccc cgtagatag tattctgcct tccttcttcc	2820
ccacgttcgg tgcgtcgaag cggacgcaag tttggatcta cgctgcgatc ggctccatca	2880
ttgtgttctg cattggcctg ggcgtctact tccatgtgca ggcggcaaa cgtattcg	2940
acgacagccg ggatgactac gatggcgaga tgatcgagga cgaggatgag ctacaggcaa	3000
tgaacggacg gtcgaaccgt tcacgtcgcc ggggtggcga gctgtacaat gctttgcgg	3060
gcgagagcga tgaggaaccg ttattcagtg atgaggatga tgaaccgtat cgggatcggg	3120
ggatcagcgg cgaacaagaa cgggagggcg cagatggaga gcattctcg agatgaagt	3180
cagtagatga ggggttgattt tatttcggac agtgtttctt acttggatggc tgaccgcgt	3240
tgaacaatat tcctgctgtg tatgctgcat agagaaagcg tgtatataacc atgtatgt	3300

gcatcatctt tgatcggtt attattcttc atctgccatg gtttgtgatc tccggaatag	3360
taccaaagga acactaaatt aagggtcttg gcgatgacgc ttcccgtcgc tgctttgac	3420
tccctccgca tctcgctct cctgctgtt accggccgac aaccaaccc catctcctca	3480
ctcctccac cttaatcttg ctgtcctgct tctagagccc cccagttaa tttaaaaacc	3540
ggctttcct agctccacgt attgtacctc	3570

<210> 42
 <211> 1236
 <212> DNA
 <213> *Aspergillus niger*

<400> 42	
aggccccgga cagatgacaa ggctctaaga ctgtatgtct cattcagggt ctagccgtgc	60
ccgctttat tggccccggac gttcacgac gcgattactg cgccccccgca tgtctctc	120
tccgctcgct atcgatgcgg tggggcccg ccattgatgg gaggaatgtc tcacttcggg	180
cttgcgttc gcagatccat acccctcaat gacctagttt agcaaaccagg cgtgatgtca	240
atgattgtgt ttctatttcag agcatcaggc ctccatgtc tataccttcag ttatggagcc	300
ttggccgcct tgggtaggca aggcctcccg ggtattctca ttgcatttc accgctactg	360
cagcttcaag tgaagagaaa gaggggaaaag aaagaatata agtagcttga caatctctg	420
cacgtcctcc tcttcagtc acatcaaaca tctattcttc actcctcaag agtaaaccac	480
tactaccaaa cacaatctca tctatagtc acgagtttca gcatcactca tctaccacaa	540
tgaagacctt ctctaccgtc acctctctcc tgcgtctctt ctccctggct ctggccgcac	600
ccgttgcacag cgctgaagcc gccggcacca ccgtctctgt ctcatacgac actgcctacg	660
atgtctctgg agcttccttg accaccgtct cctgctcgga cggtgccaaac ggcctgatca	720
ataagggcta ctccaaacttc ggctcccttc cgggcttccc caagatttga ggcgcctcta	780
ccattgcagg ctggaactct cccaaactgac gcaagtgtca cgcctgacg tacaacggcc	840
agacagtcaa cattctggcc attgattccg cacctgggtt cttcaacatc gctctggagg	900
ccatgaacac cctcaccaac aaccaggccc agcagctggg tcgtatcgaa gctacctata	960
ctgaggttggaa tgcgttctt tgcgcataaa cgccaaacat tcagcaaatg cttggggat	1020
gaattcggcc atggcaggaa atggttatag ttggatatga ttgcggatt tacgattgt	1080
acgcttattt gggatacttt ctttatctt acctattgtt aatagcataa tacggagcat	1140
cacatacgtt catacacata catcaatata gtgatatatg aacttgaata cagagtttt	1200

tggaaaatgaa atgagagatt ctaaggtcgt atctac	1236
<210> 43	
<211> 1750	
<212> DNA	
<213> Aspergillus niger	
<400> 43	
gtgaaaagata tcggatagcc gtagaccctg aaagattatt tgagcctaag ggctcttgca	60
gtgacgctag caacagcgaa cccactggga tccaaaacac tagatgaagc tattgtaa	120
cggaaccctt ccggcgcccc acccagctcc tgcaggggcg aaaacatgac tctctaactt	180
aggagaaaatc acagccaagg cccaaagttca ctgagagacc gaaatggcgt gaatttaat	240
gttgccttgc ggcacttta ctattccctt gttcctatca gcagtcactg cttggcctcc	300
tttctagtga gcagttccat tcactttagg ccccacggct tcggttacaag agcagtatgg	360
ctcaaataatt ctggcttca ctttcctgc ttgtctcttgg ggtcagagcc gagtccaacc	420
gcaccgaggt ggacctgatt ttcccaagaa atgatacatt tgcgccaatg cctttgatgc	480
cggttgtatt cgccgttcaa gccccttccg tcgcccataa agttaataaca tacatcgagt	540
acggcttattt cccagtaggc cgtccaaatg aaacagttat tggccagacc gaccatgtgt	600
ccgactcaac aaacgaaacc acttatttca gtgtctctgg tatcggcaga acgttcaata	660
ccactggcag ctgggagctg ttttggaggc tgagatggac caattgttca atctcagaag	720
actcgagata ctacaaccaa tcctaccctt ggatatcctc cccatacatc gacggtagcc	780
tcaacatcga caaggtctat gagggtttc actacacagc atacaatgtc attgtcgaca	840
gggttacattt cagcaactcgc gaagatgcta gccaacccaa cctcacgacc ctcaccaata	900
gcfagaactg cgataaaagtc tcgtctcttgc ctctattgtc gattgtggac tccctaagga	960
ttccacccca gttaccccaa gaagatattt ataccgtgtc aatgtgcca caactcgccg	1020
atgccaggct aaattcaact tcaacttcaa gcccctgcag cgtagcatt agtcccggagg	1080
ttgagtctaa tattctggcc aagatcgcag acaatgaatg caataacgca ctteaccccg	1140
ctgtgagttt caccactgaa gaaaccaagg aaggcagcgc gagcagccat gaccacggcc	1200
atgctgtatg gtttgcattt acgcttagtt ttgccttctt tttctaaagg atccaatgtc	1260
agatgtgtc gactcaggct ttgagacagg tagacaggaa aacaggctt attgtcacgt	1320
cgccagtagg ggaccatcaa ccacacatat gtcctacga gaccatagc atcaggaaca	1380
atgtacgggc tggaaactcca ctcacttta gttttaaat cccatttctc aatacatagt	1440

ttgtgagcaa accacgctt tcttgaatca ttgcacccctc tttagcttca attccttacc	1500
cacaacacg agaggagcgg acccgccatt ccacatagtg tcttggcagg gtcgcctctc	1560
caactacaat gcccacttc agaggcccag actatctctg ccaagtgcc aaggctggact	1620
caaattacgg aactctcgga tgcttgcctt atggcttatt gcttgaaggg tttggaggtt	1680
tcgggtggta gcgcggat aggca gtaga acaccccaa atgaggaatg cggccgaagg	1740
taggtgggc	1750

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

<400> 44	
tggatgcccga gcaaattaat taactgcgct tacatggctg tcctaacaaa tcccttggca	60
ctcttagcag tggtgccctgg atgggacgaa gcccctggca tagcttgcatt atcggttaggc	120
cgaaactctc ttttacgtac cgtacggcca atatcagtgt gaacccgcaa tttagatact	180
attaacttac aagtaccctc acgttatgta gccgaatgtt taaaagcgat ggaccggttt	240
aaagtctccg ttgtgcgatg gctgttattt acttggatta acttgcaatt tgcatcaagt	300
aagacgtgct tcttttggaa tcttttaca cacattactt acggcggatg ctctcgacac	360
tccggatttc accagggtgg tgtagtcca ccatcgact ccgatgcac ttaacatggg	420
tggtcgagat gtcgcatttc tcagcaggca ctttgctgtg acatccctac aaagtgtttaa	480
tggcggtgtc tctggatgg tatgaggaag aatgatgcca tccgtgaaga gtgtcgactt	540
gatagatact caacaaaaag tcatcctata agtattgggt tggatctgct gtttttatca	600
tttcgtctcc atcccactgc aatcttcttc aagacttcaa agtccatagt tccaacacac	660
agtcacccct tcacccagct tcactaccac ccaattcttc aagaagaagt tcactgctc	720
aattgctact gccatttcg caagcgttgc cgtcgcagct ccccagcgtg gcctcgaggc	780
ccgcctcaag gcccggca gcagcaaggg atcccgaccc ctccaggcag ttgtctagacc	840
tgcatcaacc aagaaccaga ccaacgttga gtacagctcc aactggtccg gtgccgtct	900
ggtggagcct ccctctgctg cagcgaccta cactgcggtg accggcacct tcactgtccc	960
tgagccacc ggcaactctg gaggcagtca ggctgcattt gcctgggttg gtatcgacgg	1020
tgataacctat ggaaacgcca ttcttcagac cgggttttgc ttcaccgtga ccgacggaga	1080
ggcctcggtc gatgcctggt atgagtggtt cccggattac gcctacgact tcagcggcat	1140

cgacatctcg	gcaggcgatg	agattgtgc	cattgtggag	tcctacacct	cgactaccgg	1200
tattgccatt	attgagaaca	agagcacccgg	ccagaagggtg	tccaaggagc	tgtcgccag	1260
ctccagcctc	ggtggacaga	acgctgagtg	gattgtggaa	ggtaatatga	aacatacatt	1320
cctcattcaa	cattacccaa	cgctaacgcg	atcttagact	tcgagggaaaa	tggttcgctc	1380
gtcaacctgg	tggactttgg	caccgtcacc	ttcactggtg	ctgttgccaa	ggcggcgggt	1440
ggtgagagtg	ttggacttac	cgatgcgacc	atcatcgaga	ttgaggagaa	tggccaggtt	1500
gtcactgacg	ttaccatcga	cagcgactct	gaggtgacca	tcacctacga	gtaaatttgc	1560
acacgaggcc	tgtcaactgtg	actgacggtg	ttgagtgtct	caatacaaag	cgggttgatt	1620
ggtatgcagg	gatgtgatga	tgtgatcagg	tcagcgcttg	atttcaatcg	acgaggcagt	1680
ggagaacgaa	gatgtagata	gttttgattt	ctagtaactac	tttgcggggc	ccctgttcaa	1740
tttgagtcat	tcttttgatt	gatcctccgg	aatcatatat	caagtaatgg	tgcagcgtag	1800
ggagtaactcc	ataaggcaga	tgaagtacag	gtctaaaac	ggtatgatcc	agtaagacaa	1860
agcggatctt	gtattccaaa	caatcacgtc	ggtaacatgg	actactactt	tcatctataa	1920
tgtttgtatg	ccagttgtgc	tgcaagattat	taatttgtat	aggcattgta	caggtgcgct	1980
acattgttca	gcaagtaaac	gtgatttga	agtccccaaag	aacacaaagc		2030

<210> 45
 <211> 3080
 <212> DNA
 <213> *Aspergillus niger*

<400> 45	cttcggctgc	gtcatgattc	atgcgtcaaa	tcagtggact	cttagtaggt	ggatgtacag	60
	cacttatttg	atacttcgag	tgtccgccaa	catccggccg	tctatattct	ataccaatcc	120
	acattatgcc	caacgaaact	gtatgctgt	atthaaggcag	aagtgagcaa	agcactgtgt	180
	cagctgatct	aatatactat	atgctccgat	taaacccaaag	cagtctgcta	ccagggagac	240
	taccaggcag	aaagtatctg	gctgcatttg	tcccagtctg	cacaggactc	gctatgttat	300
	ggagcagaag	tattgtcat	ggattccatc	tgtcccacta	gcatgactat	ctcaatatcc	360
	accgggtaca	tgatttagcc	ggtatcactc	ccccgtccct	gtagcaaagg	cccgcgcaag	420
	aggtgtttcc	agaaagggt	ccacgcttag	caccgttcag	caaattctgc	atcagccgcg	480
	gggaaactgc	ggtttgtgc	caggtcgagg	tgcttaaata	ccaccgtctt	ctcgctcgct	540
	agtgctctgc	tcagggcgctg	ctcagtcaag	ttcagttcaa	gactcaggat	atccgggcag	600

tcctccgcaa	ctatgcgctg	ctccctcatc	tcccttctag	gcctggcgcc	catcccgcc	660
cttggaggct	gtcccttcgc	acacactgct	aacatggca	ttgataacat	ggtgaaagca	720
cacgctcaca	tgtcccgacc	gttggattgcc	tccaaagagca	gcccctcaac	tgttcctacc	780
tcctctagca	ccccttctgt	cgggcagaaa	ggcgtgttca	tgtatgaaccg	cattgctcct	840
ggcacatccg	agctctacat	tgccaaacaca	gatggcagta	atgaacgccc	actcctctcc	900
aaccccgct	acgagttacca	tgcctccttc	tcccccggatg	tagaatggat	cacccctcacc	960
agcgagcgca	atggtgacgg	taactctgac	atctaccgct	tacggaccaa	cggctccgat	1020
ctccaggaat	tggttgccac	gcctgcagtg	gaagactccg	ttgttatctc	tcccaacggc	1080
cgcctggcag	cctacgtctc	caccgccaac	aacatgaagg	caaacatctg	gatccttgat	1140
cttcagacccg	gcgcgcagtg	gaacctcaca	aatacaccctt	ccactgccgc	caactcctcc	1200
ctcatggaga	gctatctccg	tcctgcctgg	tctcctgatg	gcgaatggat	cgccttctct	1260
tcggaccgca	acacccaaatg	ggacggacac	ggcgtaccga	ccttcctcgg	ccgcacgggc	1320
tgggagacga	cgcaagaact	ctctctctac	gccatccgtc	ccaatggctc	tgacttccgt	1380
cagatcatct	ccaagccata	ctactctctt	ggatctccga	aatggtcagc	agacggtaaa	1440
cgcacatcgct	actacgaaat	gacccggaa	gacacctaca	acgcccatacg	tccagaaacc	1500
attaccacag	ccaaactcgac	gatcatgtcc	gtagacttcg	agacaggcac	cgatgtgcgc	1560
gtggaagtctg	ccggctccgg	tgtcaagcaa	ttccctcagt	acctggacaa	gaacggcacc	1620
atcgccctaca	ccctcaaagg	cggcaccagc	gagggttct	acacgaccgc	gggactctac	1680
gtcaacacga	cctcggcgac	cctcaggtcc	ccggcgtgg	ctcccgacgg	caagcaagta	1740
gtctacgaa	agagcaacgt	gagcatccgc	tcggggta	agcagctcta	cagctggac	1800
agtgactgg	actaccgctt	cacggacgtc	ttccctcagg	tctcgaccca	ggagcgcgtc	1860
gccatcacac	agaaggcagct	ggcaattcg	tccatcgta	cgttgaacac	aaccggaggc	1920
gacttgcac	tcgtctacga	ccccagcacg	gcggactttg	tcagcgatga	cgaaaccaca	1980
ggactgagcg	cttaccagcc	cagctggtca	ccctgcggcg	agtggctcgt	cttcggcgtc	2040
ggattcttgt	tcgagacgag	agaagcctca	ggcggatgga	tcgtgcgggc	caccgccaac	2100
gggagctact	cggaggttct	cgtgaacagc	agctactcca	tcaccgagga	tggagccctg	2160
aacagcgggt	tcccgagttt	ctcgccggat	ggcaagaaag	tggtgtatcg	ggtttgggaa	2220
gccgacactg	caacctacgg	caacgccagc	gagatcgggc	tgcgggtgct	ggacctcgag	2280

acgcgaaaga	caaccgtcct	aaccacagaa	tggacaatc	tgccccagtt	ctctcccgat	2340
ggagagctca	tcctattcac	acgcaaaacc	agcacgtaca	attacgatgt	gtgcacgatc	2400
cggccggatg	ggacagatct	ccgcgtttg	acgagcagcg	gtgctaattga	tgcgcattgcg	2460
gtctggtcgc	aggatggacg	gattatgtgg	tctaccggca	tgtatggtt	ccggtttgag	2520
tgtgcgctgt	atggtgatac	gttccagccg	tatggcagg	ttatgattat	ggatgcggat	2580
gggggaaata	agaagttgat	gaccaactcg	atgtgggaag	attcgatgcc	gttgttcttg	2640
ccgagggagg	tacttagtt	ggtggcggga	ggatgctctg	attttagag	gatatgtgac	2700
gtttgatgta	tgataagaat	tacacaagta	gtttgatca	taacgcgtt	aagaggatga	2760
aaaaaaaccc	ccgtgttgc	acttgatctt	ggcgatccgg	tgtagggtt	ttggacgagc	2820
aggatgtact	gcttaattca	agcaagttt	ctactccgat	tca	gtatggaa	2880
atgatgacga	tattctgcac	tttctactct	acctactact	tatctgtata	tgaatgagaa	2940
aaaaatagta	tgcaacgaat	atagatcgta	ttgacagaac	ctgtcagaga	gaatgacctc	3000
gatagtcgac	tccatagcat	ttgatcttt	actaacagcg	aaagattccg	gactaactat	3060
ccatatata	tagtccat	actcctaca				3080

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

<400> 46	ttccaaacttc	ccatgaagt	atgttagt	ctgctaataa	taccaaga	tagaatata	60	
	tat	ttactac	ttatcgtag	cttgcgaa	aattcaaagg	tttgtggaa	gcccacctcat	120
	ccgcac	ctgt	tgcctacagg	gatagcatcc	tgcgagg	ttatccgtt	atcagcaaag	180
	gtggcagg	gggt	taaggct	atcccgg	ttt	aggaaggccc	gcccacgat	240
	cagact	tagga	agctac	ctaa	taggg	actgt	aaaccgtgca	300
	gcctact	gaa	tctcacc	act	ggac	ctgt	tttgccttc	360
	ctcaat	atcc	tct	actgtggac	ggaaact	actgt	ttgagctgac	420
	taaaat	atgcg	tct	tttatgtct	cctcaac	agg	caactgc	480
	taggact	atgc	acc	ttgcg	act	gtc	tctgactacc	540
	ccaat	atcca	gg	tctaacgt	atccata	ttt	agcaagtgg	600
	agc	ctgg	ttat	ggc	act	ttt	caaggaaaa	660

tcctccttc cttgcattg gtcgcgttg ctattgttca attatgtggt aattccaca	720
aaaataggag cgttgaacaa cagttcaga gtcaaacact tggatgttagat tcctttaat	780
ggaaagatgt gtgtaaatct atcacgttgg gatgtaacgt tctaacgcac tctattaggt	840
tactcctacc aagcaactcg tataccatcc atgctttggt gatcacgaat gcgctcgctt	900
gtcgcttcca atgaatttgg accgaactga tggtaaggg tcaaaaatttgc cttggcggt	960
tatcaaactt cctgccaagg tacctgtcac agatgcgcga tatggtggtg ccattttct	1020
gaatccaggt atgttagagcc atattgctac tcttcagcgg ctgtgctgag tttcaaata	1080
gtggtcctgg tggatccgga gtgagcatgg tctttagata cgggaaagct atccagacca	1140
tcgtcgactc cccagaatca ccaagtgcag attcagcgg cggaaaagtat ttgcgttgc	1200
ttagcttga tccaagaggg gtcaacaaca caacacctaa tttttctgc ttccctgacc	1260
ccgcgacgag gaaagcgtgg ttactgcagt cagaggcaga gggtctactt gggagttctg	1320
aaggagtctt cgataactcga tggcaaggt acgaagctt tggatgtgac tgcaatcaac	1380
aaggagtcaac agcgtcaaag gatggagaat ggataggaaa attcatgaat acggcccccg	1440
tggtggcgga tatggttgaa ctcgtagagc gccatggaga gtggcgtgaa cgggaaacag	1500
agcggctact ttgcacagct ccgaacactt tcccagttgg aacaaacgtt gacgcccaga	1560
ggataaggct gcacaaccgt tggaaaaaaag gggaggagaa gctgctatac tggggctttt	1620
cctatgggac aatctgggt tccacgttgc cggctatgca gcctcatgc ataaaccgtt	1680
ctgtcataga cggagtctgc aacgctgatg attattacgc cggcaactgg cttaccaatt	1740
tacaagattc ggatgcagca tcaataaaat ttttcagta ctgctacaca gctggcccat	1800
cagcgtgtcc gtttgcgctc ggcggagatc ccgaagatct caagtctcgt tatgagcaga	1860
ttttgaccaa tcttacatcg agccctatttgc ctgtgtctcc ttctggaaat agggcccg	1920
agataataac ctatagtgat gtgaagtcat tggcgtgca agctctctat gtgcctttga	1980
aattattcga tttggggctt aggcttattag ctgagctcga gcaaggtaac ggctttcat	2040
tcgctgactt gaagtatgaa gccaacaat ggccagtacc gcctccatgc gattcctcgt	2100
ccacacaata caaagtaccc ggcggagatg atcaggaggc cgggaggaat atcctatgt	2160
cagatggtcc aggcctcgac ggaactgcca aggaggattt ccggagctac tggaaatatgc	2220
tccggggaca aagtaaggcg gttggagatt tctggccga ggttcgcattg tcgtgtgtca	2280
aactggagac gcgacctgag tggcgctatg atggtaggtc cgaccaacac catattatac	2340
acacaatata agctgacagg tatgcgtatc caagggccct tcgcaggcaa tacatcgac	2400

ccattgcgtt ttatcggaa tacttatgtat ccagtaacgc cgctacggaa gtaagctttg	2460
ttcacctgat cgttagcagac tttgaagtac agactgacgc ataggcagtgc ctcatacgat	2520
ggcgcgtgga tttcctgagt caatcggttct agagcagaac tctgtcggag tgagtacctt	2580
atctgttccc caacccatata gcaagatgac taactgttca atgtcgacgc attgcacact	2640
gagtggccca tccttgtgta cagcgaaagc gatacgccag tatttccaga ccggagagtt	2700
acctgacccc ggaactgttt gccaggtaga ggagcttccc tttcgatcttgc ccggatatgat	2760
gagaagtca gtcatgtcgc caggtgacac agaattgtat tccgccttgc attcgcttag	2820
cgagttccgc catctgctag gcgcgtgaaa aaggttaaat aagtgtcgcc agcgagcgct	2880
gcagtttata atcctttaca tcataggagc tggctagaat gttaacgtat cagtttgc	2940
ctgtatctcg accaagagca tgaataacac attatatcg caaatgttat tgagcaaatc	3000
aattattcac ctgcactcaa ttcaattaa gatctgttgc cttagactacc agaattatta	3060
aggcgacccat atcgaagcat ttgcagacca accccctgtcc atcgtcaggg gcaagacaga	3120
catttcttctt agaaccggaa tgatgtataa tcgcgggtggg gaagatcatc ctaaaaccatt	3180
gccccagact cgccctacccat aggtaatcca tacaaatgcc ggggaaatca ctgagggtgtt	3240
gttcatcacg gcgttgaatc ggcttctgcgtt gtattaccac cataactgtat	3290

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

<400> 47	gaaaatcccg accgttaggc tacctaattct gctgtctt ta ccccccgttag cccacttacc	60
cagcttttagt ctctcgaagg aaaagaaaaac aaagtaatcg ggagcctata atattcggcc	120	
agaagtgggg caatcacttc aaccgttcat ctgttattga gttatcaagt ctgtcaagtt	180	
cgtcggagct ggataaggta gtcgccatcc ccatttccgc tgtgcaatgc cgcagcggc	240	
aagtgtctgc agctagctct attttgttca gctacgtatc tgtctcttaa ccaaattggat	300	
gtcgccattc gcccactaac aacgccattc cccacggccg acggactccg gcgcaagggc	360	
ctgataagcg ttagctccga ctccgagttt gtcatgcggc ttattacgcg cccttctccc	420	
ctcacgatgt tgatgtttt tctggtatct ctggcataac tggcaaagat caggctgtgg	480	
tcataagagt atcattgcct tcagcttctt cgccatgttg agtagtctgc tgcttgggg	540	
tcttctgggt cttagcgaccg ctcaatttcc tcccgagccg qaaggcatca ctgtgtcaaa	600	

ctggcctctt ggctgttcat gacgaattcc agtcgggtgg acctaaggat acgtggcata	2340
tcaagaatat ccctcctatt atgc当地aagc cgcaatgtcta tttctaaat cccggcacgt	2400
gtaccccgga gtttgggag accgtttga acggatccgc gacggtaaag gattggatg	2460
tcgtggatga tagcgcgggt gttgaggacc acgaggggtt cagcattctt ggagggatg	2520
agtttagtta gcttagaagt ctaccggaaa gcctgctag ctcttaaaat acgacacaaa	2580
tagttgagcg acatagtcta ctctctact tacgaacacg tcatgtatct ctccagcaat	2640
aaagtggacc aatcaattgg aggaaaatat atccacgatg gtcggacggg ccaacgaaaa	2700
ggcccaacta gc当地ccctctt gaggatgtatg gtctagtctg caggatatga gattgttac	2760
atcttatggg tcttcaactg cacaaattag gcggaggatcg cctcaccgaa agagacgtaa	2820
gctgctttt ggtggattca ttattagccg ttatgccatt tactaaaaca ccgcagttcc	2880
agatcgcgta gatggcctca aagtgttgc cagattgtatg tgagggtac ttgc当地caag	2940
cctatggcct gtagatgcca atttcttcaa tacaaagata ggc当地aaacat gttgaaaatc	3000
catcatattc aattaaattt caaaacatag cgagacatta agtattacat atatttcaat	3060
gaatagagac ttcttgcaca	3080

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

<400> 48	
tctcgccctgc ctgcaccccttc ctgctatggc aattcttcc ccaagctgag cggttccatc	60
cgcttcccgaa ccccaact tatcaaccccg agcgatacgg agagggaaa ggctatcacg	120
gcaatgatttgcg caactctg cgataagata accccatgtt ttgacgtac ctc当地ccctg	180
tcttcttccattttatcc tccgattccc ccagggttcc tttcttctgc agaaagtgt	240
ctcgaaatcg aagatgacca gtttcaatt gtttccctt gtc当地aggc tgcttcccc	300
ttcaatttgcg gcccttagca tcccttcccc gcagcagatc ctcgattctc tcaccccg	360
agagcacacc gacggctttt gtc当地gtgc acccaagggtt gaggttccctg acgtgggtt	420
ctttccagct ctcaagttcg tagaagatgc ctgc当地caag tc当地cccaag tcaatcgat	480
ctccaggcggc gttcaagttc cgaccgcaat cgacgactac atgaaggatc cctacgacga	540
aaagttcgcc ccatttctcg acttccagaa gtc当地gtcag acccttccat ccctcacgt	600
cgtccccagt ccccgcttccat atggctccat ctaacgcaat ccagccactc ctacgccccgc	660

gtagatcaca tcaaccgatt tggtctcgtc ttcaccctca atggcacaga tgactcgctc	720
aagccccctgc tattcaccgc gcaccaggac gtcgtcccc acaacgaccc tgccgactgg	780
acctatcccc ccttcgatgg ccactacgac ggcgaatggc tctggggccg cgggccagc	840
gactgcaaga acgtcctgat cggtctcatg tccgttggta aagacctact ctccaaaag	900
tgggagccaa cccgcacagt cgtcctggcc ttggattcg acgaagaatc ccacggcttc	960
ctcggcgccg gatccatcgcaaaattcctt gagaagaaat acggaccgga cagcttcgaa	1020
tttattcctcg acgaaggcgg catgggcctc gaagttctag acgacaacaa caacggcg	1080
gtctacgctc tccccggcgt tggcgaaaag ggcagcatcg acgttgtct cactctggcc	1140
gtaccaggcg gccacagctc cgtccccct ccacacacgg gaatcggcat catggccgag	1200
atcatctatg agctagaacg ccaggaccc ttcgtcccc tccctagacac tcaccacccg	1260
acccgcaaga tgctcgaatg ccaagtccgc cactccccct cgcaagtcga accgtggctc	1320
gcctccgccc tccaaatcaag cgactacatc tccctagcag agaaactggc ctccctcg	1380
ggcgacaagt tccgcttcat cctccaaacc tcccaagcag cggacatcat caacggcg	1440
gtcaaatcca acgctctccc cgagaaaatc aacggccctcg tcaactaccg catcgctctg	1500
caccaaacc cagacgatataa caagaaccgc gctgtggaga tcatctctcc catcgtaag	1560
aaatataacc tctccctcac ggccttccc gaaagcgaca ccgttgaccc ctccctcaac	1620
aaccacctca cccttactac cctcagggc gcccctcagtc ccggcccggt cagccaaacg	1680
gacatcgaca ccgacgcccgt ctggggccgt ttctcgccg tcaactcgctc ggtcttcgaa	1740
tctgtcccta gtctcgaggg cagaaaggcgt gtcgtgagcg gcgacatcat gaccggaaat	1800
acggatacga gattctactg ggctttgtcg aggaatattt acaggtggag tccgtcgagg	1860
gcgggtaaag cgctgaatat tcatactgtt gatgagagga tcgatattga tattcattt	1920
gaggcgatga tgctgtatta cggtatgcat ctctcccttt atggatactc ctatcagact	1980
aacttgcatac tctagatctt attcgctctt tcgatggacg gaccgattca tctgtcattt	2040
ctgctcgctc ggcagctgct gatgatgaac ttgctcacga cgtgctgtga gtctgttagga	2100
actctcctac tctttagggt ggctcaggat gaatgatggt tatgaatcat gtggtctact	2160
gcgcacaaag ttcatgtctt tcctggagtt caacgagaac cagatctata tttccacgaa	2220
tagctccagt atataggccaa atgcaaccac gtatttgcgt atcgatctga cagtctaatt	2280
ctttacctta tactaggggt aagaaagggt aagaaaataa aataatattt gcagcggcct	2340
atgaagataa ttatgtactc gacgttgccc aatgcactgt agccctctc cctgtAACAG	2400

gagtagccat	aaaagcaaaa	cgaaagtgg	aagaagacgg	gggcaatatc	cctgctttag	2460
caatatacaa	caatagtaac	aatcgagagc	tcaatatgaa	tgtataacga	gtgacctgca	2520
<210> 49						
<211> 2730						
<212> DNA						
<213> Aspergillus niger						
<400> 49						
tttagttgt	atctcaatcg	caaattggaca	ggagatgata	ttcatgtcat	aatcagagtg	60
ccatgtcagc	gaccatgtct	tgccaaagagt	catcatttcc	ggtaaaaccg	acggaggtaa	120
aaccccggtc	attcactagt	tcgagggagg	aatagtctc	gcaggtctct	tcttcttct	180
tcctcggggt	ggcggatgga	tcacttctc	atttgcgtt	tgcctgccaa	cgacccactt	240
gacttaggtt	cccccttgat	gggattcggt	ggttttacca	gacagagcct	cttcacagcc	300
cagcgcgtgt	tccgc当地	caacagccca	agggtctgaa	ggctgacatt	ggagcgggtc	360
tgacgcagga	tggcttgctg	ttaaaaaaaac	tcaggaacag	gccaaagacga	agcgaccgcg	420
caaggctgag	cagttctccg	atttccccgt	gccctccctg	ggcctcccat	ggcgcacttt	480
tgatcccaga	tccatcgaaa	ctgcaccgac	catataagaa	gctccgcacc	cccaaactcc	540
cctggcaagt	tcctgggggg	aaattacgtg	agacagggaa	ccatcacagc	aacaccatga	600
agagcaccac	tcttcttcc	ttggcctggg	ctgcccagtc	cgccatttcc	ctctctatcc	660
acgagcgcga	tgaacccgct	actttcagt	tcaactttga	acgtcgtag	atcgccgacc	720
ggtcccgtcg	gaagcgatcg	acggcctcgg	ccgacccgt	taacctggta	tgttccatc	780
ccgagtcata	aatcagggga	attatgacgg	tgcataatgc	aggtttctag	gctacgaatc	840
ttggctacac	gatgaacctc	acactcgca	ctccggcca	ggaagtcagt	gtgacgttgg	900
acacccggcag	cagcgatctc	tgggtcaatg	gggccaactc	gtccgtctgc	ccctgtaccg	960
attacggctc	ttacaactca	agcgcttctt	ccacccatcac	cttcgtgaac	gatgagtttt	1020
atatccagta	tgtcgacggc	agtgaagcca	caggcgacta	tgtcaacgat	actctaaagt	1080
tctccaaatgt	gactttgacg	aactttcaat	ttgcgtcgc	atatgacggc	gactccgagg	1140
gtaagtcttc	gctattccct	cacttcatt	ttacactttg	ctaacggttt	taccatgcag	1200
agggggtcct	cggtatecgga	tacgccagca	atgaagccag	ccaggccacc	gtcggtggtg	1260
gtgaatacac	caacttcccc	gaagccctcg	tcgatcaagg	cgcgatcaac	tggccggcct	1320
acagtctatg	gctcgatgac	ctcgacgaag	gaaaaggcac	cattctgttc	ggcggagtca	1380

acaccgccaa	gtactacggc	agcctgcaga	ccctgcctat	cgtctccatc	gaagacatgt	1440
acgtcgagtt	cgcggtaaac	ctgacggccg	tgcaccccttga	gaagaacggc	aactccgtct	1500
cggtaacaa	cagcgccacg	caattccccca	tccccggccgt	gctggacagc	ggcacggccc	1560
tgacctacat	cccgacccctcc	gccgcagcca	gcatctacga	ggccgtcggt	gccaataacc	1620
tgagcgagta	cgggtacgga	gtgatcgagt	gacgtcaaa	ggacgaagac	ttcaccccttcc	1680
tgttcgactt	tggatcccttc	aacatgagcg	ttgacatcag	cgagatgatc	ctcgaggcca	1740
gttccgacat	gaccgacatg	aacgtttgtt	cgtttggcct	cgcagtgtac	gaaaatgagg	1800
ccctgctggg	cgatacccttc	ctgcccgcgcg	catacgtcgt	ctacgatctc	ggaaacaacg	1860
agatctccct	ggccaaggcc	aacttcaacc	ccggcgagga	ccacgtcctg	gagatcgcca	1920
ccggatcgga	tgccgtgccc	aaggcgacgg	gggcgcacggc	gaccggcgcg	gcagccacat	1980
ccacggccctc	gagcgacaag	tcggacaagg	agagttcgcc	tacagtgccg	cgcagccaga	2040
ttgtctcgct	ggtggcgaaa	gtcttggctcg	gtgtttctt	ggttctgtaa	atataagat	2100
ttcacgttgc	atgttcatgt	tacataccat	agatttgcct	ctaattgccc	cttacatctc	2160
gaaatgtttt	ctgttttag	tttgatatcc	catcgcttca	gttttcagat	atgaaatga	2220
aatgaaaatc	ggaatgcaag	atctgatcga	atagttgttt	cactgcccgc	tggctggtcc	2280
gatcgccacg	aagccagtaa	tcgacaacca	atcatacatt	gtgatttcc	gtcaacctcc	2340
ttgcgactac	tactaatttt	atcatatcat	gccgttgtga	cctatcctac	tcgggtgtccc	2400
cacaccgatg	atagccaccc	gcgaccggat	aatcggtaac	ctgccaagag	tcgaacggct	2460
ttcctgtgga	aagggtggct	gcaacctgtt	tggttcagtt	tttgtgtgc	agaattgact	2520
atccttctga	cctgtgaatg	atactggat	ggtgacgtag	tgaaaatgtt	ggtggagcga	2580
ttaaggttt	tgcctgtcag	cctcgtaag	tccatcatca	tgtctttcc	ggactatcac	2640
ttcctctact	ctgaagtacc	gggactcccc	gccagtattc	gttgcaccaa	tcagagcatt	2700
cgatgtgaac	cgattgttgaag	agtgcggcggt				2730

