



- (12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ
(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11) CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ
(51)⁷ C12P 17/18; C12N 1/19; C12N 15/09; (13) B
C12N 5/10; C12N 1/15; C12N 1/21



1-0043535

-
- (21) 1-2012-02517 (22) 19/01/2011
(86) PCT/JP2011/050851 19/01/2011 (87) WO2011/093185 04/08/2011
(30) 2010-014727 26/01/2010 JP
(45) 25/02/2025 443 (43) 25/01/2013 298A
(73) MMAG Co., Ltd. (JP)
1-19-1, Nihonbashi, Chuo-ku, Tokyo, Japan
(72) HIROYUKI ANZAI (JP); KENTARO YAMAMOTO (JP); KAZUHIKO OYAMA
(JP); MARIKO TSUCHIDA (JP); KIMIHIKO GOTO (JP); MASAACKI MITOMI
(JP).
(74) Công ty TNHH Ban Ca (BANCA)
-

- (54) PHƯƠNG PHÁP SẢN XUẤT PYRIPYROPEN, VECTƠ TÁI TỔ HỢP VÀ THỂ
BIẾN NẠP

(21) 1-2012-02517

(57) Sáng chế đề xuất phương pháp nuôi cấy vi sinh vật trong đó polynucleotit cụ thể hoặc vector tái tổ hợp chứa nó/chúng được chèn hợp chất trung gian cần thiết để sinh tổng hợp pyripyropen A. Ngoài ra sáng chế còn đề xuất phương pháp sản xuất pyripyropen.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến phương pháp sản xuất pyripyropen, cụ thể hơn là phương pháp sản xuất pyripyropen A, E, O hoặc tương tự.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Pyripyropen A được bộc lộ trong Công bố đơn yêu cầu cấp patent Nhật Bản số 360895/1992 (tài liệu patent 1) và Journal of Antibiotics (1993), 46(7), 1168-9 (Tài liệu non-patent 1), có hoạt tính ức chế chống lại ACAT (axyl CoA·cholesterol axyltransferaza) và việc áp dụng nó để điều trị bệnh có nguyên nhân do sự tích tụ cholesterol hoặc bệnh tương tự như mong đợi.

Các nấm sản xuất pyripyropen, chủng *Aspergillus fumigatus* FO-1289 được bộc lộ trong Công bố đơn yêu cầu cấp patent Nhật Bản số 360895/1992 (tài liệu patent 1); chủng *Eupenicillium reticulosporum* NRRL-3446 được bộc lộ trong Applied and Environmental Microbiology (1995), 61(12), 4429-35 (Tài liệu non-patent 2); chủng *Penicillium griseofulvum* F1959 được bộc lộ trong Công bố đơn quốc tế số WO2004/060065 (tài liệu patent 2); và chủng *Penicillium coprobium* PF1169 được bộc lộ trong Journal of Technical Disclosure 500997/2008 (tài liệu patent 3).

Ngoài ra, quy trình sinh tổng hợp pyripyropen A, quy trình sinh tổng hợp giả định ở chủng *Aspergillus fumigatus* FO-1289 được bộc lộ trong Journal of Organic Chemistry (1996), 61, 882-886 (Tài liệu non-patent 3) và Chemical Review (2005), 105, 4559-4580 (Tài liệu non-patent 4). Các tài liệu đã cho thấy rằng, ở chủng *Aspergillus fumigatus* FO-1289, cấu trúc từng phần được tổng hợp riêng rẽ bằng polyketit syntaza hoặc prenyltransferaza liên quan đến việc tổng hợp pyripyropen A bằng xyclaza.

Tài liệu tham khảo phần lĩnh vực kỹ thuật

Tài liệu patent

Tài liệu patent 1: Công bố đơn yêu cầu cấp patent Nhật Bản số 360895/1992

Tài liệu patent 2: WO2004/060065

Tài liệu patent 3: Journal of Technical Disclosure 500997/2008

Tài liệu non-patent

Tài liệu non-patent 1 : Journal of Antibiotics (1993), 46(7), 1168-9.

Tài liệu non-patent 2 : Applied and Environmental Microbiology (1995), 61(12), 4429-35.

Tài liệu non-patent 3 : Journal of Organic Chemistry (1996), 61, 882-886.

Tài liệu non-patent 4 : Chemical Review (2005), 105, 4559-4580.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Các tác giả sáng chế hiện tìm ra rằng pyripyropen A hoặc chất tương tự có thể được sản xuất bằng cách nuôi cấy vi sinh vật trong đó polynucleotit cụ thể hoặc vector tái tổ hợp chứa polynucleotit này được đưa vào với hợp chất trung gian cần thiết để sinh tổng hợp pyripyropen A. Sáng chế này được tạo ra dựa trên những phát hiện này.

Do đó, đối tượng của sáng chế là đề xuất phương pháp sản xuất pyripyropen A.

Ngoài ra, theo một phương án của sáng chế, phương pháp sản xuất pyripyropen A, được đặc trưng bởi việc nuôi cấy vi sinh vật trong đó ít nhất một polynucleotit trong (I) đến (III) dưới đây hoặc vector tái tổ hợp chứa nó/chúng được đưa vào với pyripyropen E và phân tách pyripyropen A bằng pyripyropen O được đề xuất:

(I) polynucleotit được phân tách có ít nhất một trình tự nucleotit được chọn từ trình tự nucleotit trong (a) đến (d) dưới đây:

(a) trình tự nucleotit của SEQ ID NO: 266,

(b) trình tự nucleotit có khả năng lai với trình tự bổ sung thành trình tự

SEQ ID NO: 266 trong điều kiện nghiêm ngặt, và nó mã hóa protein hầu như tương đồng với protein được mã hóa bởi trình tự nucleotit của SEQ ID NO: 266,

(c) trình tự nucleotit của polynucleotit của trình tự nucleotit của SEQ ID NO: 266 trong đó một hoặc nhiều nucleotit được loại bỏ, thay thế, chèn hoặc bổ sung, và nó mã hóa protein hầu như tương đồng với protein được mã hóa bởi trình tự nucleotit của SEQ ID NO: 266, và

(d) trình tự nucleotit có ít nhất 90% tương đồng với polynucleotit của trình tự nucleotit của SEQ ID NO: 266, và nó mã hóa protein hầu như tương đồng với protein được mã hóa bởi trình tự nucleotit của SEQ ID NO: 266;

(II) polynucleotit được phân tách có trình tự nucleotit mã hóa ít nhất một trình tự axit amin được chọn từ SEQ ID NO: 267 đến 275 hoặc trình tự axit amin hầu như tương đồng; và

(III) polynucleotit được phân tách có ít nhất một trình tự nucleotit được chọn từ các trình tự nucleotit từ (1) đến (4) dưới đây:

(1) trình tự nucleotit trong (a) đến (i) dưới đây:

(a) trình tự nucleotit từ 3342 đến 5158 của trình tự nucleotit được nêu trong SEQ ID NO: 266,

(b) trình tự nucleotit từ 5382 đến 12777 của trình tự nucleotit được nêu trong SEQ ID NO: 266,

(c) trình tự nucleotit từ 13266 đến 15144 của trình tự nucleotit được nêu trong SEQ ID NO: 266,

(d) trình tự nucleotit từ 16220 đến 18018 của trình tự nucleotit được nêu trong SEQ ID NO: 266,

(e) trình tự nucleotit từ 18506 đến 19296 của trình tự nucleotit được nêu trong SEQ ID NO: 266,

(f) trình tự nucleotit từ 19779 đến 21389 của trình tự nucleotit được nêu trong SEQ ID NO: 266,

(g) trình tự nucleotit từ 21793 đến 22877 của trình tự nucleotit được nêu trong SEQ ID NO: 266,

(h) trình tự nucleotit từ 23205 đến 24773 của trình tự nucleotit được nêu trong SEQ ID NO: 266, và

(i) trình tự nucleotit từ 25824 đến 27178 của trình tự nucleotit được nêu trong SEQ ID NO: 266;

(2) trình tự nucleotit có khả năng lai với trình tự bổ sung thành trình tự nucleotit ở (1) trong điều kiện nghiêm ngặt, và nó mã hóa protein hầu như tương đồng với protein được mã hóa bởi mỗi trình tự nucleotit;

(3) trình tự nucleotit của polynucleotit của trình tự nucleotit ở (1) trong đó một hoặc nhiều nucleotit được loại bỏ, thay thế, chèn hoặc bổ sung, và nó mã hóa protein hầu như tương đồng với protein được mã hóa bởi mỗi trình tự nucleotit; và

(4) trình tự nucleotit có ít nhất 90% tương đồng với polynucleotit của trình tự nucleotit ở (1), và nó mã hóa protein hầu như tương đồng với protein được mã hóa bởi mỗi trình tự nucleotit.

Ngoài ra, theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất pyripyropen A đặc trưng bởi việc nuôi cấy vi sinh vật trong đó ít nhất một polynucleotit trong (I) đến (III) được đề cập ở trên hoặc vectơ tái tổ hợp chứa nó/chúng được chèn vào với deaxetyl pyripyropen E và phân tách pyripyropen A bằng pyripyropen E và pyripyropen O.

Ngoài ra, theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất 4-hydroxy-6-(pyridin-3-yl)-3-((2E,6E)-3,7,11-trimetyldodeca-2,6,10-trienyl)-2H-pyran-2-on, được đặc trưng bởi việc nuôi cấy vi sinh vật trong đó ít nhất một polynucleotit

trong (I) đến (III) đã đề cập ở trên hoặc vectơ tái tổ hợp chứa nó/chúng được chèn 4-oxo-6-(3-pyridyl)- α -pyron và phân tách 4-hydroxy-6-(pyridin-3-yl)-3-((2E,6E)-3,7,11-trimetyldodeca-2,6,10-trienyl)-2H-pyran-2-on. Theo phương án khác, sáng chế đề xuất ít nhất một polynucleotit được phân tách của (I) đến (III) ở trên.

Ngoài ra, theo phương án khác, sáng chế đề xuất vectơ tái tổ hợp được chọn từ nhóm chứa pPP6 (Đăng ký số của *Aspergillus oryzae* được biến nạp với plasmit pPP6 là: FERM BP-11218), pPP7 (Đăng ký số của *Aspergillus oryzae* được biến nạp với plasmit pPP7 là: FERM BP-11219) và pPP9 (Đăng ký số của *Aspergillus oryzae* được biến nạp với plasmit pPP9 là: FERM BP-11220).

Theo phương án khác nữa, sáng chế đề xuất thể biến nạp chứa một hoặc nhiều vectơ được chọn từ nhóm bao gồm plasmit pPP6, pPP7 và pPP9.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng vectơ tái tổ hợp được đề cập ở trên để sản xuất pyripyropen A.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng thể biến nạp đề cập ở trên để sản xuất pyripyropen A.

Theo phương pháp sản xuất của sáng chế, pyripyropen A, E, O hoặc tương tự có thể được sản xuất bằng kỹ thuật tái tổ hợp gen. Do đó, phương pháp sản xuất của sáng chế tạo ra sự đóng góp đáng kể vào kỹ thuật sản xuất hàng loạt pyripyropen A, E, O hoặc tương tự.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 thể hiện mẫu điện di của sản phẩm PCR bằng gel agarosa. Để điện di, sản phẩm PCR được khuếch đại bằng cách sử dụng các mẫu sau: M: thang đánh dấu khối lượng phân tử (thang 100bp – 100 cặp bazơ), giếng 1: mẫu của SEQ ID NO:1 và 2, giếng 2: mẫu của SEQ ID NO:239 và 240, giếng 3: mẫu của SEQ ID NO:237 và 238, giếng 4:

mẫu của SEQ ID NO:241 và 242, giếng 5: mẫu của SEQ ID NO:247 và 248, giếng 6: mẫu của SEQ ID NO:251 và 252, giếng 7: mẫu của SEQ ID NO:245 và 246, giếng 8: mẫu của SEQ ID NO:243 và 244, giếng 9: mẫu của SEQ ID NO:249 và 250, giếng 10: mẫu của SEQ ID NO:235 và 236, giếng 11: mẫu của SEQ ID NO:233 và 234, giếng 12: mẫu của SEQ ID NO:227 và 228, giếng 13: mẫu của SEQ ID NO:229 và 230, giếng 14: mẫu của SEQ ID NO:231 và 232.

Tương tự Fig.1, Fig.2 thể hiện mẫu di của sản phẩm PCR bằng gel agarosa. Để điện di, sản phẩm PCR đã khuếch đại sử dụng các mẫu sau: M: thang đánh dấu khối lượng phân tử (thang 100bp – 100 cặp bazơ), giếng 1: mẫu của SEQ ID NO:253 và 254, giếng 2: mẫu của SEQ ID NO:257 và 258, giếng 3: mẫu của SEQ ID NO:259 và 260, giếng 4: mẫu của SEQ ID NO:255 và 256, giếng 5: mẫu của SEQ ID NO:261 và 262.

Tương tự Fig.1, Fig.3 thể hiện mẫu điện di của sản phẩm PCR bằng gel agarosa. Để điện di, sản phẩm PCR đã khuếch đại sử dụng các mẫu sau: giếng 1: thang đánh dấu khối lượng phân tử (thang 100bp), giếng 2: mẫu của SEQ ID NO:264 và 265 (đoạn khuếch đại 400bp).

Fig.4 thể hiện cấu trúc plasmit của pUSA.

Fig.5 thể hiện cấu trúc plasmit của pPP2.

Fig.6 thể hiện sơ đồ sự khuếch đại của P450-2 cADN.

Fig.7 thể hiện cấu trúc plasmit của pPP3.

Fig.8 thể hiện phổ ^1H -NMR của pyripyropen E trong axetonitril được đơteri hóa.

Fig.9 thể hiện phổ ^1H -NMR trong axetonitril được đơteri hóa của sản phẩm nuôi cấy *Aspergillus oryzae* được biến nạp với plasmit pPP2.

Fig.10 thể hiện phổ ^1H -NMR của pyripyropen O trong axetonitril được đơteri

hóa.

Fig.11 thể hiện phổ ^1H -NMR trong axetonitril được đơteri hóa của sản phẩm nuôi cấy *Aspergillus oryzae* được biến nạp với plasmid pPP3.

Fig.12 thể hiện cấu trúc plasmid của các plasmid pPP6, pPP7 và pPP9.

Mô tả chi tiết sáng chế

Nộp lưu vi sinh vật

Escherichia coli (*Escherichia coli* EPI300TM-T1^R) được biến nạp với plasmid pCC1-PP1 được lưu giữ ở Cơ quan lưu giữ sinh vật sáng chế quốc tế, Viện nghiên cứu Quốc gia về Khoa học và Kỹ thuật Công nghiệp tiên tiến (International Patent Organism Depositary, National Institute of Advanced Industrial Science and Technology) (Địa chỉ: AIST Tsukuba Central 6, 1-1-1 Higashi, Tsukuba, Ibaraki, Japan, 305-8566), đăng ký số FERM BP-11133 (chuyển từ dữ liệu trong nước đăng ký số FERM P-21704) (tham chiếu do người lưu giữ chỉ định: *Escherichia coli* EPI300TM-T1^R/pCC1-PP1) vào ngày 09 tháng 10 năm 2008 (ngày nộp lưu ban đầu).

Aspergillus oryzae được biến nạp với plasmid pPP2 được lưu giữ ở Cơ quan lưu giữ sinh vật sáng chế quốc tế, Viện nghiên cứu Quốc gia về Khoa học và Kỹ thuật Công nghiệp tiên tiến (International Patent Organism Depositary, National Institute of Advanced Industrial Science and Technology) (Địa chỉ: AIST Tsukuba Central 6, 1-1-1 Higashi, Tsukuba, Ibaraki, Japan, 305-8566), đăng ký số FERM BP-11137 (tham chiếu do người lưu giữ chỉ định: *Aspergillus oryzae* PP2-1) vào ngày 23 tháng 06 năm 2009.

Aspergillus oryzae được biến nạp với plasmid pPP3 được lưu giữ ở Cơ quan lưu giữ sinh vật sáng chế quốc tế, Viện nghiên cứu Quốc gia về Khoa học và Kỹ thuật Công nghiệp tiên tiến (International Patent Organism Depositary, National Institute of Advanced Industrial Science and Technology) (Địa chỉ: AIST Tsukuba Central 6, 1-1-1 Higashi, Tsukuba, Ibaraki, Japan, 305-8566), đăng ký số FERM BP-11141 (tham chiếu

do người lưu giữ chỉ định: *Aspergillus oryzae* PP3-2) vào ngày 03 tháng 7 năm 2009.

Aspergillus oryzae được biến nạp với plasmit pPP6 được lưu giữ ở Cơ quan lưu giữ sinh vật sáng chế quốc tế, Viện nghiên cứu Quốc gia về Khoa học và Kỹ thuật Công nghiệp tiên tiến (International Patent Organism Depositary, National Institute of Advanced Industrial Science and Technology) (Địa chỉ: AIST Tsukuba Central 6, 1-1-1 Higashi, Tsukuba, Ibaraki, Japan, 305-8566), đăng ký số FERM BP-11218 (tham chiếu do người lưu giữ chỉ định: *Aspergillus oryzae* PP6) vào ngày 21 tháng 12 năm 2009.

Aspergillus oryzae được biến nạp với plasmit pPP7 được lưu giữ ở Cơ quan lưu giữ sinh vật sáng chế quốc tế, Viện nghiên cứu Quốc gia về Khoa học và Kỹ thuật Công nghiệp tiên tiến (International Patent Organism Depositary, National Institute of Advanced Industrial Science and Technology) (Địa chỉ: AIST Tsukuba Central 6, 1-1-1 Higashi, Tsukuba, Ibaraki, Japan, 305-8566), đăng ký số FERM BP-11219 (tham chiếu do người lưu giữ chỉ định: *Aspergillus oryzae* PP7) vào ngày 21 tháng 12 năm 2009.

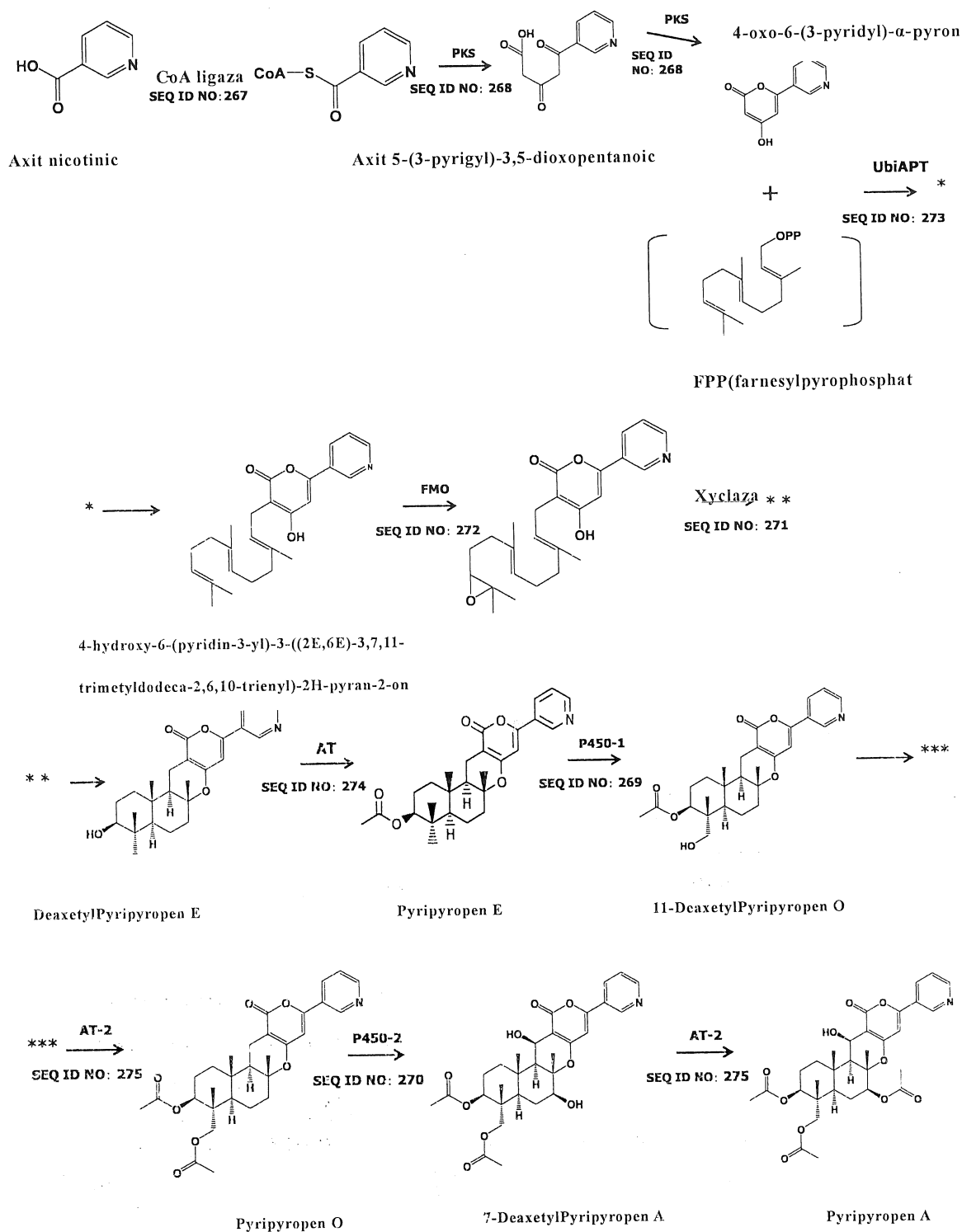
Aspergillus oryzae được biến nạp với plasmit pPP9 được lưu giữ ở Cơ quan lưu giữ sinh vật sáng chế quốc tế, Viện nghiên cứu Quốc gia về Khoa học và Kỹ thuật Công nghiệp tiên tiến (International Patent Organism Depositary, National Institute of Advanced Industrial Science and Technology) (Địa chỉ: AIST Tsukuba Central 6, 1-1-1 Higashi, Tsukuba, Ibaraki, Japan, 305-8566), đăng ký số FERM BP-11220 (tham chiếu do người lưu giữ chỉ định: *Aspergillus oryzae* PP9) vào ngày 21 tháng 12 năm 2009.

Phương pháp sản xuất pyripyropen

Sáng chế đề cập đến phương pháp sản xuất pyripyropen, trong đó sản phẩm chuyển hóa thứ cấp thu được bằng cách nuôi cấy vi sinh vật trong đó gen trong sinh tổng hợp pyripyropen A được chèn vào với hợp chất trung gian cần thiết để sinh tổng hợp pyripyropen A.