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

<400> 50						
ccgacgcgac	ggcatttagtt	cctcgatagc	gtggaaagac	catggagaga	ccggccgata	60
agctgcagag	gagctttctg	tggctgacc	agtgcctatc	agcaaatgga	cacgcggta	120

caccccccaca	atcgcaagac	cgcctcgaca	ccgtccatcc	aggcaccatc	gcaacggcaa	180
accaggctct	cctccaatca	aaccatcgat	gtgatattgc	tagcggcggt	gagaacagca	240
ggtcgaatgt	cgcaattaat	tctcgcatcg	tccctcaactg	caaggggccc	actaccagag	300
ctctcgccgc	ttgttattta	aatccgttgt	tgggaccttt	cggtcatcag	ccactgtgtc	360
tggtcactat	cgcgctgggt	caacctcaac	atgttggtcc	gtcagcttgc	cctggctctg	420
gccattgcgg	ccttgtccga	tgccattccg	acatccatca	agcatgtcct	gcacgagaaa	480
cgtcacaaggc	ccgcataccga	ctgggtgaag	ggtgcgcgcg	ttgagagcga	tgcggcctcg	540
cctatgcgca	ttggccttgc	ccagaacaac	ttggacaagg	gctatgactt	cctgatggaa	600
gtgtgagtca	aatctacct	tttttatgct	atatgcctag	ttttaggatc	gcaatggatg	660
acctcgaaac	atgctgacat	gagattggcg	cagatcgac	cccaagtctt	ccaaatacgg	720
ccagtaactgg	tcggcagacg	aggtgcacga	catctttcg	ccatccgagg	aggctgttga	780
ggcagtgaga	aatggcttg	tcgcctctgg	tatccatccg	tcgcgggtgg	tgcactccga	840
caacaagggc	tggctcgct	tcgacgccta	cgcggatgaa	gccgagaggc	tgttcatgac	900
ggaattccac	gagcacgaga	gcgaccgaag	tgctaagatc	agggttggat	gcgaccagta	960
agaagattct	tctatcacct	tccatgagta	gctattaatc	ggaatctaga	taccacgtcc	1020
ccgaacacat	ccagaagcac	atcgactaca	ttacccctgg	agtgaagctc	acccaggtcg	1080
tgaagaggac	caacaaagtc	aagcgtgctt	cccaactagc	tcaactttcc	aaggccaagt	1140
ctgctgccc	aggtccgcag	ccactcccc	acaaggccaa	gttcctgcct	gaagacctcc	1200
gcggctgcgg	ttacaacatc	acccctcg	gtatcaaggc	cttgtatcag	atcccagacg	1260
ctaagacggc	gacccgaac	aacagcctgg	gtctgtacga	gcagggtgac	tactttgcca	1320
agtccgacct	cgacctttc	tataaggagt	atgcgccgt	ggttccccag	ggtacctatc	1380
ccatcccagc	cctgattgat	ggcgccaatt	actcggttcc	ttcctacagc	tccctgaaca	1440
cgggtgaatc	cgacattgac	attgacatgg	cgtgagtcat	ttctgcacct	tgtcatcaga	1500
cccctactga	cgtttgaag	ctactccctg	ctctaccctc	agcaggtgac	cctctaccag	1560
gttgacgacc	agctctacga	accagtcgag	gtcgacacaa	caaatcttt	caacaccc	1620
ctcgacgctc	tcgatggcgt	gagtacagac	ctcggttca	gtcttaccca	gctaacaccc	1680
ctagtcctac	tgcacctaca	gcccctacgg	cgagaccggc	gatgaccctgt	cgatcgaccc	1740
cgtataccccc	gacacccgccc	ccggcggcta	caaaggtacc	tacctacacc	acctttcccc	1800

catacaatcc aacctaacac accaacagga aagctccagt gcggcgtcta taagcccact	1860
aacgtaatca gcgcctccta cggccaatcc gaagccgacc tccccgtcag ctacacccaag	1920
cgccaatgca atgagttcat gaagctcggt ctacagggac actccatcct cttcgcgtct	1980
ggcgactacg gcgtcgcgtc tttcgccggc gacggtgacg agaacggctg tctcgccca	2040
gagggcaaga tcttcaaccc ccagtacccc tccaaactgcc cctacgtcac ctccgttgg	2100
ggtaccatgc tgtacggcta ccagaccgtc aacgacagcg agagcgtcat gcacgttaac	2160
cttggcggaa ccgcaagtaa cttcagcact tctggtggct tctcgaatta cttcccccaa	2220
ccggcatatc agtttgctgc tgtggagcaa tacttccagt ctgcgaacct gtcgtatccg	2280
tattactcgg agtttgaggt cgatgttaac acgaccaagg gtctctacaa taggcttgg	2340
cgtgettatac cggatgtctc ggcgaatgga ggcatttcc gcgettataat gnatggatac	2400
gattatcatt ggtatggatc gagtttggcg tcgcctttgt tcgcgtcggt tcttactttg	2460
gtgagctttg tcaccccca ttactaatta ttgacacatg gctgaccgac ttagctcaac	2520
gaggaacgct tcgctatcgg caagggcccc gtgggattcg tgaatccgt gctttatgct	2580
tatccgcaag tgctgaacga tataactaat ggtactaatg atgggtgtgg aactttaggg	2640
tttagtgcta ttgagggta agtgctcagt acttggttct gtcaggaggg gtgtgctaat	2700
tgtgactat agatgggatc ccgctagtgg tttgggtacg cctaactacc cattgatgaa	2760
ggagctgttc ctctcttgc cttaggattg aacggtgctg tgtcagaggg tgataggtgg	2820
tcaagctgtg tataatgtc tcatggggaa atatttacga tcataggata atgtgtcgac	2880
gagcatgaat ggccaaattat ctcgcctgtc accgtgaata aggtcaaatg tagatcggtt	2940
taatagttca actacagaga attcttggat attgtcaaat gttgactatt cgctgtctct	3000
ttatcgtcta atgtataata tcatcaaata acctaaccctt agggatatca aaaacataag	3060
aaaataataa accggtaacta tgtgtcgaaa aaaggaatgt ttgtgaattt tttaaaacccg	3120
ttcatacctc ccgtccatgt ccaccaaata cacagcgctg gtcgaatccc tctccgaccg	3180
tgtcgatatacg tcaacggaga tattcactga ctggaaatcc ttgtgttgg t	3231

<210> 51
<211> 2660
<212> DNA
<213> *Aspergillus niger*

<400> 51 tcctgagcaa gcagctaccg gtaatctgag acctaattcct ggtaagtgga tcgagttcat 60

ttacctcatc atctaaccctc gcttcatgat tcgcaggcgc tttccgcgac tagtcgatgc	120
cagtatccat ttgcctgcag atccgatgct tccaccgacc accgttactt ctctccagac	180
ccccatccgg ctttccgacg gcctcctctg catcccctca caaagcaagc ggagacctgc	240
ctgaataggg agagttttt caatgagccc acacgcagtt acctcgcttc cgcatgagat	300
gggtccattc ttgacaatgc tgcctaattc gcagaaggc cgcatgcgc ctggagaact	360
acataaaatag ggaccacgca tgccccgacg atgtatgaat tggtaact tctccgccc	420
agtgagttct ctttccattc cattccgaag ggagaatcac cagtatgcgg gttaccacgg	480
caattgcttc attactactg gtcggctcgg ccaccagtct cccaaatcct catcgctcgg	540
ctgttccgccc ccctctctcg catcgacgcg tagcgtctcg ctccgtgccc gttgagcgc	600
gaaccaccga cttttagtat ttgactaaca agactgcaag tgcgtgatc cgtttttaa	660
ctaccgcatt tatcgttcta agatcaattt caggattcct ggtcaatggc acaagcatcc	720
ccgaagtcga tttcgacgac ggcgagtcct acgcggcct tctcccaat acgcccactg	780
gcaattctag cctattcttc tggttttcc cctcgcaaaa tccagaggcc agcgatgagg	840
ttagtggtcg ctctgtttt tccggtcatg cgtcagccag ctaacaatta acaaagatca	900
ccatctggct caacggcggc cccggatgta gctccctaga cggcctgctt caagagaacg	960
gcccatcct ctggcagcct ggcacttaca agccgttcc taatccatac tcatggacca	1020
acctcaccaa tgtggttac atcgaccaac ccgcggcgc acggcttctcc ccgggcccct	1080
cgaccgtaaa taacgaggaa gacgtggctg cccagttcaa cagctggttc aagcacttcg	1140
tgcacaccc ttgacatgcac ggccgcaagg tctacatcac cggtaaagc tacgcggca	1200
tgtacgtccc ctacattgcc gatgccatgc tgaacgagga ggatacaacc tacttcaact	1260
tgaagggtat ccagatcaac gaccgtcca tcaacagcga ctcggtcatg atgtactgta	1320
tgtttccctt catataccctc cacctccacc accaccacca ctaacaacat cacccaccag	1380
cccccgccgt cgcgcattcg aaccactaca acaacatctt ccagctaaac tccactttcc	1440
tctcctacat caacgccaaa gcccacaagt gcccgtacaa cgccttcctc gacaaagcca	1500
tcacccatccc acccccccagt ccctccca ccgcggctga aatcaccgaa gactgccaag	1560
tctgggacga agtcgtcatg gcccgtacg acatcaaccc ctgttcaat tactaccacc	1620
tgatcgactt ctgccttac ctctggacg tgctggctt cccctccctc gcctccggcc	1680
caaacaacta cttcaaccgc tccgacgtcc agaagatcct gcacgtccct ccaacggact	1740
actccgtgtg ctcggagacc gtcatcttcg cgaacggcga cggcagcgc cccagctcct	1800

gggtccccct acccagcgtc atcgaacgca ctaacaacac tatcatcgac cacggctggc	1860
tcgattacct cctcttctt aacggctcgc tcgcacaat ccagaacatg acctggaacg	1920
gtaagcaagg gttccagcgt cctccgtgg aaccgcttt cgtcccttac cattatggtc	1980
tggctgagct gtactggggc gatgagcctg acccgataa ccttgcgtct ggcgctggat	2040
acctgggtac agcgcataacc gagcgcgggt tgactttcag ctcgggtat ttgtctggtc	2100
atggtaagtt tattatatcc ctttggaaagc ggtatgtga acgttagaga gtgctgactg	2160
ttgcttcctc ctcgtatag aaatcccgca gtatgttcc ggtgcggctt accgcagtt	2220
ggagttcctg ctcggtagga ttagtagtct ttcggcgaag gggactata cctcttgatt	2280
tcagcggatg acgacaaaaaa gatgatgagg aagatgattt gatgcttca gatggaaatg	2340
cgtgcataagg agatgagatg agatgtatgt tcattgaggt gtatgactt gtacatatgt	2400
agatcggtatg taaaagggat actataggat atggatattt atgtatcatt tatgtacacc	2460
acgtggattc aattgagggg agcttcaatt cctggttatt acttatcata tttccaacat	2520
gtccgcgtat aaccggtaac aactaacggc ttcatgtttt tcaagtact gtctggat	2580
aataactactg tttctatatt ctactgttgg taacttaatc tggacatatt ctatatccac	2640
gtacagattc tcgcttagatt	2660

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

<400> 52	
ccaatcaacc acggatgatt gggttcaggt cctggaggca cggagtcgga ccaagacact	60
aaggtacagc actagcgaga caatgtgtt tcgcattat tggcaaaatg gccgcggat	120
ctcttatgca gggttcggct ccatactccc cccttccct atccagtcaa tccgcctcgg	180
ttattgaagg agatcctgag ctgttaact gacgcctcac cgatcaggcc ggaaatggtg	240
gcgggataca acatcgttt cacacaatag tgcttgcctc ctgcgtatcg catggcatgc	300
taatctccgc cagcatgtat cttctatcca ctggatatga atttcctcc cctcacacca	360
tgtgggcctg ggggtttcc ctcaaactt gtcgtatg taacgtatgataataagccc	420
tgaggatggc atccccacc catcggtttt ttgcgtaccc ttctccttga agaaatttc	480
gagtggctt gggatgtt atagatcaa tcttcgggg ttatataacta ggtataatgt	540
tgactaagtc tgccttgca ttgaacaaca caccatgcgt ggctctcggt tgggtcttt	600

gttccccctg gctgcactta gttgtctat gcccagaat gaatggcat ctacgataag	660
aaggcagttt ccaaaagcgt ccactggcgt caaatcgata aaaacccaa acaatgtcac	720
tatcaggtat aaagaaccag gaaccgaagg aatttgcgt acaacacccg gggtaaaatc	780
atactccgga tatgtcgatc ttgcgcaga gtcgcatact ttcttttgtt ttgcgagtc	840
acgcccgtgac cccgaaaatg atccagtgac tctgtggctg aatggtgcc ctggaaagcga	900
ttccttgatt gggctttt aaggttggcc aaatatccgt acggaaaaga taaaattcag	960
cttgcattttt ctgacgcctt cacaacagag ttgggtccgt gtcacatcac accagagtac	1020
gaatcaatca tcaatcagta ctcctggAAC gaggtcacca atcttctttt cttgtctcag	1080
ccccctcggtg tgggtatgga atattgctgc cttcatacat cctgagtaca ttgcattacgg	1140
tcttatctgc gaagggttctt cttacagtga aaccgaggcc gggtccttga atccattac	1200
tggagccgtc gagaacgcctt ctttgcgtt agttcagggt cgataaccag ttattgatgc	1260
cactatcatc ggtaagttgt ccggtttgc tctcacctag cattctccctc aatgtcctac	1320
tttacagaca cgaccgatata cgctgcacgc gcaacctggg aggtgcttca gggcttcctc	1380
agtggcctgtt cgcaatcaga ttccgaagtc aagtccaaagg agttcaacctt gtggacagag	1440
agttacggag ggtgagtgca actttcatac cagaccgacg taagctgact tgatcaagac	1500
actatggacc agcggttagt tgcgtttctt ggttgcacac atattgatctt aatgaccgaa	1560
gttcttcaat catttctacg agcaaaatttca gaagatcgctt agcggggaaag tcaatggcgt	1620
ccaaactgaat tttaactccc tcgggattat caacggcatc attgatgccg cgattcaggt	1680
acttagaaat gcagctcgcg cagaggctgc ggcctagaag gacatcgctt aagtaattaa	1740
taggcagact actacgcaga ctttgcgtt aataatacat atggaatcaa agctgttaagt	1800
ttaaatacac gtacatcggtt gatttaaatca acccggtgtt catgcttgcgtt aggtcaatga	1860
cacagtgtac aactatataa agttcgccaa cacgtatgc aatggatgcc aggatcaggt	1920
tgcttcgtgtt aaattgacca ataggacccgc gctttctgtt tatgctatataa gtacagaagc	1980
agccaaatatg tgcaggggaca atgtcggtga gtgggttctac tgggttctgtt caggggtgca	2040
atgatgaagg actttgcgtt gctgtcatgtt acagaaggcc cttactacca gtttggcgcc	2100
cgtggcgtgtt atgatattcg gcacccctac aatgtaaatgtt gcaaggataa ggattgtact	2160
ttccgaacag ggacactgctt catatgtcaa cgtaggaccc gaccccgccg tcctacttttgc	2220
ttgactacctt caagaaagac tcagtcattttt atgctatcggtt cgtggacattt aactacaccg	2280

agtccagcgg cgaagtata	tatgcattcc agcagaccgg cgactttgta	tggccgaatt	2340
tcattgagga cctcgaagag atcctccaa	c tccccgtacg cgtgtcggt	atctacggcg	2400
atgccgacta tatctgtaac tggttcggcg	gtcaggccat ctcactcgca	gttaactacc	2460
cccatgcagc tcagttccgt	gcagcgggat acacacccat	gacagtagat ggggtcgaat	2520
acggtgagac tcgcgagttt	ggcaactttt cgttaccccg	cgtatatcag gctgggcacg	2580
aggttccata ctatcaaccg atcgcagcgt	tgca	ctgtttttttt caaccgtact ttatttggat	2640
gggatattgc agcgggtaca	actcagattt ggcccgaata	tagcaccaac gggacatcgc	2700
aggctacaca cacggagtcg	ttcgtgccac tgcgttaccccg	gtcgagtacc accgtcaatt	2760
aggattgggg gaaatttttc	cctctttggat atggctaatg	ctgtgttatac cattccgata	2820
cttgcata acctaaaaga	gtggcacgga agctttccta	gacatgcggat cttttttttt	2880
cttttatcct accactgtgt	ggccttacca taatgtcatc	ctaaacttat caggtgttata	2940
acatcattt gcagtttgcacca	taaaagtcat gtcata	ttttttttttt gatgttgcgtt	3000
acttgctgat ggcttacgta	attgtgcctc agcaggatgt	cgtgatacgc tccaaaaccc	3060
aatctgatca tggatatacca	gcggaaataac aaaaaagaaaa	aaataaaacat aaccaaccac	3120
caaaaatgaca gaggctaatg	cctggacaac		3150

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

<400> 53	ccatcagctc ttgttgttat	gttttatgtc atagtgtat	gctagcccta gcgtgcgtgg	60
	tgtttgaatt tcagattggg	catggataacc tggcgcttc	gggatggata ctgggacgtg	120
	gtaaatgtc tggaaagcggtt	gattttgagt ttgacaatat	atccctatgt ttcttttctc	180
	cacaccctt taccgtatg	cgacagcatt gtgttagatg	cattgcctta attagaacct	240
	acgaatcctt gatttgtata	tgacacccga tcaccatcga	gccacctaca tcatggcg	300
	ctctcagatc ctccgaacca	aaacagtaat gtcgatcg	gcgcctgaac caaggctgat	360
	tttccctgtt gaagcggttc	ataaaatgtt acatactttt	tagataaaact cggcaattaa	420
	ctgccactt ccccatatcg	cgctaccgg	gagtggagcg agtgcacggc	480
	aactgataac cggcgatccg	ccggcttatac	ggcgatggcg ttatcagagg	540
	ggttgcacag ttca	ctacttagta tttattacta	agtacttctc tcgccttgct tattgccc	600

gattcgtcct tctcttttc tttggtaat tgaactactc tccatgagag ttctgtacag	660
gtttagatag accaaccacc accaccatgc ctttccctt ttgtccgct cttctggct	720
atatcttaac tacgagcact actctcacct ccctagtcgc aggacagtat taccctccga	780
cgcctgagga tctcaccgtt attcattcg agatattccc tggtgcgagg atctcctata	840
agcaagttag aaatacacca cccttctcct caatccaaat ctaacacccc atactaatac	900
tatgtgacca gcccctcggc atctgcacca ccacccctc caccccaagc tactccggct	960
acatccaccc ccccccacac acccttacca atctctccat tccaggaatc agcatctcgc	1020
aaccataccc tatcaatacc ttttctggt acttccctc cggccatcac cacaacaatg	1080
atacatcccc actcaccatc tggatgaacg gcgggcccgg cgatccctcc atgattgggc	1140
tatccaaga gaacgggcca tgtactgtga atacggactc gaattccacg gcctataatc	1200
cctggtcgtg gaatgagtac gtcgatatgt tgtatattga gcagccggtg cagacggat	1260
ttagttatga tgtgttgagg aatgggacgt tagatttggt tagtgggag atagatgtta	1320
gtatttagtga tggtagagg gatggagtag gacagaatga gacgttttg gtggggacgt	1380
tgccgagtca ggatgtcat gggacggta atgggacggt atatgggga agggcgctt	1440
gggttgcgtt gcaggttgg ttgggtgaat tctctgaata tggggcttct gttgacggga	1500
atggtgtgg tcatgacagg gtgagttat ggacggagtc atatgggga cggatggac	1560
cggcatacac ggcgctctt caggagatga atgagaggat tgagagtggg gaggtaaagca	1620
ccgggaagaa gatccatggataac gatacgctgg gcattatcaa tgggtgtgtg gatttactcg	1680
tgcagggtccc ttcttccctt gaggcgggt ataacaatac gtatggatc gagggatca	1740
atcgacgctt atacgaccgg gctatggata gttggggaa gcctggcggg tgcaggata	1800
tgtatcatcgat gtgtcgcat gctggcgagc tcggagatcc cctcatgtat ggcgacaatg	1860
agacggtaaa tagcatctgc gaggaggcgt cggactactg ttgcggggag atcaagagcc	1920
tgtatacgaa tacctccggg cgaggatact acgacatgc gcatttcacg ccggatgcag	1980
ctctcgtgcc ttacttcgtc ggggttcttga atcgccccatg ggtgcggaa gcaactgggg	2040
tcccggtgaa ctataccatg tcgtcagagg cagtggggaa cagtttcgcc tcgacggcg	2100
attatcccgaa aatgatccc cgccgaatga tcggggatata tggatacttg cttgactccg	2160
gtgtcaaggt ggctatggta tatggggacc gggactatgc ttgtccgtgg cgccgggg	2220
aagatgtcag cctgctggtg gagtacgagg atgcggagaa gttccgtgct gctgggtatg	2280
ccgaagtgcg aacgaagtca tcctacgttggggcttagt aaggcagttat gggaaacttct	2340

cgttcacgcg	tgtcttcag	gcgggccatg	aggtgccatt	ttatcagccc	gaaacggcgt	2400
atgagattt	taatcgct	cagtttaatt	ggatattgc	gacgggaggc	atttctctgg	2460
agcagaatca	gagctatggg	acggagggac	cgtcgtaac	gtggcatatc	aaaaacgaag	2520
tgccggagag	ccctgagccg	acgtgctatt	tgttggcgat	ggattcgact	tgtacggatg	2580
agcagagggaa	acgggtgctg	agtggggatg	cgggtgtgag	ggattgggtt	gttggatg	2640
atattgaggc	tgaaagctcg	ttcagcggtg	ttgggtgatca	gctggcacag	gtccctttgg	2700
gacattgacg	ttgggtgcca	tatgttgaca	gtgttggtg	atgaaagtga	tatagatgga	2760
taaagttagt	gcataagtgc	atagctgact	aagaatgagc	atcattata	tatggataag	2820
tctggctagc	tcgatccggc	aagtggccgg	ctgactgcct	aaagtggaaag	actggaaagcc	2880
ttcagatttc	catcagtcca	tctcaatatac	tccatctggc	ttgtcaaact	cctatatcca	2940
ccggccggac	ccttctatta	ttaacagcgc	cgtatcacc	cggacaatcc	gtatggcatc	3000
acgggttgcac	ccctccattt	cggccatcga	accttctcg	accttctatt	ggtcgaccgc	3060
tgcggtcaac	gtcacacg	accgcaggct	cacctgaaag	ccggccgggt	tgcactatac	3120
atcagccctc	gtcctcacac	ctggctttct	ccgctaattcc	tccaagtaca	cccttcactg	3180
tgccttgatg	tcttgaatca	acatctataa	aaactgcatt	a		3221

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

<400> 54										
gagttagttaa	attgatctaa	cggcgtcg	ctgacaaa	tcatagctat	caatcagaaa	60				
aagcgaagca	tat	ttcacat	acgatcgat	agcctaccaa	ggaactgagg	atatacgtac	120			
agctttcgt	tggctgacac	gtaaagtcat	ttgggtgattt	tggagcgact	ttggatctcc		180			
ttccatgtaa	gttataac	accgcaattc	caaagtatag	ctagtagctg	tca	ctcactc	240			
aagaacttgc	agcaaggcga	tggcaagaca	aaacaatcga	tggtacggag	tagatagaag		300			
acactaaagc	actt	tcacat	gacactgttg	acatagtgt	tatgctctt	acactcaaca	360			
tgagtcactt	tgataagg	tg	tttcgccc	atggtggcat	tattgactcc	tgattggatc	420			
caccgataag	gaaccactt	ttggctggca	atgtactatg	ttattgacag	gcatcgaact		480			
tccccaaatc	tcaggctggg	ccgcccagcaa	atggcg	cggt	tccggactcc	ggcgggggct	540			
gacagggcca	accgttggct	gcttgc	ccct	tgccgccc	gga	gagcttattt	aa	cttgc	tc	600

tctcctcttc	ccccacaaaag	ctcaactcagc	actcaaggcc	tcaccgcgcc	atagtcccgc	660
tcttgatcat	ccttagcaaa	acggctgtaa	atcatgagaa	catctactct	tttgctcctc	720
tggagcactg	caggagcagc	tttggcttct	ccgtacccgc	ttcccgactc	gcaagtagtc	780
ttcgccgcgg	atcacgaggt	cccgaataca	cagggcaaac	acgtcgtgga	cgaggccata	840
ctctcggcgc	tgaacgctca	ttctgaccca	gtcgctgcaa	tggtgtctct	acgtccccgaa	900
actgcagctt	ttcttagctga	acctcgtctc	ttgcacattc	ggggcgaaga	gaaggcggaa	960
tggatgaccc	aaggcgacaa	gctgcgcctc	cgccaaacgcg	gaaagaagtt	catggacatt	1020
accgagcatc	aggacttcta	cgcagagcag	gcatggctt	cgtttgctgg	ggatcctagt	1080
taatctccct	tttgcgagg	taattaatac	tgtttaacg	cccttttagat	cttcccaagc	1140
tgtcccataa	aggtctcgtc	aagccgctgt	tctctcaaatt	cgagacggaa	cgaatgcacg	1200
atatcctgca	gcacatgacc	tcctactaca	atcgatacta	cggtgattat	cacggcgaga	1260
ttagctccga	atggctgcac	gactacattt	ctgcggatc	tccacccct	acagccacaa	1320
ttttgaaca	tgaacttact	caaccaagat	catctccaaa	tcgccttcc	gcacccacat	1380
ctctctcgaa	tacttcaccc	atcctttccg	ccaatcttca	attattgcac	gcttcgagcc	1440
taaagttcgc	agcttctccc	aacctttgac	catcattggt	gcccaccaag	attcggccaa	1500
tatcttttt	ccccctgctgc	ccgccccctgg	cgctgacgat	gactgttccg	gcactgtcag	1560
tatcctcgag	gccttcccg	ttctggcgga	aatggctac	acgcccagg	acgggcctgt	1620
tgaattccat	tggatgcgg	ctgaagaggc	cgggctactg	ggcagccaaag	ccatcgccgc	1680
gtacaagaag	gagcagggcg	ctaaaattga	tgccatgatg	gagttttag	gttcccatca	1740
tccaacggac	ttgaaatcac	ttttgacttt	cggttattaa	catctgcata	ggatatgacg	1800
gcttttattt	cccgtaacgc	caccgagacc	atcggtttt	ttgcaaccca	agccgatgca	1860
gcgctcacaa	actggccct	caacctcagt	cgagaataca	tctccattcc	ggcggaaagtc	1920
tatgaacttg	ccccgtaaaga	ccccagaata	tccccagagg	catgtcaagt	gctgaatgat	1980
ttcttagcaa	cgctggatcc	gactacatgt	catacactaa	gctcaactac	cccgctgcct	2040
ttgcatccga	aggcaacccg	ctcgctgggg	gctctttccc	gggtgaaatg	gaccctacg	2100
tacacggcat	caaggatagg	atggacgtt	acgatgaaac	gggcgtcttc	tctatcgaag	2160
taagttgacc	gcactcaacc	tgtccatctt	cttgcttaacg	atttgcacgc	acatggctcg	2220
gttctccgag	ttggctatcg	catttgttgt	cgagcaggct	gggtgggata	atacatggcg	2280

gttagagtata tacagggatg tttccagctt catagcatat agagctggta tatagtcatt 2340
gtgcttacaa tatataccat tctattgagt tcctgacaga gttattatgt cagaatggta 2400
atcagtctaa atcaatgcgc ccttaaatca agaagtacac tagtgcccat gaccaaaaaca 2460
atttccactt acacatacca cctatctgcc tcactacgaa acccttacca tacaatgttt 2520
acgttgtgct cctttcaata ctccatttcc atagttcatg ctatcgtggg ataaaacatgc 2580
acatatcctc 2590