Ví dụ về quy trình sinh tổng hợp pyripyropen A có trong sơ đồ 1 sau:

[Bảng 1]



Sơ đồ 1

Mỗi quy trình sinh tổng hợp của sơ đồ 1 đề cập ở trên sẽ được mô tả chi tiết ở dưới đây.

1. Cho axit nicotinic phản ứng với CoA ligaza và sau đó cho sản phẩm tạo ra

phản ứng với polyketit syntaza giống LovB (PKS), do đó tạo ra axit 5-(3-pyridyl)-3,5-dioxopentanoic.

2. Cho axit 5-(3-pyridyl)-3,5-dioxopentanoic phản ứng với polyketit syntaza giống LovB (PKS), do đó tạo ra 4-oxo-6-(3-pyridyl)- α -pyron.

3. Cho 4-oxo-6-(3-pyridyl)- α -pyron và farnesylpyrophosphat (FPP) phản ứng với prenyltransferaza giống UbiA (UbiAPT), theo cách đó tạo ra 4-hydroxy-6-(pyridin-3-yl)-3-((2E,6E)-3,7,11-trimetyldodeca-2,6,10-trienyl)-2H-pyran-2-on.

4. Cho 4-hydroxy-6-(pyridin-3-yl)-3-((2E,6E)-3,7,11-trimetyldodeca-2,6,10-trienyl)-2H-pyran-2-on phản ứng với monooxygenaza phụ thuộc FAD (FMO) và sau đó cho sản phẩm thu được phản ứng với xyclaza (IMP: Integral membrane protein – protein màng toàn phần), theo cách đó tạo ra deaxetyl pyripyropen E.

5. Cho deaxetyl pyripyropen E phản ứng với axetyltransferaza (AT), theo cách đó tạo ra pyripyropen E.

6. Cho pyripyropen E phản ứng với xytocrom P450 monooxygenaza (1) (P450-1), theo cách đó tạo ra 11-deaxetyl pyripyropen O.

7. Cho 11-deaxetyl pyripyropen O phản ứng với axetyltransferaza-2 (AT-2), theo cách đó tạo ra pyripyropen O.

8. Cho pyripyropen O phản ứng với xytocrom P450 monooxygenaza (2) (P450-2), theo cách đó tạo ra 7-deaxetyl pyripyropen A.

9. Cho 7-deaxetyl pyripyropen A phản ứng với axetyltransferaza-2 (AT-2), theo cách đó tạo ra pyripyropen A.

Deaxetyl pyripyropen E có thể được tổng hợp, ví dụ, bằng phương pháp trong ví dụ tham chiếu 3 dưới đây.

Pyripyropen E có thể thu được, ví dụ, bằng phương pháp đã mô tả trong Công bố đơn yêu cầu cấp patent Nhật Bản số 239385/1996.

11-deaxetyl pyripyropen O có thể được tổng hợp, ví dụ, bằng phương pháp đã mô tả trong ví dụ tham chiếu 4 dưới đây.

Pyripyropen O có thể thu được, ví dụ, bằng phương pháp đã mô tả trong J. Antibiot. 1996, 49, 292.

7-deaxetyl pyripyropen A có thể được tổng hợp, ví dụ, bằng phương pháp đã mô tả trong Công bố đơn yêu cầu cấp patent Nhật Bản số 259569/1996.

4-oxo-6-(3-pyridyl)- α -pyron có thể được tổng hợp, ví dụ, bằng phương pháp đã mô tả trong J. Org. Chem. 1983. 48. 3945.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất bao gồm việc nuôi cấy với pyripyropen E, phương pháp sản xuất pyripyropen A được đặc trưng bởi việc nuôi cấy vi sinh vật chứa một hoặc nhiều vector được chọn từ nhóm bao gồm các plasmit pCC1-PP1, pPP2, pPP3, pPP6, pPP7 và pPP9 với pyripyropen E và phân tách pyripyropen A bằng pyripyropen O.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất bao gồm việc nuôi cấy với pyripyropen E, phương pháp sản xuất pyripyropen A được đặc trưng bởi việc nuôi cấy vi sinh vật trong đó ít nhất một polynucleotit trong (IV) và (V) dưới đây hoặc vector tái tổ hợp chứa nó/chúng được chèn pyripyropen E và phân tách pyripyropen A bằng pyripyropen O:

(IV) Polynucleotit được phân tách chứa ít nhất một trình tự nucleotit được chọn từ trình tự nucleotit mã hóa ít nhất một trình tự axit amin được chọn từ SEQ ID NO:269, 270 và 275 hoặc trình tự axit amin hầu như tương đồng; và

(V) Polynucleotit có ít nhất một trình tự nucleotit được chọn từ các trình tự nucleotit từ (1) đến (4) dưới đây:

(1) trình tự nucleotit từ (a) đến (c) dưới đây:

(a) trình tự nucleotit từ 13266 đến 15144 của trình tự nucleotit được nêu trong SEQ ID NO: 266,

(b) trình tự nucleotit từ 16220 đến 18018 của trình tự nucleotit được nêu trong SEQ ID NO: 266, và

(c) trình tự nucleotit từ 25824 đến 27178 của trình tự nucleotit được nêu trong SEQ ID NO: 266;

(2) trình tự nucleotit có khả năng lai với trình tự bổ sung với trình tự nucleotit ở (1) trong điều kiện nghiêm ngặt, và nó mã hóa protein hầu như tương đồng với protein được mã hóa bởi mỗi trình tự nucleotit;

(3) trình tự nucleotit của polynucleotit của trình tự nucleotit ở (1) trong đó một hoặc nhiều nucleotit được loại bỏ, thay thế, chèn hoặc bổ sung, và nó mã hóa protein hầu như tương đồng với protein được mã hóa bởi mỗi trình tự nucleotit; và

(4) trình tự nucleotit có ít nhất 90% tương đồng với polynucleotit của trình tự nucleotit ở (1), và nó mã hóa protein hầu như tương đồng với protein được mã hóa bởi mỗi trình tự nucleotit.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất bao gồm việc nuôi cấy với pyripyropen E, phương pháp sản xuất pyripyropen A được đặc trưng bởi việc nuôi cấy vi sinh vật chứa một hoặc nhiều vector được chọn từ nhóm bao gồm các plasmit pPP2, pPP3 và pPP9 với pyripyropen E và phân tách pyripyropen A bằng pyripyropen O.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất bao gồm việc nuôi cấy với pyripyropen E, phương pháp sản xuất pyripyropen A được đặc trưng bởi việc nuôi cấy vi sinh vật chứa các plasmit pPP2, pPP3 và pPP9 với pyripyropen E và phân tách pyripyropen A bằng pyripyropen O.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất bao gồm việc nuôi cấy với deaxetyl pyripyropen E, phương pháp sản xuất pyripyropen A được đặc trưng bởi việc nuôi cấy vi sinh vật trong đó ít nhất một polynucleotit trong (I) đến (III) đã đề cập ở trên hoặc vectơ tái tổ hợp chứa nó/chúng được chèn deaxetyl pyripyropen E và phân tách pyripyropen A bằng pyripyropen E và pyripyropen O.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất bao gồm việc nuôi cấy với deaxetyl pyripyropen E, Phương pháp sản xuất pyripyropen A được đặc trưng bởi việc nuôi cấy vi sinh vật chứa một hoặc nhiều vectơ được chọn từ nhóm bao gồm các plasmit pCC1-PP1, pPP2, pPP3, pPP6, pPP7 và pPP9 với deaxetyl pyripyropen E và phân tách pyripyropen A bằng pyripyropen E và pyripyropen O.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất bao gồm việc nuôi cấy với deaxetyl pyripyropen E, phương pháp sản xuất pyripyropen A được đặc trưng bởi việc nuôi cấy vi sinh vật trong đó ít nhất một polynucleotit trong (VI) và (VII) dưới đây hoặc vectơ tái tổ hợp chứa nó/chúng được chèn deaxetyl pyripyropen E và phân tách pyripyropen A bằng pyripyropen E và pyripyropen O:

(VI) Polynucleotit được phân tách chứa ít nhất một trình tự nucleotit được chọn từ trình tự polynucleotit mã hóa ít nhất một trình tự axit amin được chọn từ SEQ ID NO:269, 270, 274 và 275 hoặc trình tự axit amin hầu như tương đồng; và

(VII) Polynucleotit được phân tách chứa ít nhất một trình tự nucleotit được chọn từ các trình tự nucleotit từ (1) đến (4) dưới đây:

(1) trình tự nucleotit từ (a) đến (d) dưới đây:

(a) trình tự nucleotit từ 13266 đến 15144 của trình tự nucleotit được nêu trong SEQ ID NO: 266,

(b) trình tự nucleotit từ 16220 đến 18018 của trình tự nucleotit được nêu trong SEQ ID NO: 266,

(c) trình tự nucleotit từ 23205 đến 24773 của trình tự nucleotit được nêu trong SEQ ID NO: 266, và

(d) trình tự nucleotit từ 25824 đến 27178 của trình tự nucleotit được nêu trong SEQ ID NO: 266;

(2) trình tự nucleotit có khả năng lai với trình tự bổ sung với trình tự nucleotit ở (1) trong điều kiện nghiêm ngặt, và nó mã hóa protein hầu như tương đồng với protein được mã hóa bởi mỗi trình tự nucleotit;

(3) trình tự nucleotit của polynucleotit của trình tự nucleotit ở (1) trong đó một hoặc nhiều nucleotit được loại bỏ, thay thế, chèn hoặc bổ sung, và nó mã hóa protein hầu như tương đồng với protein được mã hóa bởi mỗi trình tự nucleotit; và

(4) trình tự nucleotit có ít nhất 90% tương đồng với polynucleotit của trình tự nucleotit ở (1), và nó mã hóa protein hầu như tương đồng với protein được mã hóa bởi mỗi trình tự nucleotit.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất bao gồm việc nuôi cấy deaxetyl pyripyropen E, phương pháp sản xuất pyripyropen A được đặc trưng bởi việc nuôi cấy vi sinh vật chứa một hoặc nhiều vectơ được chọn từ nhóm chứa các plasmit pPP2, pPP3, pPP7 và pPP9 với deaxetyl pyripyropen E và phân tách pyripyropen A bằng pyripyropen E và pyripyropen O.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất bao gồm việc nuôi cấy với deaxetyl pyripyropen E, phương pháp sản xuất pyripyropen A được đặc trưng bởi việc nuôi cấy vi sinh vật chứa các plasmit pPP2, pPP3, pPP7 và pPP9 với deaxetyl pyripyropen E và phân tách pyripyropen A bằng pyripyropen E và pyripyropen O.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất bao gồm việc nuôi cấy với 4-oxo-6-(3-pyridyl)- α -pyron, phương pháp sản xuất

4-hydroxy-6-(pyridin-3-yl)-3-((2E,6E)-3,7,11-trimetyldodeca-2,6,10-trienyl)-2H-pyran-2-on được đặc trưng bởi việc nuôi cấy vi sinh vật trong đó ít nhất một polynucleotit trong (I) đến (III) đã đề cập ở trên hoặc vector tái tổ hợp chứa nó/chúng được chèn 4-oxo-6-(3-pyridyl)- α -pyron và phân tách 4-hydroxy-6-(pyridin-3-yl)-3-((2E,6E)-3,7,11-trimetyldodeca-2,6,10-trienyl)-2H-pyran-2-on. Trong trường hợp này, ưu tiên khi vi sinh vật đã đề cập ở trên, chúng có khả năng sinh tổng hợp farnesylpyrophosphat (FPP) bên trong tế bào được sử dụng. Ví dụ về vi sinh vật này bao gồm vi sinh vật thuộc chi *Aspergillus*.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất bao gồm việc nuôi cấy với 4-oxo-6-(3-pyridyl)- α -pyron, phương pháp sản xuất 4-hydroxy-6-(pyridin-3-yl)-3-((2E,6E)-3,7,11-trimetyldodeca-2,6,10-trienyl)-2H-pyran-2-on được đặc trưng bởi việc nuôi cấy vi sinh vật chứa một hoặc nhiều vector được chọn từ nhóm bao gồm các plasmit pCC1-PP1, pPP2, pPP3, pPP6, pPP7 và pPP9 với 4-oxo-6-(3-pyridyl)- α -pyron và phân tách 4-hydroxy-6-(pyridin-3-yl)-3-((2E,6E)-3,7,11-trimetyldodeca-2,6,10-trienyl)-2H-pyran-2-on.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất bao gồm việc nuôi cấy với 4-oxo-6-(3-pyridyl)- α -pyron, phương pháp sản xuất 4-hydroxy-6-(pyridin-3-yl)-3-((2E,6E)-3,7,11-trimetyldodeca-2,6,10-trienyl)-2H-pyran-2-on, được đặc trưng bởi việc nuôi cấy vi sinh vật trong đó ít nhất một polynucleotit trong (VIII) và (IX) dưới đây hoặc vector tái tổ hợp chứa nó/chúng được chèn 4-oxo-6-(3-pyridyl)- α -pyron và phân tách 4-hydroxy-6-(pyridin-3-yl)-3-((2E,6E)-3,7,11-trimetyldodeca-2,6,10-trienyl)-2H-pyran-2-on:

(VIII) Polynucleotit được phân tách có ít nhất một trình tự nucleotit được chọn từ

trình tự nucleotit mã hóa trình tự axit amin của SEQ ID NO:273 hoặc trình tự axit amin hầu như tương đồng;

(IX) Polynucleotit có ít nhất một trình tự nucleotit được chọn từ trình tự nucleotit ở

(1) đến (4) dưới đây:

(1) trình tự nucleotit từ 21793 đến 22877 của trình tự nucleotit được nêu trong SEQ ID NO: 266;

(2) trình tự nucleotit có khả năng lai với trình tự bổ sung với trình tự nucleotit ở (1) trong điều kiện nghiêm ngặt, và nó mã hóa protein hầu như tương đồng với protein được mã hóa bởi trình tự nucleotit;

(3) trình tự nucleotit của polynucleotit của trình tự nucleotit ở (1) trong đó một hoặc nhiều nucleotit được loại bỏ, thay thế, chèn hoặc bổ sung, và nó mã hóa protein hầu như tương đồng với protein được mã hóa bởi trình tự nucleotit; và

(4) trình tự nucleotit có ít nhất 90% tương đồng với polynucleotit của trình tự nucleotit ở (1), và nó mã hóa protein hầu như tương đồng với protein được mã hóa bởi trình tự nucleotit.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất bao gồm việc nuôi cấy với 4-oxo-6-(3-pyridyl)- α -pyron, phương pháp sản xuất 4-hydroxy-6-(pyridin-3-yl)-3-((2E,6E)-3,7,11-trimetyldodeca-2,6,10-trienyl)-2H-pyran-2-on được đặc trưng bởi việc nuôi cấy vi sinh vật chứa plasmit pPP6 với 4-oxo-6-(3-pyridyl)- α -pyron và phân tách 4-hydroxy-6-(pyridin-3-yl)-3-((2E,6E)-3,7,11-trimetyldodeca-2,6,10-trienyl)-2H-pyran-2-on.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất bao gồm việc nuôi cấy với deaxetyl pyripyropen E, phương pháp sản xuất pyripyropen E được đặc trưng bởi việc nuôi cấy vi sinh vật trong đó ít nhất một polynucleotit trong (I) đến (III)

đã đề cập ở trên hoặc vector tái tổ hợp chứa nó/chúng được chèn deaxetyl pyripyropen E và phân tách pyripyropen E.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất bao gồm việc nuôi cấy với deaxetyl pyripyropen E, phương pháp sản xuất pyripyropen E được đặc trưng bởi việc nuôi cấy vi sinh vật chứa một hoặc nhiều vector được chọn từ nhóm bao gồm các plasmit pCC1-PP1, pPP2, pPP3, pPP6, pPP7 và pPP9 với deaxetyl pyripyropen E và phân tách pyripyropen E.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất bao gồm việc nuôi cấy với deaxetyl pyripyropen E, phương pháp sản xuất pyripyropen E được đặc trưng bởi việc nuôi cấy vi sinh vật trong đó ít nhất một polynucleotit trong (X) và (XI) dưới đây hoặc vector tái tổ hợp chứa nó/chúng được chèn deaxetyl pyripyropen E và phân tách pyripyropen E:

(X) polynucleotit được phân tách có ít nhất một trình tự nucleotit được chọn từ trình tự nucleotit mã hóa trình tự axit amin của SEQ ID NO:274 hoặc trình tự axit amin hầu như tương đồng; và

(XI) polynucleotit có ít nhất một trình tự nucleotit được chọn từ trình tự nucleotit ở (1) đến (4) dưới đây:

(1) trình tự nucleotit từ 23205 đến 24773 của trình tự nucleotit được nêu trong SEQ ID NO: 266,

(2) trình tự nucleotit có khả năng lai với trình tự bổ sung với trình tự nucleotit ở (1) trong điều kiện nghiêm ngặt, và nó mã hóa protein hầu như tương đồng với protein được mã hóa bởi trình tự nucleotit;

(3) trình tự nucleotit của polynucleotit của trình tự nucleotit ở (1) trong đó một hoặc nhiều nucleotit được loại bỏ, thay thế, chèn hoặc bổ sung, và nó mã hóa protein hầu như tương đồng với protein được mã hóa bởi trình tự nucleotit; và

(4) trình tự nucleotit có ít nhất 90% tương đồng với polynucleotit của trình tự nucleotit ở (1), và nó mã hóa protein hầu như tương đồng với protein được mã hóa bởi trình tự nucleotit.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất bao gồm việc nuôi cấy với deaxetyl pyripyropen E, phương pháp sản xuất pyripyropen E được đặc trưng bởi việc nuôi cấy vi sinh vật chứa plasmit pPP7 với deaxetyl pyripyropen E và phân tách pyripyropen E.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất bao gồm việc nuôi cấy với pyripyropen E, phương pháp sản xuất pyripyropen O được đặc trưng bởi việc nuôi cấy vi sinh vật trong đó ít nhất một polynucleotit trong (I) đến (III) đã đề cập ở trên hoặc vector tái tổ hợp chứa nó/chúng được chèn pyripyropen E và phân tách pyripyropen O.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất bao gồm việc nuôi cấy với pyripyropen E, phương pháp sản xuất pyripyropen O được đặc trưng bởi việc nuôi cấy vi sinh vật chứa một hoặc nhiều vector được chọn từ nhóm bao gồm các plasmit pCC1-PP1, pPP2, pPP3, pPP6, pPP7 và pPP9 với pyripyropen E và phân tách pyripyropen O.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất bao gồm việc nuôi cấy với pyripyropen E, phương pháp sản xuất pyripyropen O được đặc trưng bởi việc nuôi cấy vi sinh vật trong đó ít nhất một polynucleotit trong (XII) và (XIII) dưới đây hoặc vector tái tổ hợp chứa nó/chúng được chèn pyripyropen E và phân tách pyripyropen O:

(XII) polynucleotit được phân tách có ít nhất một trình tự nucleotit được chọn từ trình tự nucleotit mã hóa ít nhất một trình tự axit amin được chọn từ SEQ ID NO:269 và 275 hoặc trình tự axit amin hầu như tương đồng; và

(XIII) polynucleotit có ít nhất một trình tự nucleotit được chọn từ các trình tự nucleotit từ (1) đến (4) dưới đây:

(1) trình tự nucleotit từ (a) đến (b) dưới đây:

(a) trình tự nucleotit từ 13266 đến 15144 của trình tự nucleotit được nêu trong SEQ ID NO: 266, và

(b) trình tự nucleotit từ 25824 đến 27178 của trình tự nucleotit được nêu trong SEQ ID NO: 266;

(2) trình tự nucleotit có khả năng lai với trình tự bổ sung với trình tự nucleotit ở (1) trong điều kiện nghiêm ngặt, và nó mã hóa protein hầu như tương đồng với protein được mã hóa bởi mỗi trình tự nucleotit;

(3) trình tự nucleotit của polynucleotit của trình tự nucleotit ở (1) trong đó một hoặc nhiều nucleotit được loại bỏ, thay thế, chèn hoặc bổ sung, và nó mã hóa protein hầu như tương đồng với protein được mã hóa bởi mỗi trình tự nucleotit; và

(4) trình tự nucleotit có ít nhất 90% tương đồng với polynucleotit của trình tự nucleotit ở (1), và nó mã hóa protein hầu như tương đồng với protein được mã hóa bởi mỗi trình tự nucleotit.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất bao gồm việc nuôi cấy với pyripyropen E, phương pháp sản xuất pyripyropen O được đặc trưng bởi việc nuôi cấy vi sinh vật chứa một hoặc nhiều vector được chọn từ nhóm bao gồm các plasmid pPP2 và pPP9 với pyripyropen E và phân tách pyripyropen O.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất bao gồm việc nuôi cấy với pyripyropen E, phương pháp sản xuất pyripyropen O được đặc trưng bởi việc nuôi cấy vi sinh vật chứa các plasmid pPP2 và pPP9 với pyripyropen E và phân tách pyripyropen O.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất

bao gồm việc nuôi cấy với pyripyropen E, phương pháp sản xuất 11-deaxetyl pyripyropen O được đặc trưng bởi việc nuôi cấy vi sinh vật trong đó ít nhất một polynucleotit trong (I) đến (III) đã đề cập ở trên hoặc vector tái tổ hợp chứa nó/chúng được chèn pyripyropen E và phân tách 11-deaxetyl pyripyropen O.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất bao gồm việc nuôi cấy với pyripyropen E, phương pháp sản xuất 11-deaxetyl pyripyropen O được đặc trưng bởi việc nuôi cấy vi sinh vật chứa một hoặc nhiều vector được chọn từ nhóm bao gồm các plasmit pCC1-PP1, pPP2, pPP3, pPP6, pPP7 và pPP9 với pyripyropen E và phân tách 11-deaxetyl pyripyropen O.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất bao gồm việc nuôi cấy với pyripyropen E, phương pháp sản xuất 11-deaxetyl pyripyropen O được đặc trưng bởi việc nuôi cấy vi sinh vật trong đó ít nhất một polynucleotit trong (XIV) và (XV) dưới đây hoặc vector tái tổ hợp chứa nó/chúng được chèn pyripyropen E và phân tách 11-deaxetyl pyripyropen O:

(XIV) polynucleotit được phân tách có ít nhất một trình tự nucleotit được chọn từ trình tự nucleotit mã hóa trình tự axit amin của SEQ ID NO:269 hoặc trình tự axit amin hầu như tương đồng; và

(XV) polynucleotit có ít nhất một trình tự nucleotit được chọn từ các trình tự nucleotit từ (1) đến (4) dưới đây:

(1) trình tự nucleotit từ 13266 đến 15144 của trình tự nucleotit được nêu trong SEQ ID NO: 266;

(2) trình tự nucleotit có khả năng lai với trình tự bổ sung với trình tự nucleotit ở (1) trong điều kiện nghiêm ngặt, và nó mã hóa protein hầu như tương đồng với protein được mã hóa bởi trình tự nucleotit;

(3) trình tự nucleotit của polynucleotit của trình tự nucleotit ở (1) trong đó

một hoặc nhiều nucleotit được loại bỏ, thay thế, chèn hoặc bổ sung, và nó mã hóa protein hầu như tương đồng với protein được mã hóa bởi trình tự nucleotit; và

(4) trình tự nucleotit có ít nhất 90% tương đồng với polynucleotit của trình tự nucleotit ở (1), và nó mã hóa protein hầu như tương đồng với protein được mã hóa bởi trình tự nucleotit.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất bao gồm việc nuôi cấy với pyripyropen E, phương pháp sản xuất 11-deaxetyl pyripyropen O được đặc trưng bởi việc nuôi cấy vi sinh vật chứa plasmid pPP2 với pyripyropen E và phân tách 11-deaxetyl pyripyropen O.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất bao gồm việc nuôi cấy với 11-deaxetyl pyripyropen O, phương pháp sản xuất pyripyropen O được đặc trưng bởi việc nuôi cấy vi sinh vật trong đó ít nhất một polynucleotit trong (I) đến (III) đã đề cập ở trên hoặc vector tái tổ hợp chứa nó/chúng được chèn 11-deaxetyl pyripyropen O và phân tách pyripyropen O.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất bao gồm việc nuôi cấy với 11-deaxetyl pyripyropen O, Phương pháp sản xuất pyripyropen O được đặc trưng bởi việc nuôi cấy vi sinh vật chứa một hoặc nhiều vector được chọn từ nhóm bao gồm các plasmid pCC1-PP1, pPP2, pPP3, pPP6, pPP7 và pPP9 với 11-deaxetyl pyripyropen O và phân tách pyripyropen O.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất bao gồm việc nuôi cấy với 11-deaxetyl pyripyropen O, phương pháp sản xuất pyripyropen O được đặc trưng bởi việc nuôi cấy vi sinh vật trong đó ít nhất một polynucleotit trong (XIV) và (XV) dưới đây hoặc vector tái tổ hợp chứa nó/chúng được chèn 11-deaxetyl pyripyropen O và phân tách pyripyropen O:

(XIV) polynucleotit được phân tách có ít nhất một trình tự nucleotit được chọn từ

trình tự nucleotit mã hóa trình tự axit amin của SEQ ID NO:275 hoặc trình tự axit amin hầu như tương đồng; và

(XV) polynucleotit có ít nhất một trình tự nucleotit được chọn từ các trình tự nucleotit từ (1) đến (4) dưới đây:

(1) trình tự nucleotit từ 25824 đến 27178 của trình tự nucleotit được nêu trong SEQ ID NO: 266;

(2) trình tự nucleotit có khả năng lai với trình tự bổ sung với trình tự nucleotit ở (1) trong điều kiện nghiêm ngặt, và nó mã hóa protein hầu như tương đồng với protein được mã hóa bởi trình tự nucleotit;

(3) trình tự nucleotit của polynucleotit của trình tự nucleotit ở (1) trong đó một hoặc nhiều nucleotit được loại bỏ, thay thế, chèn hoặc bổ sung, và nó mã hóa protein hầu như tương đồng với protein được mã hóa bởi trình tự nucleotit; và

(4) trình tự nucleotit có ít nhất 90% tương đồng với polynucleotit của trình tự nucleotit ở (1), và nó mã hóa protein hầu như tương đồng với protein được mã hóa bởi trình tự nucleotit.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất bao gồm việc nuôi cấy với 11-deaxetyl pyripyropen O, phương pháp sản xuất pyripyropen O được đặc trưng bởi việc nuôi cấy vi sinh vật chứa plasmit pPP9 với 11-deaxetyl pyripyropen O và phân tách pyripyropen O.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất bao gồm việc nuôi cấy với pyripyropen O, phương pháp sản xuất 7-deaxetyl pyripyropen A được đặc trưng bởi việc nuôi cấy vi sinh vật trong đó ít nhất một polynucleotit trong (I) đến (III) đã đề cập ở trên hoặc vector tái tổ hợp chứa nó/chúng được chèn pyripyropen O và phân tách 7-deaxetyl pyripyropen A.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất bao gồm việc

nuôi cấy với pyripyropen O, phương pháp sản xuất 7-deaxetyl pyripyropen A được đặc trưng bởi việc nuôi cấy vi sinh vật chứa một hoặc nhiều vectơ được chọn từ nhóm bao gồm các plasmit pCC1-PP1, pPP2, pPP3, pPP6, pPP7 và pPP9 với pyripyropen O và phân tách 7-deaxetyl pyripyropen A.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất bao gồm việc nuôi cấy với pyripyropen O, phương pháp sản xuất 7-deaxetyl pyripyropen A được đặc trưng bởi việc nuôi cấy vi sinh vật trong đó ít nhất một polynucleotit trong (XIV) và (XV) dưới đây hoặc vectơ tái tổ hợp chứa nó/chúng được chèn pyripyropen O và phân tách 7-deaxetyl pyripyropen A:

(XIV) polynucleotit được phân tách có ít nhất một trình tự nucleotit được chọn từ trình tự nucleotit mã hóa trình tự axit amin của SEQ ID NO:270 hoặc trình tự axit amin hầu như tương đồng; và

(XV) polynucleotit có ít nhất một trình tự nucleotit được chọn từ các trình tự nucleotit từ (1) đến (4) dưới đây:

(1) trình tự nucleotit từ 16220 đến 18018 của trình tự nucleotit được nêu trong SEQ ID NO: 266;

(2) trình tự nucleotit có khả năng lai với trình tự bổ sung với trình tự nucleotit ở (1) trong điều kiện nghiêm ngặt, và nó mã hóa protein hầu như tương đồng với protein được mã hóa bởi trình tự nucleotit;

(3) trình tự nucleotit của polynucleotit của trình tự nucleotit ở (1) trong đó một hoặc nhiều nucleotit được loại bỏ, thay thế, chèn hoặc bổ sung, và nó mã hóa protein hầu như tương đồng với protein được mã hóa bởi trình tự nucleotit; và

(4) trình tự nucleotit có ít nhất 90% tương đồng với polynucleotit của trình tự nucleotit ở (1), và nó mã hóa protein hầu như tương đồng với protein được mã hóa bởi trình tự nucleotit.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất bao gồm việc nuôi cấy với pyripyropen O, phương pháp sản xuất 7-deaxetyl pyripyropen A được đặc trưng bởi việc nuôi cấy vi sinh vật chứa plasmid pPP3 với pyripyropen O và phân tách 7-deaxetyl pyripyropen A.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất bao gồm việc nuôi cấy với 7-deaxetyl pyripyropen A, phương pháp sản xuất pyripyropen A được đặc trưng bởi việc nuôi cấy vi sinh vật trong đó ít nhất một polynucleotit trong (I) đến (III) đã đề cập ở trên hoặc vector tái tổ hợp chứa nó/chúng được chèn 7-deaxetyl pyripyropen A và phân tách pyripyropen A.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất bao gồm việc nuôi cấy với 7-deaxetyl pyripyropen A, phương pháp sản xuất pyripyropen A được đặc trưng bởi việc nuôi cấy vi sinh vật chứa một hoặc nhiều vector được chọn từ nhóm bao gồm các plasmid pCC1-PP1, pPP2, pPP3, pPP6, pPP7 và pPP9 với 7-deaxetyl pyripyropen A và phân tách pyripyropen A.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất bao gồm việc nuôi cấy với 7-deaxetyl pyripyropen A, phương pháp sản xuất pyripyropen A được đặc trưng bởi việc nuôi cấy vi sinh vật trong đó ít nhất một polynucleotit trong (XVI) và (XVII) dưới đây hoặc vector tái tổ hợp chứa nó/chúng được chèn 7-deaxetyl pyripyropen A và phân tách pyripyropen A:

(XVI) polynucleotit được phân tách có ít nhất một trình tự nucleotit được chọn từ trình tự nucleotit mã hóa trình tự axit amin của SEQ ID NO:275 hoặc trình tự axit amin hầu như tương đồng; và

(XVII) polynucleotit có ít nhất một trình tự nucleotit được chọn từ các trình tự nucleotit từ (1) đến (4) dưới đây:

(1) trình tự nucleotit từ 25824 đến 27178 của trình tự nucleotit được nêu

trong SEQ ID NO: 266;

(2) trình tự nucleotit có khả năng lai với trình tự bổ sung với trình tự nucleotit ở (1) trong điều kiện nghiêm ngặt, và nó mã hóa protein hầu như tương đồng với protein được mã hóa bởi trình tự nucleotit;

(3) trình tự nucleotit của polynucleotit của trình tự nucleotit ở (1) trong đó một hoặc nhiều nucleotit được loại bỏ, thay thế, chèn hoặc bổ sung, và nó mã hóa protein hầu như tương đồng với protein được mã hóa bởi trình tự nucleotit; và

(4) trình tự nucleotit có ít nhất 90% tương đồng với polynucleotit của trình tự nucleotit ở (1), và nó mã hóa protein hầu như tương đồng với protein được mã hóa bởi trình tự nucleotit.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất bao gồm việc nuôi cấy với 7-deaxetyl pyripyropen A, phương pháp sản xuất pyripyropen A được đặc trưng bởi việc nuôi cấy vi sinh vật chứa plasmit pPP9 với 7-deaxetyl pyripyropen A và phân tách pyripyropen A.

Vi sinh vật được sử dụng trong sáng chế có thể được chèn polynucleotit vào bằng cách sử dụng vector tái tổ hợp được mô tả dưới đây. Tuy nhiên, polynucleotit có thể được chèn vào vi sinh vật, ví dụ, bằng phương pháp xung điện, phương pháp dùng polyetylen glycol, và phương pháp *Agrobacterium*, phương pháp lithi, và phương pháp dùng canxi clorua hoặc tương tự.

Vi sinh vật được sử dụng trong sáng chế không bị giới hạn cụ thể miễn là có thể chèn polynucleotit hoặc vector tái tổ hợp chứa nó/chúng vào. Vi sinh vật thuộc chi *Aspergillus* được ưu tiên và *Aspergillus oryzae* được đặc biệt ưu tiên.

Theo sáng chế, có thể tiến hành việc nuôi cấy vi sinh vật, ví dụ, bằng cách nuôi cấy rắn dưới điều kiện ưa khí, nuôi cấy lỏng, nuôi cấy tạo bọt khí

bằng cách khuấy hoặc nuôi cấy một phần sâu ura khí, cụ thể là, nuôi cấy lác được ưu tiên. Khi là môi trường để nuôi cấy vi sinh vật, thành phần được sử dụng chung, ví dụ, như nguồn cacbon, glucoza, sucroza, sirô tinh bột, dextrin, tinh bột, glyxerol, mật đường, mỡ động vật và dầu thực vật hoặc tương tự có thể được sử dụng. Ngoài ra, nguồn nitơ, bột đậu nành, mầm lúa mì, ngô ngâm rượu, bột hạt bông, cao thịt, polypepton, cao malto, dịch chiết nấm men, amoni sulfat, natri nitrat, ure hoặc tương tự có thể được sử dụng. Bên cạnh đó, khi cần, việc bổ sung natri, kali, canxi, magie, coban, clo, axit phosphoric (dikali hydro phosphat hoặc tương tự), axit sulfuric (magie sulfat hoặc tương tự) hoặc muối vô cơ có thể tạo ra ion khác có tác dụng. Ngoài ra, khi cần, các vitamin khác nhau như thiamin (thiamin hydroclorua hoặc tương tự), axit amin như axit glutamic (natri glutamat hoặc tương tự) hoặc asparagin (DL-asparagin hoặc tương tự), vi dinh dưỡng như nucleotit hoặc chất chọn lọc như kháng sinh có thể được bổ sung. Ngoài ra, chất hữu cơ hoặc vô cơ giúp cho sự tăng trưởng của nấm và thúc đẩy việc sản xuất pyripyropen A có thể được bổ sung hợp lý.

Độ pH của môi trường là ví dụ, độ pH khoảng 5,5 đến 8. Nhiệt độ thích hợp để nuôi cấy là 15°C đến 40°C và, trong nhiều trường hợp, sự tăng trưởng diễn ra trong phạm vi 22°C đến 30°C. Việc sản xuất 4-hydroxy-6-(pyridin-3-yl)-3-((2E,6E)-3,7,11-trimetyldodeca-2,6,10-trienyl)-2H-pyran-2-on, deaxetyl pyripyropen E, pyripyropen E, pyripyropen O và pyripyropen A phụ thuộc nhiều vào môi trường và điều kiện nuôi cấy, hoặc vật chủ được sử dụng. Trong phương pháp nuôi cấy bất kỳ, việc tích lũy thường đạt đỉnh trong 2 đến 10 ngày. Việc nuôi cấy kết thúc tại thời điểm khi lượng pyripyropen A trong môi trường nuôi cấy đạt đỉnh và chất mong muốn được tách và tinh sạch từ môi trường nuôi cấy.

Để phân tách axit 5-(3-pyridyl)-3,5-dioxopentanoic, 4-oxo-6-(3-pyridyl)- α -pyron, deaxetyl pyripyropen E, pyripyropen E, pyripyropen O,

7-deaxetyl pyripyropen A, pyripyropen A hoặc tương tự từ môi trường nuôi cấy, nó có thể được chiết và tinh sạch bằng phương pháp phân tách thông thường sử dụng đặc tính của nó, ví dụ phương pháp chiết dùng dung môi, phương pháp dùng nhựa trao đổi ion, phương pháp sắc ký cột hấp phụ hoặc phân phối, phương pháp lọc qua gel, sự thẩm tách, phương pháp kết tủa, chúng có thể được sử dụng riêng biệt hoặc kết hợp một cách thích hợp. Phương pháp chiết dung môi được đề cập cụ thể.

Theo sáng chế, thuật ngữ "trình tự axit amin hầu như tương đồng" có nghĩa là trình tự axit amin không ảnh hưởng đến hoạt tính của polypeptit mặc dù thực tế có một hoặc nhiều axit amin bị thay đổi bởi sự thay thế, loại bỏ, bổ sung hoặc chèn vào. Tốt hơn là, trình tự axit amin bị thay đổi do sự thay thế, loại bỏ, bổ sung hoặc chèn vào axit amin có trình tự tương đồng 70% hoặc hơn, tốt hơn là 80% hoặc hơn, tốt hơn nữa là 90% hoặc hơn, tốt hơn nữa là 95% hoặc hơn, tốt hơn nữa là 98% hoặc nhiều hơn so với trình tự axit amin trước khi thay đổi và tương tự. Ngoài ra, số gốc axit amin được thay đổi tốt hơn là từ 1 đến 40, tốt hơn nữa là từ 1 đến 20, tốt hơn nữa là từ 1 đến 10, tốt hơn nữa là từ 1 đến 8, và tốt nhất là từ 1 đến 4.

Ngoài ra, ví dụ về sự thay đổi không tác động đến hoạt tính bao gồm sự thay thế bảo thủ. Thuật ngữ "sự thay thế bảo thủ" có nghĩa là sự thay thế tốt hơn là từ 1 đến 40, tốt hơn nữa là từ 1 đến 20, tốt hơn nữa là từ 1 đến 10, tốt hơn nữa là từ 1 đến 8, và tốt nhất là từ 1 đến 4 gốc axit amin bằng gốc axit amin tương đồng về mặt hóa học khác sao cho hoạt tính của polypeptit không bị thay đổi. Ví dụ về nó bao gồm các trường hợp, trong đó gốc axit amin kỵ nước nào đó được thế bằng gốc axit amin kỵ nước khác và trường hợp, trong đó gốc axit amin phân cực nào đó được thế bằng gốc axit amin phân cực khác có điện tích giống nhau. Các axit amin giống nhau về chức năng có khả năng thay thế được biết trong lĩnh vực này với từng axit amin. Cụ thể, ví dụ về axit amin không phân cực (kỵ nước) bao gồm alanin, valin, isoleuxin, leuxin, prolin, tryptophan,

phenylalanin, methionin và tương tự. Ví dụ về axit amin phân cực (trung tính) bao gồm glyxin, serin, threonin, tyrosin, glutamin, asparagin, xystein và tương tự. Ví dụ về axit amin mang điện dương (bazo) bao gồm arginin, histidin, lysin và tương tự. Ví dụ về axit amin mang điện âm (axit) bao gồm axit aspartic, axit glutamic và tương tự.

Thuật ngữ, "điều kiện nghiêm ngặt" trong sáng chế có nghĩa là điều kiện trong đó, việc rửa màng sau khi lai được tiến hành ở nhiệt độ cao trong dung dịch có nồng độ muối thấp, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có thể xác định điều kiện thích hợp ví dụ, điều kiện bao gồm điều kiện rửa trong dung dịch bằng $2\times\text{SSC}$ ($1\times\text{SSC}$: trinati xitrat 15mM, natri clorua 150mM) và 0,5% SDS ở 60°C trong 20 phút, và điều kiện rửa dung dịch bằng $0,2\times\text{SSC}$ ($1\times\text{SSC}$: trinati xitrat 15mM, natri clorua 150mM) và 0,1% SDS ở 60°C trong 15 phút.

Việc lai có thể được tiến hành theo phương pháp đã biết. Ngoài ra, khi sử dụng thư viện có sẵn trên thị trường, nó có thể được tiến hành theo phương pháp được mô tả trong hướng dẫn đính kèm.

Theo sáng chế, thuật ngữ "đồng nhất" (cũng được đề cập đến là tương đồng) đối với trình tự nucleotit nghĩa là mức độ khớp nhau của các bazơ tạo thành mỗi trình tự trong số các trình tự được so sánh. Vào thời điểm đó, sự có mặt của khoảng trống và đặc trưng axit amin được đưa vào phép tính. Giá trị "đồng nhất" bất kỳ được thể hiện trong bản mô tả có thể là giá trị được tính toán bằng cách sử dụng chương trình tra cứu tương đồng đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Ví dụ, giá trị có thể được tính dễ dàng bằng cách sử dụng các thông số mặc định (cài đặt ban đầu) trong FASTA, BLAST hoặc tương tự.

Theo sáng chế, "tương đồng" về trình tự nucleotit là 90% hoặc cao hơn, tốt hơn là 95% hoặc cao hơn, tốt hơn nữa là 98% hoặc cao hơn, tốt hơn nữa là 99% hoặc cao hơn.

Theo sáng chế, thuật ngữ, "một hoặc nhiều nucleotit bị loại bỏ, thay thế, chèn vào hoặc

bổ sung trong polynucleotit" nghĩa là sự thay đổi được tạo ra bằng phương pháp đã biết như phương pháp đột biến gen ở vị trí đặc biệt, hoặc sự thay thế hoặc tương tự của nhiều nucleotit trong phạm vi mà chúng có thể xuất hiện tự nhiên. Số lượng nucleotit được thay đổi là một hoặc nhiều nucleotit (Ví dụ, một đến vài nucleotit hoặc 1, 2, 3 hoặc 4 nucleotit).

Thuật ngữ "trình tự nucleotit mã hóa protein hầu như tương đồng với protein được mã hóa bởi trình tự nucleotit" nghĩa là trình tự nucleotit mã hóa protein có hoạt tính tương đương với hoạt tính của "protein được mã hóa bởi trình tự nucleotit".

Ưu tiên là, protein hầu như tương đồng với protein được mã hóa bởi trình tự nucleotit từ 3342 đến 5158 của trình tự nucleotit được nêu trong SEQ ID NO: 266 có hoạt tính CoA ligaza.

Ưu tiên là, protein hầu như tương đồng với protein được mã hóa bởi trình tự nucleotit từ 5382 đến 12777 của trình tự nucleotit được nêu trong SEQ ID NO: 266 có hoạt tính polyketit syntaza giống LovB (PKS).

Ưu tiên là, protein hầu như tương đồng với protein được mã hóa bởi trình tự nucleotit từ 13266 đến 15144 của trình tự nucleotit được nêu trong SEQ ID NO: 266 có hoạt tính xytocrom P450 monooxygenaza (1) (P450-1).

Ưu tiên là, protein hầu như tương đồng với protein được mã hóa bởi trình tự nucleotit từ 16220 đến 18018 của trình tự nucleotit được nêu trong SEQ ID NO: 266 có hoạt tính xytocrom P450 monooxygenaza (2) (P450-2).

Ưu tiên là, protein hầu như tương đồng với protein được mã hóa bởi trình tự nucleotit từ 18506 đến 19296 của trình tự nucleotit được nêu trong SEQ ID NO: 266 có hoạt tính xyclaza (IMP: Protein màng toàn phần).

Ưu tiên là, protein hầu như tương đồng với protein được mã hóa bởi trình tự nucleotit từ 19779 đến 21389 của trình tự nucleotit được nêu trong

SEQ ID NO: 266 có hoạt tính monooxygenaza phụ thuộc FAD (FMO).

Ưu tiên là, protein hầu như tương đồng với protein được mã hóa bởi trình tự nucleotit từ 21793 đến 22877 của trình tự nucleotit được nêu trong SEQ ID NO: 266 có hoạt tính prenyltransferaza giống UbiA (UbiAPT).

Ưu tiên là, protein hầu như tương đồng với protein được mã hóa bởi trình tự nucleotit từ 23205 đến 24773 của trình tự nucleotit được nêu trong SEQ ID NO: 266 có hoạt tính axetyltransferaza (AT).

Ưu tiên là, protein hầu như tương đồng với protein được mã hóa bởi trình tự nucleotit từ 25824 đến 27178 của trình tự nucleotit được nêu trong SEQ ID NO: 266 có hoạt tính axetyltransferaza-2 (AT-2).