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

<400> 55 gagaggcaga aggagtcatt tatcacttgt attccaatgt atttccatt tatagatact 60
gcattcaaat gcaccgttta gcatagcatttccacattcta tttcattcca atctcatgcc 120
atggccatcc ccgttattaa ttacttctc cgccatctatct tgcaatcttg caatctttt 180
ctcctcggtta tcacgcgttc ctgcaggcgc acctccgatg gcactgcagc cggagtcggcc 240
gcggcgccgg cactactaaa gactaaagtg tcttagtcttag cctccaatgt gctcacctcc 300
atcagcatct catccattta tcttctgacg atgtcatctg caggctccac cccctccggc 360
cgccccgacg ctctccgacg gtgcacaaca atcaattctg cagtcacgct caagattcgt 420
ccctgcggga ctctcatgc cgtgcctgggt ttaatctatg caatggagta aggttagtatac 480
gcctagcagg agcggagttc ctgctgcgtcacgcccattgg tgccggcgca gacataaattc 540
gctcgttcc tccggcgctg gccgttctct cgagccagtt tgctgttgttggtagga 600
tcctctgttc ccctcgacag ctcacaatgc gttccttctc cggtgtcgct gcccgtcac 660
tggcgctctc ttggggcgctt ctggcccgagg ctgctcgccc ccgtcttgg cccaaaggcta 720
tctctcgcc agcttcgagt aagtcggctg cgactacggg tgaggcttat tttgagcagc 780
tgctggacca tcacaacccg gagaagggaa cgttttccca gcggtaactgg tggagttactg 840
aataactgggg tggacctggg tcaccggtgc gtctctgaca tttggtctta tgaccggcca 900
tattgaaact tagccggtgg caaggtccgc aatcatgagg aacattgctg attaaacttag 960
gtggtcctctc ttaaccctgg agaggtctct gcccgtggct atgaggggta tctcaccaac 1020
gatactctca ctgggtgtctca tgcgccaggatccagggtg ccgtcattct cattgaacgt 1080
gagtgtcaact gctaccatgg aaaaaagaca ttcgctgatc gaccccaatc tagaccgctt 1140

ctggggcgac tcttcgcctt atgaggtgct caatgccgaa acacttcagt atctcacact	1200
ggatcagtcc attctggaca tgacctactt cgccgagacg gtaaagctgc agttcgataa	1260
tagcagccgc agcaatgcgc agaatgctgt atgttacctt caccgctcta tgtttctgat	1320
aggtactgac aacgtagccc tgggtcatgg tcgggtggctc atacagcggt gccttgacgg	1380
cttggaccga gtctatcgcg ccttggaaacgt tcttggctta ccatgccacc agtgcgcctg	1440
tggaggctat ctatgacttt gtaggtgttag cctgctctt gttatctatac ttgcagctaa	1500
ccaagccagt ggcaataactt ctacccatt cagcaaggta tggcacagaa ctgcagcaag	1560
gatgtgtctc tggtagccga gtatgtcgac aaaattggga agaatggaac tgccaaggaa	1620
cagcaggagc tcaaagaatt gtttggtctg ggagctgttg agcattacga tgactttgcc	1680
gcgtgagtagc ttcaaagtct atagacgagc ttttctgaca ggaacagtgt cctgcccac	1740
ggaccgtacc tctggcaaga caacgacttt gtcacaggat actcttcctt cttccagttc	1800
tgtgatgctg tcgaggtgag ttaccaccag attcctcttg attgaagcaa tatactaacg	1860
gacacaggggt gtcgaagccg gcgccggcagt gaccccccgc cccgagggcg tcggacttga	1920
aaaggccctg gccaactacg caaactggtt caattcaacc atactcccta actgtatttc	1980
accatctctt gtctcggtcc tctcccttat cctcccagac taacctagtg acagactgct	2040
caagctacgg ctactggacc gacgaatgga gcgtgcctg tttcgacagc tataatgcct	2100
cgagccccat cttcaccgac acctccgtgg gtaaccctgt cgaccgccaa tggaaatggt	2160
tcctctgcaa cgagcccttc ttctgggtggc aggagtgcgt acccccttacc tcattcatga	2220
taacacacga acaattccac taacaaagat ccagcggtgc ccccgagggaa acctccacta	2280
ttgtgccccg gtcgtcagc gcctcctact ggcaacgcca atgccccgtc tacttccccg	2340
aagttaacgg ctacacgtac ggcagcgcga agggtaaaaa ctccgctacg gtgaacagct	2400
ggacgggtgg atggatatg acccgcaaca cgacgcgggt gatctggacg aacgggtagg	2460
tctcccccta atttccgttg aatgtgatgt gaagataaac tcaatgctaa taaattgaga	2520
aggcaatatg accccctggcg cgactccgggt gtgtcgagca ctttccggcc cggtggtccg	2580
ctgggttagca cggcgaacga acccggtgcag attattccgg gcgggttcca ttgctcgac	2640
ttgtatatgg aggattacta tgcgaatgag ggtgtgagga aggtgggtga taatgaggtg	2700
aagcagatata aggagtgggt ggaggagtat tatgcttgat gaagatactg gtggacatata	2760
ggagtgtaca taagatgaat ggtcataaaa tggatgtatggt agatacggt atggctgttg	2820
attagatggt ctttcgcatt tccttaattt ctgagcgt gctccatggt atggaaagtg	2880

gagacgttgc tatatatatt gactgtcggg ctattgttca cggcgtagaa gctagacgct	2940
ttgtctatgt ggccttcaact aaagaccgtg actctgcccgttcccttcgaggac	3000
ctggtatttag ccaaaccac ccacaaacct aacaaagatc atcgtgacat tgaagtcact	3060
ctaggtactg ctggcgctga ttacagtggc tcaattcgaa catttcaaca gcacataagg	3120
gaagggtcgc ttcacttgct accttgcatac gaaagcagcc acgcccaca cttatagggg	3180
tgacaaccat cggcatgctg gtttatctac tataatctcct gattctgtgg atcctggaga	3240
tcgatctggt acactaatct actacaatgc atgtgaagta gggataggca	3290
<210> 56	
<211> 2044	
<212> DNA	
<213> <i>Aspergillus niger</i>	
<400> 56	
ggctttgtt ggctgagcgc tacttcttc tctcttttgg tctgttcgtt gctccgcccag	60
ttggttcaact cagcctcgta acatcagtat accaggctaa gtcaggactt tggcccccatt	120
actgcttccc ctttttttat aaaactcaat ctttctggaa aggattctat ttctcaattc	180
tcagactact taatacgttc tttgtttca aattgttttgc tttctgaaac ttgccgggccc	240
ctatccccctc ttttttatag tccgcctgtc gacatcatat ccagagttag ccaccatgca	300
gctccctccag tccctcatttgc ttgccgttttgc cttcagctac ggcgtccctct ctttacccca	360
tggcccggtca aaccagcaca aagcacgttc cttcaagggtt gaacgggtcc gtcgtggaaac	420
cggtgctctg catggggcccg ctgctctccg caaagcatac cgaaagtacg gaatagctcc	480
cagcagtttc aacatcgatc tggcagactt taaaccatt acgacaaccc atgctgctgc	540
tgggagcggag attgcagagc ctgatcagac tggcgtgtc agtgcactt ccgtcgagaa	600
cgatgccgag ttcttttgc ctgttcttat tggccggccag aagatcgta tgacatttga	660
cactggttct tctgacttgt aagtcttggatgc tgcagctgtt tactctttgg tacagtgtt	720
aacgtcgatc tacagttggg ttttcgatc gaatctcaat gaaaccttga cgggacacac	780
ggagtacaac ctttcgaact cctcgacccat caagaagatg gacggataca ctttcgtatgt	840
ctcgatgtt gacgactcgatc acgcctctgg ccccggtcgga acggataccg tcaacattgg	900
cggcgccatt gtcaaggagc aagccttcgg tttcccccgttccatca acaccatcaa	960
cgggacacg aactccaacg gcctggtcgg gttgggtttt tttccatca acaccatcaa	1020
accggaggcg caagacacgt ttttcgccaa ttttcgacca agtctggacg agcccgatcat	1080

gaccgcctcg	ctcaaggctg	acggagtgaa	cgagtacgag	ttcggcacga	tcgacaaaaga	1140
caagtaccag	ggcaacattg	ccaacatcg	cgtggactca	tcgaacggat	actggcagtt	1200
ctccactccc	aagtactccg	tggcagacgg	agagctgaag	gacattggaa	gcttgaacac	1260
ctcgatcgcg	gacaccggta	cctcccttat	gctgctggat	gaagacgtgg	ttactgccta	1320
ctatgcgcaa	gttcccaact	cggtctacgt	gagcagtgcc	ggtggttaca	tctacccctg	1380
caacaccact	cttcccagct	tctcgcttgc	cctcggcgag	tcgagcctgg	ccacgatccc	1440
cggtaacctg	atcaatttct	ccaagggttgg	caccaacacc	accaccggac	aggcctgtaa	1500
gttgcctccc	ttcttttgc	tgattgaaca	tgattgactg	attgtgctgg	ttagtgtgct	1560
ttggcggcat	tcaatccaac	ggaaacaccc	cgctgcagat	tctggggcat	attttcctga	1620
aggccctttt	cgttgcgttc	gacatgcgcg	gcccctcgct	tggtgttgc	tctcccaaga	1680
actagttcc	ttttcctgt	ctttcccccc	cggtgtataa	atatcgctg	attttttgg	1740
ctgtctccca	cgtggcaag	atggatggat	agtttgctca	cgtgcattgc	tttaccttgg	1800
gtctgtgagt	caaggcagga	gtgcgtggct	gtatctacaa	ttcaagttac	agtgcggacc	1860
gttattgcct	tccacatcga	aaaacataga	cactcttct	aaccctaatac	catgatacaa	1920
gtatataactt	cgagtccata	ttatgggt	gtatcaaggc	gccatgttta	tatctaata	1980
aaccaacgta	ggtctcatct	tcatacgtt	tttaaaaggt	gccgaagaat	atacgaagat	2040
agat						2044

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

<400> 57						
ttcgagata	ttcgagtcaa	tacttgtat	attaacggaa	aagggttgg	gaagcggtgc	60
cttcaaggat	gaaattcaaa	acgttagagta	tcttgacctc	aatgacctca	tgtccccctt	120
gaccgtacag	ctagtatct	cacgggttga	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	tttgtatccg	gatataggcg	accgatagta	gtagctatag	tcaagacgtag	420
cacagcatta	ctgtgtcccc	ctggtcataa	gagtattgt	tacaataaga	agggaccgtc	480

tagttgtgt	tcacaacaac	tgacactgc	ggaacaggta	tcagatcctt	gcgctggcat	540
cgactccagc	aatggcttgc	tctgtttcgg	acgaatatca	tcgggctaga	ctgtgacctg	600
aaggatcgat	ccaggagttt	gacggcttgg	gtttctaata	cgatctggaa	gattattgtt	660
tagtcaagac	cgggaacacgc	aagaaccgga	agattatctg	tttaactact	ttgccaaaac	720
agttattcaa	tgtcatgctg	agtgcgatgg	ggacccaagc	tcacgagtga	tgctgatcaa	780
agggtccgtt	cgggttggga	aaggaaggc	gccctgtgct	tgccgttgg	atccacggaa	840
cgatccgat	tgactgcacg	ggatttgcaa	actgactccc	agtggacga	agaaaagaaac	900
ccatcttact	ttgcggaggc	aggatggcac	tttgcgtcgg	aagggtgggt	actcctggtg	960
ttgcccagaa	gatggaatgg	tggagaattt	ccttggaaat	gaggctgtag	gggcactaac	1020
ccagtcgggc	cgagcgtgac	gcctttcccg	atgaggcagg	tcaggtgggt	gtcacgggtc	1080
tatcttatcg	cttatcatct	gaccggttcc	tggcagaagc	tcccttccc	agtcctcg	1140
atttattcct	ccccaggttg	ttgtttgtc	ttctccctgt	ctcgccctct	ctccagcctc	1200
cattcaacgg	gtccatccc	cttctctccg	gatccctcta	tcccttattc	ttccttagat	1260
atcattattc	atatagtgcc	ttgtttcgct	caccatgcgc	attgactccg	cgccgctaca	1320
tctggtccca	gtcctcctgg	gccaggtcgg	tgctttacaa	ttacccttgg	tccaaagactc	1380
caattcacag	tggcagaaac	caaatgcagg	tgataaacc	ctaattagct	ctccgttgc	1440
tcaagagcag	gtcaaggcgg	agaatctgtt	ggacagggcc	cggcagctt	acaagattgc	1500
ggagctggga	gaagacgagt	ataaccaccc	cactcggtc	attggcagta	aaggtacgt	1560
atatttttc	atcatgtccc	tggaatacga	taattagctg	acaacctttg	ctccccaggt	1620
caccttggca	cgctcgacta	cataactcc	acccttaccg	acctcggtga	ttattatact	1680
gtcgtcaatc	agtccctccc	tgccgtgagc	ggtaatgtct	tcgagtctcg	ccttgcctt	1740
ggtcacgatg	ttcccaagtc	agctacacca	atgggtctca	ctcccccaac	gaggaataag	1800
gagccggat	atggctccct	ggttgctgta	tccaaacctcg	ggtgtgaggc	ctcgactac	1860
tctgtccaaact	tgaaaggcgc	cgttgcattt	atcagtcggg	gaagctgtcc	gttcgggacc	1920
aagtctcaat	tagctggtaa	agcgggagct	gttgctgccg	tcatctacaa	caacgagcgg	1980
ggtgacctaa	gcggaaactct	aggaaaccca	accccccgtc	atgttgcac	ctttggtac	2040
tcagacgagg	atgctgcccc	agtccctggag	aagttgaata	aaggcgagaa	ggtggacgct	2100
atcgccctacg	ttgatgcgat	agtagagacc	atccacacca	ccaatatcat	cgcgagacc	2160

acggatggtg acccgaacaa ttgtgtaatg ctgggtggcc acagtgacag cgtggccgag	2220
ggcccggtta tcaatgacga cgggtccggt actctgaccc ttttggagct tgccacattg	2280
ctcacccagt tccgtgtcaa caactgcgtg cgatttgctt ggtgggcccgc cgaggaggaa	2340
ggccttctcg gatctgacta ttacgtgtcc gttctcacac cggaagagaaa ccgcaagatc	2400
cgcttgttca tggactacga catgctcggc tcgccaact ttgcgtacca agttacaat	2460
gccactaatg ctgtgaaccc cgagggatct gaggagcttc gtgatctgta caccgacttt	2520
tacgaagatc atgggttcaa ctacacgtac attccgtttg acggacgcag cgactatgtat	2580
gccttcattc ggcattgttat cccgggtggt ggcattgcca cgggagcaga gggtatcaag	2640
actgtcgagg aagcggacat gtttggtggg gttgctggcc aatggtatga cccgtgttac	2700
catcagatct gcgatacggt ggccaatgtg aacttgactg cgtggagtg gaacaccaag	2760
gtaggaccgc atccagcatt agttactgtt atgcccgtac ttctttgtc aactggatg	2820
atttaccta gctcggttgc cactccattt cgacttacgc caagtcctt gacggattcc	2880
cggaacggtc cgatgaaccc atcagccctg ctgctttga ggaaccgaag taccatggcc	2940
acgcgttgca attgtaaat ccgtgtgccc caaagcttgg tagtggggca aatatctgta	3000
gcagagacca agtcctttct cgaacctgag tcccacttgg tctttccatc tttttagttt	3060
aacaagtaga ccgttactcg tcatgttagac gaagacctgg cagaaccgtt gtactatgtta	3120
gacatttatac ggggattgtc ttttatgtat tcatgtgtttt gtgggatatg gtttaggtatt	3180
tctcgcaaat gaccacggct tcctctatca tttcccgctt cgcacccatca taccgatttc	3240
cgttaactta atatcatctg tagacttcgc ggtaataacta cagggaccca gagcgtcctg	3300
tggggagccc aaatccagaa tggAACAGCT gcatcggtgc ttaatctatt gtccatacga	3360
cgcagaggca ctttcagtct aagctaaaag caagcattat tcagagatac agttagtgc	3420
aatatgccgt tggttcatgc gcgattcgtg caaaaacagc ccaccgcctt atataacaga	3480
gtatattgtct ctctgcctct ccgggttagag atcgacattt ccgggaccgc catgaaacgt	3540
tggtgggcctt cggagcgtcg aggattgaca cttagggccgc gctagaatcc cccagggtct	3600
gaaaaatacc ctatgggttg acctcgaaca gggcgtaaaa cggcaattcc tccgaaagcg	3660
ttgcgaaagt gtctacaaag tgggtgatcca gaccatcagc cggttccgga acaattgccc	3720
ttcttatttg gcactttacg gcgtggagtg gagtcatccc cctttgttga aacaacacgg	3780
gcatgtttcc tttgcccgtcc ggttcgttac ctataaagac agggtaggttc tgttcggaa	3840
aaagacacaaa tcagcgccta tcccgtccgt cgaagtctat tgccataccctatcagggat	3900

catcagactc ataaca	3916
<210> 58	
<211> 1443	
<212> DNA	
<213> Aspergillus niger	
<400> 58	
atgcacatccc cacagcgctc cgttacagca gcgtgtctt gcccaggatgc cacggcttc	60
atccccataca ccatcaaact cgatacgctg gacgacatct cagcccgatgc ttcattagct	120
cgtcgttcc tgccaggatcc aaaaccaagc gatgctctag cagacgatcc cacctcatct	180
gccagcgatg agtccctgtc actgaacatc aaaaggattc ccgttcgtcg tgacaatgat	240
ttcaagatg tggtagcgga aactccctct tggtctaaca ccgcccgtct cgatcaagat	300
ggtagcgaca tttcatacat ctctgtcgac aacattgggt ctgatgagaa atctatgtac	360
atgttgctcg acacaggcgg ctctgatacc tgggtttcg gttccaactg cacgtccaca	420
ccctgcacga tgcacaatac cttcggttcg gacgattctt cgacccttga aatgacatcg	480
gaagagtgga gtgtgggcta tggaaactggg tctgtcagcg gcttgctagg aaaagacaag	540
ctcacgattg caaatgtcac tgtacgcatg actttcgac ttgttccaa cgcatcgat	600
aacttcgagt cgtacccaaat ggacggcatt ctcgggttcg gtcgaaccaa cgatagttcc	660
tacgacaacc caacattcat ggatgccgtt gcagaaagta acgtttcaa gtcgaatatc	720
gttggcttcg ccctttcacg tagccccgca aaggatggca cggtcagctt tggcactact	780
gacaaggaca agtacaccgg cgatatcacc tacaccgata ccgtcggatc ggacagctat	840
tggcgcattc ccgtggacga tgtctatgtt ggcggcactt catgcgattt ctccaacaaa	900
tcaagccatca tcgataccgg aacttctt gctatgctgc cttcaagcga ctcgaagacg	960
ctgcacagtc tcattcccg cgccaaatct tcggggagct accacattat tccgtcaac	1020
acaactacta agctacaagt ggcattctt ggtgtgaatt acaccatctc gccaaggac	1080
tacgtggag caacttcagg ttctggatgc gtttcaaca ttatcagcta cgacttattt	1140
ggtgatgaca tctggctcct gggtgacacg tttctcaaaa atgtgtatgc tgtgtttgac	1200
tacgatgagt tacgggtcgg atttgcagag cttccctcg acaccaccc tgcgtcaac	1260
tctacgagct ctggaaacaag cagcacctcg ggatccacta caacgggcag ctcaacgact	1320
acgacgagct ctgctagctc tagtagttca tctgtatgctg aatcaggaag tagcatgacc	1380
attcccgctc ctcagtattt cttctctgct ctggcgattt cttccttcat gctttggctc	1440

tag	1443
<210> 59	
<211> 3300	
<212> DNA	
<213> Aspergillus niger	
<400> 59	
atgcttcgtg gtcttcgtga tgtcgattttt aatcccctt gttttgctta	60
tgcatttttta gattatcgct acgggggtgtg atcacaggat ttggttctaa atcacatttc	120
cagagaccat tgagcaaaat gtcatctact caaaagagcc atttcaagct actccagaag	180
ttcaaaacccgg agtactcgcc tagcgagttt gctcagtatg agtcggagag aacaggcatg	240
agggttagtgg tcatttgacca aaaaggaccc aaagtcacag gttattttgt tctagccaca	300
gagattctcg atgattcagg tgctcctcac acgttggagc acttgtgctt tatgggctcg	360
cggaaactata gatataaggg cttccttgac aagctagcaa cacgtgttta ttcgagcacc	420
aatgcctgga cggccacaga ccacacggcc tacaccttgg acacagcagg ctggaaaggg	480
tgcgtcaaa tcttgcccgt gtaccttagag catgttatacg ctccaacact gacagatgaa	540
gggtgctata ccgaagtgc a catattgtat ggcgctggag acgacgctgg agtcgtctac	600
tcggagatgc aggggtgtca gaataactct gcagagttaa tcgatctaac cgctcgatcg	660
ttgacttacc cgcatgggtt aggtttcgc tacgagacag gcggtatgtat ggagcagctc	720
cgcgtcctca cccggaccg tatccgagcg ttccatcgat agatgtacca gccaagaac	780
ttatgcctaa tcacacagg cgaagtagat caccagaaca tgctggagac cttggacaag	840
ttcgaagata ctattctaga tgcattccc agtctgtt cacccttcaa gaggccgtgg	900
gtagattcca agcaggcgcc gccattggag aagtccattt gccagactgt ggaatttccg	960
gaagaagatg aatcttcgg ggagatagaa attagattcc tcgggtccgga ctgtaccgac	1020
cctgttcaaa ccggggctgt caatgttgca ttgcgtatc tggccgggttc atctgcttct	1080
ctattggata acatcctggt tgagaaggag cagctcgcca gtgcgtctta ttatgttacc	1140
gaagatcatc ccagcattga gatccgcttc acatataacca gtgtggagac agagaaactc	1200
gcgaaggtag agcaacgggtt ttgcgaagtgc ctcaaggacg ctatggagaa agatttagac	1260
atgaggtata tcaaggagtg cattgaccgg caaagacggc cctggaaatgtt ctctaccgaa	1320
agctccgcctt cttcccttgc ggagtgatgt atctcggtt ttctttcgg aaagagagac	1380
ggatcgacta tgcttgatgt tgcgaccttg caagagtacg acgtgctgga gaagtggagt	1440

gaagaacagt ggccgagtt tatcaaaaca tggattctg atgccaacca tgtcaactatc	1500
cttgggttc cgtccgttaa gatgtctgac acattaaaga aggaggagga agctagagtc	1560
gcagagcaaa agaagcgctt ggggtatgag gggctgaaga agttggccga caagctggaa	1620
aaagctaaag ctgaaaatga caaggagatc cccaggaga tgctggagag gttccaaatc	1680
cctggaatag agtctatcca tttcgtggac actactacag ccaggtctgg tgcagccctc	1740
gatgccccgc gccccatccca caaggcgaa aaactggtgg atgctgtatgg ctctgtatctg	1800
cccttgttca tccatttcga gcatatcccc agtagcttcg tgcagctctc cctcctcatac	1860
tcggcacagg ccgtacactgt gcagcttcgt ccactgctgt ctgtgtatc tgaggcattc	1920
ttcaacctgc ctgtcaaccg gaacggggaa accatcaact ttgagcaggt ggttgcgag	1980
ttggaaaggg atactgttgg ctactccatg gaaggagcta gaagcctagg aaactcggag	2040
atgttgcgga tctcatttcca ggtggagctt gagaagtatc acacggcgat cgcatggatc	2100
caggaacttt cctgaaactc gattttcgtat gtcgagcgac tccgagcgat taccagtcga	2160
ctgctctccg atgtgcccga ttccaagcgt agtggcgacg acatgctcgc ggctgttcat	2220
gtgatggtcc actatgcagc agagtctatt gttcgggctc ggagcacctt ggtgaaggcg	2280
cgttatttga aacggatcaa gaagcaatata gcagaagagc cgaagtctgt cggtgcgcgg	2340
atggaagaaa tcagagatgc gctttccgt ttcgagaaca tgcgagtctt agttatcgct	2400
gacctggaga aacttcaaaa ccctgtgtca gcatggaaac catttgcgtat gcgtttgggt	2460
gcaggtgccc ctctacagcc tatacactt agaagaccgt tgctcgtat ggcaggccag	2520
aagttggcg gtaagtcgtat tgggttcct atgcccacgat ttgattcatc gttcgcatat	2580
gctaccgcac gtgggttggat ttcttatgtat gatccaagac ttccctgcctt aatggttgca	2640
attgcataca tgaacgcggt tgagggtccc ctctgggttg cagttcgagg caagggtttg	2700
gcataatggca cgaactttgc ctataacatt gataccggat tcgtcaactt cgacgtttac	2760
cgctccccca acgcccataa agccttcgac tccagcaagc agattgttga ggatcacctc	2820
tctgggtgcga tgcccttcga tcccttgcgtat ctggagggtt ccattagcag cattgtggta	2880
agctttgcga atgaacagtc gacaatttgtt agcgcagcct caggcagttt catccgacag	2940
gtgattcggc gcctgcctag cgactacaag gagcgggtgc tcaagcaggt gcgggctact	3000
agcggttgcgtat acgtgaaagg cgctctgcgtat gacatcattc tgcctttgtt taacccgtcc	3060
acggccaata tcgtggttac ctgcgtatc gtgcgttgcagg agactatcaa ggaagggtctc	3120

caggcatcg	gattcacg	cc	tgcggtgc	ccactcaa	aattcgaaga	tgactatgg	3180
ctgaagg	tcg	gcgatgacg	ggacgagg	tccgacgat	acgacgatg	gtatgaaacc	3240
ggatctgaag	atgaagatg	cagtgatgaa	gacatggagg	atgacgaaga	tgatgagt	3300	
<210> 60							
<211> 2181							
<212> DNA							
<213> Aspergillus niger							
<400> 60							
atgggag	ctc	ttcagtgg	gtccatc	acg	gctgctgc	gg	60
accc	ccgg	ag	atgatcg	tg	ccccac	gg	120
gacac	ccgg	tc	tattctcg	ac	ctccaa	tgg	180
tggag	cgg	tc	tcgac	ctcc	atcg	ttgt	240
gaggag	atc	tct	tcgac	ctcc	atcg	acc	300
gcgcag	gttc	ccgg	ttgt	gg	ggact	tttg	360
tacaagg	cc	cct	tctctc	cg	ccgtt	ttt	420
ggc	gacgt	tc	tttcatc	tc	gtggaa	ac	480
cag	ctcg	tc	tcgt	cc	tcctatcc	ac	540
tgggac	actt	ac	tcgt	cc	acgg	acgg	600
acc	cgac	tg	tttcatc	tc	acgg	acgg	660
ccag	tcagg	tc	tcgt	cc	tttggg	gatt	720
tcg	cct	tc	tcgt	cc	ggag	acca	780
aac	acgg	tc	tcgt	cc	tcgt	cc	840
aac	ggcc	tc	tcgt	cc	tcgt	cc	900
ttc	ccc	tc	tcgt	cc	tcgt	cc	960
gacc	cgca	tc	tcgt	cc	tcgt	cc	1020
gact	ggg	tc	tcgt	cc	tcgt	cc	1080
agcc	aa	tc	tcgt	cc	tcgt	cc	1140
aag	ccc	tc	tcgt	cc	tcgt	cc	1200
acc	cct	tc	tcgt	cc	tcgt	cc	1260
gac	gagg	tc	tcgt	cc	tcgt	cc	1320

cttagttcct ccgactttga agagttctac tttgacggca actggactac cctccaagga	1380
tggatcacct acccccaaga ctgcactca tccaaagaaat accccctcgc cttccatc	1440
cacggcggcc ccgaagacgc ctgggcggat gaatggAACc tgaaatggca ctccaaggTC	1500
tgcggcacc agggatacgt cgtcgccag ccaaaccctt caggaagcac cgggttcggc	1560
cagcagctca cagacgctat ccaacttaac tggaccggcg ccgcctacga cgacctaacc	1620
aaaggcctggc aatacgtgca cgatacctac gacttcatcg acacggacaa cggcgctcgcc	1680
gcgggtccca gcttcggcgc gttcatgatc acctggatcc agggcgatga cttggacgc	1740
aagttcaagg cgctggtag ccatgatggt ccgttcattt gcgatgcgtg ggtcgagacg	1800
gatgagttat ggtttgttga gcatgagttc aacggcacct tctggcaagc gcgcgacgca	1860
ttccacaaca cggatccatc cggccccagc cgcgtcctcg catacagcac ccccaagctc	1920
gtcatccaca gtgacaagga ttatcgata cctgtggcaa atgggattgg actgttaat	1980
acgctgcagg agaggggcgt gcccagtcgg ttttgaatt tcccgatga ggatcattgg	2040
gtcaccgggc aagaaaacag cctcgcttgg tatcagcagg tgctggatg gattaatcgg	2100
tattctgggg tgggagggtc gaatcctgat gcgattgctt tggaggatac ggtgaatccg	2160
tggtggatt tgaatcctt a	2181