Sự thu nhận polynucleotit được phân tách

Phương pháp để thu polynucleotit phân tách của sáng chế không bị giới hạn cụ thể. Polynucleotit có thể được phân tách từ chủng *Penicillium coprobium* PF1169 hoặc nấm sợi bằng phương pháp sau đây. Cụ thể, dựa trên trình tự tương đồng thu được bằng phương pháp của ví dụ 9 dưới đây hoặc tương tự, tổng hợp mỗi có khả năng khuếch đại riêng biệt một hoặc nhiều gen bất kỳ của gen polyketit syntaza, gen prenyltransferaza, gen hydroxylaza, gen axetyltransferaza hoặc gen adenylat syntetaza, chúng có trong sự tổng hợp pyripyropen A. Tiến hành PCR cho thư viện hệ gen fosmid của chủng *Penicillium coprobium* PF1169 được chuẩn bị riêng rẽ và sau đó tiến hành lai khuẩn lạc, theo cách đó thu được polynucleotit được phân tách được sử dụng trong sáng chế.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất ít nhất một polynucleotit được phân tách của (I) đến (III) ở trên. Cụ thể, sáng chế đề xuất ít nhất một polynucleotit của (I) đến (III) sau:

(I) polynucleotit được phân tách chứa ít nhất một trình tự nucleotit được

chọn từ trình tự nucleotit của (a) đến (d):

- (a) trình tự nucleotit của SEQ ID NO: 266,
- (b) trình tự nucleotit có khả năng lai với trình tự bổ sung với trình tự nucleotit của SEQ ID NO: 266 trong điều kiện nghiêm ngặt, và nó mã hóa protein hầu như tương đồng với protein được mã hóa bởi trình tự nucleotit của SEQ ID NO: 266,
- (c) trình tự nucleotit của SEQ ID NO: 266 trong đó một hoặc nhiều nucleotit được loại bỏ, thay thế, chèn hoặc bổ sung, và nó mã hóa protein hầu như tương đồng với protein được mã hóa bởi trình tự nucleotit của SEQ ID NO: 266, và
- (d) trình tự nucleotit có ít nhất 90% tương đồng với polynucleotit của trình tự nucleotit của SEQ ID NO: 266, và nó mã hóa protein hầu như tương đồng với protein được mã hóa bởi trình tự nucleotit của SEQ ID NO: 266;

(II) polynucleotit được phân tách có trình tự nucleotit mã hóa ít nhất một trình tự axit amin được chọn từ SEQ ID NO: 267 đến 275 hoặc trình tự axit amin hầu như tương đồng; và

(III) polynucleotit được phân tách có ít nhất một trình tự nucleotit được chọn từ trình tự nucleotit của (1) đến (4):

- (1) trình tự nucleotit trong (a) đến (i) dưới đây:
 - (a) trình tự nucleotit từ 3342 đến 5158 của trình tự nucleotit được nêu trong SEQ ID NO: 266,
 - (b) trình tự nucleotit từ 5382 đến 12777 của trình tự nucleotit được nêu trong SEQ ID NO: 266,
 - (c) trình tự nucleotit từ 13266 đến 15144 của trình tự nucleotit được nêu trong SEQ ID NO: 266,
 - (d) trình tự nucleotit từ 16220 đến 18018 của trình tự nucleotit được nêu trong SEQ ID NO: 266,

(e) trình tự nucleotit từ 18506 đến 19296 của trình tự nucleotit được nêu trong SEQ ID NO: 266,

(f) trình tự nucleotit từ 19779 đến 21389 của trình tự nucleotit được nêu trong SEQ ID NO: 266,

(g) trình tự nucleotit từ 21793 đến 22877 của trình tự nucleotit được nêu trong SEQ ID NO: 266,

(h) trình tự nucleotit từ 23205 đến 24773 của trình tự nucleotit được nêu trong SEQ ID NO: 266, và

(i) trình tự nucleotit từ 25824 đến 27178 của trình tự nucleotit được nêu trong SEQ ID NO: 266;

(2) trình tự nucleotit có khả năng lai với trình tự bổ sung với trình tự nucleotit của (1) trong điều kiện nghiêm ngặt, và nó mã hóa protein hầu như tương đồng với protein được mã hóa bởi mỗi trình tự nucleotit;

(3) trình tự nucleotit của polynucleotit của trình tự nucleotit ở (1) trong đó một hoặc nhiều nucleotit được loại bỏ, thay thế, chèn hoặc bổ sung, và nó mã hóa protein hầu như tương đồng với protein được mã hóa bởi mỗi trình tự nucleotit; và

(4) trình tự nucleotit có ít nhất 90% tương đồng với polynucleotit của trình tự nucleotit của (1), và nó mã hóa protein hầu như tương đồng với protein được mã hóa bởi mỗi trình tự nucleotit.

Theo phương án được ưu tiên hơn, sáng chế đề xuất polynucleotit được phân tách được chọn từ (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g) và (h):

(a) polynucleotit có trình tự nucleotit của SEQ ID NO: 266,

(b) polynucleotit mã hóa polypeptit chứa trình tự axit amin được chọn từ SEQ ID NOs: 269, 270, 273, 274 và 275,

(c) polynucleotit mã hóa trình tự axit amin hầu như tương đồng với trình

tự được nêu trong SEQ ID NO: 269, và mã hóa polypeptit có hoạt tính hydroxylaza,

(d) polynucleotit mã hóa trình tự axit amin hầu như tương đồng với trình tự được nêu trong SEQ ID NO: 270, và mã hóa polypeptit có hoạt tính hydroxylaza,

(e) polynucleotit mã hóa trình tự axit amin hầu như tương đồng với trình tự được nêu trong SEQ ID NO: 273, và mã hóa polypeptit có hoạt tính prenyltransferaza,

(f) polynucleotit có trình tự axit amin hầu như tương đồng với trình tự được nêu trong SEQ ID NO: 274, và mã hóa polypeptit có hoạt tính axetylaza,

(g) polynucleotit có trình tự axit amin hầu như tương đồng với trình tự được nêu trong SEQ ID NO: 275, và mã hóa polypeptit có hoạt tính axetylaza,

(h) polynucleotit được phân tách có trình tự nucleotit được chọn từ (i), (ii), (iii), (iv) và (v) sau:

(i) trình tự nucleotit từ 13266 đến 15144 của trình tự nucleotit được nêu trong SEQ ID NO: 266,

(ii) trình tự nucleotit từ 16220 đến 18018 của trình tự nucleotit được nêu trong SEQ ID NO: 266,

(iii) trình tự nucleotit từ 21793 đến 22877 của trình tự nucleotit được nêu trong SEQ ID NO: 266,

(iv) trình tự nucleotit từ 23205 đến 24773 của trình tự nucleotit được nêu trong SEQ ID NO: 266, và

(v) trình tự nucleotit từ 25824 đến 27178 của trình tự nucleotit được nêu trong SEQ ID NO: 266.

Theo phương án được ưu tiên hơn, sáng chế đề xuất polynucleotit được phân tách được chọn từ (A), (B) và (C) sau:

(A) polynucleotit mã hóa polypeptit chứa trình tự axit amin được chọn từ

SEQ ID NO:275,

(B) polynucleotit có trình tự axit amin hầu như tương đồng với trình tự được nêu trong SEQ ID NO: 275, và mã hóa polypeptit có hoạt tính axetylaza, và

(C) polynucleotit được phân tách có trình tự nucleotit từ 25824 đến 27178 của trình tự nucleotit được nêu trong SEQ ID NO: 266.

Theo phương án được ưu tiên hơn nữa, sáng chế đề xuất polynucleotit của (c), (d), (e), (f) và (g) nói trên, trong đó trình tự axit amin của polypeptit được mã hóa bởi polynucleotit của (c), (d), (e), (f) và (g) này có trình tự tương đồng 90% hoặc hơn với trình tự axit amin lần lượt được nêu trong SEQ ID NOs: 269, 270, 273, 274 và 275.

Theo phương án được ưu tiên hơn nữa, sáng chế đề xuất polynucleotit của (B) nêu trên, trong đó trình tự axit amin của polypeptit được mã hóa bởi polynucleotit của (B) này có trình tự tương đồng 90% hoặc hơn với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 275.

Vector tái tổ hợp

Vector tái tổ hợp theo sáng chế có thể được tạo ra bằng cách biến đổi một hoặc nhiều polynucleotit bất kỳ trong (I) đến (III) đã đề cập ở trên thành dạng thích hợp phụ thuộc vào đối tượng và gắn chúng vào vector theo phương pháp thông thường, ví dụ, kỹ thuật tái tổ hợp gen được mô tả trong [Sambrook, J. et al., "Molecular cloning: a laboratory manual", (USA), 2nd Edition, Cold Spring Harbor Laboratory, 1989].

Vector tái tổ hợp theo sáng chế có thể được chọn thích hợp từ vector virus, plasmit, fosmit, cosmit hoặc tương tự. Ví dụ, khi tế bào chủ là *Escherichia coli*, ví dụ về nó bao gồm thể thực khuẩn vi khuẩn dựa trên thể thực khuẩn λ và plasmit dựa trên pBR và pUC-. Trong trường hợp là *Bacillus subtilis*, các ví dụ bao gồm plasmit dựa trên pUB-. Trong trường hợp nấm men, ví dụ bao gồm các plasmit YE_p, YR_p, YC_p và YI_p-.

Tốt hơn nếu ít nhất một plasmit trong số plasmit được sử dụng chứa yếu tố đánh dấu

lựa chọn để chọn lọc thể biến nạp. Khi chọn lọc yếu tố đánh dấu, gen mã hóa sự kháng thuốc và gen bổ sung sự dinh dưỡng thụ động có thể được sử dụng. Ví dụ cụ thể về nó khi tế bào chủ sử dụng là vi khuẩn bao gồm, gen kháng ampicilin, gen kháng kanamycin, gen kháng tetracyclin và tương tự; trong trường hợp nấm men, ví dụ là gen sinh tổng hợp tryptophan (TRP1), gen sinh tổng hợp uraxil (URA3), gen sinh tổng hợp leuxin (LEU2) và tương tự; trong trường hợp nấm, gen kháng hygromycin, gen kháng bialaphos, gen kháng bleomycin, gen kháng aureobasidin và tương tự; và trong trường hợp thực vật, gen kháng kanamycin, gen kháng bialaphos và tương tự.

Ngoài ra, phân tử ADN để làm vectơ biểu hiện được sử dụng trong sáng chế tốt hơn là có trình tự ADN cần thiết để biểu hiện từng gen, ví dụ, tín hiệu điều biến phiên mã và tín hiệu điều biến dịch mã ví dụ, promotor, tín hiệu khởi đầu phiên mã, vị trí liên kết ribosom, tín hiệu dừng dịch mã, trình tự kết thúc. Ví dụ ưu tiên về promotor bao gồm promotor lactoza operon, tryptophan operon và tương tự trong *Escherichia coli*; promotor của gen tổng hợp rượu dehydrogenaza, axit phosphataza, gen chuyển hóa galactosa, glyxeraldehyt 3-phosphat dehydrogenaza hoặc tương tự ở nấm men; promotor của gen α -amylaza, gen glucoamylaza, gen xenlobiohydrolaza, gen glyxeraldehyt 3-phosphat dehydrogenaza, gen abp1 hoặc tương tự ở nấm; promotor CaMV 35S ARN, promotor CaMV 19S ARN hoặc promotor gen nopalín syntetaza ở thực vật.

Vectơ tái tổ hợp theo sáng chế tốt hơn là vectơ tái tổ hợp được chọn từ nhóm bao gồm các plasmit pPP6, pPP7 và pPP9.

Ngoài ra, theo phương án ưu tiên, sáng chế minh họa vectơ tái tổ hợp sử dụng được chọn từ nhóm bao gồm các plasmit pPP6, pPP7 và pPP9 để sản xuất pyripyropen A.

Thể biến nạp

Tế bào chủ trong đó polynucleotit được phân tách theo sáng chế được chèn

vào có thể được chọn lọc phù hợp, phụ thuộc vào loại vector được sử dụng, từ actinomycetes, *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, nấm men, nấm sợi, tế bào thực vật hoặc tương tự.

Phương pháp đưa vector tái tổ hợp vào tế bào chủ có thể được chọn, phụ thuộc vào tế bào chủ kiểm tra, từ sự vận chuyển bằng sự kết hợp, sự truyền tính trạng bằng thực khuẩn thể, cũng như phương pháp biến nạp ví dụ, phương pháp ion canxi, phương pháp ion lithi, phương pháp xung điện, phương pháp PEG, phương pháp *Agrobacterium* hoặc phương pháp bắn hạt.

Trong trường hợp nhiều gen được đưa vào tế bào chủ trong sáng chế, gen có thể có trong phân tử ADN đơn hoặc các phân tử ADN khác nhau riêng biệt. Ngoài ra, khi tế bào chủ là vi khuẩn, mỗi gen được thiết kế để được biểu hiện như polycistronic của mARN và được tạo ra bên trong một phân tử ADN.

Thể biến nạp theo sáng chế tốt hơn là thể biến nạp chứa một hoặc nhiều vector được chọn từ nhóm bao gồm các plasmid pPP6, pPP7 và pPP9.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế minh họa thể biến nạp được sử dụng chứa một hoặc nhiều vector được chọn từ nhóm bao gồm các plasmid pPP6, pPP7 và pPP9 để sản xuất pyripyropen A.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế sẽ được minh họa chi tiết hơn bằng các ví dụ sau đây mà không nhằm mục đích giới hạn sáng chế.

Ví dụ 1: Tạo ADN hệ gen của chủng *Penicillium coprobium* PF1169

Cho môi trường NB vô trùng (500ml) vào bình thót cổ Erlenmeyer (1L). Chủng *Penicillium coprobium* PF1169 (Journal of Technical Disclosure No. 500997/2008 (tài liệu patent 3)) được nuôi cấy trước trong môi trường thạch 1/2 CMMY ở 28°C trong 4 ngày được bổ sung vào môi trường đã đề cập ở trên và xử lý để

nuôi cấy lỏng ở 28°C trong 4 ngày. Tiến hành lọc bằng Miracloth để thu được 5g tế bào nấm. Thu được 30µg ADN từ tế bào nấm này theo cách đính kèm với kit tinh sạch ADN hệ gen Genomic-tip 100/G (của hãng Qiagen K.K.).

Ví dụ 2: Mỗi suy biến để khuếch đại polyketit syntaza (PKS) và đoạn đã khuếch đại của nó

Dựa vào trình tự axit amin được bảo tồn trong polyketit syntaza của nhiều nấm sợi, mỗi sau được thiết kế và tổng hợp làm mỗi suy biến để khuếch đại:

LC1: GAYCCIMGITTYTTYAAYATG (SEQ ID NO:1)

LC2c: GTICCI GTICCRTGCATYTC (SEQ ID NO:2)

(trong đó R=A/G, Y=C/T, M=A/C, I=inosin).

Sử dụng mỗi suy biến này, ADN hệ gen được tạo ra trong ví dụ 1 và ExTaq polymeraza (của hãng Takara Bio Inc.) được cho phản ứng theo cách được đính kèm. Đoạn khuếch đại khoảng 700bp được phát hiện (Fig.1). Ngoài ra, sau đó đoạn khuếch đại này được phân tích để xác định trình tự trong phạm vi 500bp (SEQ ID NO:3) của nó.

Ví dụ 3: Giải trình tự trong phạm vi rộng của ADN hệ gen và tra cứu tương đồng trình tự của axit amin

ADN hệ gen của chủng *Penicillium coprobium* PF1169 thu được trong ví dụ 1 được xử lý để giải trình tự phạm vi rộng và tra cứu tương đồng về trình tự axit amin. Cụ thể là, phần 50µg của ADN hệ gen được tạo ra và sau đó được xử lý cho máy đọc trình tự ADN của Roche 454FLX để thu được khoảng 250bp, 103 nghìn đoạn trình tự (tổng số, 49Mb trình tự).

Đối với các trình tự này, như trình tự đã biết trong số polyketit syntaza và prenyltransferaza, năm trình tự sau (trình tự nhận được từ polyketit syntaza: a.a. 2146 PKS của *Aspergillus(A.) fumigatus* và a.a. 1744 syntaza của axit 6-metylsalicylic của

Penicillium(P.) griseofluum; cũng như là prenyltransferaza: *Aspergillus (A.) fumigatus* Prenyltransferaza, *Aspergillus(A.) fumigatus* Prenyltransferaza (4-hydroxybezoat octaprenyltransferaza) và *Penicillium(P.) marneffe* Prenyltransferaza) được lựa chọn và tiến hành tra cứu bằng phần mềm tra cứu trình tự tương đồng Blastx, theo cách đó lần lượt thu được 89, 86, 2, 1 và 3 trình tự tương đồng (xem bảng 2). Ngoài ra, từ trình tự tương đồng của a.a. 2146 PKS của *A. fumigatus* và a.a. 1744 syntaza của axit 6-metylsalicylic của *P. griseofluum*, 19 và 23 của trình tự kế nhau lần lượt được thu nhận (trình tự kế nhau của a.a. 2146 PKS của *A. fumigatus*: SEQ ID NO:179 đến 197; trình tự kế nhau của a.a. 1744 syntaza của axit 6-metylsalicylic của *P. griseofluum*: SEQ ID NO:198 đến 220) (xem bảng 2).

Bảng 2

Tên enzym	Nguồn gốc	Số trình tự tương đồng	SEQ IN NO.
Polyketit Syntaza	a.a. PKS 2146 của <i>A.fumigatus</i>	89	4 đến 92
	a.a. 1744 syntaza của axit 6-metylsalicylic của <i>P. griseofluum</i>	89	93 đến 178
	a.a. 2146 PKS của <i>A. fumigatus</i>	19 (Trình tự kế nhau)	179 đến 197
	a.a. 1744 syntaza của axit 6-metylsalicylic của <i>P. griseofluum</i>	23 (Trình tự kế nhau)	198 đến 220
Prenyltransferaza	<i>A. fumigatus</i> Prenyltransferaza	2	221, 222
	<i>A. fumigatus</i> Prenyltransferaza (4-hydroxybezoat	1	223

	octaprenyltransferaza)		
	(P.) <i>marneffe</i> Prenyltransferaza	3	224 đến 226

Ví dụ 4: Khuếch đại PCR từ ADN hệ gen

Từ kết quả tra cứu của Blastx thu được trong ví dụ 3, đối với polyketit syntaza, 13 loại cặp mồi được nêu trong SEQ ID NOs:227 đến 252 được tổng hợp. Tương tự thế, đối với prenyltransferaza, 5 loại cặp mồi được thể hiện trong SEQ ID NO:253 đến 262 được tổng hợp. Khi tiến hành PCR đối với ADN hệ gen sử dụng các cặp mồi này, đã khuếch đại các đoạn với kích thước mong muốn đã thấy được đối với tất cả cặp mồi (xem Fig.1 và Fig.2).

Ví dụ 5: Tạo cấu trúc thư viện gen thực khuẩn thể

Thư viện gen thực khuẩn thể λ của chủng *Penicillium coprobium* PF1169 được tạo cấu trúc bằng cách sử dụng Kit λ BlueSTAR *Xho* I Half-site Arms (của hãng Takara Bio Inc., Cat. No. 69242-3) theo quy trình đính kèm. Đó là, cắt từng phần ADN hệ gen bằng cách sử dụng enzym giới hạn, *Sau*3A1. Đoạn ADN với kích thước khoảng 20kb (0,5 μ g) được gắn với 0,5 μ g ADN λ BlueSTAR gắn kèm kit. Dung dịch gắn kết này được xử lý tạo vỏ in vitro bằng cách sử dụng kit tạo vỏ Lambda INN (của hãng Nippon Gene Co., Ltd.) theo quy trình đính kèm kit để thu được 1ml dung dịch. Dung dịch này chứa thực khuẩn thể đã tạo vỏ (10 μ l) được nhiễm vào 100 μ l chủng *E. coli* ER1647 và nuôi cấy trong môi trường tạo vết tan ở 37°C qua đêm, theo cách đó thu được khoảng 500 dòng vết tan. Do đó, thư viện hệ được tạo ra chứa khoảng 50000 dòng thực khuẩn thể trong đó 10 đến 20kb ADN hệ gen của chủng *Penicillium coprobium* PF1169 được đưa vào bằng cách nhiễm dòng, được tạo cấu trúc.

Ví dụ 6: Sàng lọc thư viện thực khuẩn thể

Đối với 10000 dòng thực khuẩn thể của thư viện thực khuẩn thể được tạo ra

trong ví dụ 5, tiến hành sàng lọc sơ cấp bằng cách lai vết tan sử dụng, như là chất dò, sản phẩm PCR được khuếch đại bằng cặp mồi LC1-LC2c được tạo ra ở trên. Để đánh dấu và phát hiện chất dò, sử dụng hệ đánh dấu và phát hiện trực tiếp AlkPhos (AlkPhos Direct Labelling and Detection System với CDP-Star) (của hãng GE Healthcare, Cat. No. RPN3690). Tiến hành lai như đã đề cập ở trên theo quy trình đính kèm.

Qua sàng lọc sơ cấp, 6 dòng vẫn là ứng cử viên. Sau đó, dựa vào kết quả sàng lọc thứ cấp bằng cách lai vết tan, thu được 4 dòng. Các dòng dương tính được nhiễm vào chủng *E. coli* BM25.8 và thực khuẩn thể được chuyển vào plasmid theo quy trình đính kèm, theo cách đó thu được 4 loại plasmid chứa vùng mong muốn.

Ví dụ 7: Tạo thư viện gen fosmit

Tạo cấu trúc thư viện gen của chủng *Penicillium coprobium* PF1169 theo quy trình đính kèm kit tạo thư viện fosmit kiểm soát bản sao (CopyControl Fosmid Library Production Kit) (của hãng EPICENTRE, Cat. No. CCFOS110). Đó là, 0,25µg đoạn ADN khoảng 40kb ADN hệ gen được tạo đầu bằng và sau đó gắn vào vector fosmit pCCFOS (của hãng Epicentre). Xử lý dung dịch gắn kết này để tạo vỏ in vitro bằng cách sử dụng quy trình theo cách đính kèm kit tách chiết tạo vỏ Lambda Maxplax (MaxPlax Lambda Packaging Extract). Nhiễm dịch chứa virus đã được tạo vỏ (10µl) vào 100µl chủng *E. coli* EPI300TM-T1^R và nuôi cấy trong môi trường chứa chloramphenicol ở 37°C qua đêm và chọn lọc, theo cách đó thu được khoảng 300 dòng khuẩn lạc. Do đó, thu được khoảng 30000 dòng fosmit trong đó có 40kb ADN hệ gen của chủng *Penicillium coprobium* PF1169 được chèn vào bằng cách nhiễm. Chúng được chia vào khay 96 giếng sao cho có khoảng 50 dòng mỗi giếng. Do đó, thư viện gen được tạo ra ở 96 giếng có khoảng 4800 dòng được tạo cấu trúc.

Ví dụ 8: Sàng lọc thư viện fosmit

Theo quy trình đính kèm với fosmit, ADN plasmid được tạo riêng biệt từ 96 giếng của thư viện được tạo ra trong ví dụ 7. Sử dụng mỗi suy biến để khuếch đại polyketit syntaza được tổng hợp trong ví dụ 2, tiến hành PCR đối với 96 giếng mẫu ADN plasmid này. Kết quả là, đoạn ADN khoảng 700bp được khuếch đại từ 9 giếng. Ngoài ra, đĩa petri chứa các khuẩn lạc của khoảng 300 dòng hoặc hơn được tạo từ các giếng dương tính và tiến hành sàng lọc lại bằng cách lai khuẩn lạc. Kết quả là, bằng cách sử dụng cặp mỗi LC1-LC2c, thu được 9 loại fosmit từ khoảng 4800 dòng.

Ví dụ 9: Giải trình tự phạm vi rộng của ADN hệ gen và tra cứu tương đồng trình tự axit amin

ADN hệ gen của chủng *Penicillium coprobium* PF1169 thu được trong ví dụ 1 được xử lý để giải trình tự phạm vi rộng và tra cứu tương đồng về trình tự axit amin. Cụ thể là, phần 50µg của ADN hệ gen được xử lý trước và sau đó xử lý cho máy đọc trình tự ADN Roche 454FLX DNA để thu được 1405 đoạn trình tự với độ dài liên tục trung bình là 19,621kb (trình tự của chiều dài tổng số là 27,568160 Mb).

Đối với các trình tự này, như trình tự đã biết trong số polyketit syntaza và prenyltransferaza, năm trình tự sau (trình tự nhận được từ polyketit syntaza: a.a. 1744 syntaza (P22367) của axit 6-metylsalicylic của *Penicillium(P.) griseofluum* và a.a. 2146 PKS (Q4WZA8) của *Aspergillus(A.) fumigatus*; cũng như prenyltransferaza: *Penicillium(P.) marneffe* Prenyltransferaza (Q0MRO8), *Aspergillus (A.) fumigatus* Prenyltransferaza (Q4WBI5) và *Aspergillus(A.) fumigatus* Prenyltransferaza (4-hydroxybezoat octaprenyltransferaza) (Q4WLD0)) được chọn và tiến hành tra cứu bằng phần mềm tra cứu trình tự tương đồng BLASTX, theo cách đó lần lượt thu được 22 (P22367), 21 (Q4WZA8), 2 (Q0MRO8), 3 (Q4WBI5) và 3 (Q4WLD0) trình tự tương đồng.

Ví dụ 10: Sàng lọc thư viện fosmit và phân tích trình tự của nhóm gen

Theo quy trình đính kèm kit fosmit (của hãng EPICENTRE, kit tạo thư viện fosmit kiểm soát bản sao - CopyControl Fosmid Library Production Kit), ADN plasmit được tạo riêng biệt từ 96 giếng của thư viện được tạo trong ví dụ 7. Dựa vào trình tự bazơ đã xác định bằng máy giải trình tự ADN Roche 454FLX DNA, tiến hành tra cứu sự tương đồng về trình tự axit amin để tìm kiếm vùng gần kề với polyketit syntaza và prenyltransferaza. Dựa vào trình tự bazơ của prenyltransferaza của vùng thu được, tổng hợp cặp mồi (Số 27) có khả năng khuếch đại đoạn ADN 400bp. Bằng cách sử dụng cặp mồi này, tiến hành PCR đối với 48 giếng chứa mẫu ADN plasmit. Kết quả là, đoạn ADN mong muốn khoảng 400bp (SEQ ID NO:263) được khuếch đại từ 11 giếng (xem Fig.3). Ngoài ra, đĩa petri chứa khuẩn lạc của khoảng 300 dòng hoặc hơn được tạo ra từ 6 giếng của các giếng dương tính và tiến hành sàng lọc lại bằng cách lai khuẩn lạc. Kết quả là, bằng cách sử dụng cặp mồi 27F + 27R (mồi 27F: SEQ ID NO:264, mồi 27R: SEQ ID NO:265), thu được 4 loại fosmit từ khoảng 4800 dòng. Một trong số chúng được đặt tên là pCC1-PP1 và toàn bộ trình tự của đoạn chèn vào được xác định (SEQ ID NO: 266).

Biến nạp pCC1-PP1 thu được vào chủng *Escherichia coli* EPI300TM-T1^R (đính kèm với kit fosmit), theo cách đó thu được chủng *Escherichia coli* EPI300TM-T1^R/pCC1-PP1.

Khi tiến hành tra cứu tương đồng giữa các trình tự đã đề cập ở trên của SEQ ID NO: 266 và một trong số CoA ligaza; polyketit syntaza giống LovB- (PKS); xytocrom P450 monooxygenaza, xyclaza (IMP: integral membrane protein - protein màng toàn phần), monooxygenaza phụ thuộc FAD- (FMO), chúng là hydroxylaza; prenyltransferaza giống UbiA (UbiAPT); Axetyltransferaza (AT), Axetyltransferaza-2 (AT-2), chúng là Axetyltransferaza; và ATPaza vận chuyển cation (các enzym được đề cập ở trên đều có nguồn gốc từ chủng *Aspergillus fumigatus* Af293), thấy có độ tương

đồng cao 70% hoặc hơn trong tra cứu bất kỳ.

Các nucleotit 3342 đến 5158 của SEQ ID NO: 266 mã hóa CoA ligaza và polypeptit tương đương được thể hiện bằng trình tự axit amin được đăng ký trong trình tự SEQ ID NO:267; các nucleotit 5382 đến 12777 của SEQ ID NO: 266 mã hóa polyketit syntaza giống LovB (PKS) và polypeptit tương đương được thể hiện bằng trình tự axit amin được đăng ký trong trình tự SEQ ID NO:268; các nucleotit 13266 đến 15144 của SEQ ID NO: 266 (sau đây, protein được mã hóa bởi trình tự polynucleotit này được đề cập đến là xytocrom P450 monooxygenaza (1) (P450-1)) và các nucleotit 16220 đến 18018 (sau đây, protein được mã hóa bởi trình tự polynucleotit này được đề cập đến là xytocrom P450 monooxygenaza (2) (P450-2)) mã hóa xytocrom P450 monooxygenaza và polypeptit tương đồng lần lượt được thể hiện bằng trình tự axit amin được đăng ký trong trình tự SEQ ID NO:269 và 270; các nucleotit 18506 đến 19296 của SEQ ID NO: 266 mã hóa xyclaza và polypeptit tương đương được thể hiện bằng trình tự axit amin được đăng ký trong trình tự SEQ ID NO:271; các nucleotit 19779 đến 21389 của SEQ ID NO: 266 mã hóa monooxygenaza phụ thuộc FAD (FMO) và polypeptit tương đương được thể hiện bằng trình tự axit amin được đăng ký trong trình tự SEQ ID NO:272; các nucleotit 21793 đến 22877 của SEQ ID NO: 266 mã hóa prenyltransferaza giống UbiA- (UbiAPT) và polypeptit tương đương được thể hiện bằng trình tự axit amin được đăng ký trong trình tự SEQ ID NO:273; các nucleotit 23205 đến 24773 của SEQ ID NO: 266 mã hóa axetyltransferaza (AT) và polypeptit tương đương được thể hiện bằng trình tự axit amin được đăng ký trong trình tự SEQ ID NO:274; các nucleotit 25824 đến 27178 của SEQ ID NO: 266 mã hóa axetyltransferaza-2 (AT-2) và polypeptit tương đương được thể hiện bằng trình tự axit amin được đăng ký trong trình tự SEQ ID NO:275; và các nucleotit 27798 đến 31855 của SEQ ID NO: 266 mã hóa ATPaza vận chuyển cation và

polypeptit tương đương được thể hiện bằng trình tự axit amin được đăng ký trong trình tự SEQ ID NO:276.

Ví dụ 11: Phân tích chức năng của gen bằng cách biến nạp *Aspergillus Oryzae*

Pyripyropen E sử dụng dưới đây có thể được sản xuất bằng phương pháp nuôi cấy vi sinh vật dựa vào phương pháp đã mô tả trong Công bố đơn yêu cầu cấp patent Nhật Bản số 239385/1996, WO94/09147 hoặc U.S. Patent No. 5597835, hoặc phương pháp tổng hợp toàn bộ đã mô tả trong Tetrahedron Letters, vol. 37, No. 36, 6461-6464, 1996. Ngoài ra, pyripyropen O sử dụng dưới đây có thể được tạo ra bằng phương pháp nuôi cấy vi sinh vật dựa trên phương pháp đã mô tả trong J. Antibiotics 49, 292-298, 1996 hoặc WO94/09147.

(1) Tạo vector biểu hiện để đưa vào nấm sợi Filamentous Fungus

Cắt pUSA (Fig.4) và pHSG399 (Takara Bio Inc.) bằng *KpnI* và được gắn riêng biệt, theo cách đó thu được pUSA-HSG. Cắt plasmit này bằng *SmaI* và *KpnI* theo thứ tự này và được xử lý để tinh sạch qua gel, theo cách đó thu được ADN vector dạng thẳng có đầu gắn kết *KpnI* và đầu tù *SmaI*.

(2) Tạo plasmit pPP2

Khi fosmit pCC1-PP1 làm khuôn, polynucleotit của P450-1 đã đề cập ở trên được khuếch đại bằng cách sử dụng cặp mồi P450-1 với *Kpn F* (SEQ ID NO:277)/P450-1 với *Swa R* (SEQ ID NO:278). Tách dòng đoạn ADN đã tinh sạch vào pCR-Blunt (Invitrogen, Cat. No. K2700-20). Cắt plasmit thu được bằng *KpnI* và *SwaI*. Gắn đoạn P450-1 đã đề cập ở trên vào vector đã mô tả ở trên pUSA-HSG, theo cách đó thu được plasmit pPP2 được thể hiện trong Fig.5.

(3) Tạo plasmit pPP3

Khi fosmit pCC1-PP1 làm khuôn, phù hợp với thể hiện dưới đây trong Fig.6, chỉ exon được khuếch đại trước tiên sử dụng cặp mồi F1(SEQ ID NO:279)/R1(SEQ

ID NO:280), F2(SEQ ID NO:281)/R2(SEQ ID NO:282), F3(SEQ ID NO:283)/R3(SEQ ID NO:284), F4(SEQ ID NO:285)/R4(SEQ ID NO:286), F5(SEQ ID NO:287)/R5(SEQ ID NO:288) và F6(SEQ ID NO:289)/R6(SEQ ID NO:290), theo cách đó thu được sáu đoạn. Sau đó, tiến hành khuếch đại với các mảnh này làm khuôn sử dụng cặp mồi F1/R2, F3/R4 và F5/R6, theo cách đó thu được đoạn dài hơn. Sau đó, lặp lại bước khuếch đại sử dụng cặp mồi F1/R4 và F1/R6, tạo ra cADN không chứa intron của polynucleotit P450-2 đã đề cập ở trên. Mảnh cADN này được chèn vào pCR-Blunt (Invitrogen, Cat. No. K2700-20) và sử dụng plasmit thu được làm khuôn để khuếch đại bằng cặp mồi, F dung hợp của P450-2-cADN (SEQ ID NO:291)/R dung hợp của P450-2-cADN (SEQ ID NO:292). Dựa vào quy trình của kit, thu được plasmit pPP3 thể hiện trong Fig.7 bằng cách sử dụng kit tách dòng PCR thuận tiện trong dung hợp (In-Fusion Advantage PCR Cloning Kit) (Clontech).

(4) Tạo plasmit pPP6, pPP7 và pPP9

Sử dụng vector pUSA-HSG để biến nạp nấm sợi thu được trong ví dụ 11(1) đã đề cập ở trên, thu được từng plasmit dưới đây, cụ thể là pPP6, pPP7, và pPP9.

1) Tạo plasmit pPP6 (UbiA PT)

Khi fosmit pCC1-PP1 làm khuôn, polynucleotit của UbiA PT đã đề cập ở trên được khuếch đại bằng cách sử dụng cặp mồi UbiA PT F với *Kpn* (SEQ ID NO:293) và UbiA PT R với *Swa* (SEQ ID NO:294). Tách dòng ADN tinh sạch vào vector pCR-Blunt (Invitrogen, Cat. No. K2700-20) đối với các đoạn PCR. Cắt plasmit thu được bằng *Kpn*I và *Swa*I. Sau khi tinh sạch từng mảnh, gắn nó vào giữa vị trí *Kpn*I và *Sma*I của vector nấm sợi đã mô tả ở trên pUSA-HSG, theo cách đó thu được plasmit pPP6 thể hiện trong Fig.12.

2) Tạo plasmit pPP7 (AT)

Với fosmit pCC1-PP1 làm khuôn, polynucleotit AT được khuếch đại sử dụng

cặp mồi AT F với trình tự Swa (SEQ ID NO:295) và AT R với trình tự Kpn (SEQ ID NO:296). Tách dòng đoạn đã tinh sạch vào vector cho các đoạn PCR, pCR-Blunt (Invitrogen, Cat. No. K2700-20). Cắt plasmit thu được bằng *KpnI* và *SmaI*. Mỗi đoạn được gắn vào giữa các vị trí *KpnI* và *SmaI* của vector pUSA-HSG của nấm sợi đã mô tả ở trên, theo cách đó thu được plasmit pPP7 thể hiện trong Fig.12.

3) Tạo plasmit pPP9 (AT-2)

Với fosmit pCC1-PP1 làm khuôn, đoạn Toxin được khuếch đại sử dụng cặp mồi F dung hợp của Toxin (SEQ ID NO:297) và R dung hợp của Toxin (SEQ ID NO:298), và được chèn vào giữa vị trí *KpnI* và *SmaI* của vector pUSA-HSG của nấm sợi bằng cách sử dụng Kit tách dòng PCR thuận tiện trong dung hợp (In-Fusion Advantage PCR Cloning Kit) (của hãng Clontech, Cat. No. 639619), dựa vào quy trình của kit, theo cách đó thu được plasmit pPP9 thể hiện trong Fig.12.

(5) Thu nhận thể biến nạp *Aspergillus Oryzae* (*A. oryzae*)

Nuôi cấy *A. oryzae* (chủng HL-1105) trong môi trường thạch CD-Met (chứa L-Methionin 40µg/ml) ở 30°C trong một tuần. Thu lại bào tử ($>10^8$) từ đĩa petri này và tạo giống trong 100ml môi trường lỏng YPD trong bình thót cổ 500ml. Sau khi nuôi cấy 20 giờ (30°C, 180 vòng/phút), thu được tế bào nấm có hình bóng rêu. Thu lại tế bào nấm này bằng thiết bị lọc bằng thủy tinh 3G-1, rửa bằng NaCl 0,8M, và loại bỏ kỹ nước. Tạo huyền phù sản phẩm thu được bằng dung dịch TF I (dung dịch tạo thể nguyên sinh) và sau đó lắc ở 30°C, ở 60 vòng/phút trong 2 giờ. Trong khoảng 30 phút, tiến hành quan sát dưới kính hiển vi và kiểm tra sự xuất hiện thể nguyên sinh. Sau đó, lọc môi trường nuôi cấy và xử lý để ly tâm (2000 vòng/phút, 5 phút) để thu lại thể nguyên sinh, sau đó, rửa chúng trong dung dịch TF II. Sau khi rửa, bổ sung 0,8 thể tích dung dịch TF II và 0,2 thể tích dung dịch TF III và trộn, theo cách đó thu được huyền phù thể nguyên sinh.

Bổ sung 10µg ADN plasmit (pPP2 hoặc pPP3) vào 200µl dịch huyền phù này. Đặt hỗn hợp lên nước đá trong 30 phút và bổ sung dung dịch TF III (1mL). Trộn nhẹ hỗn hợp thu được và sau đó để ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Sau đó, cấy ADN plasmit vào thể nguyên sinh đã đề cập ở trên. Bổ sung dung dịch TF II (8mL) vào đây và xử lý để ly tâm (ở 2000vòng/phút trong 5 phút). Ngoài ra, sau đó thu hồi lại thể nguyên sinh còn 1 đến 2ml. Nhỏ dung dịch chứa thể nguyên sinh thu hồi vào môi trường tái sinh (lớp dưới) và rót vào môi trường tái sinh (lớp trên). Trộn sản phẩm thu được trong đĩa petri và sau đó nuôi cấy ở 30°C trong 4 đến 5 ngày. Phân lập dòng được tạo ra trong môi trường tái sinh (lớp dưới), nuôi cấy tiếp và tinh sạch, theo cách đó thu được thể biến nạp (*Aspergillus oryzae* PP2-1 và *Aspergillus oryzae* PP3-2).

Dựa vào phương pháp đã mô tả trong ví dụ 11 (5) đã đề cập ở trên, thu được thể biến nạp trong đó được chèn vào mỗi ADN plasmit (pPP6, pPP7 và pPP9) (*Aspergillus oryzae* PP6, *Aspergillus oryzae* PP7 và *Aspergillus oryzae* PP9).

Điều chế dung dịch TF I đã đề cập ở trên (dung dịch tạo thể nguyên sinh) với các thành phần sau:

Tên hợp chất	Nồng độ
Yatalaza (của hãng Takara Bio Inc.)	20mg/ml
Amoni sulfat	0,6M
Axit maleic-NaOH	50mM

Sau khi điều chế chế phẩm đã đề cập ở trên (độ pH bằng 5,5) tiến hành lọc vô trùng.

Điều chế dung dịch TF II đã đề cập ở trên với các thành phần sau:

Tên hợp chất	Lượng
--------------	-------

Sorbitol 1,2M (Khối lượng phân tử = 182,17)	43,72g
CaCl ₂ 50mM	10ml CaCl ₂ 1M (1/20)
NaCl 35mM	1,4ml NaCl 5M
Tris-HCl 10mM	2ml Tris-HCl 1M (1/100)

Sau đó bổ sung nước để đạt được tổng thể tích là 200ml.

Sau khi điều chế chế phẩm đã đề cập ở trên, tiến hành hấp vô trùng.

Điều chế dung dịch TF III với các thành phần sau:

Tên hợp chất	Lượng
PEG 4000 60%	6g
CaCl ₂ 50mM	500µl CaCl ₂ 1M (1/20)
Tris-HCl 50mM	500µl Tris-HCl 1M (1/100)

Sau đó bổ sung nước để đạt được tổng thể tích là 10ml.

Sau khi điều chế chế phẩm đã đề cập ở trên, tiến hành lọc vô trùng.

Điều chế môi trường tái sinh đã đề cập ở trên với thành phần sau:

Tên hợp chất	Lượng	Nồng độ
Sorbitol (Khối lượng phân tử = 182,17)	218,6g	1,2M
NaNO ₃	3,0g	0,3%(Khối lượng/thể tích)
KCl	2,0g	0,2%(Khối lượng/thể tích)
KH ₂ PO ₄	1,0g	0,1%(Khối lượng/thể tích)
MgSO ₄ .7H ₂ O	2ml (MgSO ₄ 1M)	0,05% 2mM
Dung dịch nguyên tố vi lượng	1ml	
Glucose	20,0g	2%(Khối lượng/thể tích)

Sau đó bổ sung nước để đạt được thể tích 1L.

Sau khi điều chế chế phẩm đã đề cập ở trên (độ pH là 5,5), tiến hành hấp vô trùng.

Ngoài ra, điều chế dung dịch nguyên tố vi lượng được sử dụng ở trên với các thành phần sau:

Tên hợp chất	Lượng
$\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	1,0g
$\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	8,8g
$\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	0,4g
$\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$	0,1g
$(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	0,05g

Bổ sung thêm nước vào để đạt được tổng thể tích là 1L.

Sau khi điều chế chế phẩm đã đề cập ở trên, tiến hành hấp vô trùng.

(6) Phân tích chức năng và kiểm tra môi trường nuôi cấy bổ sung P450-1

Bổ sung dung dịch dimetyl sulfoxit 2mg/mL của pyripyropen E vào môi trường YPD (1% (khối lượng/thể tích) dịch chiết nấm men, 2% (khối lượng/thể tích) pepton, 2% (khối lượng/thể tích) dextroza) chứa 1% (khối lượng/thể tích) maltoza theo tỷ lệ 1/100 về thể tích để tạo ra môi trường A. Từ khuẩn ty của *Aspergillus oryzae* PP2-1 được nuôi cấy trong môi trường thạch Czapek Dox, thu được bào tử của nó và tạo huyền phù trong nước vô trùng. Điều chỉnh dịch huyền phù bào tử này ở mật độ 10^4 bào tử/mL. Sau đó, bổ sung 100 μ L dịch huyền phù bào tử đã điều chỉnh vào 10mL môi trường A và nuôi cấy lắc ở 25°C trong 96 giờ. Bổ sung 10mL axeton vào dung dịch nuôi cấy này và trộn kỹ hỗn hợp. Sau đó, loại bỏ axeton bằng cách sử dụng máy cô đặc ly tâm. Bổ sung 10mL etyl axetat vào sản phẩm thu được và trộn kỹ hỗn hợp

thu được và sau đó chỉ thu hồi lại lớp etyl axetat. Sản phẩm khô thu được bằng cách loại bỏ etyl axetat bằng cách sử dụng máy cô đặc ly tâm được hòa tan trong 1000 μ L metanol. Sản phẩm này được sử dụng làm mẫu và được phân tích bằng LC-MS (Waters, Micromass ZQ, 2996PDA, môđun phân tách 2695, cột: Waters XTerra C18 (Φ 4.5 $\times$ 50 mm, 5 μ m)) và LC-NMR (của hãng Burker Daltonik, Avance500).

Như kết quả của phép đo LC-MS đã đề cập ở trên, đã xác nhận rằng hợp chất thu được là hợp chất A đơn nhất tăng khối lượng phân tử 16 đơn vị so với pyripyropen E. Ngoài ra, như kết quả phép đo LC-NMR, đã xác nhận rằng hợp chất A này là hydroxit ở vị trí 11 của pyripyropen E. Đã xác nhận rằng xytocrom P450 monooxygenaza (1) đã đề cập ở trên có hoạt tính hydroxylaza ở vị trí 11 của pyripyropen E với pyripyropen E làm chất nền.