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

<400> 61	
atgacgaggc agacttctct cgttcccagg ctactaacgc tagccteact agctgcactt	60
tcacaaggcag agctaggcaa gatccaatgg aaaggatctt gcaacttgac cacttatccg	120
gcattgatct gtggAACACT agacgtgcca tacgactaca cggagtcaaa ttccagcaag	180
acactgactc tcgacatcgc caagtggcca gcgaccaaga aaccagtctc ggagccatc	240
atatttaact ttggaggacc tgggtgtcaat tcgttcgagg gccttggct ttatggagag	300
gaatttcagg ctattttgg aggtcacaat gatttgatag cttttaacaa ccgaggcggt	360
ggaaaacacca tcccgttctc ctgctacagc gatgacgcca cccgtgaact cgtccctt	420
caagctccta acgacggcag acgtccagc acggcttgg gagaaatctg ggcccagaac	480
gcaaacatcg cacaggcatg ctatgctacg aacaatcaaa ctggtagtct tattggaaact	540
agctttgctg caagggacat catgcaggc gctgatgcgc tcagtggaaa ggatagtttgc	600

gtcaactact	ggggattctc	atacggact	acaatcggtg	ctgttctcgc	agccatgttc	660
ccggatcgaa	tggggaatgt	cgcgcttgac	ggagtggaca	accccagaga	ggctctttat	720
ggataacaacg	cacaagcggt	tgtggacgac	gacaaagttt	tcgaaggatt	ctgcacgggc	780
tgcacatggccg	cacccggaccc	ctggccctatc	gccaggagt	acaccagcgc	cgcacacttg	840
gaagccgcaa	tttacctgat	gctggaaaac	ctcaagtaca	acccgattgc	cattcccgaa	900
acccgggtggaa	tcgtaacttg	gagcgacgac	aagtgcacca	tttttggggc	catgtacctg	960
ccaagctttt	ggcccttgac	ctctgagctt	ctttactacg	tgcaaaccgg	caacacaacg	1020
atccttggca	actctgaagt	atacgacacc	atcaaattct	acggtaatc	ggcttctttg	1080
acttcggctt	ccgatgaggt	cggcacggcc	attacatgct	ccgacaagca	tcgatctgcc	1140
accattaaag	aggccctccc	gtacgtcaaa	gccagacagg	ctctgaccaa	gatcggaagt	1200
gatggctcg	acggcgacat	gagatgcgcg	cagtggaaatc	cgaagatgtt	cgcacaggag	1260
cgctactccg	gtgactttga	agtcaagaca	gccaaaccgg	tgttgattct	gagcaacact	1320
tacgatccag	cgactccct	tcccgacgac	aagaacctga	cagagacctt	tgaggaaagt	1380
gtcttgctcg	agcagaacgg	atacggtcat	actaccctgt	ctatgccatc	tctttgcact	1440
gccaggccg	tccgggctta	cttcaccaat	ggcacattgc	ccgctgacgg	aacgatctgc	1500
caggtggacg	tgcctctgtt	cacgaacttg	acctacaagg	atgtgtggcc	gaagagtttc	1560
caacggagcg	ttgagtcgag	ggatgtatgcg	actatcctca	aggctttgat	gtcggtccgt	1620
gataagatgt	cgcgacgcag	gatgtgtatt	tatttgcata	ccaacagcgc	ttcatggaga	1680
ccggaacttc	cctga					1695

<210> 62
 <211> 1581
 <212> DNA
 <213> Aspergillus niger

<400> 62	atgtactact	ctctctgggt	tgctgccttg	gtggccgcgc	tgccccgtctc	ccggggcccaag	60
	tttgtggctc	cgcacacgga	tctcattccc	accaagggat	atctcgacat	ccccgtccgc	120
	tacaaaacagg	tccccaccgg	catttgcag	actgatecca	gtgtcaagag	cttctccgg	180
	tacgtcgatg	tgcgtgacca	tgagcacatc	ttcttcgtgt	tcttcgaggc	gcgcacacaa	240
	gatcccaccc	aggctccctt	gaccgtctgg	atcaatggag	gcatgtctga	ccccggccct	300
	gtttcctcct	ccatgatcg	cttgcattcaa	gagcacggcc	catgcggcat	tgacgccaat	360

ggctccgtct acaacaaccc	ctactcctgg aacaacgcca	gcaacatgct	ctacatcgac	420	
cagcccgtgc agaccggctt	ctcctacagc attccggttc	ccggctatgt	ggattcttcc	480	
acagacaatg gtttatggg	cgcatttctt cagtaactcg	gcaaaccctt	ccacttcacc	540	
acggagagtt atggcggcca	ctacgggccc	gtcttcaacg	agtacatcga	ggagcagaac	600
gccccatctcc agccgggagc	caagaagatc	caactggca	gtgtgatgat	cggcaatggc	660
tggtatgacc cgattattca	ataccaggcc	tactacaact	ttacggtata	tccgggcaac	720
acatacgact acctgccatt	caacaagtcc	atcagctcg	tgatgtacaa	caacctctat	780
ggccccggaa actgcctcga	ccagctctac	gactgcgccc	cccgaggcat	cgacgagatc	840
tgcagcactg ccgacgattt	ttgcgccaac	gaggtcgaaa	acgtctacga	catttactcc	900
ggtcgggatg agtatgactt	tcgtgaactc	actccggacc	cgttccctta	cgagttctac	960
gttgactacc tgaacaaagc	gtccgtgcag	gccgccatcg	gcmcatacat	caattacacg	1020
gagagcaaca acgctgttgg	actgccttt	tcgtccaccg	gtgacgacgg	gcgactcatg	1080
aacaccatcc aggatgtggg	caagctgctc	aaacagggtg	tcacgggtgt	catgtacgcc	1140
ggggatgccg actataactg	caactggctg	ggtggggaaag	ccgtgtcggt	gcaggtcaag	1200
gccgccaact tcagtagtgc	gggttacacc	aacattgtca	cctcggatgg	agtgacacac	1260
ggccaggtgc gccaggcggg	gcaatttgcc	tttgcgcag	tgtatgagag	tggacatgag	1320
gttcccttct atcaaccctt	gcttgcgcgt	gagatgtttg	agcgcgtcat	tggcggcaag	1380
gatgtggcga cggaaaagat	tcccatctcg	tcgagtttac	agacgggtggg	cacgcccag	1440
agttactacc gggagggcaa	cagcacgatt	cagtgggagg	tgttggattc	tctggcgacg	1500
tacaacacaa ccacgaatgc	tccgaacccg	gtgagccgga	ggctgaagcg	gatgggacca	1560
gctttgcgtt ttcagatgta	g				1581

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

<400> 63	atgtcttgcg tctggctcca	catccacaaa	aggagcctac	tgtctgtcg	tacgaacaat	60	
	tctgttgcga	ggcccgctgc	ctctacctcc	gccgcgcgc	cgccgcgcgc	atcgccgccc	120
	cctggttcta	atacttattc	gccttttat	cgcccccata	ccaatcccat	cgattttact	180
	ttgtcgctg	cgaggtcaact	agtttctcg	aatcctaaat	ttcctgccta	tcggcgctct	240

agtgcacact	tttctttgtg	cccgccgct	gcaacgccc	gtgtcaccac	gagcatctgc	300
cctggtcagg	cgcccggtccg	ctctctcagc	tcgtctcatta	tacactctac	gagaccccgt	360
gctatacgta	tccgtaccga	ccagatggat	ttgaatggag	acgcaggcgc	caagcgcaag	420
cgcagctcca	tcaccacacc	cgccgaacgg	cccgtaaagc	accttcgccc	cgaatcgagc	480
gcattgacac	ccggggattc	gacgcctgcc	aatgggactg	tatacgatgt	ggaggatgat	540
gaagatgcga	gtcgtctgct	gcctgttaggg	cctgctcagg	ccgactcacc	ggaatggcaa	600
gctaccatag	aggaggttgt	gaaaagcgta	gtgtctatcc	acttctgtca	gacctgctcc	660
ttcgacacgg	agctgtccat	gagtagtcag	gctactgggt	ttgtggtaga	tgcagagaat	720
gggtacatat	tgacaaacccg	acacgtggtt	tgcccgggac	ctttctgggg	atactgcattc	780
tttgataacc	atgaggaatg	cgacgttcgt	cctgtgtatc	gggaccctgt	tcacgacttt	840
ggaattttga	aattcgaccc	gaaggctatt	cgatatatga	aattgaggga	actgaaaactg	900
cagccggatg	cagctaaagt	gggatcagaa	attcgcgttg	tggtaatga	tgcaggagaa	960
aaactgagta	ttctgtctgg	tgtcattagt	cggctggata	gaaacgcgcc	cgaatacggc	1020
gatggctaca	gtgacttcaa	tacgaattac	atccaggccg	ccgcagcagc	tagcggtgga	1080
agttccggca	gtcctgttagt	taacattgat	ggccatgcga	ttgctctgca	ggccgggtgg	1140
cgtgcagacg	gtgcagcgcac	ggattacttc	ctccctctgg	accgaccgct	acgcgcactg	1200
gaatgcattcc	gtcgcggaga	gcctgtcacg	cgtggAACGA	ttcagacgca	gtggatcttg	1260
aagccgttcg	acgagtgtcg	tcgggtgggc	ttgacgcctg	agtggagggc	gaccgtgcgt	1320
aaagcagcgc	ccacggaaac	cagcatgctg	gtggccgaga	tcatcctgcc	tgaaggcccc	1380
gcggacggaa	agctcgagga	aggagacgtg	ctcctgcagg	tcaacgggt	gcttctcacc	1440
caattcatcc	ggttggatga	catcctggat	tcgagtgttg	ggcagacagt	gcgtctgctt	1500
gtccaaagag	gcggtcagaa	tgtggagatt	gagtgccagg	ttggcgacct	gcatgccatc	1560
acgccccgacc	ggttcgtgac	ggtggctgga	ggcacgttcc	ataacctgtc	ttaccagcag	1620
tcgcggctgt	atgccatcgc	tactcgcgg	gtctacgtct	gcgaggctgc	cggctccttc	1680
aaactggaaa	acacactgtc	aggatggatc	atcgactcgg	tggacaagcg	gcccaactcgc	1740
aatctggatg	agttcgtgga	ggtgatgcga	acgattcccg	atcgttcgcg	cgtggtcatc	1800
tcgtatcggc	atattcgcga	tctccacacc	cgagggcacca	gcatcgctta	tatcgatcga	1860
cactggcacc	ccaagatgcg	actggctgtg	cgcaacgacg	acaccggct	gtggacttt	1920
tcggacctcg	cggaccctat	cccagcttt	cctccgggttc	cgagggaaagc	cgatttcatt	1980

caactcgatg gtgttagcca gcctgctcg gcccacattg tgcgcagctt cgtacgagta	2040
tcctgtacga tgccctgaa gctggacggc tacccccagg ccaagaagac tgggttcgga	2100
ttggtcgtcg atgcagagaa gggtttggtg gttgtgtcgc gagcgatcgt gccgtacgac	2160
ctctgcgaca tcaacgtcac ggtggccgac tccatcatcg tgaacgctaa agtagtttc	2220
ctgcatccgc tccaaaacta cagcatcatc cagtagcacc caagcctggt gcaggcgccg	2280
tttcagagtg ccaaactcgc caccgactac atcaagcagg gacaggacac gatctttgtg	2340
ggattcaacc agaacttccg gattgtcgtg gccaagaccg ccgtaaccga catcaccact	2400
gtttctattc cagccaacgc gtccgcacccg cgctaccgcg cgatcaacct ggacgcccattc	2460
actgtggaca cccggactcag cgggcagtgt tctaacggtg tcctgattgg cgaggacgga	2520
gtggcagg cattgtggtt gaactatctt ggagaacgca catctaattc gcataaggat	2580
gtggaatacc atctaggatt tgcgactcca tcttttttc ctgtcctgtc gaaggtgcag	2640
cagggagaga tgccgaaatt gcggattctg aacatggaga gctacgtggt ccagatgagt	2700
caagctcgta tcatggcgt gtcggaggaa tggatcgaga aggtgacgca agctaaccctt	2760
tcgcggcatc agctttcat ggtgcgcaag gtcgattgcc caccgcctgg gttcaactca	2820
gcggccgaca cggtcgagga gggtgatatc atcctgaccc tggacggaca gctgatcacc	2880
cgcgtctcg agttggatat catgtacgag aaggatacgc tggaaaggccct gattgttcga	2940
aatggacaag aaatgcggat ccaggtcccg actgttccaa cagaggaccc agagactgac	3000
cgtgcggtcg tgttctgtgg tgctgtgtt cagaaaaccac accatgcggt ccgtcagcag	3060
atttctaagc tacacagcga agtctacgtc agcgcgaa gtcgcggatc cccctcctac	3120
caatacggct tggcccaac caatttcattc accgcgtaa acggcggtcc aaccccgaaac	3180
ctggaccgct tctccgaaga agtgagcaaa atccccgaca acacatattt ccgcctacgg	3240
gcgggtgacat tcgacaatgt gccgtggta gtgaccgtga agaagaacgaa tcattacttc	3300
cccatgtccg agtataatcaa agaccagtcc cagccctccg gttggcggac cgtgtctcac	3360
gacaaggata aatataaaga cggcattgca ccggatgctg cgaacttggaa cccggatgct	3420
atggacgaag ggtttgtatgg agtcagtgtat attgagccgg atttggagtg a	3471

```

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

```

<400> 64

atgagagtc	ttccagctgc	tatgctggtt	ggagcggcca	cgccggccgt	tcctcccttc	60
cagcagg	ttggaggtaa	cggtgccaa	gacggtgccg	accatgcggc	cgaggtccct	120
gcggatcaca	gtgccgacgg	gttctccaag	ccgctgcacg	cattccagga	ggaactgaag	180
tctctctctg	acgaggctcg	taagctttgg	gatgaggtgg	ccagcttctt	cccgagagc	240
atggatcaga	accctctctt	ttccctcccc	aagaagcaca	accgcccgtcc	cgactcgcac	300
tgggaccaca	tcgtcgatgg	caagctggaa	gcctatgatc	tcagggtcaa	gaagaccgat	360
cctggctctc	ttggcatcga	ccccggcg	aagcagtaca	ccggttatct	cgatgacaac	420
gagaatgata	agcatttgg	ctactggttc	ttcgagtctc	gcaatgaccc	cgagaatgat	480
cccggttgc	tgtggctgaa	cggtggccct	gggtgc	ccctcaccgg	tctttcatg	540
gagcttggcc	ctagcagcat	caacaagaag	atccagccgg	tctacaatga	ctacgcttgg	600
aactccaa	cgtccgtat	cttccttgc	cagcctgtca	atgtcggtt	ctcctacagt	660
aactctgctg	tcagcgacac	ggtcgctg	ggcaaggacg	tctatgcctt	gcttaccctc	720
ttcttcaaa	aattccccga	gtatgcta	caggacttcc	acattgcgg	tgaatctt	780
gctggta	atatccccgt	cttcgcttc	gagatcctgt	ctcacaagaa	gcgcaacatc	840
aacctgc	ccgttctcat	tggcaacgg	ctcaccgacg	gatacaccca	gtacgagtac	900
taccgtccc	tggcctgcgg	tgacggcggt	tacccagctg	tcttggacga	gagctcctgc	960
cagtc	acaacgctct	tcctcgctc	cagtctatga	ttgagtc	ctacagttcc	1020
gagagcg	gggtttgtgt	cccgccctcc	atctactgt	acaacgc	ccttgc	1080
taccagcgca	ctgggcagaa	cgtctatgt	gtccgtggta	agtgcgagga	tagctcta	1140
ctttgctact	cggctatgg	ctacgtcagc	gactacctga	acaagcccga	agtcatcgag	1200
gctgttggcg	ctgaggtcaa	cggctacgac	tcgtgcaact	ttgacatcaa	ccgcaacttc	1260
ctcttccacg	gtgactggat	gaagccctac	caccgcctcg	ttccggact	cctggagcag	1320
atccctgtct	tgatctatgc	cggtgatgt	gattcattt	gcaactggct	ggcaacaag	1380
gcctggactg	aagccctgga	gtggcccgg	caggctgaat	atgcctccgc	tgagctggag	1440
gatctgg	tgtcgacaa	tgagcacacg	ggcaagaaga	ttggccaggt	taagtccc	1500
ggcaacttca	cttcatgcg	tctctatgg	ggtggccaca	tggtccc	ggaccagccc	1560
gagtcgagtc	tcgagttctt	caaccgctgg	ttgggaggtg	aatgg	tcta 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 ttttacatac agcagtaact gggcgggccc agtgcgcgag 240
 caaccacctc cgcaaggcac gtattctgcc gtgtcgccaa cctttcggtt accagaaccc 300
 acggcgcaag gggggagcgg aacgcaggct gggtcggcct gggtcggat agatggcgcac 360
 acatacagca acgccattct acagacagga gtcgacttct acgtggaaaa cgggcagacg 420
 tacaacgatg cctggtatga gtggtaacca gactatgcat atgacttcga cctagatgta 480
 agcacagggg acacgatcgt cgccaaagggtt gaagccatct cgccaaatca aggtgttagcc 540
 actattgaga acatatcgac gggaaagaag gccacgcaga cgatcagagc cccagctgcg 600
 acagctaccc ttgccggcca gaatgccgac tggatcggtt aggatttcca gtctggcgcac 660
 tcaatggtcg atctggctgg ctttggcgag atcagcttct ggggcgtgca agcacaagga 720
 ggagggtcta catggggtgtt agatgatgcg actattgtcg aactgaagca gggcaacgaa 780
 gtgttgacag acgtggaggt gcaaagtgtat tcggccttta cggtgaaata tacgagctga 840

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

<400> 66
 atgatatatg tcaactatat cctggactt ctgtccctct tacacaccgc tgtagccaca 60
 gctcctgatt atgtcggtt agaccaactg aacagcatcc ccgacggatg gacaaaaggc 120
 gcagctcccc cgccatccatcc tccgatgaag ttctggttgt cgatgcatca cgagtacaag 180
 gcggacttcg agcagaaagt catcgatatc tcgacaccccg gtcaccggga ttatggacgg 240
 catatgaaac gcaacgatgt catggcctt atgcgcctt ccgatcaggt ctcaaagatc 300
 atcttctctt ggcttgagtc ggagcatgtt ccaccaaatg ccatcgaaga tcgcggggat 360
 tgggtcgccct tcacagtccc gttggccaa gcacaatcaa tcatgaagac cgatcccc 420
 aacttccacc acctggaaac aaacacaacc caaatttagga ccctcaagta ctccgttccc 480
 gagcaagtgc atgctcatct gcaaattgtatc cagccaaacga ctcgcttcgg ccgacctaag 540

acacaaacca	gcctaccgag	cctcatgcc	gtgtcggtt	aattgtatga	aataagcgaa	600
gactgcttga	caggcgtgac	gcccatttgc	cttcgcagc	tctatggttt	accttagcacc	660
aaggcaagcc	ccgactcgag	aaacgtcctc	ggaatttccg	gctatctgga	ccagtacg	720
cgctacagt	acctcgacga	gtttctagcc	gtatactctc	caaacagcgt	agacgcccac	780
ttctccgtag	tatcgatcaa	cggaggccaa	aaccacaaa	actcacaaga	ggaaagcaca	840
gaggccagtc	tcgacatcca	atacgcctc	tccatggcat	ttgacgctaa	cgcgactttc	900
tacactaccg	ccggacgtgc	gccatcccc	tatctcgaac	agctccagta	tctggtggt	960
cttccggacg	aggatcttcc	tgcagtgc	tttgcgtt	acggcgagga	tgagcaaagt	1020
ctgcccggagg	aatacacaga	agccacgtgc	aatttattt	cccaattagg	tgcacgcggg	1080
gtctcggt	tcttcagcag	cgagactcg	ggcg	gatcg	gtgtgt	1140
ggaagccaga	ggacccgctt	tcagcctatc	ttcccccgt	cgt	gcccgtt	1200
gtgggtggga	ctgagggcgt	cggccggaa	aaggctgtgg	actttcgag	tggagggttc	1260
tccgagcgct	ttgctcgccc	gtcgtaccag	aatgcgagtg	tggaa	gcata	1320
ttaggagata	aatggatgg	attgtataat	ccagacggac	gggttattcc	tgtgtgtcg	1380
gcccaggcta	gcaactatgt	aatcagggac	catggcaat	ggctacaaac	tgcggaaaca	1440
agtgcgtcc	cccctgtctt	tgcagcagtc	atctctcgac	tgaacgctgc	acgtctcgag	1500
cagggtaaac	ctacactagg	gtttctgaat	ccttggctgt	actcactcga	ccagcaagga	1560
tttacggata	ttgttagacgg	cggatcagt	ggttgtgacg	ggtcaa	atggaggatctt	1620
gtcccgtatg	ccagttggaa	tgccaccaag	ggatgggatc	cggttactgg	gctggggaca	1680
cctctgtatc	agactctgga	gcagttggcg	cagtctgc	ttt	ag	1722

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

<400> 67	atgcgttctt	ccggtctcta	cacagcactc	ctgtgtccc	tggccgcctc	gaccaacgcg	60
	attgtccatg	aaaagctcgc	cgcggtcccc	tccggctggc	atcatgtcga	agatgctggc	120
	tccgaccacc	agataagctt	gtcgatcg	ctggcacgca	agaacctcga	tca	180
	tccaagctga	aagacttg	tc aacac	ctggc	gaatcgcaat	acggccagtg	240
	gaggatgtcg	acacg	cttgc	cccgg	ggcc	agcgacaagg	300

agcgccaaca tcacccatat ttcccgcag ggcagttgg tgaactttgc gaccacggtc	360
gataaggta acaagcttct caacgcccacc tttgcctact accaaagcgg ctcttcccag	420
agattgcga caacagagta ctccatccc gatgatctgg tcgactcaat cgacacctcatc	480
tccccaacga ccttcttcgg caaggaaaag accactgctg gtctgaacca gcgggcgcaa	540
aagattgaca cccatgtggc caaacgctcc aacagctcgt cctgtgccga tgtcatcacg	600
ctgtcctgcc tgaaggagat gtacaattt ggcaactaca ctcccagcgc ctgcgcggc	660
agcaagctgg gcttcggcag cttcctgaac gaatccgcct cgtattctga cttgccaag	720
ttcgagaagc tgtttaacct gcccctccag agctttccg tggagtttgt caacggcggt	780
gtcaatgatc agaatcaatc gacggcttcc ttgaccgagg cggacctcga tgtggaattt	840
ctcgctggag ttgctcatcc cctcccggtg actgagttca tcacttctgg cgaacctgcc	900
gccgacaacg agaacgagcc ttacctccag tactatgagt accttctctc caagcccaac	960
tcggctctgc cccaaatgtat ttccaaactcc tatggtgacg acgaacagac cggtccagag	1020
tactacgcca agcgagtctg caacctgatc ggacttggc gcctgcgcgg catcagtgtc	1080
ctcgagtcgt ccgggtgacga aggtatcgga tctggctgcc gaaccaccga cggcaccaac	1140
cgaacccaaat tcaacccat cttcccgcc acctgtccct acgtgactgc cgtggagga	1200
acaatgtcct atgcccccgaa atcgccctgg gaagccagtt cggcggatt cagcaactac	1260
ttcgagcggg cgtggttcca gaaggaagct gtgcagaact acctggcgca ccacatcacc	1320
aacgagacca agcagttacta ctcgcaattc gccaacttta gcggcgcgg atttcctgac	1380
tttgctgccc atagcttga gccttcatat gagtttatct tctacggcgc cgcgtacggc	1440
tccggcggta cctcagccgc gtgtccccctt ttctctgcgc tagtggcat gctgaacgat	1500
gctcgcttcg gggcgggcaa gtccacgctg ggtttcttga acccccctgt ctatagcaag	1560
gggtacagag cggtgactga tgtgacgggg ggccagtcga tcggatgcaa tggcattgat	1620
ccgcagaatg atgagactgt tgccggcgcc ggcattatcc cgtggcgca ctggaatgcc	1680
acggtcggat gggatccgggt gactggattt ggacttcctg actttgagaa gttgaggcag	1740
ttggtgctgt cgttttag	1758

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

<400> 68
 atgaagacta ctgctctttt gaccggccgc ctgctggcca ccactgctat ggccgctctt 60
 ctgacggcca agccgcaggc tgctcgcc aagcgctcca cgaaccgcca gagcaaccct 120
 cccttcaagc ctggcaccaa cgaggtccctc gcccctaacg gcaccaagaa tgtggagtac 180
 agctccaact gggccgggtgc cgtcctcatt ggcactggtt acactgccgt gaccgcccag 240
 ttcgtcgtgc ccacccctc cgtgcctcc ggtggctcga gccgcgagga gtactgtgcc 300
 tccgcctggg tgggcattga cggtgacacc tgtgacactg ctatcctcca gaccgggtgt 360
 gacttttg 360 tccagggcag cgaggtgagc ttcgatgcct ggtacgagtg gtaccccgac 420
 tacgcctacg acttcagcgg catctccatc tcggccggtg ataccatcaa ggtcaccgtc 480
 gatgccagca gcgacaccac cggtaactgcc acgattgaga acgtgagcac tggtaaccacg 540
 gtcacccaca gcttcacggg cgggtttgtat ggtgatctgt gtgagtaaa cgctgagtgg 600
 atcgtcgagg acttcgagga ggtgactcc ctcgttccct ttggcactt tggcaccgtg 660
 actttcacca gctgctccgc taccaaggat gtttcctctg ttggccctga ggatgctacc 720
 atcatcgaca tcgagcagaa tgaggtgctg acctccgttt ccgtctccag tagcgaggtc 780
 gttgtcaagt acgtctaa 798

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

<400> 69
 atggtcgcct tttccgcatttcggcaggc ttgcgccttg ccgcgcctgc cctggccagc 60
 gtcgtcctgg agaccgtcaa gtctgttccc agcgactgga agctcggtggaa ggctgctgat 120
 accagctcca caatttctttt gtccgttgccttcgatcggcgcgtc agaacctgga ccagttggag 180
 gagaagctcc tggccgtgtc caccctggc aaggacaccc acggccagtt cttggatctg 240
 gacgacatca atgagcagtt tcccttcgcata gatgacgctg ctgttggc ttggctgaag 300
 aaggcaggcg tcacccagat ccataaggag ggtggtctgc tgaactttgc gaccactgtg 360
 ggcacagcca accagcttc caacaccacc ttctcggtgt acaagagcgg atctacccag 420
 aagctgcgcata caacgcata ctctgttccg gatgagctga ccgggtccat tgatctcata 480
 tcgcccactg ttttcttgg aaagtccaaac gctgcgcgt cggcggccgt gcgtgcttcg 540
 cagactacca aggagaccag cagaaagaag agcagtaatg tgtgcgagta catcaactccg 600
 gattgcctca aagagcagta tagcattgac tatacgccccaggcatcgcc gggaaagtgcgt 660

gttgggttg gcagtttctt gaacgagtcg gcctgtact cggatttga tctgttcacc	720
cagtaacttg acattccccca gcagagttc actgttaga ctatcaacgg gggaatcaac	780
aaccaggaga atgatccgga tggtaagcc gatctcgatg tccagaacat cgtggcatac	840
tcgcataccct tgccgggtac ggagtacatt accggaggat ctctccatt cattccgac	900
gtcgagacta ctaccgacga gaacgagcct tacgtcagt actacgagta tctgtggcc	960
aagaccaacg acgagctgcc actggttatc agcaactcgt acggcgatga cgaagatacc	1020
gttccatcg cctacgcccac ccgcgtatgc aacctcatcg gcctgatggg cacacgtgg	1080
atctccatcc tcgagtcctc cggcgactct ggtgtggcg ggcgcgtatgc gtccaaacgac	1140
ggcaccgaca agaccgaatt caccatcg ttccaggaa catgcccgtatcaccgcg	1200
gtcggcggca cccaaacgt gcccgaagtc gcctgggtgg acagctccgg cggcttcagc	1260
aactacttct cgcagccgtc gtaccagtcg gatcagggtgg agacctaccc ggacaagtac	1320
atctctgcct cgacgaagaa gtactacgag cagtacacca acttcagcgg tcgcgcgttc	1380
cctgacgtgt ctgcgttgc aggttctcct tactacgaaa cttatattga tggtagctc	1440
ggccttggc cgggtacttc tggcgctagc cctgtgtttg cggggatcgt cgccgtgtc	1500
aacgatgccc gtctgcgggc caacaagaca tccttggct tcctgaaccc ttggctgtac	1560
tcgagcggct acaagagcct gaatgacatt accagtggcg aggcagtggg ctgccaaggc	1620
gatgtggagg gcgctggagt cattccttgg gcgagctgga atgccacgac gggatgggat	1680
ccggcgacag ggctggaaac gcctaatttt gccaagctga aggaggcggt tcttgcgttgc	1740
taa	1743

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

<400> 70	
atgcgtggtc tgcccttagt atgcagcata gggacattgc ctttggttat cctggcatat	60
ccggcggctt cattgcatac aacttcagca gccgtggact tggactccct tcgtctgacc	120
tcttaactccg aatacgtcaa ttctgtccat gtagacacga atcgatcagt cgcaatgtcc	180
gctgaagaac attataccga tacagcagct cgactggttc agaacattgt tcctggagcg	240
agctttcgatc tcatcgatga ccactttgtc ggcgacaatg gagttgcaca tgtatacttc	300
cgcacaaacgc tccatggat tgacattgac aatgcggatt tcaatgttaa tattggaaaa	360

gatggactgg tcttgtctt cggacattcg ttcttcacag ggcgcgttgc gaggcagccat	420
ctggacaata ccaacgtttt gagtccggag gctgcactta gaggagcaag ggacgctata	480
cagcttccac tgactattga caatgtttct actgaagctg cagagggcgcg gaacgagttac	540
atattcagag aggcagtggg agcggtatct gaccccaaag ctaagctagt ctaccttgc	600
aagccagaag ggactctggc gtcacctgg aggatagaaa cagacatgta tgagactgg	660
ctactgacat acattgatgc agagactacc actgtccacg gcgtgggtga ctatgtcgca	720
gacgcgacat atcaagttt tccctgggc acaaacgatc cagcagaagg acatgcacc	780
attgtcaccg acccctggga cctatccgca tccgcataca cctggataag cgatggacgg	840
gacaactaca ccacaaccag aggcaacaat gccatcgac actggaatcc gaccggcggt	900
ggctcctatc tctacaacct acgtccatcc gaccccaact tgaatttcca atggccatac	960
tccccaaaca tgtccccacc ccgatcatac atcaacgcct ccatcggtca actttctac	1020
acagcaaacg cctaccacga cctcctctat acactcggct tcaccgaatc cgctggcaac	1080
ttccaatgga ataacagcgc ccacggcggc cgagacaaag actacgtgat cctcaacgca	1140
caagacggct ccggggttcag caacgcaaac tttgcaaccc caccggatgg tatccccggc	1200
cgtatgcgca tgtacatctg gatcgagtct actccgtcgc gtgatggaaag tttgacgac	1260
ggcattgtaa ttcacgaata cactcacggt gtatccaatc gtctcaccgg cggctccac	1320
aacggccggat gcctcagcgc cctcgaatcg ggtggcatgg gcgaaggctg gggcgacttt	1380
atggcgacgg ccatccgaat caagccaaac gatacacgca caacgttta cactatgggt	1440
gcatggcag ataatgataa atgtggtgac cggactatac cttattctac ctccttact	1500
gagaaccctt tgaactatac gagcgtgaat accatgaacg gcgtgcacgc catcgaaact	1560
gtctggcaaa ccatgctata cgaggtcttg tggaacctca tcgacaagta cgggaagaat	1620
gatgggtcga ggccgggttt tagaaacggg gtgcctacag atggaaagta cttgatgatg	1680
aagttgggtgg tggatggat ggcactgcaa ccatgtaatc cgaacttcgt gcaagccagg	1740
gacgcgatcc ttgacgcaga cattgtgttg actggcggga agaatcgctg tgagatctgg	1800
aggggggtttt cgaagagagg attggggcaa ggagcggctc atagtagttt aaattggatg	1860
cgaggggggga gtacacttct tcctacggga tgtag	1896