Đặc tính hóa lý của hợp chất A đã đề cập ở trên được thể hiện dưới đây:

1. Khối phổ: ES-MS 468M/Z (M+H)⁺

2. Công thức phân tử: C₂₇H₃₃NO₆

3. HPLC: Cột: Waters XTerra Column C18 (5 μ m, 4,6mm $\times$ 50mm), 40°C, Pha di động: từ dung dịch axetonitril trong nước 20% đến dung dịch axetonitril 100% trong 10 phút (gradient tuyến tính), Lưu lượng: 0,8ml/phút, Sự phát hiện: Thời gian duy trì 6,696 phút ở UV 323nm

4. Phổ ¹H-NMR (CD₃CN, 2H: 3,134, 3,157 H-11)

Đồ thị phổ ¹H-NMR của pyripyropen E và phổ ¹H-NMR theo 4 đã đề cập ở trên lần lượt được thể hiện trong Fig.8 và Fig.9.

(7) Phân tích chức năng và kiểm tra môi trường nuôi cấy bổ sung P450-2

Bổ sung dung dịch dimetyl sulfoxit 2mg/mL của pyripyropen E vào môi trường YPD (1% (khối lượng/thể tích) dịch chiết nấm men, 2% (khối lượng/thể tích) pepton, 2% (khối lượng/thể tích) Dextroza) chứa 1% (khối lượng/thể tích) maltoza

theo tỷ lệ 1/100 về thể tích để tạo ra môi trường A, và bổ sung tương tự dung dịch 2mg/mL dimethyl sulfoxit của pyripyropen O theo tỷ lệ 1/100 về thể tích để tạo ra môi trường B. Từ khuẩn ty của *Aspergillus oryzae* PP3-2 được nuôi cấy trong môi trường thạch Czapek Dox, thu lại bào tử của nó và tạo huyền phù trong nước vô trùng. Điều chỉnh dịch huyền phù bào tử này ở mật độ 10^4 bào tử/mL. Ngoài ra, bổ sung 500 μ L dịch huyền phù bào tử đã được điều chỉnh vào 50mL môi trường A hoặc môi trường B và nuôi cấy lắc ở 25°C trong 96 giờ. Bổ sung 50mL axeton vào dung dịch nuôi cấy này và trộn kỹ hỗn hợp. Sau đó, loại bỏ axeton bằng cách sử dụng máy cô đặc ly tâm. Bổ sung 50mL etyl axetat vào sản phẩm thu được và trộn kỹ hỗn hợp thu được và sau đó chỉ thu hồi lại lớp etyl axetat. Sản phẩm khô thu được bằng cách loại bỏ etyl axetat bằng cách sử dụng máy cô đặc ly tâm được hòa tan trong 1500 μ L metanol. Sản phẩm này được sử dụng làm mẫu và được phân tích bằng LC-MS (của hãng Waters, Micromass ZQ, 2996PDA, mô đun phân tách 2695, Cột: Waters XTerra C18 (Φ 4,5 $\times$ 50 mm, 5 μ m)) và LC-NMR (của hãng Burker Daltonik, Avance500). Như kết quả của phép đo LC-MS, từ mẫu thu được từ môi trường A, phát hiện hợp chất B tăng khối lượng phân tử 32 so với pyripyropen E. Ngoài ra, từ mẫu thu được từ môi trường B, phát hiện hợp chất C tăng khối lượng phân tử 32 so với pyripyropen O. Ngoài ra, kết quả phép đo LC-NMR đã xác nhận rằng hợp chất C là hydroxit ở vị trí 7- và 13- của pyripyropen O. Đã xác nhận rằng xytocrom P450 monooxygenaza (2) đã đề cập ở trên có hoạt tính hydroxylaza ở vị trí 7- và 13- của mỗi pyripyropen E hoặc pyripyropen O.

Đặc tính hóa lý của hợp chất B đã đề cập ở trên được thể hiện dưới đây:

1. Khối phổ: ES-MS 484M/Z ($M+H$)⁺
2. Công thức phân tử: C₂₇H₃₃NO₇
3. HPLC: Cột: Waters XTerra Column C18 (5 μ m, 4,6mm $\times$ 50mm), 40°C, Pha

di động: từ dung dịch axetonitril trong nước 20% đến dung dịch axetonitril 100% trong 10 phút (gradient tuyến tính), Lưu lượng: 0,8 ml/phút, Sự phát hiện: Thời gian duy trì 5,614 phút ở UV 323nm

Đặc tính hóa lý của hợp chất C đã đề cập ở trên được thể hiện dưới đây:

1. Khối phổ: ES-MS 542M/Z (M+H)⁺

2. Công thức phân tử: C₂₉H₃₅NO₉

3. HPLC: Cột: Waters XTerra Column C18 (5μm, 4,6mm×50mm), 40°C, Pha di động: từ dung dịch axetonitril trong nước 20% đến dung dịch axetonitril 100% trong 10 phút (gradient tuyến tính), Lưu lượng: 0,8ml/phút, Sự phát hiện: Thời gian duy trì 5,165 phút ở UV 323nm

4. Phổ ¹H-NMR (CD₃CN, 1H 4,858 H-13), (CD₃CN, 1H 3,65 H-7)

Đồ thị phổ ¹H-NMR của pyripyropen O và hợp chất C đã đề cập ở trên lần lượt được thể hiện trong Fig.10 và Fig.11.

(8) Phân tích chức năng và kiểm tra môi trường nuôi cấy bổ sung prenyltransferaza

Bổ sung dung dịch dimetyl sulfoxit 2mg/mL của hợp chất D (4-oxo-6-(3-pyridyl)-α-pyron, dùng ở đây) (xem ví dụ tham chiếu 1) vào môi trường YPD (1% (khối lượng/thể tích) dịch chiết nấm men, 2% (khối lượng/thể tích) pepton, 2% (khối lượng/thể tích) Dextroza) chứa 1% (khối lượng/thể tích) maltoza theo tỷ lệ 1/100 về thể tích để tạo ra môi trường C. Từ khuẩn ty của *Aspergillus oryzae* PP6 được nuôi cấy trong môi trường thạch Czapek Dox, thu lại bào tử của nó và tạo huyền phù trong nước vô trùng. Dịch huyền phù bào tử này được điều chỉnh mật độ 10⁴ bào tử/mL. Ngoài ra, bổ sung 200μL dịch này vào 20mL môi trường C và nuôi cấy lắc ở 25°C trong 96 giờ. Bổ sung 20mL axeton vào dịch nuôi cấy này và trộn kỹ hỗn hợp. Sau đó, loại bỏ axeton bằng cách sử dụng máy cô đặc ly tâm. Bổ sung 20mL etyl

axetat vào hỗn hợp này và trộn kỹ hỗn hợp thu được và sau đó chỉ thu hồi lại lớp etyl axetat. Sản phẩm khô thu được bằng cách loại bỏ etyl axetat bằng cách sử dụng máy cô đặc ly tâm được hòa tan trong 1000 μ L metanol. Sản phẩm này được sử dụng làm mẫu và được phân tích bằng LC-MS (Waters, Micromass ZQ, 2996PDA, mô đun phân tách 2695, Cột: Waters XTerra C18 (Φ 4,5 $\times$ 50mm, 5 μ m)).

Như kết quả của phép đo LC-MS, đã phát hiện hợp chất F (4-hydroxy-6-(pyridin-3-yl)-3-((2E,6E)-3,7,11-trimetyldodeca-2,6,10-trienyl)-2H-pyran-2-on, áp dụng ở đây) trong đó nhóm farnesyl được bổ sung vào hợp chất D. Đã xác nhận rằng hợp chất này có thời gian duy trì, các đỉnh ion phân tử và sự hấp thụ UV trong LC-MS như hợp chất F đã mô tả trong ví dụ tham chiếu 2. Từ đó, đã xác nhận rằng prenyltransferaza có hoạt tính prenyltransferaza để bổ sung vào nhóm farnesyl trên hợp chất D.

(9) Phân tích chức năng và kiểm tra môi trường nuôi cấy bổ sung Axetyltransferaza-1

Bổ sung dung dịch dimetyl sulfoxit 2mg/mL của deaxetyl pyripyropen E (xem ví dụ tham chiếu 3) vào môi trường YPD (1% (khối lượng/thể tích) Dịch chiết nấm men, 2% (khối lượng/thể tích) Pepton, 2% (khối lượng/thể tích) Dextroza) chứa 1% (khối lượng/thể tích) maltoza theo tỷ lệ 1/100 về thể tích để tạo ra môi trường D; bổ sung dung dịch dimetyl sulfoxit 2mg/mL của 11-deaxetyl pyripyropen O (xem ví dụ tham chiếu 4) theo tỷ lệ 1/100 về thể tích để tạo ra môi trường E và bổ sung dung dịch dimetyl sulfoxit 2mg/mL của 7-deaxetyl pyripyropen A (xem ví dụ tham chiếu 5) để tạo ra môi trường F. Từ khuẩn ty của *Aspergillus oryzae* PP7 được nuôi cấy trong môi trường thạch Czapek Dox, thu được bào tử của nó và tạo huyền phù trong nước vô trùng. Điều chỉnh dịch huyền phù bào tử ở mật độ 10^4 bào tử/mL. Ngoài ra, bổ sung 200 μ L dịch huyền phù này vào 20mL môi trường D, môi trường E hoặc môi trường F

và nuôi cấy lắc ở 25°C trong 96 giờ. Bổ sung 20mL axeton vào dịch nuôi cấy này và trộn kỹ hỗn hợp. Sau đó, loại bỏ axeton bằng cách sử dụng máy cô đặc ly tâm. Bổ sung 20mL etyl axetat vào hỗn hợp này và trộn kỹ hỗn hợp thu được và sau đó chỉ thu hồi lại lớp etyl axetat. Sản phẩm khô thu được bằng cách loại bỏ etyl axetat bằng cách sử dụng máy cô đặc ly tâm được hòa tan trong 1000µL metanol. Sản phẩm này được sử dụng làm mẫu và được phân tích bằng LC-MS (Waters, Micromass ZQ, 2996PDA, mô đun phân tách 2695, Cột: Waters XTerra C18 (Φ4,5×50mm, 5µm)).

Như kết quả của phép đo LC-MS, hợp chất đơn tăng khối lượng phân tử 42 đơn vị so với deaxetyl pyripyropen E được phát hiện từ môi trường D. Đã xác nhận rằng hợp chất có thời gian duy trì giống nhau, đỉnh ion phân tử và sự hấp thụ UV như pyripyropen E (xem ví dụ tham chiếu 6). Trong khi đó, không có hợp chất mới được tạo ra được phát hiện từ môi trường E và môi trường F. Từ đó, đã xác nhận rằng axetyltransferaza-1 có hoạt tính axetyltransferaza được axetyl hóa cụ thể ở vị trí 1 của deaxetyl pyripyropen E.

(10) Phân tích chức năng và kiểm tra môi trường bổ sung axetyltransferaza-2

Bổ sung dung dịch dimetyl sulfoxit 2mg/mL của dung dịch deaxetyl pyripyropen E (xem ví dụ tham chiếu 3) vào môi trường YPD (1% (khối lượng/thể tích) dịch chiết nấm men, 2% (khối lượng/thể tích) pepton, 2% (khối lượng/thể tích) Dextroza) chứa 1% (khối lượng/thể tích) maltoza theo tỷ lệ 1/100 về thể tích để tạo ra môi trường D; bổ sung dung dịch dimetyl sulfoxit 2mg/mL của dung dịch 11-deaxetyl pyripyropen O (xem ví dụ tham chiếu 4) theo tỷ lệ 1/100 về thể tích để tạo ra môi trường E và bổ sung dung dịch dimetyl sulfoxit 2mg/mL của 7-deaxetyl pyripyropen A (xem ví dụ tham chiếu 5) để tạo ra môi trường F. Từ khuẩn ty của *Aspergillus oryzae* PP9 được nuôi cấy môi trường thạch Czapek Dox, thu lại bào tử của nó và tạo huyền

phù trong nước vô trùng. Điều chỉnh dịch huyền phù bào tử ở mật độ 10^4 bào tử/mL. Ngoài ra, bổ sung 200 μ L dịch này vào 20ml môi trường D, môi trường E hoặc môi trường F và nuôi cấy lắc ở 25°C trong 96 giờ. Bổ sung 20ml axeton vào môi trường nuôi cấy và trộn kỹ hỗn hợp. Sau đó, loại bỏ axeton bằng cách sử dụng máy cô đặc ly tâm. Bổ sung 20mL etyl axetat vào môi trường này và trộn kỹ hỗn hợp thu được và sau đó chỉ thu lại lớp etyl axetat. Thu được sản phẩm khô bằng cách loại bỏ etyl axetat bằng cách sử dụng máy cô đặc ly tâm được hòa tan trong 1000 μ L metanol. Sản phẩm này được sử dụng làm mẫu và được phân tích bằng LC-MS (Waters, Micromass ZQ, 2996PDA, mô đun phân tách 2695, cột: Waters XTerra C18 ($\Phi 4,5 \times 50$ mm, 5 μ m)).

Như kết quả của phép đo LC-MS, hợp chất đơn tăng khối lượng phân tử 42 đơn vị so với 11-deaxetyl pyripyropen O đã được phát hiện từ môi trường E. Đã xác nhận rằng hợp chất này có thời gian duy trì giống nhau, đỉnh ion phân tử và sự hấp thụ UV như pyripyropen O (xem ví dụ tham chiếu 7). Ngoài ra, hợp chất đơn tăng khối lượng phân tử 42 đơn vị so với 7-deaxetyl pyripyropen A đã được phát hiện từ môi trường F. Đã xác nhận rằng hợp chất này có thời gian duy trì giống nhau, đỉnh ion phân tử và sự hấp thụ UV như pyripyropen A (xem ví dụ tham chiếu 8). Trong khi đó, không có hợp chất mới được tạo ra nào được phát hiện từ môi trường D. Từ đó, xác nhận rằng axetyltransferaza-2 có hoạt tính axetyltransferaza, hoạt tính này được axetyl hóa cụ thể ở vị trí 11 của 11-deaxetyl pyripyropen O và vị trí 7 của 7-deaxetyl pyripyropen A.

Ví dụ tham chiếu 1: Tổng hợp hợp chất D
(4-oxo-6-(3-pyridyl)- α -pyron)

Thu được hợp chất D đã đề cập ở trên bằng phương pháp đã mô tả trong J. Org. Chem. 1983. 48. 3945.

Ví dụ tham chiếu 2: Thu nhận và phân tích cấu trúc hợp chất F

(4-hydroxy-6-(pyridin-3-yl)-3-((2E,6E)-3,7,11-trimetyldodeca-2,6,10-trienyl)-2H-pyran-2-on
)

Môi trường nuôi cấy chứa pyripyropen thu được bằng phương pháp đã mô tả trong Journal of Technical Disclosure 500997/2008 (tài liệu patent 3) được chiết bằng butyl axetat và sau đó lọc bằng cách sử dụng xelit. Xelit (2,5g) được sử dụng khi lọc được loại bỏ và bổ sung metanol (30mL). Khuấy sản phẩm thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 23 giờ. Loại bỏ các yếu tố không hòa tan bằng cách lọc và làm bay hơi metanol dưới áp suất giảm, theo cách đó thu được hợp chất F (191mg).

ESI-MS; m/z 394 ($M+H$)⁺

¹H-NMR (DMSO) δ (ppm) 1,48 (3H, s), 1,51 (3H, s), 1,55 (3H, s), 1,69 (3H, s), 1,85 (2H, t, $J = 7,5$ Hz), 1,91-1,95 (4H, m), 2,01 (2H, dt, $J = 6,9, 6,9$ Hz), 3,03 (2H, d, $J = 7,1$ Hz), 4,98 (1H, t, $J = 7,0$ Hz), 5,02 (1H, t, $J = 6,9$ Hz), 5,13 (1H, t, $J = 7,0$ Hz), 6,75 (1H, s), 7,54 (1H, dd, $J = 4,8, 8,2$ Hz), 8,09 (1H, ddd, $J = 1,4, 1,9, 8,2$ Hz), 8,66 (1H, dd, $J = 1,4, 4,8$ Hz), 8,91 (1H, d, $J = 1,9$ Hz)

Ví dụ tham chiếu 3: Tổng hợp và phân tích cấu trúc deaxetyl pyripyropen E

Hòa tan pyripyropen E (29mg) trong metanol-nước (19:1, 1mL) và sau đó bổ sung kali cacbonat (53mg). Khuấy chúng trong 44 giờ. Sau đó, làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm và bổ sung hỗn hợp dung môi cloroform-metanol (10:1). Loại bỏ các yếu tố không hòa tan bằng cách lọc và làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm, theo cách đó thu được sản phẩm thô. Tinh sạch sản phẩm thô bằng sắc ký lớp mỏng điều chế (Merck silica gel 60F254, 0,5mm, cloroform:metanol=10:1), theo cách đó thu được deaxetyl pyripyropen E (18mg).

ESI-MS; m/z 410 ($M+H$)⁺

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 0,82 (3H, s), 0,92 (3H, s), 1,00-1,03 (1H, m), 1,04 (3H, s), 1,12 (1H, dt, $J = 4,0, 13,2$ Hz), 1,27 (3H, s), 1,41-1,53 (2H, m), 1,59-1,75 (3H, m),

1,80-1,84 (2H, m), 2,15 (1H, dt, $J = 3,2, 12,4$ Hz), 2,18-2,29 (1H, m), 2,54 (1H, dd, $J = 3,2, 17,6$ Hz), 3,25 (1H, dd, $J = 4,4, 11,2$ Hz), 6,43 (1H, s), 7,39 (1H, dd, $J = 4,8, 8,0$ Hz), 8,11 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 8,65 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 8,99 (1H, d, $J = 1,6$ Hz)

Ví dụ tham chiếu 4: Tổng hợp và phân tích cấu trúc 11-deaxetyl pyripyropen O

Hòa tan pyripyropen O (30mg) trong metanol-nước (19:1, 2mL) và bổ sung thêm kali cacbonat (20mg). Khuấy chúng trong 22 giờ, và sau đó bổ sung axit axetic (0,1mL) và làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm. Bổ sung etyl axetat và nước và sau đó tiến hành chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp etyl axetat bằng dung dịch natri clorua và làm khô bằng natri sulfat khan. Làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm, theo cách đó thu được sản phẩm thô 1,11-dideaxetyl pyripyropen O (30mg).

Hòa tan sản phẩm thô 1,11-dideaxetyl pyripyropen O (23mg) trong N,N-dimetylformamid (0,4mL) và bổ sung triethylamin (8mg) và anhydrit axetic (7mg). Sau khi khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 23 giờ, bổ sung nước và sau đó tiến hành chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp etyl axetat bằng dung dịch natri clorua bão hòa và làm khô bằng magie sulfat khan. Làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm, theo cách đó thu được sản phẩm thô 1-deaxetyl pyripyropen O (28mg).

Hòa tan sản phẩm thô 1-deaxetyl pyripyropen O (28mg) trong toluen và bổ sung 1,8-diazabicyclo [5,4,0]-7-undecen (20mg). Khuấy hỗn hợp ở 70°C trong 20 giờ và làm mát. Bổ sung etyl axetat và nước và sau đó tiến hành chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp etyl axetat bằng dung dịch natri clorua bão hòa và làm khô bằng magie sulfat khan. Làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm, theo cách đó thu được 11-deaxetyl pyripyropen O (20mg).

Sau khi hoàn tan trong metanol, nó được sử dụng làm mẫu và lặp lại HPLC (của hãng SHIMADZU, LC-6AD, SPD-M20A PDA, CBM-20A, Column; Waters

XTerra C18 ($\Phi 4,5 \times 50$ mm, 5 μ m, Pha di động dung dịch axetonitril trong nước 30% đến dung dịch axetonitril trong nước 55% trong 25 phút (gradient tuyến tính), lưu lượng: 1,0 ml/phút, thời gian duy trì 18 đến 19 phút) để phân tách tuyến chọn, theo cách đó thu được 11-deaxetyl pyripyropen O (4,0 mg).

ESI-MS; m/z 468 ($M+H$)⁺

¹H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm); 0,68 (3H, s), 0,95 (3H, s), 1,21-2,21 (10H, m), 1,25 (3H, s), 2,05 (3H, s), 2,20 (1H, dd, $J = 4,63, 17,3$ Hz), 2,50 (1H, dd, $J = 4,63, 17,3$ Hz), 2,94 (1H, d, $J = 12,5$ Hz), 3,33 (1H, d, $J = 12,5$ Hz), 4,87 (1H, dd, $J = 4,6, 12,2$ Hz), 6,48 (1H, s), 7,57 (1H, dd, $J = 5,1, 8,1$ Hz), 8,29 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,68 (1H, d, $J = 4,6$ Hz), 9,04 (1H, s)

Ví dụ tham chiếu 5: Tổng hợp 7-deaxetyl pyripyropen A

Tổng hợp 7-deaxetyl pyripyropen A bằng phương pháp đã mô tả trong Công bố đơn yêu cầu cấp patent Nhật Bản số 259569/1996.

Ví dụ tham chiếu 6: Thu nhận pyripyropen E

Thu được pyripyropen E bằng phương pháp đã mô tả trong Công bố đơn yêu cầu cấp patent Nhật Bản số 239385/1996

Ví dụ tham chiếu 7: Thu nhận pyripyropen O

Thu được pyripyropen O bằng phương pháp đã mô tả trong J. Antibiot. 1996, 49, 292.

Ví dụ tham chiếu 8: Tổng hợp pyripyropen A

Thu được pyripyropen A bằng phương pháp đã mô tả trong Công bố đơn quốc tế số WO94/09147.