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

<213> *Aspergillus niger*

<400> 71	
atggtcgtct tcagcaaaac cgctgccctc gttctggtc tgcctccgc cgtctctgct	60
gcgcggctc ctactcgcaa gggcttcacc atcaaccaga ttgcccggcc tgccaacaag	120
acccgcacca tcaacctgcc aggcatgtac gcccgttccc tggccaagtt tggcggtacg	180
gtgccccaga gcgtgaagga ggctgccagc aagggttagtg ccgtgaccac gccccagaac	240
aatgacgagg agtacctgac tcccgtcaact gtcggaaagt ccaccctcca tctggacttt	300
gacaccggat ctgcagatct ctgggtcttc tcggacgagc tcccttcctc ggagcagacc	360
ggtcacgatc tgtacacgcc tagctccagc gcgaccaagc tgagcggcta cacttggac	420
atcttctacg gtgacggcag ctggccagc ggagacgtgt accgggatac tgtcaactgtc	480
ggcgggtgtca ccaccaacaa gcaggctgtt gaagcagcca gcaagatcag ctccgagttc	540
gttcagaaca cggccaatga cggccttttggactggct ttagctccat caacactgtc	600
cagcccaagg cgcagaccac cttttcgac accgtcaagt cccagctgga ctctccccctt	660
ttcggccgtgc agctgaagca cgacgcccc ggtgtttacg actttggta catcgatgac	720
tccaagtaca cgggttctat cacctacacg gatgccata gctccaggg ttactggggc	780
ttcagcaccc acggctacag tatcggtgac ggcagctcca gctccagcg cttcagcgcc	840
attgctgaca cgggtaccac cctcatcctc ctcgatgacg aaatcgctc cgcttactac	900
gagcaggttt ctggcgctca ggagagcgag gaagccggtg gctacgttt ctcttgctcg	960
accaacccccc ctgacttcac tgtcgtgatt ggcgactaca aggccgtgt tccggcaag	1020
tacatcaact acgctcccat ctcgactggc agctccaccc gctttggcg tatccagagc	1080
aacagcggtc tgggactgtc catcctgggt gatgtttct tgaagagcca gtacgtggtc	1140
ttcaactctg agggccctaa gctgggattc gccgctcagg cttag	1185

<210> 72

<211> 1197

<212> DNA

<213> *Aspergillus niger*

<400> 72	
atgaagtcag ctccttgct cacagcatcc gtgctgttgg gctgtgcctc cgccgaggtt	60
cacaagctca agcttaacaa ggtgcctctg gaagagcagc tttacacgca taacatcgac	120
gccccatgtcc ggcgtctggg ccagaagtac atgggtatcc gcccgtccat ccacaaagag	180
ctggtcgagg agaaccctat caatgacatg agccgtcatg atgttctgggt ggacaacttc	240

ctgaacgcac agtacttctc tgagatcgag ctgggtactc ccccccagaa gttcaagggtt	300
gtcctggaca ctggcagctc gaaccttgg gttccttcga gcgaatgcag ctctatcgcc	360
tgctacctcc acaacaagta tgattcgctc gcctccagta cgtatcacaa gaatggcagt	420
gaattcgcca tcaagtacgg ctctggcagc cttagcggat tcatttctca ggacaccctg	480
aagattggcg acctgaaggt caagggacag gacttcgctg aggcgaccaa tgagcctggc	540
cttgccttg ctttcggccg gttcgatggc attctcggtc tgggttatga caccatctcc	600
gtgaacaaga ttgttccctcc cttctacaac atgcttgacc agggactcct cgacgagccg	660
gtctttgcct tctaccttgg agataccaac aaggagggtg acgagtccgt ggcacccctc	720
ggtgggtgtcg acaaggacca ctacaccggc gagctgatca agattccctt ccgtcgcaag	780
gcttactggg aggtttagct tgacgccatt gctcttggcg atgatgttgc tgagatggag	840
aacaccggtg tcattctgga cactggtacc tccctgattt cttgcctgc tgacctggct	900
gagatgatca atgctcagat cggtgctaag aagggctgga ccggccagta caccgttgac	960
tgcgacaagc gtcgtccct gcccgtatgtt actttcaccc ttgcccggca caacttcacc	1020
atctcctcgt atgactacac cttggaggtg cagggctctt gcgtcagtgc cttcatggc	1080
atggacttcc ctgagccggt tggcccttg gccatttgg gcgatgcgtt cctgcgcaag	1140
tggtacagcg tggatgaccc gggcaacagc gctgttggtc tggccaaggc caagtaa	1197

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

<400> 73	
atgcgcaagt accgcttcca tcccaccaag cctggccct acactctcag cagctccatc	60
caacagaccc gtcgtccgta cactgaaaag cccatcgaaa gtcgggccc tatccggcag	120
ctgggtgcggaa agaagagcac caccagcgat gaggttggcg aggttccggc cgaagatgtg	180
cagaacgact ccatgtatct ggccaccgtg gggatcgaa ccccgccgca gaaacctgaag	240
tggacttttgc acactggttc agctgatctt tgggtctggc ccaacaaact cccctcaacc	300
cttctatccg agaacaagac ccatgcgatc ttcgactcgt ccaaattcgag caccttcaag	360
accttggaaag gtgaatctcg gcaaattctcc tacggagatg gatcctccgc atcaggaggt	420
gtgggcaccc acgacgtcaa cattggcgcc gtagtcgtca agaaccaagc cggttagctg	480
gcagagaaga tggccagcac attcgcccaa ggccaaagggg acggattgct cggtctagca	540

ttcagcaaca	tcaacacgg	acagccaaag	tccgtaaaa	cgcccgtcga	gaacatgatc	600
ctgcaggatg	acatccccaa	gtcggctgag	ctgttcacgg	ccaagctgga	tacctggcgg	660
gacactgatg	acgagtcgtt	ttacacctt	ggcttcattg	accaggatct	ggtgaagacg	720
gcaggtgaag	aggtctacta	caccctgtc	gataacagtc	aaggctctg	gctattcaac	780
tcgacctccg	cgacggtaaa	tggaaagacc	atthaaccgg	cgggtaacac	cgccattgct	840
gataccggta	cgacgctggc	cttgggtggac	gatgacacgt	gtgaggccat	ttatagtgc	900
attgacggcg	cctattatga	ttaggaagta	cagggctgga	tctatccgac	cgatacggcg	960
caggataagc	tacccactgt	gtcggttgcc	gtgggtgaaa	agcagttcgt	ggtgcagaag	1020
gaggacctgg	cgttttcgga	ggcgaagacg	ggctatgtct	atggaggaat	ccaaagtcgt	1080
gtgtatatga	ccatggacat	cttgggagac	acattttga	agagtattta	tgctgtaagt	1140
gcattgctgt	tggcgtaag	gggtgatatc	gaagctcact	aa		1182

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

<400> 74						
atgaagttct	ctaccatcct	tacggctcc	ctcttcgcca	ctggccgtct	ggctgctcct	60
ctcaactgaga	agcgccgtgc	.tcgcaaggag	gcccgcgccc	ctggcaagcg	ccacagcaac	120
cctccctaca	tccctggttc	cgacaaggag	atccctcaagc	tgaacggcac	ctccaacgag	180
gattacagct	ccaactgggc	tggtgccgtc	ctgatcggcg	acggctacac	caaggtcact	240
ggcgagttca	ctgtccccag	tgtctctgt	ggatctagca	gctccagtg	ctacggcggt	300
ggctacggct	actacaagaa	caagagacaa	tccgaggagt	actgcgcctc	cgcttggggt	360
gttacgcacg	gtgacacctg	cgagaccgt	atttccaga	ctgggtgtcga	cttctgtac	420
gaggatggcc	agacttccta	cgatgcctgg	tacgagtgg	accccgacta	cgcctacgac	480
ttcaacgaca	tcaccatctc	cgagggtgac	accatcaagg	tcactgtcga	ggccaccagc	540
aagagcagcg	gtagcgccac	cggtgagaac	ctgaccactg	gccagtcgt	cacccacacc	600
ttcagcggca	acgtcgaggg	tgaccttgc	gagaccaacg	ccgagtggat	cgtcgaggac	660
ttcgagtctg	gtgactctct	tgtggcttgc	gctgacttcg	gctccgttac	tttcaccaat	720
gctgaggcta	ccagcgacgg	ttccactgtc	ggccctctg	acgctaccgt	tatggacatt	780
gagcaggatg	gcaccgtcct	caccgagacc	tccgtctctg	gcgacagcgt	cactgtcacc	840

tacgtttaa	849
<210> 75	
<211> 822	
<212> DNA	
<213> Aspergillus niger	
<400> 75	
atgggagatt acggcccccgg agtgtcgta ctcacggcac agtacacctgg aaatccgcct	60
gtctctgaaa cagatcagga tgagatctca gtacttgtaa cgggcttgg gccattcaag	120
tctaatctag tgaacgcctc atatctgata gcctcgccc taccaccctc tttcacattc	180
tcacacctgcat ctccagacgg ctctgatgct gttcccggtc gagtttcgat aaatgtccat	240
ccttcaccca tacccggtgc atattcatcg gtgcggacga ccctccccgt catttcgat	300
gactatgcca agacgcacgg aggccgacgc ccagacatcg tcatacacat tggcatagca	360
gcaatgagga actactattc cgtggagacg caggctcacc gtgatggta 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 tatctctgct agttcatcct gtacaccagc	660
ttggcactgg cataccaggc gggtgaggat cgcaatgtca cttttttcca tgttcccgcg	720
tcatgcttgg atgaggatata agagacgggc aaggagggttgc gctcgcgct aatcaaggct	780
cttgtgacta gctggagtga gcagcagcac agcgttccct ag	822
<210> 76	
<211> 1629	
<212> DNA	
<213> Aspergillus niger	
<400> 76	
atgggctcaa ggcagggaaa ggccccctt ggctgggta ctcagtcaact tgctcaacttt	60
ggtatcaacc cagaccttgg gttgcacaac cagcagaacc tcaactccct catttcacat	120
tcagcgatgg ccactgcgtt ggagacggaa tatgccacca tccctattga ccataacaac	180
gcatcggctg gcacttatca aaatcggttc tgggtcagcg atgaattcta tcagcctggc	240
aacccgatata ttgtgtacga taccggggag tcggatggcg gatcgatagc ccagtcctac	300
ctaaccctcca ctctctcctt cttcagagaa ttcctgatcg aattcaacgc catggaaatc	360

gcctgggagc acagatacta tggaaactcg accccggctc ccgtatccta tgaaactcca	420
cccgaggcat ggcaataacct caccaccaag caggcgctcg cggaccttcc gtactttgct	480
agtaacttta gcccgcagaa gtatcctgac atggacctga cgccgcaggg cacgcccgtgg	540
atcatggtgg gcggctcgta cgcagggatt cgtgctgcat taactcgcaa ggagtaccca	600
gagacgatat tcgcagcctt ttcctcatcg tctccggtgg aagcacaggt caatatgagc	660
gcgtattacg accaagtcta tcgtggcatg gttgccagcg gatggaccaa ctgctcgca	720
gatatccacg ctgctctgga atatattgac gatcaacttt cggatgaaga tacagctacc	780
tcggtcaaac aactttctt cggatctggc gccgagacca actccaacgg tgatttca	840
gcagcgctaa ctgccccatcta cggctacttc caaagttatg gtatggcggg aggtattgga	900
ggtctaggcg cattctgcga gtatctcgaa attgatccca agacgaacgg gactacagga	960
ccggatggcc ttgccccctac gtatggcggc cagttatcg ccgaacgatg ggccgcatgg	1020
ccaaccccttc tcgagctggc caatctgaat atggggacca actgcgggcc tcaggacg	1080
tctcagccaa ttgactgtga cttttccaaag ccatacggcg atccctcgcc catcacttgg	1140
acttggcaat actgcagcga atgggggttc ttccaggcga acaacgatgg gcccactcg	1200
ctggcctcgc gatatcagtc ggtggaaatac cagcaagaag tatgtaaaccg gcagttcccc	1260
gatgcagtgg acaaggact gctgcctccg tcgcccggg cggatgatgt caaccaagag	1320
tttggggat ggacgatccg cccgtccaaat gtttacttca gcggaggaga attcgatccg	1380
tggcgatcat tgtccattct gtcgacagaa gatttcgcac ctcaagggtt ggagttacg	1440
agcgcgatcc cagcctgtgg ggtgcagacc aatgaggaca ccgtcttgg atacgtcatg	1500
cagaactcgg aacattgctt tgactttcaa gcgacgcccga ccgtgggaa gttatcacgc	1560
ggcatcttca catccgcctt gttgcaatgg ctcgaatgtt ttggacagaa ctcaagccaa	1620
tccaggtga	1629

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

<400> 77 atgaagctct caatagctct tgcactcggc gcaacggctt cgacgggggt gttggctgct	60
gttgtacccgc agcaagaacc gctgataacc ccccaagatc ccccaactca tcatacatcag	120
gagaagttct tgatcgagtt ggctccttat cagacgagat gggttaccga ggaagaaaag	180

tgggacttaa aactggatgg cgtgaacttc atcgatatta ctgaagaacg aaacactggg	240
ttctacccaa cgttgcatgc tggtagctat gttcaactatc cgccgacgat gaagcatgctc	300
gagaaggtgg ttcccccttc gcggggtctc tccaaggaca acatggagca aaacctcaac	360
aaatttacct catttcacac tcgctactat aggtcgtcca ctggattga gtccgcaaag	420
tggctataca gtagggtttc ggtatgtcatt gagcagtcgg gtgcagcaga gtacggcgcc	480
actgtggagc agttcgctca ctcatgggc caattcagta tcattgctcg gatcccaggc	540
cagactaaca aaactgttgt cctggcgcga catcaggaca gcatcaatct tttccccc	600
tccatcctag ctgcacctgg tgccgatgat gacggaagtg gaaccgtgac tatactcgaa	660
gctttgcgtg gtctgctgca gtcagacgcc attgtccggg gcaacgcctc caacacaatc	720
gaattccact ggtactcgcc agaggaaggt ggtatgctt gttcgcaagc catattctct	780
caatataaga gagataagcg agacatcaag gcgatgcttc aacaggatat gactggttat	840
acccagggag ctctggacgc cggtcgtcaa gaagccattt ggattatggt tgactacgtt	900
gatgagggac tgacacaatt cctcaaagat gtcactactg agtattgtgg tattggctac	960
atcgaaacca gatgtggcta cgcctgttcg gaccacacgt ccgcaagcaa atatggctat	1020
cccgagcta 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 aaactggat atggctcacc agaatccgtc	120
ggcatgatat ccgccttgcacaaatg gtccaaaatg ttagcgcata tacacatgt	180
gccaactata gcaaggttctc gtacgacaaa gtccatccca tcgagccagg gtctgttacc	240
ctggtggttc tcgacgggtgt catcgtcagc gaatttgctt tggcaagag aaatctctac	300
gccgatgtca acggcaccaa tttacctcga tacctgcagg aagacaccac cctggataca	360
gtctacgata tggcaaggct cacgaagctg ttcaccacgg tagctgctt acggaaactt	420
gacgctggtc gaattgcgtc taatgtact gttgcaactt atataccgga ctttgcgacg	480

aatgggaagg	agaatattac	tatcttggag	ctgttcacgc	atacaagcgg	tttcgcttct	540
gatccatgc	caccacttt	ctctgcttat	tatacgacgt	atgatgaacg	cattaaagca	600
attttgacgc	aaaaaaattat	caataccccc	ggcagcacat	acctctactt	agatctcaac	660
tttatgtcgc	tgggcctcgt	tatcgagacc	gtaacgggac	gtgccttgg	tgatcttatt	720
tatgacttca	ccagaccgct	tgaaatgaca	tctaccttct	tcaaccgcgg	gaatatcgaa	780
ggctctacac	cccagtcacc	caactacgac	cgcacagccg	tacaagaatt	tcagatcgca	840
gccctcggac	cctcagaacc	acagcgtcca	caaccagtgc	gcggcacagt	tcacgacgag	900
aacgcatggt	ccctagacgg	cgtatcaggt	catgcaggc	tattctccac	tgtgcgcgat	960
acagcgacat	tctgccagat	gatcctcaac	aacggcacat	atgcaggcca	acggatcctt	1020
tctcgaacag	cggtagacat	gatttcaca	aacttcaatg	ccaggtttcc	gggggatgct	1080
cgtagtttag	ggttttagtt	ggatcagttat	tctactgcgg	gaccgatggc	gagtttgcaa	1140
actgcgagtc	acactggatt	tactggact	acgttggta	tggataggac	gtataacgcc	1200
ttttgggtgc	attttagtaa	ccgggtgcat	ccgtctaggg	catggtctag	caatactatt	1260
gtgagagagg	ctattggta	ttgggttggg	aagagcttgg	ggttggatgt	tgcgtttgct	1320
ctgttgtaa						1329

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

<400> 79	atggcgctct	ggttgctctc	gacgctcctt	tttctgagcc	cgtccttgg	gtcagccaaa	60
	tcggcccgag	actattatgt	tcactccttg	cccggtgccc	ccgaggggcc	cttgctgaag	120
	atgcatgccg	gccatattga	ggtggatcca	cagaacaatg	gaaatctttt	cttctggcac	180
	taccagaatc	gccatattgc	caaccgccag	cggactgtga	tctggtgaa	cggtggtccc	240
	ggatgttagtt	ccatggacgg	cgcgttgatg	gaggtcggc	cgtatgcct	gaaggacaat	300
	gaaaccttga	cctataatga	gggttcctgg	gacgaattcg	ccaatttgg	gttcgtcgat	360
	cagccagtcg	gaaccgggtt	cagttatgtc	aacacggaca	gctatctca	tgagctcgat	420
	gagatgtcgg	ctcagttcat	tgtcttctg	gaagagtgg	tcagattatt	tccggagtat	480
	gaacgcgtg	atatctacat	tgccggcgag	tcttacgccc	gtcagcatat	tccatacatc	540
	gccaaagcca	tccaggaacg	gaacaagaac	gttcaaggga	agaccatcgc	ttcgtggat	600

ctaaaaggcc	tattgattgg	aatgggttgg	atttctccta	atgaacagta	catgtcctac	660						
ttgcctacg	cata	gaaga	aggc	ttatc	aagg	aggca	gccgg	accgc	gaagg	aaactc	720	
gaag	ttt	ac	atc	agtc	act	tg	taa	gtcc	aggaa	act	780	
aac	act	g	cg	aga	agg	tc	atc	gaa	act	gtc	840	
ctca	acat	gt	at	gac	atc	cc	c	acc	ccg	at	900	
accg	ac	ct	gg	agg	ct	tg	gg	ata	gg	ccc	960	
atca	atc	ccgg	aga	aga	agtc	tgg	ctgggt	tg	gttc	ag	1020	
aatcc	cg	aaa	agt	cccc	g	tc	cg	tt	ca	gg	actt	1080
caa	atc	c	ttt	c	ag	ca	gg	tt	ca	gg	aa	1140
ctc	atc	ata	ac	atg	aa	gt	gg	gg	gg	gg	tt	1200
g	tc	c	tc	cg	ac	g	ac	gt	tc	gt	tt	1260
aa	c	ct	g	act	gt	gt	tt	cc	at	gg	gg	actt
cc	cc	gg	gg	gg	gg	gg	gg	gg	gg	gg	gg	1320
cc	cc	gg	gg	gg	gg	gg	gg	gg	gg	gg	gg	1380
cc	cc	gg	gg	gg	gg	gg	gg	gg	gg	gg	gg	1440
aa	ac	gc	cc	cc	gg	gg	gg	gg	gg	gg	gg	1500
ta	cg	cc	aa	gt	gg	gg	gg	gg	gg	gg	gg	1560
tt	tc	tc	at	ct	cc	gg	gg	gg	gg	gg	gg	1620
at	g	ag	cg	gg	aa	gt	tt	cc	at	cc	ag	1680
ga	ag	cg	gg	gg	gg	gg	gg	gg	gg	gg	gg	1740
ga	ac	ac	ac	tg	gg	gg	gg	gg	gg	gg	gg	1800
cagg	gc	tc	cc	cc	gg	gg	gg	gg	gg	gg	gg	1839

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

<400> 80	atgtttctga	ttcacctgc	agt	gac	agg	ttctg	gtat	caac	gg	cgca	60	
	gg	ag	ca	act	c	tc	tt	cc	aa	ac	gt	120
	tac	cgt	ctg	cg	acc	ag	ac	cc	aa	at	ta	180
	agg	ac	ca	ac	cc	tt	cc	aa	aa	gg	at	240

tactcggggt	cgatccctat	cgatgacagc	aacaatggat	ctcgatccct	gttttatatc	300
ttccaaccta	agataggcga	acttcagac	gaccttacca	tttacctcaa	tggagggcca	360
ggctgttctt	ccgaacaggg	attcttcag	gaaaatggca	ggttcacatg	gcagcctgg	420
acctatgcac	ccgtcatcaa	cgaatattct	tgggtcaatt	tgacgaacat	gctatgggtt	480
gaccaaccag	tcggaaccgg	atttccgtt	ggaaatgtta	cagccaccaa	cgaagaagag	540
attgccgccc	attttctcga	cttcttgaa	aagtttgaag	atctatacgg	gataaagaac	600
tttcgcattt	tcatgaccgg	tgagagctac	gccggtcgct	atgttcccta	tatctcgctg	660
gcaatgctag	acaagaacga	caccacgcgt	ttcaatctga	gcccggccct	tctttatgac	720
gcctgcacatcg	gc当地atggga	ctacatccag	gccgaaactcc	ctgcctaccc	cttcgtcaag	780
cagcacgctt	cactattcaa	cttcaatctag	tcctacatga	acgagcttga	aaccacctac	840
gaagaatgcg	gctacaaggc	ctacttcgt	gagtactttg	cctttccacc	aagcggcatc	900
caacccccc当地	aatacatgaa	ctactccgag	tgcgacatct	ataacatgtat	ctactacgaa	960
gcctataacc	c当地aaccatg	cttcaatccc	taccgcgtca	ttgatgagtg	tccacttctc	1020
tgggacgtcc	tgggctggcc	gacagacttg	gc当地acgagc	ctgcgccc当地	cacatacttc	1080
aaccgtatcg	atgtcaagaa	ggccctgcac	gccccatgg	atgtggaatg	ggagctctgc	1140
agctacgacc	tcgtcttcgc	tggaggcgac	gctgacccgg	gtccggagca	gcaagggat	1200
gactcaccca	acccc当地ccga	gggtgtccctc	ccgcgtgtt当地	ttgaggcgac	caaccgcgtg	1260
ctcattgcca	acggtgactg	ggactacctg	attatcacca	acggcacccct	cctcgccatc	1320
cagaatatga	cctggaacgg	ccagctggc	ttccagtc当地	cacctgccc当地	accgatcgat	1380
attcagatgc	ccgatctcca	gtgggttgag	attttgagg	cccaggaggg	atatggaggg	1440
ctggatggcc	ctcagggggt	tatgggtgta	caacattatg	agcgc当地gtt	gatgtgggcn	1500
gagacatatc	agtcggggca	taagcaggct	caggatcagg	gccgtgtctc	gtatcgccat	1560
ctgcagtggc	tgttggggca	agttgagatt	ctttag			1596
<210>	81					
<211>	1596					
<212>	DNA					
<213>	Aspergillus niger					
<400>	81					
atgctgttcc	gcagtc当地gtt	gtcgacggct	gtccctagccg	tctcgctgtg	cacggataat	60
gcttcagctg	ctaaacatgg	tcgatttggc	caaaaagctc	gcgacgccc当地	gaacatcgcg	120

aagcgttccg ctaacgcccgt	gaaacactcg ttgaagatcc	ctgtcgagga	ctatcagttc	180
ttgaacaaca	agactaagcc ttaccgcgtg	gaaaggcctgc	ctgatgtca	240
ggcgagatgt	attccggctt ggtccctatt	gagaagggca	acgtgtcacg	300
tttgtcttcc	agccccactat tggcgagcct	gtggatgaga	tcaccatctg	360
ggcccttggtt	gcagttccct tgaggcctt	ctccaggaga	atggtagatt	420
cctggAACCT	accagcctgt tgagaaccga	tactcgtggg	tgaatctcac	480
tgggttgacc	aacctgtggg aacgggattc	tctctgggtg	tcccaaccgc	540
gaggagattg	ctgaagactt tgtgaagttc	ttcaagaact	ggcagcagat	600
aaaaacttca	agatctatgt tactggagaa	agttatgcgg	gccgttatgt	660
tccgctgctt	tcctagatca gaatgataca	gaacacttca	acctaaaagg	720
tatgatccct	gtattggtca gtttgactac	gtgcaggagg	aagcacctgt	780
gtccagaaga	acaatgcctt cttcaatttc	aatgcaagct	ttttggcgga	840
atccatgagc	aatgtggata caaggatttc	atcgaccagt	atctagtttcc	900
ggtgtccagc	cgcggaaaggc tatgaactgg	agcgatccca	cctgtatgt	960
gttaataacg	ccgtcctgga tcccaacccg	tgcttcaacc	cctacgaaat	1020
tgccccattc	tctggacgt tcttgattc	cccaccgaag	tcgactatct	1080
gccagcatct	actttgaccg cgctgatgtt	aagcgtgcca	tgcacgctcc	1140
tggtccgagt	gctcggtgga gagcgtctt	gtcggggcg	acggcggtcc	1200
ggcgactact	cggccaaaccc catcgagcat	gtcttcccc	aggtcatcga	1260
cggatcttca	tcggtaacgg tgattatgac	atggtcatcc	ttaccaacgg	1320
tcgatccaga	acatgacatg gaatggaaag	cttggattcg	acacggcccc	1380
atcaacatcg	acatccctga cctgatgtac	aatgaagtgt	tcattgagaa	1440
ccacaaggtg	gtcagggtgt catgggcattc	cagcactatg	agcgtggtct	1500
gagaccttcc	agagcggaca catgcagccc	caattccaaac	ccagagtgtc	1560
cttgagtggc	tgcttggccg	gcgggataacc	ctgtaa	1596

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

atgaaaggta cggcgcta at	tcctttgcg	gcgggcat tc	ttttgc cca	tggcctgtct	60
ctccataaac	gcgacggcc	tgccgtcg tt	cgtatgc cca	ttgagcgc ag	120
tccttgcaga	aacgagattc	tacggtcg gt	gtgactttgc	agaactggg a	180
tacgcagtca	acctgacg tt	aggaacac ct	gcgcaaaagg	tatcattagc	240
ggcagcagcg	acctctggg t	gaacaccggc	aactcaactt	actgctca at	300
tgcacccctt	atggctt gta	caatgccagc	gaatcg tcta	ctgtaaagac	360
cacctcaacg	atacatatgc	ggacggcaca	aacctt acg	gtccttatgt	420
ctcacgatcg	gcaacacaac	aatcgata at	atgcagttt g	ggatcgccga	480
agtaaacgcg	ggatcgccgg	cgtcggtt ac	aagatttcga	cctaccaagc	540
gacaaagtct	acgccaac ct	ccctcaggcc	ctcgtcgaca	gcggtgccat	600
gcgtacagca	tatggctaga	tagttggag	gcgtcgactg	gtccctcct	660
gtcaatacag	ccaagtacaa	gggcgatctg	cagactttc	cgatcattcc	720
aaatactact	ccctcgccat	cgcctt acg	gagctcagcg	ttgcgaccga	780
at tagcttca	ccgacagtct	ccccctctct	gtgtca ctcg	atactggcac	840
gcactgccc a	gcgacctggt	caacaagg tc	tacgatgcgc	tcaacgca ac	900
acatacgaca	tggcctacat	cgactgcgac	actagagagg	cg gattacaa	960
agtttctccg	gggcaacgat	caccgtgagc	atgagtgagc	tgattatccc	1020
ccgggggtggc	ccgacaacac	gtgtgtctt g	ggcctcg tgc	ctagccagcc	1080
ctgctcggtg	atacatccct	gcgcagtgcg	tacgtcg t	atgatctcga	1140
atctctctcg	ccaatacaa	tttcaatcca	ggcgacgatg	atatcctcga	1200
ggaacgtctg	ctgtgccagg	agccacacccg	gttccctctg	ctgtctcttc	1260
aatggactga	tctcgctgg	caccgcagt	cccacgctgt	cgggtgtcac	1320
acagccacag	caaccggctc	aaccggact	ggctctagcg	gtggttcg tc	1380
acgagtactt	cctcggaggg	cgctgcggcg	caagctacga	gcaacccgat	1440
ccaggactt g	cggttatcg	cctacttctc	gctctgtaa		1479

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

atgctgtcgt ctctccttag ccagggagca gccgtatccc tcgcggtgtt gtcgctgctc	60
ccttcgcctg tagccgcgga gatcttcgaa aagctatccg gcgtcccaa tggctggaga	120
tacgccaaca atcctaagg caacgaggc attcgcttgc aaatgcctt tcagcagcat	180
gatgtcgctg gtttcaaca agccgtatg gatatgtcca ccccccggaca cgccgactat	240
ggaaagcatt tccgcaccca cgatgagatg aaggcatgt tgctccccag cgagactgcc	300
gtcgactcaag tccgcgactg gcttggatcc gccgggtgtcc acaatatcca ggtcgacgcc	360
gactgggtca agttccatac caccgtaaac aaggccaatg ccctgcttgg a tgccgacttc	420
aagtggatg tcagcgacgc caagcatatt cgtcgcttgc gcaccctgca atactccatc	480
cccgacgccc tggtctcgca catcaacatg atccagccca ccacccgctt tggccagatc	540
cagcccaacc gtgcaccat ggcgcagcaag cccaaagcactg ccgatgagac attcctcacc	600
gcagccaccc tggcccagaa cacctccac tgcgactcca tcatcacacc gcactgtctg	660
aaggcagctgt acaacatcgg tgactaccag gccgatccca agtccggcag caagatcgcc	720
tttgcagct acctttagga atacgcccgg tatgccatc tcgagagggtt cgagcagcac	780
ctggctccca atgcacatcgg ccagaacttc agcgtcgatcc aattcaacgg cggcctcaac	840
gatcagctt catcgagtga cagcggcgaa gccaacctcg acctgcagta catcctggc	900
gtcagcgctc ccgtcccat caccgagttac agcaccggcg gacgcggcga actagtcggc	960
gacctgagct ccccgaccc caacgacaac agcaacgagc cttacccatgat cttccctttag	1020
ggaatcctca agcttaacaa ctccgaccc tcacaagtca tctctaccc tcacgggtgaa	1080
gacgaacaga ctatccccgt cccctacgccc cgacccgtct gcaacctcta cgcccaactc	1140
ggcagccgcg gcgctctgt aatcttctcc agcggcgact ccggcgtcgg cgccgcctgc	1200
ctcaccaacg acggcaccaa ccgcacgcac ttccctccctc aattccccgc ctccgtcccc	1260
tggtaaccc ccgtcgccgc aacctccaag acctcccccg agcaagccgt ctccctctcc	1320
tccggcggtct tctccgaccc ctggccccgc ccctccatcc aacacgcccgc cgtgcaaacc	1380
tacccacca agcacccgttcc caacaaggttc tcggggcttt tcaacgcctc cggccgcgc	1440
ttccccgacg tctccgcgc a gggcgtaac tacgctgttt acgacaagggtt catgcttggc	1500
cagttcgacg ggacgagttg ctccgcgcgc acgttcagtg gcgtcatgc gttgttgaac	1560
gatgcgagac tgagggccgg gttgcctgtg atggggttct tgaatccgtt cctgtatgg	1620
gtcggaaatg agaagggtgc gttgaatgtt attgtgaacg gcgggaggtt ggggtgtat	1680
gggaggaatc gttcgccggg cacgcctaat ggttagtcctg ttgtgccgtt tgctagttgg	1740

aatgccacga	ccgggtggga	tcctgtgtcg	gggttggaa	cgccggattt	tgcaagttg	1800
aaagggtgg	cgttgggtga	ggagggtggt	aattaa			1836
<210> 84						
<211> 1437						
<212> DNA						
<213> Aspergillus niger						
<400> 84						
atgtggctct	ttctcgtgtg	cagtatcctg	ctgccacttg	gagtagtcaa	cgcacagtct	60
caatacttca	acaacaaaac	caaagaattc	gtcgtaatg	gctctgctat	tccctttgtc	120
gatttcgaca	ttggcgagtc	ctatgcgggc	tacctaccca	acacgccttc	tggaaatctcg	180
agtctatact	tctggttctt	tccatcttct	gatcctgatg	cgtctgatga	gatcaccgtc	240
tggctgaatg	gcggcccccagg	atgcagctct	ctggcaggca	tcatgctcga	gaacggccccc	300
tttctatggc	aacctggtac	ctaccgaccc	gtgcgcaacc	cttatgcctg	gaacaacctc	360
acaaaatatgg	tgtacattga	tcagcctgct	ggaacgggat	tctcgcttgg	cccgctctacg	420
gtggtctcaag	aatttcatgt	agccagacag	tttatggact	tctggaggcg	gttcatgaaa	480
acattcgatc	tgcagaatcg	aaagatatat	ctcaactggcg	agagctatgc	gggcccagtac	540
atcccataca	tcgcgtcgca	gatgcttgcac	caggatgatg	atgagtattt	ccgggttgcc	600
ggcatccaga	tcaatgatcc	ctacatcaat	gagctgccag	tttgcaaga	tgttgcgacc	660
gtcaatcagc	accgctccct	ctttcccttt	aatgacacact	tcatgagtc	aatcacaag	720
cttccgacg	attgtggcta	cacttcgttt	cttgacgatg	cccttacctt	tccaccccg	780
tctcaattcc	catcaatgcc	ctataatgct	agctgcaaca	tctggatata	cataaacaac	840
gcttctctag	ctctcaaccc	atgcttcaac	cgctaccata	tccccgacgc	ctgccccacc	900
ccctggaaacc	cagtcggcgg	ccccatcggt	ggacttggtc	cgaccaacta	cttcaaccgc	960
agtgacgtcc	agaaagccat	caacgcgtac	ccaacggact	atttcgctcg	caaggatgga	1020
atcttcccgaa	cggccaaacgg	actggacaca	tcccctccaa	gctccctggg	accgctgccc	1080
cgcgtcatcg	aacagaccaa	caataccatc	attgcgcacg	gcctgatgga	tttcgagctg	1140
ctggcgcagg	gaaccctgat	cagtatccag	aatatgacact	ggaatggaa	gcaggggttc	1200
gagcgggagc	cggtggagcc	gttggcgtg	ccgtatggtg	gatcatcggt	aggaggcgtg	1260
ctggaaacgg	cacatacaga	gcgtggattg	acatttcga	cagtatttag	ttcaggacat	1320
gaaatcccg	aatatgcacc	gggggcggca	tatgccacg	tggagtttt	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
ctcctcctta	cccccccaac	cacccgcctac	ttctacaaat	atcccgcct	cttcgtctac	120
aaagacacca	actgcaccga	tatctccttc	tcacttgtct	accctccct	ggtaactgc	180
aacggcggat	actacgacta	cgcgggctca	ttccagatgt	tcaatatcga	tgctgcgtat	240
acctgtaatg	gcagtgactc	gacactgatg	ttttagatgt	ataatagctc	cggctcggat	300
tgtggagatg	agagtgattt	gttgtttaga	cagccggtga	cgaggagtg	tactgttgcg	360
gatgtggaga	gtccggggcc	gttggagatg	ccgggttgg	ttgagttgg	gtcactattg	420
ggaaattgtg	gtgggatggc	tgttactatg	ttgttcggtg	tgggattct	tgagggtggg	480
ttagagacta	aattatactg	gaaatgttat	tcatcaaggc	tgaatacaag	tgttaaccgtg	540
cacagattat	ctttgatact	gtctatggc	tgtacgagcg	tctctgactc	ctacaatgag	600
ttagcggctg	cacattacta	tgaggacctg	tga			633
<210> 86						
<211> 1827						
<212> DNA						
<213> Aspergillus niger						
<400> 86						
atgcgtcacc	tcttatcact	gctggtgctt	ctgatcgcat	cggccgcct	ggtctccgccc	60
gtccccgccc	gctccattat	cactccacaa	ccacccgtcg	agcccggtca	ccttctctct	120
tcccagccct	ctgatccccg	aaggccatgg	atccgcctcc	gtgactggat	catcgagtcc	180
atatggggca	tcgaaaaacc	cgcattcgat	cgattccac	tcaacgattc	cccgccgcaat	240
cgctctcctc	cctccggat	tctggcgcc	tacggtagtg	acgtcgact	tcgtttcage	300
ctgcgcaatc	acgatgaggc	cgaggcattg	gcccaggctg	cagacattct	attcctggac	360
gtatgggcgt	ctactccagc	attcgtagat	atccgactgg	ccgaggaagt	caccgcataat	420
actccccctaa	tagacaacct	ggcagagaga	atctatacga	cctatccatc	taaaaagccg	480
ataggacttg	aaggacaatc	tggatttgcg	tcctcgagtc	gacctgcgcc	aaagttcggt	540

gacctttttt	tccacgagta	tcagccttg	tccgtcatta	tcccctggat	gcggctgctg	600
gcttccatgt	ttccatccca	tgtgcgcatg	attagcgttg	gagtatctt	cgagggtcgc	660
gaaattcccg	ccctccgact	gagcgcaggc	agctccaccc	cggcgtcagg	ccctcgtaaa	720
acaatcatcg	ttacgggtgg	tagccatgcc	cgcgaatgga	ttggcacctc	aaccgtgaac	780
catgtaatgt	acacgctcat	taccaagtat	ggcaaatcca	aggccgttac	ccgccttcta	840
caggacttcg	actggatcat	gatccccacg	atcaatcccg	acggctatgt	ttataacctgg	900
gagacggacc	gactatggcg	caagaatcga	cagcggacca	gcctacgctt	ctgtcccgga	960
atcgatctt	accgcgcctg	gggcttcgaa	tgggacggcg	gtcgaccccg	cgctaaccct	1020
tgttcagaaa	actatgctgg	agacgagccc	ttcgagggaa	tggaagcaca	acaattagca	1080
cagtggcgc	tcaacgagac	acaaaacaac	aatgccgaca	tcgtgagctt	ccttgacctt	1140
cactcttact	ctcaaacaat	tctctacccc	ttctcctact	cctgctcctc	gatccctcca	1200
acgctcgaga	gcctggaaga	gctaggcctt	ggcctagcca	aggccattcg	gtacgcgact	1260
cacgaaatct	acgatgtcac	ttctgcctgc	gaaggcatcg	tcacggccag	tgccgcagat	1320
aacaaccccg	ggcggttctt	ccccatttgtt	ggcaactccg	gtggcagtc	gttggactgg	1380
ttttaccacc	aagtgcacgc	gacttattca	taccagatca	agttcgtga	tcgcggaagc	1440
tacgggttcc	tccttccgtc	tgaacacatc	atccccaccc	gcaaggagat	ctacaatgtt	1500
gttctgaaat	tgggatcctt	cctcatcgga	ggcgactcat	ttgacgtcga	ttgggaatca	1560
gaactcttcg	atctgtcaaa	ggacgaatcc	gatctggata	gccgctattc	aaaatccaat	1620
gaccgctccc	cggcgatct	acacaacgcc	aacggccccc	tgcccaacat	tgacgaagac	1680
gaagataagg	aatgggtaat	ggtggaggaa	gaagactaca	cagacgtga	cgacgacgat	1740
gatgatgatg	atgaagaaga	ggaagaggaa	gaggaagata	catattggc	caccgaacac	1800
acatacgaat	ttcggcgacg	acgctga				1827

<210> 87
 <211> 1251
 <212> DNA
 <213> *Aspergillus niger*

<400> 87	atggctttcc	tcaaacgcat	tctcccgctg	ctggccctca	tcttacctgc	agttttcagt	60
	gccacagaac	aggccctca	tccgaccatc	cagaccatcc	cggggaaagta	cattgttact	120
	ttcaagtccg	gcattgacaa	tgcgaagatt	gagtcctatg	ccgcatgggt	aacggagctc	180

cacaggcgca	gcttagaagg	ccgcagtaca	accgaagatg	accttcccgc	cgggatcgaa	240
agaacgtaca	gaattgccaa	tttgctggg	tacgcgggt	ctttcgatga	gaaaactatc	300
gaggagatcc	gcaaacatga	ccatgtagct	tatgtggaac	aagatcaggt	ctggtatctc	360
gatacgctag	ttaccgaaag	gcgagctcct	tggggactgg	ggagcatttc	tcaccgtggt	420
gggtctagca	ccgactacat	ctatgatgac	agcgctgggg	agggtacata	cgcttatgt	480
gtggacaccg	gcatcttggc	tacgcataat	gagtttggtg	gtcgtgctag	cctggcatat	540
aatgctgcag	ggggtgagca	cgttgatgat	gttggacatg	gtacacatgt	agcagggacc	600
atcgaaaaa	aaacatacgg	ggtttcgaaa	aacgctcacc	tactgtccgt	gaaggtgttt	660
gtaggtgaat	ccagctcgac	atcggtcatt	ctggatggct	tcaattggc	cgc当地atgt	720
attgtgagca	agaaccggac	cagtaaggcg	gcgataaata	tgagtcttgg	tggaggctac	780
tcctatgcgt	ttaacaatgc	agttgagaat	gctttgacg	agggtgtgct	ctcttgcgtt	840
gccgctggaa	atgagaatag	agatgcagca	cggaactagcc	cggttctgc	acccgacgccc	900
attactgttgcgt	ccgctatcaa	cagaagcaat	gcccgtgcgt	cattctcaaa	ctacggctct	960
gtggttgaca	ttttgcccc	gggagagcaa	gtacttctg	catggaccgg	ctcgaactcg	1020
gccaccaaca	cgatctccgg	cacgtccatg	gctacacccc	atgtgacagg	tttgatcctc	1080
tatggatgg	gcttgccgg	cctgctacc	ccagcggctg	caacgaccga	gctcaagagg	1140
ttggctacgc	ggaatgctgt	caccaatgt	gcgggtagcc	ccaatcttct	ggcctacaat	1200
ggaaacagcg	gcgtgtcaaa	agggggtagc	gatgatggag	atgaggacta	g	1251

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

<400> 88	atgatcaccc	tttgcggc	cctgttcggc	agcgtgtat	atgcccgtac	gcagaccgtg	60
	ttagggccag	agggggctga	tccctttacg	gtgtttcgca	gcccacactc	accggcattt	120
	tcaattcgca	tccaggagca	gaatgactcg	atctgtatg	ctcggttacc	ccaattcact	180
	ggttggctcg	acattggccc	gaagcatctt	ttcttttgt	atttgaaag	ccagaatgac	240
	cccttccatg	atcccctaac	gctatggatg	actggggcc	caggagactc	gagttatgatt	300
	ggacttttcg	aagaagttgg	cccttgcgg	attaatgagt	ttggaaatgg	aacagatcac	360
	aaccctggg	cctggaccaa	gaattcatca	cttcttttg	ttgaccagcc	agtcgatgtc	420

gggtttcct atatcgatga gggctatgag ctgcctcatg actcacgtga agccgcggtg	480
gacatgcacg gttcttgcg attattcata tccgagattt ttcctcacaa acagttcctt	540
cccgttcacc ttcccggtga atcttacgca ggccggtaca ttcccttatct ggcgacccaa	600
atcttggAAC aaaatgaact gtataaagat agccccagga taccgctgaa atcgtgcttg	660
gtgggtaacg gattcatgtc acccaaggat gcaacgttcg ggtattggga aacactgtgt	720
actactaact caggagtccc atctcctatc ttcaatgaaa ctaggtgcga tattatggcg	780
gcgaatatgc cgcaactgtat ggatctatat gacatatgca ttcaacactc agaccccgcg	840
atatgtcatg cggcccagtc cgtctgttac gatagtgttg tagggctcat ggccaaatta	900
ttgctaagga tgacgacagt cactgcacct tgtgagatcg acgaaaatgtg ctatatcgaa	960
gcggctctaa ttgagagata tttgaattcg ccacatgttt gggaggccct gtcgccaccg	1020
caacaggtta ccgaatacaa attcgtcgct acttctgtta ttgatgcatt tgctcaatca	1080
gcggacggca tgggtgcgag ctcgaagcag atcgctttct tactcgaaaa taatgttgac	1140
ttcttagcgt atcaaggcaa ctttgatctc gcctgtaata cggctggcaa cctacgttgg	1200
gcgaactcgc tttcttgaa aggccagaca gaatttaccg caaagccctt acttccgtgg	1260
gaaattcagg tttcggtcgg tgaagggacg gacgaaacgt cacgctttgc ctttgtact	1320
gtggacaacg ctggacacac tttgcgggac tcaaagattt caaactga	1368

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

<400> 89	
atgcggtttc tcacttattc cctgccttc attgcaagtg ctatctcgct cttgggttc	60
aatgtacaag ctcgatcaca agctccaagt gccatccgtc atgtgtcgac gcttgaccag	120
cccaccatca agacaccctc acagcgggtc gatcaccttgc accactttga catcaccttc	180
aatattcatg acaagcacca gcggataaaag ctggagctgg agcccaacca tgacatcctg	240
gcggaaagacg catccgtaca gtatctcgac gcggacggga acgtgcgacg gcacgagccc	300
attgctccac atgagcataa ggtcttcaag gggaggagtc tactcggcg aggaaaaggc	360
atgtgggatc cggtcggatg ggccggatc tacttgaagc aggtggctc agagccacta	420
tttggggag tttcagttat cgacggcgac aaccatcagc ttctagctgaa atcggcatac	480
atggagaaga aacgccccgt ggatgtcgac cttcccgact cagcgactga ctatatgatc	540

ttctaccggg attcggatat ggtgcgtcta catacggAAC tcaAGCGGTC gtcgctcgGA	600
tcgacctcgT gtcaAGCCGA tcagctcgGC ttcaacactA accccaaACCA ccctgtgcta	660
caaccgtatG gccaggcaga gaccgatacG tggggagcaa ttccattgaa ctccTTgttt	720
ggactcaaca agcGCCAATC cgatatcgGA agtgtgtctG gcaatgcGGG cggagtcaat	780
ctggcgtcga ccattggta tacttcgggc tgtccgagta cgaagcaagt agctttgatt	840
ggtgttgcAA cggactgcgc cttaaccggc tcattcaaca acgagactgc cgccaaggaa	900
tgggtcatca gtactgtcaa cagcgcgtcc aatgtctacG aaaagtccTT caacattacG	960
attgggctgc ggaatctgac tatcaccgac agctcatgcc ccgacaACCC gcccgcggcc	1020
acggcatgga acatgcctg ctccagcgGC aatctcacct cccgactgga tctgtttcc	1080
aagtggcgcg gtgagcaatC ggatgacaat gcttattgga ccctgatgag cgattgcgcg	1140
acgggcaacg aggtcggact gtcatggctt ggccaactct gcaatagcga tgcttctcg	1200
gatggctcga gcacggtcag tggaaactaac gtcgtcgTTc ggtcttccgg ctccggattgg	1260
cagatcttg ctcatgaatC tggccacacc ttggcgctg tccacgactg tgactcccag	1320
acctgcgcgg aggatctcga agcctcgTcc cagtgcgtc cgTTgacctc gagcacctgc	1380
aacgccaacg ggaaatacat catgaatcct acaactggaa cagacatcac tgcgttctcg	1440
caatgcacta tcggaaatat atgcgcagcc ctggggccGA acagcgttaa gtccagttgt	1500
ctctccgcCA accgcgcacgt caccacctac actggcagcc agtgcggcaa cggaattgtc	1560
gagtccggcg aagactgcga ttgtggcgGG gaagatggTT gcccgcacAA caactgctgc	1620
gacgcgaaga catgcaagtt caagtcggGA gctgtgtgt atgactccAA cgacagctgc	1680
tgttcaagct gccaattctc ctcaGctggg acggatgtc gtcgcagtc cggcgactgc	1740
gacgtggcag agacctgcag cggcaactcc agtactgtc ctaccgactc gttcaagaAG	1800
gacggcacga gctgcggcag cagtggctcg ggacttgctt ggcgtactgg ccaatgcacc	1860
agccgcgact accagtgcgcg cagtgtgatG ggcagtctcc tccacagcaa cgacacctac	1920
gcctgttccT cttcagttc ctccTgcGA ctggTctgca cctccccGA gatggcacg	1980
tgctacagcg tcaaccaaaa cttccTcgac ggcactccct gcccgtatgg cggctactgc	2040
agcaacggcg actgcAaggG ccaaaacgtc gaatccTgGA tcaagaACCA caaaggatAC	2100
gtcattggTg tgcctgcgc cgtaggcgcc ctgatcctt tggccctgtat gacctgcac	2160
gtaaaccgct gtcgcccggc tcgcgcgcca aaaccCGTCC cgcgtccAGT gccttacggg	2220
ccgtggcccg ggcgttaggCC tccccccgcg ccgcCcAtGA accagtggCC ggcgcgaggc	2280

tatcaaggct taggaaatga gcccggccc ccgtatccag gtgtacctgg tcagccagta	2340
ccgcaacata tgcctccca ggggcggtac gcttga	2376
<210> 90	
<211> 1446	
<212> DNA	
<213> Aspergillus niger	
<400> 90	
atgcgtttcc taagcagtgc agccctattc ggccctggcgt atgcctccac ccaggcggtc	60
ctccagccag aggaaccatc cgacttcgt acattccaca gcccatttc cccgcaccac	120
tcgatccgca tccgccagca gaatgaatca atctgcgctg cccattccgc ccaatacacc	180
ggctggctcg acatcggccg taaacatctc ttcttctggt actttgagag ccagaatgac	240
cctgccaatg atcccctcac tctctggatg acaggagggc caggggggtc cagcatgatc	300
ggtctgttg aagaagtccg gccatgtctg atcaatgagt acggcaatgg cacttactac	360
aatccgtggg gctggtccc gaaactcctcc ctactatttgc tcgatcagcc agtcgatgtg	420
ggattttcgta acgtcgatga aggagaggac ctgcggggcg attcgcatca agctgcaatt	480
gacatgcac gttcttgca gttgtttgtc tcggaggttt tcccgcaatt gcagacttt	540
cccgttcatc tttctggta atcgatgtctg ggtcaactatg tcccttaccc cggcagtcag	600
atcgccaac agaacaagct ctatcccact gagccccagg tccttctgca ctcatgtctc	660
gtaggcaacg gctactattc tcctcgcgac actacctacg gctactggaa aaccctctgc	720
accactaacc ctggagtcggc cgagccccgtc ttcaaccgaa ccagatgcga catcatggcg	780
gccaatatgc cgcgatgcac ggaagtatcc gacgtatgtt ttccggaaaccc cgatccagct	840
atctgcccattt ctgcgtcgaa ggtatgtac gagggcgtga tcggatggta tggatgacgag	900
tctggtaag gtggtcggaa taggtttgtat ataaccgttc cctgcgcctt tgacggcata	960
tgctacatcg aggccgctcg catcgagcag tacctgaaca cacccgcagt ttgggctgct	1020
ctatcaccac ccaaagaaat caaagaatac aaggttactt ccgacaatgt gtcgcgcgca	1080
ttcgatctca cttcagacac gatgacgcca gcgtctgagc aagtcgcgtt cctgcttgcg	1140
aatcaggtac atttcctggc gtatcagggc aatctcgatc tggcgtgtaa tacggcggtt	1200
aatctgcgtt gggcgcatc tctgcccatttgg agaggtcagg tcgagttcgc gtcgaaggcg	1260
ctgcggccat ggagttgggt agatgtggta tctggaaaag gtggagtggc tggaacgacg	1320
aaggaggagt cgagggttgc gctagttacg gttgtatgggg cgggacattt tcttcctcaa	1380

gatagacctg atatcgctt ggatatgatg gtgcgctgga tatccggggc atcgtttact	1440
gagtga	1446
<210> 91	
<211> 960	
<212> DNA	
<213> <i>Aspergillus niger</i>	
<400> 91	
atgacattgt tactcaactt ccacgcgctc tttacagtca ttcttggttgc caatcttca	60
accagatgca gcgcaactgct ctctggacgt gactttgct ccacgcccagc gcccgggtgag	120
tcactccgag cggagcatag gaggctgtat gatgtacagg cccaaacgtga cagcaccgccc	180
gaggagagcc gggaggggtggt gccttggatt gaaatcgaga catggtttca tattgttaagc	240
agcaatgaag cagcaaacac agtacgatcac gacatgatca ccagccagct ttcctatctt	300
cagaaggcat atgaaagtgc gactatcacc tatcggttgg agggcataac tcgtcacata	360
aatgactcgt gggcgcaaa tcatgtatgaa ctggggatga agaatgcctt acgaaggggc	420
aattatggca cattaaatgt ctatttccaa acagatctcc aggcgtcatac cgacgagaat	480
tctcggact atccaaatga cggtaaccga cgaacagatg tgtcagatca atcatcatca	540
actgtcctag gcttctgtac gttgcctgac ccgaggtgtga attccagcag ccctcggttcc	600
agctacatca aggatggttg taacgtgtta gcggatatca tgccgggtgg tagtttagcg	660
cagtacaaca aaggcggcac agcggttcat gaggttggcc attggaaatgg gctgctgcat	720
acgttcgaag gtgaatcgtg ctcccctgat aatgaaggag attacattga tgacaccccg	780
gagcaatctg agcctacgag cggatgtccc gccgagaaag attcatgccc cgatcttccct	840
ggccttgatg ctattcataa tttatggac tattcatctg atgactgtta tgagagttt	900
actccagatc aagcggagag aatgaggagt atgtggtccg ctatgcggga agggaaatgt	960
<210> 92	
<211> 1920	
<212> DNA	
<213> <i>Aspergillus niger</i>	
<400> 92	
atgcgtatgtct cactttccct actcagtgtt acggcagcgt ttgccagccc aacaccccat	60
aactatgttgc ttcatgagcg gcgcgatgca ttgcccgatgt tctgggtaga agaaagccgg	120
ctggacaaag gtgcctact gcctatgcgg atagggttta ctcagtcataa cctggatcgt	180

ggccatgatt tattgatgga ggtgtctcat ccacaatcg	240
tccagcgagg aggtgcacga cctattgcc ccgtcgaatg	300
acctggattg aatccgcccgg aattgctcca agccgcacat	360
tggctacagt tcgatgccc tgcaagcgag gttgagcagc	420
atctacaccc atgcccacac gggaatgtcc catgtgacat	480
gaaaccatcc aatcgacat cgactacata acaccaggag	540
ggcacgcctt ccaaaaagag agatgcagag aagcgcttc	600
ttagcaccac taccaatcaa tattcacgaag atttcgacg	660
ctggcggtaa cccagactg cattcgagcc atgtacaaca	720
acaaaggcca acgagctcg	780
ctcaacccctt tttcgccaa ctttgccagc gacatccac	840
gactccatcg acggcgccac cgcccaaca gacgtcacca	900
ctggacttcc aaatcgcccta cccaatcatc tggccccaga	960
gacgacccca actacgaaga caactacaac ttcaaaggac	1020
gccatcgacg gctcctattg caacgaaacc tcctctctag	1080
tccccaggcg gctactcctc ccccaagcaa tgcggcgct	1140
tccatctcct acggcagccc cgaagccgac ctcccatcg	1200
cacgagttca tgaaactcg	1260
ggcgtcgcct ccagcacggg cacctgctt ggcgatgcag	1320
ttcccagcca catgtcccta tctcaccgca gtaggaggca	1380
gacgcagcca aggaccagga aatagcagtc acccgcttc	1440
aatatctacg cccgaccatc ctaccagaac cactccgtgg	1500
agcgacgacc tcacctaccc ttactactcc ggagtaaact	1560
gatgggttat acaaccgcac cggacgagga taccggatg	1620
atcatcatct acaaccaggg cgaagcgaca ctgggggtg	1680
gcgttcgcgg ccatgttgac gcgcattaaac gaggagaggc	1740
gtgggggttg tgaacccgggt gctgtatgaa catcctgagg	1800
gggtcgaatc cgggtgtgg gactgatggg ttccgggtt	1860
acgggggttgg ggacgcccgcg gttttaggat ttgatggata	1920

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

<400> 93
 atggcttcca agaccctcct actcattccg gcactggcca cagccgctct gggaaagtgtta 60
 ttggaccttag atatcaaggt agaccttgga accccaggtg gcccgttga tttatgtac 120
 gacaccggat catcaacact ctgggtgctt gatagcaatt gtacagatga ttgtccaaat 180
 gttagcgggt actcccgaca cggttacaac ctcacctcta ctgggtgtcaa ctttaggtgtc 240
 aacgacagca ttgcttacag cgaggact gtcagcggct tcactgccac ggatattctc 300
 acggttcccg acaccaacgt ctcataatcgc cagagcttgc ccgtcattac cgacagtacc 360
 tggcggcct tagcagccga tgggttcatc ggctggcat cgtctaccat cgcatcaag 420
 aatactacga cagccgtcga acagatgtatc caggatggac ttttggatga acctcgattc 480
 gccatataatc caggttcagg ggaatcgacc gtgaccaacc ctaatccgga gaataatggc 540
 gtgttcacct ttggggcag ccatgaggaa acctatgcgg acggggact gcaatggatg 600
 aagatgctct ccccctttga aatatacaaa acaaatctcc ttggaattca gggacacaac 660
 aactccgatg gccaggccct gtcaagcgac gtcctgaact ggtacggcca gactaatcta 720
 ttcaacgtcg caggtgttcc atcgataagc attcccaacg accagattga ggcgtatgtat 780
 gcccataacgc ctttctata cgctgacatc tcatactggat accgacccctt gtgtcccgat 840
 ttcaatgata catggtcgat ctctttaca atgggttctt atggcgaggg tgtcaccttc 900
 aatttgaccg gtgatcagct ggccgtgcct ggctatcagg acgacgacca ctgtttccct 960
 cccttcaatc catgggacag ctacaacacg attattggtc agcattggtt gagcaatttc 1020
 tatgctgtat tcgacttcgg atcatcgac ccggagacat acgatatacg tgttggctg 1080
 gtcctttga agaaggaata cctgcccagc gcttga 1116

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

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

tacgggttac	ttactgacat	agcccttggaa	actccgggtc	agagcctgcc	gtatctggtt	180
gactggacct	ggaccggcca	ctatgtggtg	accaccttgt	gctacaacga	tcccacccgccc	240
acctacgatt	gtctcaacgt	cgatcagaaa	atttcaacc	agactttgtc	atccactttt	300
atcaaccaaa	ctgaccagta	tggctatctt	tactgggatc	ccaaccactt	ctactttacg	360
gagcccgca	cagccgatgt	ggcgacggac	atgctgcgca	tcggtcccac	cgcggtaac	420
accaccatcc	aagcagccaa	tttcgtcttc	aacgagacta	ttagcgcatt	cccttctcg	480
ggagtatatg	gactctcacc	tgtttttcag	ggtgacaatc	gatccgtgca	agcgtccttc	540
taccaaggat	ggaggagcgg	cgcctggcac	tctccaattt	tcttttat	ctactgccac	600
gacaatgcca	ccaaagcggt	atgcagtggt	tacgacggcc	ttcagacact	aggcgatcac	660
aacacctctc	acgtccaggg	agatatcacc	tggtacgaca	tcattgtcac	ggaggcgatc	720
aacacgctgg	actttgtcta	tgcgccagcc	gtgattaatt	attgggcgtt	gaacctcacg	780
cgcttctcta	tcggagacga	agagcaagag	ctcaacaaga	ccactactt	ggatggaaag	840
caagccgccc	ttgcccgtt	cgaccacgct	tcgtatggtc	gcgggtcccc	agtgtctgtg	900
tacggttacc	agcgcttagt	cgagctggtc	ggggcaaaag	ccgtcacgct	ttccgatcct	960
ccaaataacg	gtgagcaggg	attctatcag	ttcgattgcc	ggaactcgag	tttactgcca	1020
ccgctgcgg	atgagttgc	cgggtcagag	cgggcgtggg	agattgtgcc	cgagaactat	1080
gtggaggtgc	tggcgaacgg	aaccaataag	tgcacctta	atgtacgcac	cctgggagat	1140
ggagcgatgg	taatggaaaa	tttggcgag	acatttgcca	ttgataagta	tgtcatgttt	1200
gactttgaga	agttgcaggt	ggggattgca	gacttcgcgt	ggtaa		1245

<210> 95
 <211> 1443
 <212> DNA
 <213> *Aspergillus niger*

atgcatctcc	cacagcgtct	cgttacagca	gcgtgtcttt	gcgcgcgtgc	cacggcttcc	60
atccccataca	ccatcaaact	cgatacgtcg	gacgacatct	cagcccgta	ttcattagct	120
cgtcgtttcc	tgccagtacc	aaaaccaagc	gatgctctag	cagacgattc	cacccatct	180
gccagcgatg	agtccctgtc	actgaacatc	aaaaggattc	ccgttcgtcg	tgacaatgat	240
ttcaagattt	tggtagcgga	aactccctct	tggtctaaca	ccgcccgtct	cgatcaagat	300
ggtagcgaca	tttcatacat	ctctgtcgct	aacattgggt	ctgatgagaa	atctatgtac	360

atgttgctcg acacaggcgg ctctgatacc tgggtttcg gttccaactg cacgtccaca	420
ccctgcacga tgcacaatac cttcggttcg gacgattctt cgacccttga aatgacatcg	480
gaagagtgga gtgtgggcta tggaaactggg tctgtcagcg gcttgctagg aaaagacaag	540
ctcacgattg caaatgtcac tgtacgcattt acttcggac ttgcttccaa cgcatcgat	600
aacttcgagt cgtacccaat ggacggcatt ctgggttcg gtcgaaccaa cgatagttcc	660
tacgacaacc caacattcat ggatgccgtt gcagaaagta acgttttcaa gtcgaatatac	720
gttggcttcg cccttcacg tagccccgcc aaggatggca cggtcagctt tggcactact	780
gacaaggaca agtacaccgg cgatatacc tacaccgata ccgtcggatc ggacagctat	840
tggcgcatcc cctggacga tgtctatgtt ggcggcactt catgcgattt ctccaacaaa	900
tcaagccatca tcgataccgg aacttcttat gctatgctgc cttcaagcga ctcgaagacg	960
ctgcacagtc tcattcccg cgccaaatct tcggggagct accacattat tccgtcaac	1020
acaactacta agctacaagt ggcattctct ggtgtgaatt acaccatctc gccgaaggac	1080
tacgtgggag caacttcagg ttctggatgc gttcgaaca ttatcagcta cgacttattt	1140
ggtgatgaca tctggctcct gggtgacacg tttctcaaaa atgtgtatgc tgtgtttgac	1200
tacgatgagt tacgggtcgg atttcagag ctttcctcga acaccaccc tcgtcgaac	1260
tctacgagct ctggaaacaag cagcacctcg ggatccacta caacggcag ctcaacgact	1320
acgacgagct ctgctagctc tagtagttca tctgtatgctg aatcaggaag tagcatgacc	1380
atccccgctc ctcagtatcc ttctctgtc ctggcgattt cttccttcat gcttggctc	1440
tag	1443