Số đăng ký

FERM BP-11133

FERM BP-11137

FERM BP-11141

FERM BP-11218

FERM BP-11219

FERM BP-11220

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Phương pháp sản xuất pyripyropen A được đặc trưng bởi việc nuôi cấy vi sinh vật trong đó polynucleotit của (IV) hoặc (V) dưới đây hoặc vector tái tổ hợp chứa chúng được chèn pyripyropen E và phân tách pyripyropen A bằng pyripyropen O:

(IV) polynucleotit có trình tự nucleotit mã hóa trình tự axit amin bao gồm SEQ ID NO:269, 270 và 275 hoặc trình tự axit amin bao gồm SEQ ID NO: 269, 270 và 275 có từ một đến bốn mươi gốc được thay thế, loại bỏ, thêm, hoặc chèn và lần lượt có hoạt tính enzym giống với SEQ ID NO: 269, 270 và 275;

(V) polynucleotit có trình tự nucleotit của (1), (2), (3) hoặc (4) dưới đây:

(1) trình tự nucleotit bao gồm (a) đến (c) dưới đây:

(a) trình tự nucleotit từ 13266 đến 15144 của trình tự nucleotit được nêu trong SEQ ID NO: 266,

(b) trình tự nucleotit từ 16220 đến 18018 của trình tự nucleotit được nêu trong SEQ ID NO: 266, và

(c) trình tự nucleotit từ 25824 đến 27178 của trình tự nucleotit được nêu trong SEQ ID NO: 266;

(2) trình tự nucleotit có khả năng lai với trình tự bổ sung với trình tự nucleotit ở (1) trong điều kiện nghiêm ngặt bao gồm rửa với 2x đệm muối - natri xitrat (SSC) và natri dodecyl sulfat (SDS) 0,5% ở 60°C trong 20 phút, và sau đó rửa với 0,2x SSC và SDS 0,1% ở 60°C trong 15 phút;

(3) trình tự nucleotit của (1) trong đó một đến bốn nucleotit được loại bỏ, thay thế, chèn hoặc thêm; hoặc

(4) trình tự nucleotit mà ít nhất 90% tương đồng với trình tự nucleotit ở (1).

2. Phương pháp sản xuất pyripyropen A theo điểm 1, được đặc trưng bởi việc nuôi cấy vi sinh vật chứa các plasmit pPP2, pPP3 và pPP9 với pyripyropen E và phân tách pyripyropen A bằng pyripyropen O.

3. Phương pháp sản xuất pyripyropen A, được đặc trưng bởi việc nuôi cấy vi sinh vật trong đó polynucleotit của (VI) hoặc (VII) dưới đây hoặc vectơ tái tổ hợp bao gồm chúng được chèn deaxetyl pyripyropen E và phân tách pyripyropen A bằng pyripyropen E và pyripyropen O:

(VI) polynucleotit có trình tự polynucleotit mã hóa trình tự axit amin bao gồm SEQ ID NO: 269, 270, 274 và 275 hoặc trình tự axit amin bao gồm SEQ ID NO: 269, 270, 274 và 275 có từ một đến bốn mươi gốc được thay thế, loại bỏ, thêm, hoặc chèn và lần lượt có hoạt tính enzym giống với SEQ ID NO: 269, 270, 274 và 275;

(VII) polynucleotit có trình tự nucleotit của (1), (2), (3) hoặc (4) dưới đây:

(1) trình tự nucleotit bao gồm (a) đến (d) dưới đây:

(a) trình tự nucleotit từ 13266 đến 15144 của trình tự nucleotit được nêu trong SEQ ID NO: 266,

(b) trình tự nucleotit từ 16220 đến 18018 của trình tự nucleotit được nêu trong SEQ ID NO: 266,

(c) trình tự nucleotit từ 23205 đến 24773 của trình tự nucleotit được nêu trong SEQ ID NO: 266, và

(d) trình tự nucleotit từ 25824 đến 27178 của trình tự nucleotit được nêu trong SEQ ID NO: 266;

(2) trình tự nucleotit có khả năng lai với trình tự bổ sung với trình tự nucleotit ở (1) trong điều kiện nghiêm ngặt bao gồm rửa với 2x đệm muối - natri xitrat (SSC) và natri dodexyl sulfat (SDS) 0,5% ở 60°C trong 20 phút, và sau đó rửa với 0,2x

SSC và SDS 0,1% ở 60°C trong 15 phút;

(3) trình tự nucleotit của (1) trong đó một đến bốn nucleotit được loại bỏ, thay thế, chèn hoặc thêm; hoặc

(4) trình tự nucleotit mà ít nhất 90% tương đồng với trình tự nucleotit ở (1).

4. Phương pháp sản xuất pyripyropen A theo điểm 3, được đặc trưng bởi việc nuôi cấy vi sinh vật chứa các plasmit pPP2, pPP3, pPP7 và pPP9 với deaxetyl pyripyropen E và phân tách pyripyropen A bằng pyripyropen E và pyripyropen O.

5. Phương pháp sản xuất

4-hydroxy-6-(pyridin-3-yl)-3-((2E,6E)-3,7,11-trimetyldodeca-2,6,10-trienyl)-2H-pyran-2-on, được đặc trưng bởi việc nuôi cấy vi sinh vật trong đó ít nhất một polynucleotit trong (VIII) và (IX) dưới đây hoặc vector tái tổ hợp chứa nó/chúng được chèn 4-oxo-6-(3-pyridyl)- α -pyron và phân tách

4-hydroxy-6-(pyridin-3-yl)-3-((2E,6E)-3,7,11-trimetyldodeca-2,6,10-trienyl)-2H-pyran-2-on:

(VIII) polynucleotit được phân tách có ít nhất một trình tự nucleotit được chọn từ trình tự nucleotit mã hóa trình tự axit amin của SEQ ID NO:273 hoặc trình tự axit amin của SEQ ID NO: 273 có một đến bốn mươi gốc được thay thế, loại bỏ, bổ sung hoặc chèn và có hoạt tính enzym tương tự như SEQ ID NO: 273;

(IX) polynucleotit có ít nhất một trình tự nucleotit được chọn từ các trình tự nucleotit từ (1) đến (4) dưới đây:

(1) trình tự nucleotit từ 21793 đến 22877 của trình tự nucleotit được nêu trong SEQ ID NO: 266;

(2) trình tự nucleotit có khả năng lai với trình tự bổ sung với trình tự

nucleotit ở (1) trong điều kiện nghiêm ngặt bao gồm rửa với 2x đệm muối - natri xitrat (SSC) và natri dodexyl sulfat (SDS) 0,5% ở 60°C trong 20 phút, và sau đó rửa với 0,2x SSC và SDS 0,1% ở 60°C trong 15 phút;

(3) trình tự nucleotit của polynucleotit của trình tự nucleotit ở (1) trong đó một đến bốn nucleotit được loại bỏ, thay thế, chèn hoặc bổ sung;

(4) trình tự nucleotit có ít nhất 90% tương đồng với polynucleotit của trình tự nucleotit ở (1).

6. Phương pháp sản xuất

4-hydroxy-6-(pyridin-3-yl)-3-((2E,6E)-3,7,11-trimetyldodeca-2,6,10-trienyl)-2H-pyran-2-on theo điểm 5, được đặc trưng bởi việc nuôi cấy vi sinh vật chứa plasmit pPP6 với 4-oxo-6-(3-pyridyl)- α -pyron và phân tách 4-hydroxy-6-(pyridin-3-yl)-3-((2E,6E)-3,7,11-trimetyldodeca-2,6,10-trienyl)-2H-pyran-2-on.

7. Vectơ tái tổ hợp được chọn từ nhóm bao gồm các plasmit pPP6, pPP7 và pPP9 (fig.12).

8. Thẻ biến nạp chứa một hoặc nhiều vectơ được chọn từ nhóm bao gồm các plasmit pPP6, pPP7 và pPP9 (Fig. 12).

DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> MMAG Co., Ltd.
 <120> Phương pháp sản xuất pyripyrope, vectơ tái tổ hợp và thể biến nạp
 <130> 187411PX
 <150> JP2010-14727
 <151> 2010-01-26
 <160> 298
 <170> PatentIn version 3.3
 <210> 1
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Nấm sợi
 <220>
 <221> bazơ được biến đổi
 <222> (6)..(6)
 <223> I
 <220>
 <221> bazơ được biến đổi
 <222> (9)..(9)
 <223> I
 <400> 1
 gayccnmgt tyttyaayat g 21
 <210> 2
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Nấm sợi
 <220>
 <221> bazơ được biến đổi
 <222> (3)..(3)
 <223> I
 <220>
 <221> bazơ được biến đổi
 <222> (6)..(6)
 <223> I
 <220>
 <221> bazơ được biến đổi
 <222> (9)..(9)
 <223> I
 <400> 2
 gtncngtnc crtgcatytc 20
 <210> 3
 <211> 500
 <212> ADN
 <213> Nấm sợi

<400> 3
cattaccgag tgagggccct ctgggtccaa cctcccaccc gtgtttatth accttggtgc 60
ttcggcgggc ccgccttaac tggccgccgg ggggcttacg cccccgggcc cgcgcccgcc 120
gaagacaccc tcgaactctg tctgaagatt gtagtctgag tataaatata aattatttaa 180
aactttcaac aacggatctc ttggttcggg catcgatgaa gaacgcagcg aaatgcgata 240
cgtaatgtga attgcaaatt cagtgaatca tcgagtcttt gaacgcacat tgcgccccct 300
ggtattccgg ggggcatgcc tgtccgagcg tcattgctgc cctcaagccc ggcttggtgtg 360
ttgggccccg tcctccgatt ccgggggacg ggcccgaag gcagcgggcg caccgcgtcc 420
ggtcctcgag cgtatggggc tttgtcaccg gctctgtagg cccggccggc gcttgccgat 480
caaccctaat ttttatccag 500

<210> 4
<211> 28
<212> PRT
<213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 4

Gln Pro Trp Lys Asp Ser Ile Trp Ala Gly Asp Val Tyr Met Phe Glu
1 5 10 15

Gly Asp Asp Ile Val Ala Val Tyr Gly Gly Val Lys
20 25

<210> 5
<211> 36
<212> PRT
<213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 5

His Asn Ser Ile Phe Gln Ala Leu Ala Arg Lys Ile Leu Asp Met Ala
1 5 10 15

Leu Pro Pro Gly Gly Gly Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Ala Lys Arg
20 25 30

Pro Ala Pro Ile
35

<210> 6
<211> 70
<212> PRT
<213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 6

Gly Arg Phe Leu Ser Ser Asp Gly Arg Cys His Thr Phe Asp Glu Lys
1 5 10 15

Ala Asn Gly Tyr Ala Arg Gly Glu Ala Val Gly Cys Leu Ile Leu Lys
20 25 30

Pro Leu Ala Lys Ala Leu His Asp Gln Asn Lys Ile Arg Ala Val Ile
35 40 45

Arg Gly Thr Gly Ser Asn Gln Asp Gly Arg Thr Ala Gly Ile Thr Val
50 55 60

Pro Asn Gly Ala Ala Gln
65 70

<210> 7
<211> 74
<212> PRT
<213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 7

Arg Ile Ser Tyr Tyr Phe Asp Trp Gln Gly Pro Ser Met Ala Val Asp
1 5 10 15

Thr Gly Cys Ser Ser Ser Leu Leu Ala Val His Leu Gly Val Glu Ala
20 25 30

Leu Gln Asn Asp Asp Cys Ser Met Ala Val Ala Val Gly Ser Asn Leu
35 40 45

Ile Leu Ser Pro Asn Ala Tyr Ile Ala Asp Ser Lys Thr Arg Met Leu
50 55 60

Ser Pro Thr Gly Arg Ser Arg Met Trp Asp
65 70

<210> 8
<211> 51
<212> PRT
<213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 8

Ser Ser Phe Leu Thr Ser Thr Val Gln Gln Ile Val Glu Glu Thr Ile
1 5 10 15

Gln Gly Gly Thr Gly Gln Val Val Met Glu Ser Asp Leu Met Gln Thr
20 25 30

Glu Phe Leu Glu Ala Ala Asn Gly His Arg Met Asn Asp Cys Gly Val
35 40 45

Val Thr Ser
50

<210> 9
<211> 79
<212> PRT
<213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 9

Phe Asn Ala Ala His Arg Val Leu Pro Leu Pro Ser Tyr Lys Trp Asp
1 5 10 15

Leu Lys Asn Tyr Trp Ile Pro Tyr Thr Asn Asn Phe Cys Leu Leu Lys
20 25 30

Gly Ala Pro Ala Ala Pro Val Ala Glu Ala Thr Pro Ile Ser Val Phe
35 40 45

Leu Ser Ser Ala Ala Gln Arg Val Leu Glu Thr Ser Gly Asp Asn Ser
50 55 60

Ser Ala Phe Ile Val Ile Glu Asn Asp Ile Ala Asp Pro Asp Leu
65 70 75

<210> 10
<211> 84
<212> PRT
<213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 10

Val Ile Arg Gly Thr Gly Ser Asn Gln Asp Gly Arg Thr Ala Gly Ile
1 5 10 15

Thr Val Pro Asn Gly Ala Ala Gln Glu Ser Leu Ile Arg Ser Val Tyr
20 25 30

Ala Gln Ala Asp Leu Asp Pro Ser Glu Thr Asp Phe Val Glu Ala His
35 40 45

Gly Thr Gly Thr Leu Ala Gly Asp Pro Val Glu Thr Gly Ala Ile Ala
50 55 60

Arg Val Phe Gly Thr Asp Arg Pro Pro Gly Asp Pro Val Arg Ile Gly
65 70 75 80

Ser Ile Lys Thr

<210> 11
<211> 81

<212> PRT

<213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 11

Gln Glu Ala Lys Ala Met Asp Pro Gln Gln Arg Met Leu Leu Glu Cys
 1 5 10 15

Thr Tyr Glu Ala Leu Glu Asn Gly Gly Ile Ser Lys Glu Ser Leu Lys
 20 25 30

Gly Gln Asn Val Gly Val Phe Val Gly Ser Ala Phe Pro Asp Tyr Glu
 35 40 45

Met Tyr Asn Arg Arg Asp Leu Glu Thr Ala Pro Met His Gln Ser Thr
 50 55 60

Gly Asn Ala Leu Ala Leu Gln Ser Asn Arg Ile Ser Tyr Tyr Phe Asp
 65 70 75 80

Phe

<210> 12

<211> 66

<212> PRT

<213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 12

Asn His Thr Gly Arg Ala Glu Gln Ser Lys Ile Ala Ile Ile Gly Leu
 1 5 10 15

Ser Gly Arg Phe Pro Glu Ala Pro Asp Thr Glu Ala Phe Trp Asp Leu
 20 25 30

Leu Lys Lys Gly Leu Asp Val His Arg Glu Val Pro Pro Glu Arg Trp
 35 40 45

Asp Val Lys Ala His Val Asp Pro Glu Gly Lys Lys Arg Thr Pro Ala
 50 55 60

Lys Leu
 65

<210> 13

<211> 14

<212> PRT

<213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 13

Glu Lys Asn Thr Ser Gln Val Glu Tyr Gly Cys Trp Tyr Asn

1 5 10

<210> 14
 <211> 71
 <212> PRT
 <213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 14

Ala Gly Gly Asn Thr Thr Val Ala Leu Glu Asp Ala Pro Ile Arg Thr
 1 5 10 15

Arg Ser Gly Ser Asp Pro Arg Ser Leu His Pro Ile Ala Ile Ser Ala
 20 25 30

Lys Ser Lys Val Ser Leu Arg Gly Asn Leu Glu Asn Leu Leu Ala Tyr
 35 40 45

Leu Asp Thr His Pro Asp Val Ser Leu Ser Asp Leu Ser Tyr Thr Thr
 50 55 60

Thr Ala Arg Arg His His His
 65 70

<210> 15
 <211> 77
 <212> PRT
 <213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 15

Ala Thr Asp Thr Glu Lys Phe Trp Asp Leu Leu Ala Ser Gly Val Asp
 1 5 10 15

Val His Arg Lys Ile Pro Ala Asp Arg Phe Asp Val Glu Thr His Tyr
 20 25 30

Asp Pro Asn Gly Lys Arg Met Asn Ala Ser His Thr Pro Tyr Gly Cys
 35 40 45

Phe Ile Asp Glu Pro Gly Leu Phe Asp Ala Ala Phe Phe Asn Met Ser
 50 55 60

Pro Arg Glu Ala Gln Gln Thr Asp Pro Met Gln Arg Leu
 65 70 75

<210> 16
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 16

Pro Glu Tyr Ser Gln Pro Leu Cys Thr Ala Ile Gln Ile Ala Leu Val
1 5 10 15

Glu Leu Leu Glu Ser Phe Gly Val Val Pro Lys Ala Val Val Gly His
20 25 30

Ser Ser Gly Glu Ile Ala Ala
35

<210> 17
<211> 71
<212> PRT
<213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 17

Arg Arg Thr Phe Leu Pro Trp Arg Leu Thr Ser Ser Ala Leu Ser Gly
1 5 10 15

Gln Glu Leu Thr Gln Ser Leu Ala Ile Asp Ala Val Pro Ile Arg Ser
20 25 30

Ser Lys Glu Pro Thr Val Gly Phe Val Phe Thr Gly Gln Gly Ala Gln
35 40 45

Trp His Gly Met Gly Lys Glu Leu Leu Ser Thr Tyr Pro Ile Phe Arg
50 55 60

Gln Thr Met Gln Asp Val Asp
65 70

<210> 18
<211> 75
<212> PRT
<213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 18

Leu Arg Arg Leu Leu His Ala Lys Asn Asp Ser Leu Val Ala Ala Phe
1 5 10 15

Phe Gln Lys Thr Tyr Cys Ala Leu Arg Lys Glu Ile Thr Ser Leu Pro
20 25 30

Pro Ser Glu Arg Gln Val Phe Pro Arg Phe Thr Ser Ile Val Asp Leu
35 40 45

Leu Ala Arg Phe Lys Glu Phe Gly Pro Asn Pro Ala Leu Glu Ser Ala
50 55 60

Leu Thr Thr Ile Tyr Gln Leu Gly Cys Phe Ile
65 70 75

<210> 19
 <211> 81
 <212> PRT
 <213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 19

Phe Asp Ala Ala Phe Phe Asn Met Ser Pro Arg Glu Ala Gln Gln Thr
 1 5 10 15

Asp Pro Met Gln Arg Leu Ala Ile Val Thr Ala Tyr Glu Ala Leu Glu
 20 25 30

Arg Ala Gly Tyr Val Ala Asn Arg Thr Ala Ala Thr Asn Leu His Arg
 35 40 45

Ile Gly Thr Phe Tyr Gly Gln Ala Ser Asp Asp Tyr Arg Glu Val Asn
 50 55 60

Thr Ala Gln Glu Ile Ser Thr Tyr Phe Ile Pro Gly Gly Cys Arg Ala
 65 70 75 80

Phe

<210> 20
 <211> 38
 <212> PRT
 <213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 20

Asp Thr Ala Cys Ser Ser Ser Leu Val Ala Leu His Tyr Ala Val Gln
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Asn Gly Glu Ser Thr Glu Ala Leu Ile Ala Gly Cys His
 20 25 30

Leu Asn Ile Val Pro Asp
 35

<210> 21
 <211> 75
 <212> PRT
 <213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 21

Ala Lys His Pro Pro Ala Thr Ser Ile Leu Leu Gln Gly Asn Pro Lys
 1 5 10 15

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

20

25

30

Thr Ser Tyr Ala Thr Ile Pro Gly Ile Ser Pro Asp Val Cys Val Tyr
 35 40 45

Gly Leu Asn Cys Pro Tyr Met Arg Thr Pro Glu Lys Leu Lys Phe Ser
 50 55 60

Leu Asp Glu Leu Thr Ala Pro Tyr Val Ala Glu
 65 70 75

<210> 22

<211> 38

<212> PRT

<213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 22

Gly Asn Gly Ser Ala Met Ile Ser Asn Arg Ile Ser Trp Phe Phe Asp
 1 5 10 15

Leu Lys Gly Pro Ser Leu Ser Leu Asp Thr Ala Cys Ser Ser Ser Leu
 20 25 30

Val Ala Leu His Leu Ala
 35

<210> 23

<211> 57

<212> PRT

<213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 23

Ala Ile Arg Asp Glu Val Arg Gln Leu Pro Thr Pro Leu Arg Ala Leu
 1 5 10 15

Val Pro Ala Phe Glu Asn Val Leu Glu Leu Ala Asn Tyr Thr Asp Leu
 20 25 30

Arg Lys Gly Pro Leu Ser Gly Ser Ile Asp Gly Val Leu Leu Cys Val
 35 40 45

Val Gln Leu Ser Ser Leu Ile Gly Tyr
 50 55

<210> 24

<211> 74

<212> PRT

<213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 24

Ala Val Ala Trp Asp Pro Gln Gln Arg Ile Leu Leu Glu Val Val Tyr
1 5 10 15

Glu Ala Leu Glu Ser Ala Gly Tyr Phe Arg Ala Gly Ile Lys Pro Glu
20 25 30

Leu Asp Asp Tyr Gly Cys Tyr Ile Gly Ala Val Met Asn Asn Tyr Tyr
35 40 45

Asp Asn Met Ser Cys Gln Pro Thr Thr Ala Tyr Ala Thr Val Gly Thr
50 55 60

Ser Arg Cys Phe Leu Ser Gly Cys Val Ser
65 70

<210> 25
<211> 52
<212> PRT
<213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 25

Gly Val Ile Val Gly Ser Ala Ala Asn Gln Asn Leu Asn Leu Ser His
1 5 10 15

Ile Thr Val Pro His Ser Gly Ser Gln Val Lys Leu Tyr Gln Asn Val
20 25 30

Met Ser Gln Ala Gly Val His Pro His Ser Val Thr Tyr Val Glu Ala
35 40 45

His Gly Thr Gly
50

<210> 26
<211> 57
<212> PRT
<213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 26

Trp Arg Ile Thr Val Ala Ile Val Gly Gly Val Asn Ala Leu Cys Gly
1 5 10 15

Pro Gly Leu Thr Arg Val Leu Asp Lys Ala Gly Ala Ile Ser Ser Asp
20 25 30

Gly Ser Cys Lys Ser Phe Asp Asp Asp Ala His Gly Tyr Ala Arg Gly
35 40 45

Glu Gly Ala Gly Ala Leu Val Leu Lys
50 55

<210> 27
 <211> 78
 <212> PRT
 <213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 27

Leu Ile Asp Asp Thr Thr Val Trp Ile Glu Ile Gly Pro His Pro Val
 1 5 10 15

Cys Leu Gly Phe Val Lys Ala Thr Leu Glu Ser Val Ala Val Ala Val
 20 25 30

Pro Ser Leu Arg Arg Gly Glu Asn Ala Trp Cys Thr Leu Ala Gln Ser
 35 40 45

Leu Thr Thr Leu His Asn Ala Gly Val Pro Val Gly Trp Ser Glu Phe
 50 55 60

His Arg Pro Phe Glu Arg Ala Leu Cys Leu Leu Asp Leu Pro
 65 70 75

<210> 28
 <211> 65
 <212> PRT
 <213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 28