<210> 96
 <211> 1401
 <212> DNA
 <213> *Aspergillus niger*

<400> 96	
atgacgtctt ctaccttgcg ctttgcgtc gcgttggctt tgtcaacttgc caggagtgc	60
ctatcgagcc agcgagatga ttcaattgtt gttccatttc cttttggcaa tcttgaggat	120
gtccatattt ccaagcggga tagctccaag acagtagaaat ctcctctagt gatatatggc	180
gacagctact ggatgaacgc ctcaatttggaa acccctgcgc agtcaactaag tttcctacta	240
gatcttacgc gctcaagggt cgagcccgca tacaccctcg atgagaatattt cgaatgttct	300
gacgatgaac tctgtccga attcggttc tacaaaccca ccgattcatc cacttatcag	360

catctcacct acacacagag acacgatgca ggtgtcgact actcctacct tgataccata	420
actcttggag atcacgcaac cgacaatgtc ccactggaca tgtatcttt gcctacatt	480
tcctacagct ccctcggtct ctcctccgtc aacaccagct tcccctacat cctggtcgat	540
cgcggcctca ccacccccc atccttcagc ctaatcggcg acaacggaaa caccaccacc	600
cccagcatca tctttggagg catcaacacc tccaaattca acggggccct gcaaggcctc	660
tccttcgcaag accacagcat caccaacaat ccattcgtca ccgtcgaagc tgactccctc	720
caactaacca ccaacaccaa cgataattcc acctacccta ttccctctc cacccccatg	780
atgctcagaa ccgaagaact aatcacctac ctccccaact cgaccgtcca atccctctac	840
accgacctta acataaccat ggacggcgtg atctccactt caagattcta cggggtcctt	900
ccctgcgccc gccaggaaac cgaatctcac acaatctctc tagccatcg caacatgacc	960
ttctctgtgt cctgggatga gctttcgtc ccgtggacgc gtgacggact atgcaagttc	1020
ggcattcagg cccaggattc agattacaaa actcgtgcgg agctgggtgt tcccttctg	1080
agacggatgt atgtcgctgt ggattataat aatcagtttgc tgggcgttgc gacgctgaag	1140
gatgatgatg atcagaatgg aggtgaagat gagattgtgg agattggcac tgggacggcg	1200
ttgcctagtg ctgtcgggaa ttggccggct agtgttacgg cgtatacgcc tgctgcttct	1260
acagggacgg cggctgcgac gttgacattc acgacggcga cgtctagcgg gggaggtgtg	1320
gtgccgacgg gtctatcaga gttggtagg gcgttttgg tgccgggggt gctggggatg	1380
gctgtttgc aggctgttta g	1401

<210> 97
 <211> 1632
 <212> DNA
 <213> *Aspergillus niger*

<400> 97	
atgatgcgac cgataacttct ccccctactg ggggtatccc tgcagaccc tcggcatcc	60
aatccctatg taatgagctg gtcttccaa gcctacggtc cagatggccc gtggcaggcc	120
gtatccatcg acgtggcag caaccagcag acggtcgatc tttacccgg agccaactat	180
gctagcacga tcctgatgag cactctctgc acgaacaaaa ccctgtcatc cacctgctac	240
gctgccgaag caggcacgtt caaccaaaac acctccacca ctgcctacac caccggcagc	300
tcgtggaaa caacttactg ggccgtcgag ggtgaaagcc aagaggctgt gctcgccgat	360
gaggtcacct tagggtcggt tgctgtcccc aatgtgagct tcgaagccat ctaccagacc	420

taccagacct atcccaatgg catgcctat cctgtctcg ggccctgggg 480
ggtccgtact tgtcgatac cgtctccaat tcgacggtcc tgaacatgat cgaggatgg 540
ctttactcgt ccaacgacat tccgtcctac tcgtacggca tgcataatcg ggccgttagac 600
cccaaaatcc caggctccct gatcttgggg ggctacgata agagccgagt gatcgagac 660
gtgagtgcgc agggagtagt gtcttcgagt ggtctttgg aacttgaatt aaaggatatt 720
gggctgggtg ttgcggcggg ttctctccc ttcaagttca acaacgaaag tggcttgttt 780
ctccaaagca gtggttcggt tcaggccaag accgtccaga ttgatccaac caagccctac 840
atgtacccctc cccaggcgac atgcgatgcc atcacctcca ccatgccat ctccttcaat 900
tccagcttgg ggctatactt ctgggacacc acgagcgatg attatctgaa tatcacgtct 960
tccgcgcacat acctctcctt tgtgttcaac atgaatgggg tcaacaacaa gaacattacc 1020
atcaagattc cctttccca gctcaatctt acgctgcaag aaccgctggc cgatcaaaac 1080
gtcacctact tccctgtctt cctcaactacc tccaccccg tgctcggtcg agccttctc 1140
cagtcgcacat tcgttgggtt gaactgggtc aacgggaaca actcgggcac atggttctg 1200
gcacaggccc ccggccccggg ttacgcccagt gaagacatca cccggatcgc agtgagtgac 1260
acgtcgctt ctgcctctaa cggtacctgg gaagagacat gggctacgta ctggggcattc 1320
aaaacatccg acaaactcgag cagctccaag agtggcctgt ctccgggtgc caaaatttgg 1380
attggcgtcg ggggtgggtgt cgggtggagca gtgttgcgtc cagcaggat agccattgca 1440
ttctgtcttc gccgtcgccg cggggcgagt caagaggcgg ctggagagca acggaggtcg 1500
atgttttaggg gctttgcgga gctaccggga ggtgctcaca gtgaaccggc gaaggagttt 1560
gatacgaaga tgcataagcc gcccgcaggaa atgatggctt cgcaggaggt agagcgatac 1620
gagctgggggtt ga 1632

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

```
<400>  98
atgcgtctta caggtggtgt cgctgcggct ctgggcctct gcgctgctgc ctccgcttct 60
ctccatcccc atcgttccta cgagaccat gattacttcg ctctacacacct tgatgaatcc 120
acctcgccgg ccgacgtcgc ccaacgacta ggtgctcgcc acgaaggccc cgtcggagaa 180
ttaccctcac atcatacaccc ttcgataaccc cgtgaaaaca gtgacgatgt ccatgcgctg 240
```

ctggatcaat	tgcgcgatcg	tcggaggta	cgccgcccgt	ccggagatga	cgccgctgtc	300
cttccctcct	tggtcggcg	agacgaaggt	ctaggtggca	ttctttggtc	cgagaagctg	360
gctccccaga	gaaagctcca	taaaagagtg	ccgcccacag	gatatgctgc	cagatcgccc	420
gtcaacactc	agaatgaccc	ccaagcgctt	gcggcgcaga	aacgcattgc	ctcggattg	480
ggcatcgccg	accccatctt	cggcgaacaa	tggcatttgt	ataatactgt	tcaagtggc	540
catgatctta	acgtgacggg	tatctggctg	gagggcgta	cagggcaggg	tgtcacgacg	600
gctattgtcg	atgacggttt	ggacatgtac	agcaacgatc	ttaggcccga	ctatttgcg	660
gcgggttctt	atgactataa	cgacaaagta	ccagagccga	ggccgcgcctt	gagcgatgac	720
cgccacggta	ctagatgcgc	gggtgaaatc	ggtgcggcga	agaacgacgt	gtgcggggtt	780
ggtgttgcgt	atgatagtcg	catcgctggt	attcgattc	tctccgcacc	cattgatgac	840
actgatgagg	ctgcccgtat	taactacgcc	tatcaggaga	acgatatcta	ctcgtgttcc	900
tgggtccct	atgacgatgg	cgccacaatg	gaagccccgg	gcaccctgat	caagcgggcc	960
atggtaatg	gtatccaaaa	tggtcgtggt	ggaaaaggct	cggttttgt	gtttcggcgt	1020
ggtaacggtg	ccattcatga	cgataactgt	aactttgacg	gttacaccaa	cagtatctac	1080
agcatcacgg	tgggtgccat	tgatcgggag	ggtaaccatc	ctccgtattc	ggaatcctgc	1140
tcggcgcaac	tggtggttgc	ctacagcagc	ggcgcgcgt	atgcaattca	taccacggac	1200
gtcggcacag	acaagtgcgc	gactaccat	ggtgaaactt	cgccggccgg	cccgctcgct	1260
gcgggaaccg	tggcgctggc	cctcagtgtg	cgccggaaac	tcacctggcg	tgacgttcag	1320
tatgtatga	ttgaggcggc	agtgcctgtt	catgaagatg	atgaaagctg	gcaggacact	1380
aagaacggga	agaagttcag	ccatgactgg	ggatatggta	aggtcgacac	atatacgctg	1440
gtgaaacggg	cagagacctg	ggatctggtg	aagcctcaag	cctggctcca	ttccccctgg	1500
cagcgggttg	agcatgagat	cccacaggc	gagcagggt	tggctagttc	gtacgagggt	1560
acggaggata	tgttgaaggg	agccaacctg	gaacggctgg	agcatgtcac	ggtcaccatg	1620
aatgttaacc	acacccgccc	aggcgatctc	agcgtggagt	tacggagccc	tgacgggtcg	1680
gtcagtcacc	tcagtacgcc	ccggcggcca	gataatcaag	aggtgggcta	tgttactgg	1740
accttcatga	gcgttgctca	ctggggcgag	tccggattg	gcaaatggac	tgtgattgtc	1800
aaggacacca	atgtcaacga	gcatactggg	caattcatcg	attggcact	caacttgtgg	1860
ggcgaggcga	ttgacggagc	cgagcagcct	ctccacccca	tgcctactga	acacgatgac	1920
gaccacagct	atgaggaagg	aaacgtggct	accacgagca	tcaagcgcgt	tcccacgaaa	1980

accgagctgc ctgacaagcc cactggtggc gttgatcgcc cggtgaacgt taagcctaca	2040
acatccgcga tgccgaccgg tagtcttaca gagcccatcg atgatgaaga actccagaag	2100
acccctagta cagaggcaag ctcaacacca agtccttctc cgaccaccgc gtcagatagt	2160
atcctgcctt ctttcttccc cacgttcggt gcgtcgaagc ggacgcaagt ttggatctac	2220
gctgcgatcg gctccatcat tgtgttctgc attggcctgg gcgtctactt ccatgtgcag	2280
cgccgcaaaac gtattcgcga cgacagccgg gatgactacg atttcgagat gatcgaggac	2340
gaggatgagc tacaggcaat gaacggacgg tcgaaccgtt cacgtcggcg gggtggcgag	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 ctcgtctct tctcctcggc tctggccgca	60
cccgttgaca gcgtcgaagc cgccggcacc accgtctctg ttcatacga cactgcctac	120
gatgtctctg gagttcctt gaccaccgtc tcctgctcgg acggtgccaa cggcctgatc	180
aataagggt actccaactt cggctccctt ccgggcttcc ccaagattgg aggcgcccct	240
accattgcag gctggaactc tcccaactgc ggcaagtgt acgcccgtac gtacaacggc	300
cagacagtca acattctggc cattgattcc gcacctggtg gcttcaacat cgctctggag	360
gccatgaaca ccctcaccaa caaccaggcc cagcagctgg gtcgtatcga agtacacctat	420
actgaggtgg atgtcagtct ttgcgcataa	450

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

<400> 100	
atggctcaaa tattctggct ttcactcttc ctgcttgcgt cttgggtcag agccgagtcc	60
aaccgcaccc aggtggacct gatttccca agaaatgata ctttgcgcc aatgcctttg	120
atgcccggttt tattcgccgt tcaagccct tccgtcggcc ataaagttaa tacatacatac	180

gagtacggct attacccagt aggccgtcca aatgaaacag ttattggcca gaccgaccat	240
gtgtccgact caacaaacga aaccacttat ttcagtgtct ctggtatcgg cagaacgttc	300
aataccactg gcagctggga gctgtttgg aggctgagat ggaccaattg ttcaatctca	360
gaagactcga gatactacaa ccaatcctac ccctggatat cctccccata catcgacggt	420
agcctcaaca tcgacaaggt ctatgagggc tttcaactaca cagcatacaa tgtcattgtc	480
gacagggtta cttcagcac tcgcgaagat gctagccaac ccaacctcac gaccctcacc	540
aatagcgaga actgcgataa agtctcgctc cttgctctat tgtcgattgt ggactcccta	600
aggattccac cccagttacc ccaagaagat attgataccg tgtcaatgtg cccacaactc	660
gccgatgccca ggctaaattc aacttcaact tcaagccct gcagcgtag cattagtccc	720
gaggttgagt ctaatatcct ggccaagatc gcagacaatg aatgcaataa cgcaacttcac	780
cccgctgtga gttgcaccac tgaagaaacc aaggaaggca gcgcgagcag ccatgaccac	840
ggccatgctg tatggcttgt cattacgcta gctttgcct tcctttcta a	891

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

<400> 101	
atgggtggtc gagatgtcgc cattctcagc aggcactttg ctgtgacatc ctcacaaagt	60
gttaatggcg ttgtctctgg gatgttccaa cacacagtca cctcttcacc cagcttcact	120
accaaccaat tcttcaagaa gaagttcaact gctgcaattg ctactgccat tttcgcaagc	180
gttgccgtcg cagctccccca gcgtggcctc gaggcccccc tcaaggcccc cgccagcagc	240
aagggatccc gaccctcca ggcagttgct agacctgcat caaccaagaa ccagaccaac	300
gtttagtaca gctccaactg gtccgggtcc gtgctggtgg agcctccctc tgctgcagcg	360
acctacactg cggtgaccgg caccttcaact gtccctgagc ccaccggcaa ctctggaggc	420
agtcaggctg catctgcctg gttggatc gacgggtata cctatggaaa cgccattctt	480
cagaccggtg ttgacttcac cgtgaccgac ggagaggcct cgttcgatgc ctggatgag	540
tggtagtccaa cacttcgact accggatttg ccattattga gaacaagagc	600
accggccaga aggtgtccaa ggagctgtcg tccagctcca gcctcggtgg acagaacgct	660
gagtggattg tggaaagactt cgaggaaaat gttcgctcg tcaacctggc ggactttggc	720
	780

accgtcacct	tcactggtgc	tgttgccaaag	gcggcggtg	gtgagagtgt	tggacttacc	840
gatgcgacca	tcatcgagat	tgaggagaat	ggccaggtt	tcactgacgt	taccatcgac	900
agcgactctg	aggtgaccat	cacctacgag	taa			933
<210> 102						
<211> 2046						
<212> DNA						
<213> Aspergillus niger						
<400> 102						
atgcgctgct	ccctcatctc	ccttctaggc	ctggcgccca	tcccggccct	tggaggctgt	60
cccttcgcac	acactgcgaa	catgggcatt	gataacatgg	tgaaaggcaca	cgctcacatg	120
tcccgaccgt	tgattgcctc	caagagcagc	ccctcaactg	ttcctacctc	ctctagcacc	180
ctttctgtcg	ggcagaaaagg	cgtgttcatg	atgaaccgca	ttgctcctgg	cacatccgag	240
ctctacattg	ccaacacaga	tggcagtaat	gaacgcccac	tcctctccaa	ccccgtctac	300
gagtaccatg	cctccttctc	cccgatgta	aatggatca	cttcaccag	cgagcgcaat	360
ggtgacggta	actctgacat	ctaccgcgta	cggaccaacg	gctccgatct	ccaggaattg	420
gttgcacgc	ctgcagtgga	agactccgtt	gttatctctc	ccaacggccg	cctggcagcc	480
tacgtctcca	ccgccaacaa	catgaaggca	aacatctgga	tccttgcattt	tcaagaccggc	540
gcgcagtgga	acctcacaaa	tacacccacc	actgccgcca	actcctccct	catggagagc	600
tatctccgtc	ctgcctggtc	tccttgcattt	aatggatcg	ccttcttctc	ggacccgcaac	660
acccaatggg	acggacacgg	cgtaccgacc	ttcctcgcc	gcacgggctg	ggagacgacg	720
caagaactct	ctctctacgc	catccgtccc	aatggatcg	acttccgtca	gateatctcc	780
aagccatact	actctcttgg	atctccgaaa	tggcagcag	acggtaaacg	catcgctcac	840
tacgaaatga	cccgaaaga	cacctacaac	gcccatcgtc	cagaaaccat	taccacagcc	900
aactcgacga	tcatgtccgt	agacttcgag	acaggcaccg	atgtgcgcgt	ggaagtcgcc	960
ggctccggtg	tcaagcaatt	ccctcagtac	ctggacaaga	acggcaccat	cgcctacacc	1020
ctcaaaggcg	gcaccagcga	gggtttctac	acgacccgggg	gactctacgt	caacacgacc	1080
tcggcgaccc	tcaggtcccc	ggcgtggtct	ccgcacggca	agcaagttagt	ctacgaaaag	1140
agcacctgga	gcatccgctc	ggggtacaag	cagctctaca	gctgggacag	tgactgggac	1200
taccgcttca	cgacgtctt	ccctcaggtc	tcgcaccagg	agcgcgtcgc	catcacacag	1260
aagcagctgg	gcaattcgtc	catcgacg	ttgaacacaa	ccggaggcga	cttgcaactc	1320

gtctacgacc ccagcacggc ggactttgtc agcgatgacg aaaccacagg actgagcgct	1380
taccagccca gctggtcacc ctgcggcgag tggctcgct tcggcgtcgg attctggttc	1440
gagacgagag aagcctcagg cggatggatc gtgcgggcca cgcacacgg gagctactcg	1500
gagggttctcg tgaacagcag ctactccatc accgaggatg gagccctgaa cagcgggttc	1560
ccgagtttct cgcggatgg caagaaagtg gtgtatcggg tttggggagc cgacactgca	1620
acctacggca acgcccagcga gatcgggctg cgggtgctgg acctcgagac gcgaaagaca	1680
accgtcctaa ccacagaatg ggacaatctg ccccaagtct ctcggatgg agagctcatc	1740
ctattcacac gcaaaaccag cacgtacaat tacgatgtgt gcacgatccg gccggatggg	1800
acagatctcc gcgtgttgac gaggcgggt gctaatgatg cgcatcggt ctggtcgcag	1860
gatggacgga ttatgtggtc taccggcatg tatgggttcc ggttttagtg tgcgtgtat	1920
gtgtatacgt tccagccgt a tggcaggat atgattatgg atgcggatgg gggaaataag	1980
aagttgatga ccaactcgat gtggaaagat tcgatgccgt tggtcttgcc gagggaggta	2040
cttttag	2046

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

<400> 103	
atgcctccgg atgcaaaatc gctggctac cagccctggta tggcagtatt accatctagg	60
ccacatcctg ccaagggaaa agccattcga ttcctcctt cccttcatt ggtcgcttt	120
gctattgttc aattatgtgg taatttccac aaaaatagga gctgtgaaca acagcttcag	180
agtcaaacac ttgatgatga gtcctttaaa tggaaagatg ttactcctac caagcaactc	240
gtataccatc catgcttgg tgcacgaa tgcgtcgct tgcgttcc aatgaattgg	300
aaccgaactg atggtaagg gtcaaaaatt gcctggcggt ttcataact tcctgccaag	360
gtacctgtca cagatgcgcg atatgggtt gcaatttcttc tgaatccagg tggcctgg	420
ggatccggag tgagcatggt cttagatac gggaaagcta tccagaccat cgtcactcc	480
ccagaatcac caagtgcaga ttcagcgagc ggaaagtatt tcgatgtgt tagttttagt	540
ccaagagggg tcaacaacac aacacctaattttcctgct tccctgaccc cgacgagg	600
aaagcgttgt tactgcagtc agaggcagag ggtctacttg ggagttctga aggagtcttc	660
gataactcgat gggcaaggta cgaagctttt gagcggctac ttcgacagc tccgaacact	720

ttcccagttg	gaacaaacgt	tgacgccgag	aggataaggc	tgcacaacccg	ttggaaaaaaa	780
ggggaggaga	agctgctata	ctggggcttt	tcctatggga	caatcctggg	ttccacgttt	840
gcggctatgc	agcctcatcg	cataaaccgt	gctgtcatag	acggagtctg	caacgctgat	900
gattattacg	ccggcaactg	gcttaccaat	ttacaagatt	cgatgcagc	attcaataaa	960
tttttcgagt	actgctacac	agctggccca	tcagcgtgtc	cgtttgcgt	cggcgagat	1020
cccgaaagatc	tcaagtctcg	ttatgagcag	attttgacca	atcttacatc	gagccctatt	1080
gctgtgtctc	cttctggaaa	taggggccc	gagataataa	cctatagtga	tgtgaagtca	1140
ttggcgtgc	aagctctcta	tgtgccttt	aaattattcg	atttggtggc	taggttatta	1200
gctgagctcg	agcaaggtaa	cggctttca	ttcgctgact	tgaagtatga	agccaaacaa	1260
tggccagtagc	cgcctccatg	cgattcctcg	tccacacaat	acaaagtacc	tggcgagagt	1320
gatcaggagg	ccgggaggaa	tatcctatgt	acagatggtc	caggcctcga	cggaaactgcc	1380
aaggaggatt	tccggagcta	ctggaaatatg	ctccggggac	aaagtaaggc	ggttggagat	1440
ttctggcccg	aggttcgcat	gtcgtgtgtc	aaactggaga	cgcgacctga	gtggcgctat	1500
gatggtatgc	gtatccaagg	gcccttcgca	ggcaatacat	cgcacccatt	gctgtttatc	1560
ggaataactt	atgatccagt	aacgccccta	cggaatgctc	atacgatggc	gcgtggattt	1620
cctgagtcaa	tcgttctaga	gcagaactct	gtcggacatt	gcacactgag	tggcccatcc	1680
ttgtgtacag	cgaaagcgat	acgccagat	ttccagaccc	gagagttacc	tgaccccgga	1740
actgtttgcc	aggttagagga	gttcccttt	cgtcttgcgg	gatatgagag	aagttaggtc	1800
atgtcgccag	gtgacacacaga	attgatgtcc	gccttgcatt	cgctgagcga	gttccgcccc	1860
ctgctaggcg	cgtga					1875

<210>	104					
<211>	1665					
<212>	DNA					
<213>	Aspergillus niger					
<400>	104					
atgtttagt	gtctgctgt	tgggggtctt	ctgggtctag	cgaccgctca	atttcctccc	60
gagccggaag	gcatcactgt	gctcaagtcc	aagtgcatt	agaatgtac	tatttctttc	120
aaagagcctg	gaatttgcga	aactacgccc	ggtgtccgt	cttattcggg	ctatgtacac	180
cttccccccg	cctcaaccag	cttctttgg	ttttcgaag	cccgcaaaga	tcccagcaat	240
gcgcctctgg	ccatctggct	caatggcggt	ccgggtggct	cgtcgctcat	ggggctccctt	300

gaagaattag gtccttggc cattgcata gactccaaga ccacagtcct caatccttgg 360
agttggaaaca atgaagtcaa tcttcttattc cttgaccagc caactcaagt cggcttctca 420
tacgatgtcc caacaaatgg cactttgaca gctaattggg ctgcattcgc ggctcacgct 480
ctatggcatt tcgcgcaaac ctgggttttc gagttcccac actacaagcc aaacgatgat 540
cgtgtcagtc tctgggctga aagttacgga ggccattatg gtccaggcat ctttcgggttc 600
ttccaacagc agaatgacaa aatgcagag gggactgcag aagacggtgc acagtatttgc 660
catctcgaca cgcttggcat tgtgaacggc ttgatggata tggtgatcca agaagaggct 720
tacattactt ggccatacaa taacgtaagg ctcgccccctt cttcattcaa ctcgcgaggc 780
tttcgcgatc aggccctcgc ctgcgaagcg gctttgaaag aacgcgattc cggcttgcct 840
caactcaggga agaataatctc tgaaatttgc ggaggccttg cactagaatg gggagatggc 900
cccatcacct actaccacac cttcaatcgc gggtggtacg acatgcggca tcctaagaac 960
gaccattcc ctgccaagca catgctcgga tatttgacgc aggagtccgt ctttgcgcgt 1020
cttgggtac cagtcaattt cacatcgct tcgagtgcgg tggctacaca gttcataaaa 1080
acctttgata tcgtccacgg cggcttcctg gatgcaattt gctacccctt cgacagtgg 1140
gtaaaagtac acatgatgta cggagatcgt gattacgcct gcaattgggt cggggcgaa 1200
aaagccagcc ttgcagttcc gtattcccgat atcaccgaat ttgcccacac gggatactcc 1260
ccactcctta cgccccgacgg gatcagcggc atgacccgc agctggcaa ctacagcttc 1320
actcgcgtct tccaagccgg gcatgaggatc ccctccttacc agcctgtcgc ggcgtatgag 1380
atcttcatgc gggcgacatt caacaaagat atccctactg gcctcttggc tggatgatgac 1440
gaattccagt cggttggacc taaggatacg tggcatatca agaatatccc tcctattatg 1500
ccaaagccgc agtgctatgt tctaagtccc ggcacgtgta cccccggaggt ttggggagacc 1560
gttttgaacg gatcccgac ggtaaaggat tggatgtcg tggatgatag cgccgggtgtt 1620
gaggaccacg aggggttcag cattcttggc gggatgagt tggatgatgac 1665

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

```
<400> 105
atgaccaggt ttcaattgct tccccttgtc gcagggctgc ttgcccccttc aattgcagcc 60
cttagcatcc ctcccccgca gcagatcctc gattctctca ctttcggaga gcacacccgac 120
```

ggctttgtc cgctggcacc caagggttag gttcctgacg atggtttctt tccagctctc	180
aagttcgtag aagatgcctc gttcaagtgcg cgccaagtca atcgctctc cagggcggtt	240
caagttccga ccgcaatcga cgactacatg aaggatccct acgacgaaaa gttcgccccca	300
ttcctcgact tccagaagct cctgcagacc ctctttcccc tcacccactc ctacgccccgc	360
gtagatcaca tcaaccgatt tggtctcgtc ttcaccctca atggcacaga tgactcgctc	420
aagccccctgc tattcaccgc gcaccaggac gtcgtgccc tcaacgaccc tgccgactgg	480
acctatcccc cttcgatgg ccactacgac ggcaatggc tctggggccg cgggccagc	540
gactgcaaga acgtcctgat cggtctcatg tccgttgg aagacctact ctccaaaaag	600
tgggagccaa cccgcacagt cgtcctggcc ttcggattcg acgaagaatc ccacggcttc	660
ctcggcgccg gatccatcgc caaattcctt gagaagaaat acggaccgga cagttcgaa	720
tttattcctcg acgaaggcgg catgggcctc gaagttctag acgacaacaa caacggcgtc	780
gtctacgctc tccccggcgt tggcgaaaaag ggcagcatcg acgttgtgct cactctggcc	840
gtaccaggcg gccacagctc cgtccccct ccacacacgg gaatcgccat catcgccgag	900
atcatctatg agctagaacg ccaggacctc ttcgtccccg tcctagacac tcaccacccg	960
acccgcaaga tgctcgaatg ccaagtccgc cactccccct cgcaagtcga accgtggctc	1020
gcctccgccc tccaatcaag cgactacatc tccctagcag agaaaactggc tcctcgccg	1080
ggcgacaagt tccgcttcat cctccaaacc tcccaagcag cggacatcat caacggcggc	1140
gtcaaatcca acgctctccc cgagaaaatc aacgcccctcg tcaactacccg catcgctctg	1200
caccaaacc cagacgatat caagaaccgc gctgtggaga tcatctctcc catcgtaag	1260
aaatataacc tctccctcac ggccttccccg gaaagcgaca ccgttgaccc ctccctcaac	1320
aaccacctca cccttactac cctcagcggc gccctcagtc ccgccccgt cagcccaacg	1380
gacatcgaca ccgacgcccgt ctggggccgt ttctcgccg tcactcgctc ggtttcgaa	1440
tctgtcccta gtctcgaggg cagaaaggcgt gtcgtgagcg gcgacatcat gaccggaaat	1500
acggatacga gattctactg ggctttgtcg aggaatattt acaggtggag tccgtcgagg	1560
gcgggtaaag cgctgaatat tcatactgtt gatgagagga tcgatattga tattcattt	1620
gaggcgatga tgctgttata cgatcttatt cgctcttcg atggacggac cgattcatct	1680
gtcatttcgt ctgcgtcgcc agctgctgat gatgaacttg ctcacgacgt gctgtga	1737

<210> 106
<211> 1371

<212> DNA

<213> *Aspergillus niger*

<400> 106

atgaagagca ccactttct ttccttggcc tgggctgccc agtccgccta ttccctctct	60
atccacgagc gcgatgaacc cgctacttctt cagttcaact ttgaacgtcg tcagatcgcc	120
gaccggtccc gtcggaaagcg atcgacggcc tcggccgacc tcgttaacct ggctacgaat	180
cttggctaca cgatgaacct cacactcggc actcccgcc aggaagtcag tgtgacgttg	240
gacaccggca gcagcgatct ctgggtcaat gggccaaact cgtccgtctg cccctgtacc	300
gattacggct cttacaactc aagcgcttct tccacctaca cttcgtgaa cgatgagttt	360
tatatccagt atgtcgacgg cagtgaagcc acaggcgact atgtcaacga tactctaaag	420
ttctccaatg tgactttgac gaactttcaa tttgccgtcg catatgacgg cgactccgag	480
gaggggggtcc tcggtatcgg atacgccagc aatgaagcca gccaggccac cgtcgggtgt	540
ggtgaataca ccaacttccc cgaagccctc gtcgatcaag ggcgcgatcaa ctggccggcc	600
tacagtctat ggctcgatga cctcgacgaa ggaaaaggca ccattctgtt cggcggagtc	660
aacaccgcca agtactacgg cagcctgcag accctgccta tcgtctccat cgaagacatg	720
tcagtcgagt tcgcggtaa cctgacggcc gtgcaccttg agaagaacgg caactccgtc	780
tcggtaaca acagcgccac gcaattcccc atccccggc tgctggacag cggcacggcc	840
ctgacctaca tcccggaccc cggccgagcc agcatctacg agggccgtgg tgcccaatac	900
ctgagcgagt acgggtacgg agtgatcgag tgcgacgtca aggacgaaga cttcaccttc	960
ctgttcgact ttggatcctt caacatgagc gttgacatca gcgagatgtat cctcgaggcc	1020
agttccgaca tgaccgacat gaacgtttgt acgttggcc tcgcagtgtat cgaaaatgag	1080
gccctgctgg gcgatacctt cctgcgcagc gcatacgatcg tctacgatct cggaaacaac	1140
gagatctccc tggccaaggc caacttcaac cccggcgagg accacgtccct ggagatcgcc	1200
accggatcgatcg atgcccgtgcc caaggcgacg gggcgacgg cgaccggcgc ggcagccaca	1260
tccacggcct cgagcgacaa gtcggacaag gagagttcgg ctacagtgcc ggcgcagccag	1320
attgtctcgc tggtggcgaaa agtcttggtc ggtttttct tggttctgta a	1371

<210> 107

<211> 1995

<212> DNA

<213> *Aspergillus niger*

<400> 107

atgttggtcc gtcagcttgc cctggctctg gccattgcgg ccttgcgcga tgccattccg	60
acatccatca agcatgtcct gcacgagaaa cgtcacaagc ccgcattccga ctgggtgaag	120
ggtgccgcgc ttgagagcga tgcggcctg cctatgcgc tggcattgc ccagaacaac	180
ttggacaagg gctatgactt cctgatggaa gtatcgacc ccaagtcttc caaatacggc	240
cagtaactggt cggcagacga ggtgcacgac atctttcgc catccgagga ggctgttgag	300
gcagtgagag aatggcttgt cgccctcttgt atccatccgt cgccgggttgt gcactccgac	360
aacaaggct ggctcgcgtt cgacgcctac gcccattgaag ccgagaggct gttcatgacg	420
gaattccacg agcacgagag cgaccgaagt gctaagatca gggttggatg cgaccaatac	480
cacgtccccg aacacatcca gaagcacatc gactacatta cccctggagt gaagctcacc	540
caggtcgtga agaggaccaa caaagtcaag cgtgcttccc aactagctca ctcttccaag	600
gccaagtctg ctgccccagg tccgcagcca ctccccaaaca aggccaagtt cctgcctgaa	660
gacctccgcg gctgcggta caacatcacc ccctcgtgt tcaaggcctt gtatcagatc	720
ccagacgcta agacggcgac cccgaacaac agcctgggtc tgtacgagca gggtgactac	780
tttgccttgtt ccgcacccgtt cctttctat aaggagtatg cggcgtgggt tccccagggt	840
acctatccca tccctggccct gattgatggc gccaattact cggttcccttc ctacagctcc	900
ctgaacacgg gtgaatccga cattgacatt gacatggcct actccctgct ctaccctcag	960
caggtgaccc tctaccaggt tgacgaccag ctctacgaac cagtcgaggt cgacacaacc	1020
aatctgttca acacccctt cgacgcttc gatggctcct actgcaccta cagcgcctac	1080
ggcgagaccc gcgtgaccc gtcgtcgac cccgtatacc ccgacaccccg ccccgccggc	1140
tacaaaggaa agctccagtg cggcgtctat aagcccacta acgtaatcag cgcctctac	1200
ggccaatccg aagccgaccc cccgtcagc tacaccaagc gccaatgcaa tgagttcatg	1260
aagctcggtc tacagggaca ctccatcctc ttgcgtctg ggcactacgg cgtcgctct	1320
ttcgccggcg acgggtacga gaacggctgt ctggccctag agggcaagat cttaacccc	1380
cagttaccctt ccaactgccc ctacgtcacc tccgttggag gtaccatgt gtacggctac	1440
cagaccgtca acgacagcga gagcgtcatg cacgttaacc tggcggaaac cgcaagtaac	1500
ttcagcactt ctggggctt ctcgaattac ttccccaaac cggcatatca gttgctgt	1560
gtggagcaat acttccagtc tgcgaacctg tcgtatccgt attactcgga gtttgaggtc	1620
gatgttaaca cgaccaaggg tctctacaat aggcttggtc. gtgcattatcc ggatgtctcg	1680
gcgaatggag cgcatatccg cgcttataatg gatggatacg attatcattg gtatggatcg	1740

agtttggcgt cgcccttgcggcgtt cgcgtcggtt cttactttgc tcaacgagga acgcttcgct 1800
atcggcaagg gccccgtggg attcgtgaat cccgtgcttt atgcttatcc gcaagtgctg 1860
aacgatatac ctaatggtac taatgctggg tgtggaaactt atgggttttag tgctattgag 1920
ggatgggatc ccgctagtggtgg tttgggtacg cctaactacc cattgatgaa ggagctgttc 1980
ctctctttgc cttag 1995

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

<400> 108
atgcgggta ccacggcaat tgcttcatta ctactggtcg gctcgccac cagtcctcaa 60
aatcctcatac gtcgggctgt tccgccccct ctctcgcatc gcagcgtagc gtctcgctcc 120
gtgcccgttg agcgccgaac caccgacttt gagtatttga ctaacaagac tgcaagattc 180
ctggtcaatg gcacaaggcat ccccgaagtc gatttcgacg tcggcgagtc ctacgcccggc 240
cttctccccca atacgcccac tggcaattct agcctattct tctggttctt cccctcgcaa 300
aatccagagg ccagcgatga gatcaccatc tggctcaacg gggccccgg atgtagctcc 360
ctagacggcc tgcttcaaga gaacggccca ttccctctggc agcctggcac ttacaagccc 420
gttccttaatc catactcatg gaccaacctc accaatgtgg tttacatcga ccaacccgccc 480
ggcacaggct tctccccggg cccctcgacc gtaaataacg aggaagacgt ggctgcccag 540
ttcaacagct ggttcaagca cttcgtcgac accttcgacc tgcacggccg caaggtctac 600
atcaccggtg aaagctacgc gggcatgtac gtcccttaca ttgccatgc catgctgaac 660
gaggaggata caacctactt caacttgaag ggtatccaga tcaacgaccc gtccatcaac 720
agcgactcgg tcatgatgta ctccccggcc gtccgcccatt tgaaccacta caacaacatc 780
ttccagctaa actccacttt cctctcctac atcaacgcca aagccgacaa gtgcggctac 840
aacgccttcc tcgacaaagc catcacctac ccaccccccgttcc caccggccct 900
gaaatcaccg aagactgcca agtctggac gaagtcgtca tggccgccta cgacatcaac 960
ccctgcttca attactacca cctgatcgac ttctggccctt acctctggga cgtgctcggc 1020
ttccccctcc tcgctccgg cccaaacaac tacttcaacc gtcggacgt ccagaagatc 1080
ctgcacgtcc ctccaaacgga ctactccgtg tgctcgagaa ccgtcatctt cgcgAACGGC 1140
gacggcagcg accccagctc ctggggtccc ctacccagcg tcatcgAACG cactaacaac 1200

actatcatcg	gccacggctg	gctcgattac	ctcctttct	tgaacggctc	gctcgccaca	1260
atccagaaca	tgacctggaa	cggtaagcaa	gggttccagc	gtcctccgt	ggaaccgctc	1320
ttcgtccctt	accattatgg	tctggctgag	ctgtactggg	gcatgagcc	tgaccgtat	1380
aacctttagt	ctggcgctgg	atacctgggt	acagcgcata	ccgagcgcgg	gttgactttc	1440
agctcggtgt	atttgcgtgg	tcatgaaatc	ccgcagtatg	ttcctggtgc	ggcttaccgc	1500
cagttggagt	tcctgctcg	taggattagt	agtcttcgg	cgaaggggaa	ctatacctct	1560
tga						1563

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

<400> 109	atgcgtggct	ctcggttgggt	gctcttggttg	ccccctggctg	cacttagttg	tgctatgccc	60
	gagaatgaat	ggtcatctac	gataagaagg	cagttaccaa	aagcgtccac	tggcgtcaaa	120
	tcgataaaaaa	ccccaaacaa	tgtcaactatc	aggtataaag	aaccaggaac	cgaaggaatt	180
	tgtgagacaa	cacctggggt	caaatcatac	tccggatatg	tcgatcttc	gccagagtcg	240
	catactttct	tttgggtttt	cgagtcacgc	cgtgaccccg	aaaatgatcc	agtgactctg	300
	tggctgaatg	gtggccctgg	aagcgattcc	ttgattggc	ttttgaaga	gttgggtccg	360
	tgtcacatca	caccagagta	cgaatcaatc	atcaatcagt	actcctggaa	cgaggtcacc	420
	aatcttcttt	tcttgtctca	gcccctcggt	gtggggttct	cttacagtga	aaccgaggcc	480
	gggtccttga	atccatttac	tggagccgtc	gagaacgcct	cctttgcgg	agttcagggt	540
	cgataccca	ttattgatgc	cactatcatc	gacacgacccg	atatcgctgc	acgcgcaccc	600
	tgggaggtgc	ttcagggctt	cctcagtggc	ctgtcgcagc	tagattccga	agtcaagtcc	660
	aaggagttca	acctgtggac	agagagttac	ggaggacact	atggaccagc	gttcttcaat	720
	catttctacg	agcaaaattc	gaagatcgct	agcggggaaag	tcaatggcgt	ccaaactgaat	780
	tttaactccc	tcgggattat	caacggcattc	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	tcgaaggggcc	ttactaccag	tttggcggcc	gtggcgtgt	tgtatattcgg	1080

caccctaca atgacccgac cccgccgtcc tactttgttgc	actacctcaa gaaagactca	1140
gtcatggatg ctatcgccgt ggacattaac tacaccgagt ccagcggcga	agtatattat	1200
gcattccagc agaccggcga ctttgtatgg ccgaatttca ttgaggacct cgaagagatc		1260
ctccaactcc ccgtacgcgt gtcgttgcgc tacggcgatg ccgactatata	ctgtaactgg	1320
ttcggcggtc aggccatctc actcgcatgtt aactaccccc atgcagctca gttccgtgca		1380
gcgggataca caccatgac agtagatggg gtcgaatacg gtgagactcg cgagtatggc		1440
aactttcgt tcacccgcgt atatcaggct gggcacgagg ttccatacta tcaaccgatc		1500
gcagcgttgc agctgttcaa ccgtacttta tttggatggg atattgcagc gggtacaact		1560
cagatttggc ccgaatatacg caccaacggg acatcgcaagg ctacacacac ggagtcgttc		1620
gtgccactgt ccacggcgtc gagtaccgtc aattag		1656

<210> 110
 <211> 1872
 <212> DNA
 <213> *Aspergillus niger*

<400> 110		
atgccttttc ccttttcgtc cgcttttctc ggctatata	taactacgag cactactctc	60
acctccctag tcgcaggaca gtattaccct ccgacgcctg	aggatctcac cgttattcat	120
tcggagatat tccctggtgc gaggatctcc tataagcaac	ccctcggcat ctgcaccacc	180
acccccctcca cccccagcta ctccggctac atccacctcc	ccccacacac ccttaccaat	240
ctctccattc caggaatcag catctcgcaa ccatacccta	tcaataccctt tttctggta	300
tttcccttccc gccatcacca caacaatgat acatccccac	tcaccatctg gatgaacggc	360
ggggccggcg gatcctccat gattgggcta tttcaagaga	acggggccatg tactgtgaat	420
acggactcga attccacggc ctataatccc tggcgtgga	atgagtatgt cgatata	480
tatattgagc agccggtgca gacgggattt agttatgatg	tgttgaggaa tgggacgtta	540
gatttgaatg agacgttttt ggtggggacg ttgccgagtc	aggatgtgca tgggacggtg	600
aatgggacgg ttaatggggg aagggcgcctt tgggttgcgt	tgcaggtttgg tttgggtgaa	660
ttctctgaat atgtttcttc tggacggg aatggtggtg	gtgatgacag ggtgagtata	720
tggacggagt catatggggg acggtatgga ccggcataca	cgccgcctt tcaggagatg	780
aatgagagga ttgagagtgg ggaggtaaac accggaaaga	agatccattt ggatacgtg	840
ggcattatca atgggtgtgt ggatttactc gtgcagggtcc	cttcgttccc tgagcaggcg	900

tataacaata	cgtatggat	cgagggaaatc	aatcgacgc	tctacgacccg	ggctatggat	960
agttggagca	agcctggcg	gtgcagggat	atgatcatcg	agtgtcgca	tgctggcgag	1020
ctcggagatc	ccctcatcat	ctgcgaggag	gcgtcgact	actgttcgcg	ggagatcaag	1080
agcctgtata	cgaatacctc	cgggcgagga	tactacgaca	tagcgcattt	cacgcccggat	1140
gcagctctcg	tgccttactt	cgtcggttc	ttgaatcgcc	catgggtgca	aaaggcactt	1200
ggggtcccg	tgaactatac	catgtcgta	gaggcagtgg	ggaacagttt	cgcctcgacg	1260
ggcgattatc	cgcgaaatga	tccccgcega	atgatcgggg	atattggata	cttgcttgac	1320
tccggtgtca	aggtggctat	ggtatatggg	gaccggact	atgcttgcc	gtggcgccgc	1380
gggaaagatg	tcagcctgct	ggtggagtac	gaggatgcgg	agaagttccg	tgctgctggg	1440
tatgccgaag	tgcagacgaa	gtcattcctac	gttgggggtc	tagtaaggca	gtatggaaac	1500
ttctcgttca	cgcgtgtctt	tcaggcgggc	catgaggtgc	cattttatca	gcccgaaacg	1560
gcgtatgaga	tttttaatcg	cgctcagttt	aattggata	ttgcgacggg	aggcatttct	1620
ctggagcaga	atcagagcta	tgggacggag	ggaccgtcgt	caacgtggca	tatcaaaaac	1680
gaagtgccgg	agagccctga	gccgacgtgc	tatttgggg	cgatggattc	gacttgtacg	1740
gatgagcaga	gggaacgggt	gctgagtggg	gatgcgggtgg	tgagggattg	ggttgggtt	1800
gatgatattg	aggctgaaag	ctcgttcagc	ggtgttgggt	atcagctggc	acaggtccct	1860
ttgggacatt	ga					1872

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

<400> 111						
atgagaacat	ctactttt	gttcctctgg	agcactgcag	gagcagcttt	ggcttctccg	60
tacccgcttc	ccgactcgca	agtagtcttc	gccgcggatc	acgaggtccc	gaatacacag	120
gcacaaacacg	tcgtggacga	ggccataactc	tcggcgctga	acgctcattc	tgacccagtc	180
gctgcaatgg	tgtctctacg	tcccgaaact	gcagcttttc	tagctgaacc	tcgtctcttg	240
cacattcggg	gcgaagagaa	ggcggaatgg	atgaccgaag	gacacaagct	gcgcctccgc	300
caacgcggaa	agaagttcat	ggacattacc	gagcatcagg	acttctacgc	agagcaggcg	360
atggcttcgt	ttgctgggaa	tcctaatctt	cccaagctgt	cccataaaagg	tctcgtaag	420
ccgctgttct	ctcaaatacg	gacggaaacga	atgcacgata	tcctgcagca	catgacacctc	480

tactacaatc	gatactacgg	tgattatcac	ggcgagatga	gctccgaatg	gctgcacgac	540
tacattgctg	cgatcatctc	caaatcgctt	ttccgcaccc	acatctctct	cgaataacttc	600
acccatcctt	tccgccaatc	ttcaattatt	gcacgcttcg	agcctaaagt	tcgcagcttc	660
tcccaacctt	tgaccatcat	tggtgcgcac	caagattcgg	ccaattatct	ttttccccctg	720
ctgcccgc	ctggcgctga	cgatgactgt	tccggcactg	tca	cgaggccttc	780
cgcgttctgg	cggagaatgg	ctacacgccc	aaggacgggc	ctgttgaatt	ccattggtat	840
gcggctgaag	aggccggc	actgggcagc	caagccatcg	cgcgttaca	gaaggagcag	900
ggcgctaaaa	ttgatgccat	gatggagttt	gatatgacgg	cttttattgc	ccgttaacgccc	960
accgagacca	tcgggtttgt	tgcaacccaa	gccgatgcag	cgctcacaaa	ctggccctc	1020
aacctcagtc	gagaatacat	ctccattccg	gcggaaagtct	atgaacttgg	ccccaaacgct	1080
ggatccgact	acatgtcata	caactaagctc	aactaccccg	ctgccttgc	atccgaaggc	1140
aacccgctcg	ctgggggctc	tttcccggtt	gaaatggacc	cctacgtaca	cggcatcaag	1200
gataggatgg	acgttgcacga	tgaaacgggc	gtcttctcta	tcgaacacat	ggctcggttc	1260
tccgagttgg	ctatcgattt	tggtgtcgag	caggctgggt	ggataatac	atggcggtag	1320

<210> 112
 <211> 1581
 <212> DNA
 <213> *Aspergillus niger*

<400> 112	atgcgttctt	tctccgttgt	cgctgccgcg	tcactggcgc	tctcttggc	gtctctggcc	60
	caggctgctc	ccccccgtct	tgtgccaag	cctatctctc	ggccagcttc	gagtaagtctg	120
	gctgcgacta	cgggtgaggc	ttattttag	cagctgctgg	accatcacaa	cccgagaaag	180
	ggaacgtttt	cccagcggtt	ctgggtggagt	actgaatact	gggggtggacc	tgggtcaccg	240
	gtggccctct	ttaaccctgg	agaggtctct	gccgatggct	atgagggta	tctcaccaac	300
	gataactctca	ctgggtgtcta	tgcgcaggag	atccagggtg	ccgtcattct	cattgaacac	360
	cgctactggg	gcgactcttc	gccttatgag	gtgctcaatg	ccgaaacact	tca	420
	acactggatc	agtccattct	ggacatgacc	tacttcggc	agacggtaaa	gctgcagttc	480
	gataatagca	gccgcagcaa	tgcgcagaat	gctccctggg	tcatggtcgg	tggctcatac	540
	agcggtgcct	tgacggcttg	gaccgagtt	atcgccctg	gaacgttctg	ggcttaccat	600
	gccaccagtg	cgccctgtgga	ggcttatctat	gactttggc	aatacttcta	ccccattcag	660

caaggatatgg cacagaactg cagcaaggat gtgtctctgg tagccgagta tgtcgacaaa	720
atgggaaga atggaactgc caaggaacag caggagctca aagaattgtt tggtctggga	780
gctgtttagc attacgatga ctttgccgct gtcctgccc acggaccgta cctctggcaa	840
gacaacgact ttgtcacagg atactttcc ttcttccagt tctgtatgc tgcgagggt	900
gtcgaagccg gcgcggcagt gaccccccgc cccgagggcg tcggacttga aaaggccctg	960
gccaactacg caaactggtt caattcaacc atactcccta actactgcgc aagctacggc	1020
tactggaccg acgaatggag cgtcgcctgt ttcgacagct ataatgcctc gagcccccattc	1080
ttcaccgaca cctccgtggg taaccctgtc gaccgccaat gggatggtt cctctgcaac	1140
gagcctttct tctgggtggca ggacgggtgcc cccgagggaa cctccactat tgtgccccgg	1200
ctcgtcagcg cctccctactg gcaacgccaa tgcccgctct acttccccga agttaacggc	1260
tacacgtacg gcagcgcgaa gggtaaaaac tccgctacgg tgaacagctg gacgggtgga	1320
tgggatatga cccgcaacac gacgcgggttg atctggacga acgggcaata tgacccctgg	1380
cgcgactccg gtgtgtcgag cactttccgg cccgggtggc cgctggtag cacggcgaac	1440
gaaccctgtgc agattattcc gggcggttc cattgctcgg acttgtatata ggaggattac	1500
tatgcgaatg agggtgtgag gaaggtggtt gataatgagg tgaagcagat taaggagtgg	1560
gtggaggagt attatgcttg a	1581

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

<400> 113	
atgcagctcc tccagtcct cattgttgcc gtttgcttca gtcacggcgt ccttcctta	60
ccccatggcc cgtcaaaacca gcacaaagca cgttccttca aggttgaacg ggtccgtcgt	120
ggaaccggtg ctctgcatgg gcccgtct ctcgc当地 agatccggaa gtacgaaata	180
gctcccagca gttcaacat cgatctggca gactttaaac ccattacgac aaccatgct	240
gctgctggga gcgagattgc agagcctgat cagactggcg ctgtcagtgc tacttccgtc	300
gagaacgatg ccgagttcgt ttgcctgtt cttattggcg gccagaagat cgtcatgaca	360
tttgacactg gttcttctga cttttgggtg ttgcatacga atctcaatga aaccttgacg	420
ggacacacgg agtacaaccc ttgcactcc tcgacccatca agaagatgga cggatacacc	480
ttcgatgtct cgtatggtga cgactcgtac gcctctggcc ccgtcggaaac ggataccgtc	540

aacattggcg	gcccattgt	caaggagcaa	gccttcggtg	tcccccacca	ggtatcccag	600
tcgttcatcg	aggacacgaa	ctccaacggc	ctggtcgggt	tgggctttc	ctccatcaac	660
accatcaaac	cggaggcgca	agacacgttc	ttcgccaatg	tcgcaccaag	tctggacgag	720
cccgcatga	ccgcctcgct	caaggctgac	ggagtggcg	agtacgagtt	cggcacgatc	780
gacaaagaca	agtaccaggg	caacattgcc	aacatcagcg	tggactcatc	gaacggatac	840
tggcagttct	ccactccaa	gtactccgtg	gcagacggag	agctgaagga	cattggaagc	900
ttgaacacct	cgatcgcgga	caccggtacc	tcccttatgc	tgctggatga	agacgtggtt	960
actgcctact	atgcgcaagt	tcccaactcg	gtctacgtga	gcagtgcgg	tggttacatc	1020
tacccctgca	acaccactct	tcccagcttc	tcgcttgc	tcggcgagtc	gagcctggcc	1080
acgatccccg	gtaacctgat	caatttctcc	aaggttggca	ccaacaccac	caccggacag	1140
gccttgtgct	ttggcggcat	tcaatccaac	ggaaacacct	cgctgcagat	tctgggcgat	1200
attttcctga	aggcctttt	cgttgtcttc	gacatgcg	gcccctcgct	tggtgttgc	1260
tctcccaaga	actag					1275

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

<400> 114						
atgcgcattg	actccgcggc	gctacatctg	gtcccagtcc	tcctggcca	ggtcggtgct	60
ttacaattac	ccttggtcca	agactccaat	tcacagtggc	agaaacccaaa	tgcaggtgat	120
aaacccctaa	ttagctctcc	tttgcttcaa	gagcaggtca	aggcggagaa	tctgttggac	180
agggcccg	agctttacaa	gattgcggag	ctgggagaag	acgagtataa	ccacccact	240
cgcgtcattg	gcagtaaagg	tcaccttggc	acgctcgact	acatatactc	cacccttacc	300
gacctcggtg	attattatac	tgtcgtcaat	cagtccttcc	ctgcccgtgag	cggtaatgtc	360
ttcgagtctc	gccttgcct	tggtcacgat	gttcccaagt	cagctacacc	aatgggtctc	420
actcccccaa	cgaggaataa	ggagccggta	tatggctccc	tggttgctgt	atccaacctc	480
gggtgtgagg	cctcggacta	ctcggtccaa	ttgaaaggcg	ccgttgcatt	tatcagtcgg	540
ggaagctgtc	cgttcgggac	caagtctcaa	ttagctggta	aagcgggagc	tgttgctg	600
gtcatctaca	acaacgagcg	gggtgaccta	agcggaaactc	taggaaaccc	aaccccccgt	660
catgttgcta	ccttggtat	ctcagacgag	gatgctgccc	cagtcctgga	gaagttgaat	720

aaaggcgaga	aggtggacgc	tatgcctac	gttgatgcga	tagtagagac	catccacacc	780
accaatata	tcgcgcagac	cacggatgg	gaccgaaca	attgtgtaa	gctgggtggc	840
cacagtgaca	gcgtggccga	gggcccgggt	atcaatgacg	acgggtccgg	tactctgacc	900
cttttggagc	ttgccacatt	gctcaccagg	ttccgtgtca	acaactgcgt	gcgatttgct	960
tggtgggccg	ccgaggagga	aggccttctc	ggatctgact	attacgtgtc	cgttctcaca	1020
ccggaagaga	accgcaagat	ccgcttgttc	atggactacg	acatgctcg	ctcgccgaac	1080
tttgcgtacc	aagtttacaa	tgccactaat	gctgtgaacc	ccgagggatc	tgaggagctt	1140
cgtgatctgt	acaccgactt	ttacgaagat	catgggttca	actacacgt	cattccgttt	1200
gacggacgca	gcgactatga	tgccttcatt	cggcatggta	tcccgggtgg	tggcattgcc	1260
acgggagcag	agggtatcaa	gactgtcgag	gaagcggaca	tgtttggtgg	ggttgctggc	1320
caatggat	acccgtgtta	ccatcagatc	tgcgatacgg	tggccaatgt	gaacttgact	1380
gcgtgggagt	ggaacaccaa	gctcggtgcc	cactccattt	cgacttacgc	caagtccttt	1440
gacggattcc	cggaacggtc	cgatgaaccc	atcagccctg	ctgctttga	ggaaccgaag	1500
taccatggcc	acgcgttgca	attacttcgc	ggtaatacta	cagggaccca	gagcgtcctg	1560
tggggagccc	aaatccagaa	tggaacagct	gcatcggtgc	ttaatctatt	gtccatacga	1620
cgcagaggca	cttca	gtct	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

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 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

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

ES 2 368 285 T3

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 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
 545 550 555 560

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
 625 630 635 640

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

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 Leu Thr Asp Asp Ser Asp Ile
 65 70 75 80

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
 145 150 155 160

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 Phe Gly Gly Asn Asp Asp Tyr Asp Leu
 225 230 235 240

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

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

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 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

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 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

ES 2 368 285 T3

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 80

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 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
 145 150 155 160

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

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 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

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 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 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

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 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 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
145 150 155 160

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
225 230 235 240

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
305 310 315 320

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

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

ES 2 368 285 T3

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

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

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

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

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 Val His Gly Val Val Asp Tyr Val Ala
 225 230 235 240

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 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

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

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

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 Tyr Gly Tyr Tyr Lys Asn Lys Arg Gln Ser Glu
 100 105 110

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 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

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 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 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

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

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 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

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

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

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

85

90

95

Leu Phe Tyr Ile Phe Gln Pro Lys Ile Gly Glu Pro Ser Asp Asp Leu
 100 105 110

Thr Ile Tyr Leu Asn Gly Gly Pro Gly Cys Ser Ser Glu Gln Gly Phe
 115 120 125

Phe Gln Glu Asn Gly Arg Phe Thr Trp Gln Pro Gly Thr Tyr Ala Pro
 130 135 140

Val Ile Asn Glu Tyr Ser Trp Val Asn Leu Thr Asn Met Leu Trp Val
 145 150 155 160

Asp Gln Pro Val Gly Thr Gly Phe Ser Val Gly Asn Val Thr Ala Thr
 165 170 175

Asn Glu Glu Glu Ile Ala Ala Asp Phe Leu Asp Phe Phe Glu Lys Phe
 180 185 190

Glu Asp Leu Tyr Gly Ile Lys Asn Phe Arg Ile Phe Met Thr Gly Glu
 195 200 205

Ser Tyr Ala Gly Arg Tyr Val Pro Tyr Ile Ser Ser Ala Met Leu Asp
 210 215 220

Lys Asn Asp Thr Thr Arg Phe Asn Leu Ser Gly Ala Leu Leu Tyr Asp
 225 230 235 240

Ala Cys Ile Gly Gln Trp Asp Tyr Ile Gln Ala Glu Leu Pro Ala Tyr
 245 250 255

Pro Phe Val Lys Gln His Ala Ser Leu Phe Asn Phe Asn Gln Ser Tyr
 260 265 270

Met Asn Glu Leu Glu Thr Thr Tyr Glu Glu Cys Gly Tyr Lys Ala Tyr
 275 280 285

Phe Asp Glu Tyr Phe Ala Phe Pro Pro Ser Gly Ile Gln Pro Pro Lys
 290 295 300

Tyr Met Asn Tyr Ser Glu Cys Asp Ile Tyr Asn Met Ile Tyr Tyr Glu
 305 310 315 320

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	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

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 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

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

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 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

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 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 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
 305 310 315 320

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
 385 390 395 400

Gly Asn Ser Gly Val Ser Lys 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 15

Thr Gln Thr Val Leu Gly Pro Glu Gly Ala Asp Pro Phe Thr Val Phe
 20 25 30

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

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															15
5															

Leu	Phe	Gly	Val	Asn	Val	Gln	Ala	Arg	Ser	Gln	Ala	Pro	Ser	Ala	Ile
20															30

Arg	His	Val	Ser	Thr	Leu	Asp	Gln	Pro	Thr	Ile	Lys	Thr	Pro	Ser	Gln
35															45

Arg	Val	Asp	His	Leu	Asp	His	Phe	Asp	Ile	Thr	Phe	Asn	Ile	His	Asp
50															60

Lys	His	Gln	Arg	Ile	Lys	Leu	Glu	Leu	Glu	Pro	Asn	His	Asp	Ile	Leu
65															80

Ala	Glu	Asp	Ala	Ser	Val	Gln	Tyr	Leu	Asp	Ala	Asp	Gly	Asn	Val	Arg
85															95

Arg	His	Glu	Pro	Ile	Ala	Pro	His	Glu	His	Lys	Val	Phe	Lys	Gly	Arg
100															110

Ser	Leu	Leu	Gly	Arg	Gly	Lys	Gly	Met	Trp	Asp	Pro	Val	Gly	Trp	Ala
115															125

Arg	Ile	Tyr	Leu	Lys	Gln	Asp	Gly	Ser	Glu	Pro	Leu	Phe	Glu	Gly	Val
130															140

Phe	Ser	Ile	Asp	Gly	Asp	Asn	His	His	Val	Gln	Leu	Lys	Ser	Ala	Tyr
145															160

Met	Glu	Lys	Arg	Pro	Val	Asp	Val	Asp	Leu	Pro	Asp	Ser	Ala	Thr	
165															175

Asp	Tyr	Met	Ile	Phe	Tyr	Arg	Asp	Ser	Asp	Met	Val	Arg	Leu	His	Thr
180															190

Glu	Leu	Lys	Arg	Ser	Ser	Leu	Gly	Ser	Thr	Ser	Cys	Gln	Ala	Asp	Gln
195															205

Leu	Gly	Phe	Asn	Thr	Asn	Pro	Asn	His	Pro	Val	Leu	Gln	Pro	Tyr	Gly
210															220

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

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
 705 710 715 720

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
 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

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

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
 145 150 155 160

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
 225 230 235 240

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
 305 310 315 320

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 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 Met Gln Asp Gly Leu Leu Asp Glu Pro Arg Phe
 145 150 155 160

Ala Ile Tyr Ala Gly Ser Gly Glu Ser Thr Val Thr Asn Pro Asn Pro
 165 170 175

Glu Asn Asn Gly Val Phe Thr Phe Gly Gly Ser His Glu Glu Thr Tyr
 180 185 190

Ala Asp Gly Glu Leu Gln Trp Met Lys Met Leu Ser Pro Phe Glu Ile
 195 200 205

Tyr Lys Thr Asn Leu Leu Gly Ile Gln Gly His Asn Asn Ser Asp Gly
 210 215 220

Gln Ala Leu Ser Ser Asp Val Leu Asn Trp Tyr Gly Gln Thr Asn Leu
 225 230 235 240

Phe Asn Val Ala Gly Ala Ser Ser Ile Ser Ile Pro Asn Asp Gln Ile
 245 250 255

Glu Ala Met Tyr Ala Leu Thr Pro Phe Ser Tyr Ala Asp Ile Ser Ser
 260 265 270

Gly Tyr Arg Pro Leu Cys Ser Asp Phe Asn Asp Thr Trp Ser Ile Ser
 275 280 285

Phe Thr Met Gly Phe Tyr Gly Glu Gly Val Thr Phe Asn Leu Thr Gly
 290 295 300

Asp Gln Leu Ala Val Pro Gly Tyr Gln Asp Asp Asp His Cys Phe Pro
 305 310 315 320

Pro Phe Asn Pro Trp Asp Ser Tyr Asn Thr Ile Ile Gly Gln His Trp
 325 330 335

Leu Ser Asn Phe Tyr Ala Val Phe Asp Phe Gly Ser Phe Asp Pro Glu
 340 345 350

Thr Tyr Asp Ile Arg Val Gly Leu Ala Pro Leu Lys Lys Glu Tyr Leu
 355 360 365

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 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 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 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 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

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 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 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

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 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

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 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
 305 310 315 320

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 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

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 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

ES 2 368 285 T3

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 80

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 15

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 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

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 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

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

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

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 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 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

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

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

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 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

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 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	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				

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 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

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

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

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

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

ES 2 368 285 T3

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 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 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 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 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 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 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

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

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 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 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

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 filamentoso.
- 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.
- 15 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.
9. Un vector según la reivindicación 8, en el que dicha célula hospedante adecuada es un hongo filamentoso.
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.
- 30 15. Una célula hospedante recombinante que comprende un polinucleótido según las reivindicaciones 1 a 6 o un vector según las reivindicaciones 7 a 9.
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.