Val Trp Ile Glu Ile Gly Pro His Pro Val Cys Leu Gly Phe Val Lys
 1 5 10 15

Ala Thr Leu Glu Ser Val Ala Val Ala Val Pro Ser Leu Arg Arg Gly
 20 25 30

Glu Asn Ala Trp Cys Thr Leu Ala Gln Ser Leu Thr Thr Leu His Asn
 35 40 45

Ala Gly Val Pro Val Gly Trp Ser Glu Phe His Arg Pro Phe Glu Arg
 50 55 60

Ala
 65

<210> 29
 <211> 83
 <212> PRT
 <213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 29

Thr Ser Asp Asp Tyr Arg Glu Val Asn Ser Gly Gln Asp Ile Asp Thr

Leu Ile Gln Ser Pro Glu Gln Gln Met Ile Ala Val Lys Ala Gly Ile
35 40 45

Leu Ser Pro Asp Ser Met Cys His Thr Phe Asp Glu Ser Ala Asn
 50 55 60

<210> 32
 <211> 55
 <212> PRT
 <213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 32

Lys Gln Thr Thr Ser Arg Gly Tyr Phe Leu Asp His Leu Glu Asp Phe
 1 5 10 15

Asp Cys Gln Phe Phe Gly Ile Ser Pro Lys Glu Ala Glu Gln Met Asp
 20 25 30

Pro Gln Gln Arg Val Ser Leu Glu Val Ala Ser Glu Ala Leu Glu Asp
 35 40 45

Ala Gly Ile Pro Ala Lys Ser
 50 55

<210> 33
 <211> 38
 <212> PRT
 <213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 33

Pro Val Gly Cys Arg Ala Phe Gly Pro Gly Arg Ile Asn Tyr Phe Phe
 1 5 10 15

Lys Phe Ser Gly Pro Ser Phe Ser Ile Asp Thr Ala Cys Ser Ser Ser
 20 25 30

Leu Ala Thr Ile Gln Val
 35

<210> 34
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 34

Ala Cys Thr Ser Leu Trp Asn Gly Glu Thr Asp Thr Val Val Ala Gly
 1 5 10 15

Gly Met

<210> 35
 <211> 12

<212> PRT
 <213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 35

Thr Ala Gln Glu Ile Ser Thr Tyr Phe Ile Pro Gly
 1 5 10

<210> 36
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 36

Pro Glu Tyr Ser Gln Pro Leu Cys Thr Ala Ile Gln Ile Ala Leu Val
 1 5 10 15

Glu Leu Leu Glu Ser Phe Gly Val Val Pro Lys Ala Val Val Gly His
 20 25 30

Ser Ser Gly Glu Ile Ala Ala
 35

<210> 37
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 37

Ile Ser Gln Pro Ala Cys Thr Ala Leu Gln Ile Ala Leu Val Asp Leu
 1 5 10 15

Leu Ala Glu Trp Ser Ile Thr Pro Ser Val Val Val Gly His Ser Ser
 20 25 30

Gly Glu Ile Ala
 35

<210> 38
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 38

Pro Glu Tyr Ser Gln Pro Leu Cys Thr Ala Ile Gln Ile Ala Leu Val
 1 5 10 15

Glu Leu Leu Glu Ser Phe Gly Val Val Pro Lys Ala Val Val Gly His
 20 25 30

Ser Ser Gly Glu Ile Ala Ala
 35

<210> 39
 <211> 76
 <212> PRT
 <213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 39

Glu Glu Phe Trp Asp Leu Cys Ser Arg Gly Arg Gly Ala Trp Ser Pro
 1 5 10 15

Val Pro Lys Asp Arg Phe Asn Ala Gly Ser Phe Tyr His Pro Asn Ala
 20 25 30

Asp Arg Pro Gly Ser Phe Asn Ala Ala Gly Ala His Phe Leu Thr Glu
 35 40 45

Asp Ile Gly Leu Phe Asp Ala Pro Phe Phe Asn Ile Thr Leu Gln Glu
 50 55 60

Ala Gln Thr Met Asp Pro Gln Gln Arg Ile Phe Leu
 65 70 75

<210> 40
 <211> 77
 <212> PRT
 <213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 40

Ile Asn Glu Pro Arg Asp Arg Pro Gln Phe Phe His Ala His Gly Thr
 1 5 10 15

Gly Thr Gln Ala Gly Asp Pro Gln Glu Ala Glu Ala Val Ser Thr Ala
 20 25 30

Leu Phe Pro Asp Gly Ser Asn Ile Glu Thr Lys Leu Phe Val Gly Ser
 35 40 45

Ile Lys Thr Val Ile Gly His Thr Glu Gly Ser Ala Gly Leu Ala Ser
 50 55 60

Leu Ile Gly Ser Ser Leu Ala Met Lys His Gly Val Ile
 65 70 75

<210> 41
 <211> 43
 <212> PRT
 <213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 41

Lys Leu Ala Phe Val Phe Thr Gly Gln Gly Gly Gln Trp Ala Gly Met

1 5 10 15
 Gly Arg Glu Leu Leu Ser Ile Ser Thr Phe Arg Glu Ser Met Ala Arg
 20 25 30

Ser Gln Glu Ile Leu Ala Ser Leu Gly Cys Pro
 35 40

<210> 42
 <211> 71
 <212> PRT
 <213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 42

Lys Ser Phe Leu Asp Asp Leu Ala Phe Thr Val Asn Glu Arg Arg Ser
 1 5 10 15

Ile Phe Pro Trp Lys Ala Ala Val Val Gly Asp Thr Met Glu Gly Leu
 20 25 30

Ala Ala Ser Leu Ala Gln Asn Ile Lys Pro Arg Ser Val Leu Arg Met
 35 40 45

Pro Thr Leu Gly Phe Val Phe Thr Gly Gln Gly Ala Gln Trp Pro Gly
 50 55 60

Met Gly Lys Glu Leu Leu Gln
 65 70

<210> 43
 <211> 55
 <212> PRT
 <213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 43

Ser Val Ala Cys Ile Asn Ser Pro Phe Asn Cys Thr Leu Ser Gly Pro
 1 5 10 15

Glu Glu Asp Ile Asp Ala Val Lys Ala Gln Ala Asp Gln Asp Gly Leu
 20 25 30

Phe Ala Gln Lys Leu Lys Thr Gly Val Ala Tyr His Ser Thr Ala Met
 35 40 45

Ser Ala Ile Ala Asn Asp Tyr
 50 55

<210> 44
 <211> 68
 <212> PRT

<213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 44

Met Leu Ala Val Gly Ala Ser Ala Ser Asp Ile Gln Gln Ile Leu Asp
1 5 10 15

Ala Met Arg Gly Asn Lys Ala Val Ile Ala Cys Val Asn Ser Glu Ser
20 25 30

Ser Val Thr Leu Ser Gly Asp Leu Asp Val Ile Ala Asn Leu Gln Thr
35 40 45

Ala Leu Asp Lys Glu Gly Ile Phe Thr Arg Lys Leu Lys Val Asp Val
50 55 60

Ala Tyr His Ser
65

<210> 45

<211> 38

<212> PRT

<213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 45

Gly Asn Gly Ser Ala Met Ile Ser Asn Arg Ile Ser Trp Phe Phe Asp
1 5 10 15

Leu Lys Gly Pro Ser Leu Ser Leu Asp Thr Ala Cys Ser Ser Ser Leu
20 25 30

Val Ala Leu His Leu Ala
35

<210> 46

<211> 77

<212> PRT

<213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 46

Gly Pro Ser Met Thr Ile Asp Thr Ala Cys Ser Ser Ser Leu Ile Ala
1 5 10 15

Leu His Gln Ala Val Gln Ser Leu Arg Ser Gly Glu Thr Asp Val Ala
20 25 30

Val Ala Ala Gly Thr Asn Leu Leu Leu Gly Pro Glu Gln Tyr Ile Ala
35 40 45

Glu Ser Lys Leu Lys Met Leu Ser Pro Asn Gly Arg Ser Arg Met Trp
50 55 60

Asp Lys Asp Ala Asp Gly Tyr Ala Arg Gly Asp Gly Ile
65 70 75

<210> 47
<211> 61
<212> PRT
<213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 47

Ile Gly Ser Ile Lys Pro Asn Ile Gly His Leu Glu Ala Gly Ala Gly
1 5 10 15

Val Met Gly Phe Ile Lys Ala Ile Leu Ser Ile Gln Lys Gly Val Leu
20 25 30

Ala Pro Gln Ala Asn Leu Thr Lys Leu Asn Ser Arg Ile Asp Trp Lys
35 40 45

Thr Ala Gly Val Lys Val Val Gln Glu Ala Thr Pro Trp
50 55 60

<210> 48
<211> 37
<212> PRT
<213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 48

Gly Leu Phe Asp Ala Pro Phe Phe Asn Ile Thr Leu Gln Glu Ala Gln
1 5 10 15

Thr Met Asp Pro Gln Gln Arg Ile Phe Leu Glu Cys Val Tyr Glu Ala
20 25 30

Leu Glu Asn Gly Gly
35

<210> 49
<211> 70
<212> PRT
<213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 49

Gly Arg Phe Leu Ser Ser Asp Gly Arg Cys His Thr Phe Asp Glu Lys
1 5 10 15

Ala Asn Gly Tyr Ala Arg Gly Glu Ala Val Gly Cys Leu Ile Leu Lys
20 25 30

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

35

40

45

Arg Gly Thr Gly Ser Asn Gln Asp Gly Arg Thr Ala Gly Ile Thr Val
 50 55 60

Pro Asn Gly Ala Ala Gln
 65 70

<210> 50
 <211> 37
 <212> PRT
 <213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 50

Ser Phe Asp Ser Arg Ala Glu Gly Tyr Ala Arg Gly Glu Gly Val Gly
 1 5 10 15

Thr Val Val Val Lys Pro Leu Ser Thr Ala Ile Arg Asp Gly Asp Thr
 20 25 30

Ile Arg Ala Val Ile
 35

<210> 51
 <211> 83
 <212> PRT
 <213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 51

Trp Pro Arg Leu Pro Glu Arg Arg Arg Ile Ala Val Val Asn Asn Phe
 1 5 10 15

Ser Ala Ala Gly Gly Asn Thr Thr Val Ala Leu Glu Asp Ala Pro Ile
 20 25 30

Arg Thr Arg Ser Gly Ser Asp Pro Arg Ser Leu His Pro Ile Ala Ile
 35 40 45

Ser Ala Lys Ser Lys Val Ser Leu Arg Gly Asn Leu Glu Asn Leu Leu
 50 55 60

Ala Tyr Leu Asp Thr His Pro Asp Val Ser Leu Ser Asp Leu Ser Tyr
 65 70 75 80

Thr Thr Thr

<210> 52
 <211> 59
 <212> PRT

<213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 52

Val Tyr Ser Gly Ser Met Thr Asn Asp Tyr Glu Leu Leu Ser Thr Arg
1 5 10 15

Asp Ile Tyr Asp Met Pro His Asn Ser Ala Thr Gly Asn Gly Arg Thr
20 25 30

Met Leu Ala Asn Arg Leu Ser Trp Phe Phe Asp Leu Gln Gly Pro Ser
35 40 45

Ile Met Met Asp Thr Ala Cys Ser Ser Ser Leu
50 55

<210> 53

<211> 67

<212> PRT

<213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 53

Leu Ser Pro Gln Asn Asn Pro Glu Asp Arg Cys Gln Tyr Phe Glu Ala
1 5 10 15

His Gly Thr Gly Thr Gln Ala Gly Asp Pro Gln Glu Ala Ala Ala Ile
20 25 30

Asn Ser Ser Phe Phe Gly Pro Glu Ser Val Pro Asp Ser Thr Asp Arg
35 40 45

Leu Tyr Val Gly Ser Ile Lys Thr Ile Ile Gly His Thr Glu Ala Thr
50 55 60

Ala Gly Leu
65

<210> 54

<211> 83

<212> PRT

<213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 54

Asp Gly Tyr Gly Arg Gly Glu Gly Val Ala Ser Val Val Leu Lys Arg
1 5 10 15

Leu Gln Asp Ala Ile Asn Asp Gly Asp Pro Ile Glu Cys Val Ile Arg
20 25 30

Ala Ser Gly Ala Asn Ser Asp Gly Arg Thr Met Gly Ile Thr Met Pro
35 40 45

Asn Pro Lys Ala Gln Gln Ser Leu Ile Leu Ala Thr Tyr Ala Arg Ala
 50 55 60

Gly Leu Ser Pro Gln Asn Asn Pro Glu Asp Arg Cys Gln Tyr Phe Glu
 65 70 75 80

Ala His Gly

<210> 55
 <211> 38
 <212> PRT
 <213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 55

Met Leu Ala Val Gly Ala Ser Ala Ser Asp Ile Gln Gln Ile Leu Asp
 1 5 10 15

Ala Met Arg Gly Asn Lys Ala Val Ile Ala Cys Val Asn Ser Glu Ser
 20 25 30

Ser Val Thr Leu Ser Gly
 35

<210> 56
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 56

Ser Gly Cys Tyr Arg Glu Leu Ala Asp Cys Pro Gly Gln Arg Gly Ile
 1 5 10 15

Phe Thr Arg Lys Leu Lys Val Asp Val Ala Tyr His Ser
 20 25

<210> 57
 <211> 38
 <212> PRT
 <213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 57

Gly Asn Gly Ser Ala Met Ile Ser Asn Arg Ile Ser Trp Phe Phe Asp
 1 5 10 15

Leu Lys Gly Pro Ser Leu Ser Leu Asp Thr Ala Cys Ser Ser Ser Leu
 20 25 30

Val Ala Leu His Leu Ala

35

<210> 58
 <211> 59
 <212> PRT
 <213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 58

Ile Ser Glu Cys Val Thr Val Tyr Trp Lys Ala Ile Lys Ser Ala Gln
 1 5 10 15

Pro Asp Gly Pro Tyr Ala Leu Ala Gly Tyr Ser Tyr Gly Ser Met Leu
 20 25 30

Ala Phe Glu Val Ala Lys Leu Leu Ile Lys Asn Gly Asp Lys Val Asp
 35 40 45

Phe Leu Gly Cys Phe Asn Leu Pro Pro His Ile
 50 55

<210> 59
 <211> 72
 <212> PRT
 <213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 59

Gly Ala Ala Val Gln Leu Val Ile Glu Gly Gly Asn Gln Pro Lys Gly
 1 5 10 15

Ala Met Met Ala Val Gly Ala Asn Ala Ser Thr Val Gln Pro Leu Leu
 20 25 30

Asp Ala Met Lys Asp Lys His Ala Val Val Ala Cys Ile Asn Ser Asp
 35 40 45

Ser Ser Ile Thr Val Ser Gly Asp Glu Thr Ala Ile Glu Asp Leu Glu
 50 55 60

Ser Val Leu Lys Arg Gln Asp Ile
 65 70

<210> 60
 <211> 79
 <212> PRT
 <213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 60

Ser Val Pro Ile Glu Glu His Ser Pro Val Val Thr Gln Leu Gly Thr
 1 5 10 15

Thr Cys Val Gln Met Ala Leu Thr Lys Tyr Trp Thr Ser Leu Gly Val
20 25 30

Thr Pro Ser Phe Val Met Gly His Ser Leu Gly Glu Phe Ala Ala Leu
35 40 45

Asn Ala Ala Gly Val Leu Thr Ile Ser Asp Thr Ile Tyr Leu Ala Gly
50 55 60

Arg Arg Ala Gln Leu Leu Thr Glu Gln Ile Lys Val Gly Thr His
65 70 75

<210> 61
<211> 67
<212> PRT
<213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 61

Phe Ile Glu Asp Ser Ile Ser Lys Glu His Lys Pro Thr Arg Val Pro
1 5 10 15

Ile His Gly Pro Tyr His Ala Ser His Leu Tyr Asn Asp Arg Asp Ile
20 25 30

Asp Arg Ile Met Glu Ser Trp Pro Thr Glu Gln Leu Trp Ala Tyr Val
35 40 45

Pro Gln Ile Pro Val Leu Ser Thr Gln Thr Gly Lys Ala Phe Gln Ala
50 55 60

Asp Ser Leu
65

<210> 62
<211> 76
<212> PRT
<213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 62

Gly Pro Ser Met Thr Ile Asp Thr Ala Cys Ser Ser Ser Leu Ile Ala
1 5 10 15

Leu His Gln Ala Val Gln Ser Leu Arg Ser Gly Glu Thr Asp Val Ala
20 25 30

Val Ala Ala Gly Thr Asn Leu Leu Leu Gly Pro Glu Gln Tyr Ile Ala
35 40 45

Glu Ser Lys Leu Lys Met Leu Ser Pro Asn Gly Arg Ser Arg Met Trp
50 55 60

Asp Lys Asp Ala Asp Gly Tyr Ala Arg Gly Asp Gly
 65 70 75

<210> 63
 <211> 31
 <212> PRT
 <213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 63

Leu Phe Leu Phe Pro Asp Gly Ser Gly Ser Ala Thr Ser Tyr Ala Thr
 1 5 10 15

Ile Pro Gly Ile Ser Pro Asp Val Cys Val Tyr Gly Leu Asn Cys
 20 25 30

<210> 64
 <211> 26
 <212> PRT
 <213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 64

Ala Lys His Pro Pro Ala Thr Ser Ile Leu Leu Gln Gly Asn Pro Lys
 1 5 10 15

Thr Ala Thr Gln Ser Phe Ile Phe Val Pro
 20 25

<210> 65
 <211> 46
 <212> PRT
 <213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 65

Tyr Gln Ala Thr Gly Cys Ala Ala Ser Leu Gln Ser Asn Arg Ile Ser
 1 5 10 15

Tyr Phe Phe Asp Leu Arg Gly Pro Ser Ile Thr Ile Asp Thr Ala Cys
 20 25 30

Ser Ser Ser Leu Val Ala Leu His Tyr Ala Val Gln Ser Leu
 35 40 45

<210> 66
 <211> 66
 <212> PRT
 <213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 66

Tyr Ser Ala Thr Gly Ser Gly Leu Thr Val Leu Ala Asn Arg Ile Thr
 1 5 10 15

His Cys Phe Asp Leu Arg Gly Pro Ser His Val Val Asp Thr Ala Cys
20 25 30

Ser Ser Ser Leu Tyr Ala Leu His Ser Ala Cys Leu Ala Leu Asp Ser
35 40 45

Arg Asp Cys Asp Gly Ala Val Val Ala Ala Ala Asn Leu Ile Gln Ser
50 55 60

Pro Glu
65

<210> 67
<211> 76
<212> PRT
<213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 67

Ser Val Pro Ile Glu Glu His Ser Pro Val Val Thr Gln Leu Gly Thr
1 5 10 15

Thr Cys Val Gln Met Ala Leu Thr Lys Tyr Trp Thr Ser Leu Gly Val
20 25 30

Thr Pro Ser Phe Val Met Gly His Ser Leu Gly Glu Phe Ala Ala Leu
35 40 45

Asn Ala Ala Gly Val Leu Thr Ile Ser Asp Thr Ile Tyr Leu Ala Gly
50 55 60

Arg Arg Ala Gln Leu Leu Thr Glu Gln Ile Lys Val
65 70 75

<210> 68
<211> 71
<212> PRT
<213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 68

His Leu Asn Leu Met Gly Pro Ser Thr Ala Val Asp Ala Ala Cys Ala
1 5 10 15

Ser Ser Leu Val Ala Ile His His Gly Val Gln Ala Ile Lys Leu Gly
20 25 30

Glu Ser Arg Val Ala Ile Val Gly Gly Val Asn Ala Leu Cys Gly Pro
35 40 45

Gly Leu Thr Arg Val Leu Asp Lys Ala Gly Ser Ile Ser Ser Asp Gly
 50 55 60

Ser Cys Lys Ser Phe Asp Asp
 65 70

<210> 69
 <211> 84
 <212> PRT
 <213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 69

Ser Phe Arg Arg Gln Glu Asp Thr Trp Lys Val Leu Ser Asn Ala Thr
 1 5 10 15

Ser Thr Leu Tyr Leu Ala Gly Ile Glu Ile Lys Trp Lys Glu Tyr His
 20 25 30

Gln Asp Phe Asn Ala Ala His Arg Val Leu Pro Leu Pro Ser Tyr Lys
 35 40 45

Trp Asp Leu Lys Asn Tyr Trp Ile Pro Tyr Thr Asn Asn Phe Cys Leu
 50 55 60

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

Val Phe Leu Ser

<210> 70
 <211> 78
 <212> PRT
 <213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 70

Lys Thr Ser Cys Phe Val Gly Ser Phe Ser Ala Asp Tyr Thr Asp Leu
 1 5 10 15

Leu Leu Arg Asp Pro Glu Cys Val Pro Met Tyr Gln Cys Thr Asn Ala
 20 25 30

Gly Gln Ser Arg Ala Met Thr Ala Asn Arg Leu Ser Tyr Phe Phe Asp
 35 40 45

Leu Lys Gly Pro Ser Val Thr Val Asp Thr Ala Cys Ser Gly Ser Leu
 50 55 60

Val Ala Leu His Leu Ala Cys Gln Ser Leu Arg Thr Gly Asp
 65 70 75

<210> 71
 <211> 67
 <212> PRT
 <213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 71

Tyr Ser Ala Thr Gly Ser Gly Leu Thr Val Leu Ala Asn Arg Ile Thr
 1 5 10 15

His Cys Phe Asp Leu Arg Gly Pro Ser His Val Val Asp Thr Ala Cys
 20 25 30

Ser Ser Ser Leu Tyr Ala Leu His Ser Ala Cys Phe Gly Pro Leu Asn
 35 40 45

Ser Arg Asp Cys Asp Gly Ala Val Val Ala Ala Ala Asn Leu Ile Gln
 50 55 60

Ser Pro Glu
 65

<210> 72
 <211> 79
 <212> PRT
 <213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 72

Ser Val Pro Ile Glu Glu His Ser Pro Val Val Thr Gln Leu Gly Thr
 1 5 10 15

Thr Cys Val Gln Met Ala Leu Thr Lys Tyr Trp Thr Ser Leu Gly Val
 20 25 30

Thr Pro Ser Phe Val Met Gly His Ser Leu Gly Glu Phe Ala Ala Leu
 35 40 45

Asn Ala Ala Gly Val Leu Thr Ile Ser Asp Thr Ile Tyr Leu Ala Gly
 50 55 60

Arg Arg Ala Gln Leu Leu Thr Glu Gln Ile Glu Gly Gly Thr His
 65 70 75

<210> 73
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 73

Glu Ala Asn Leu His Val Pro Leu Glu Pro Thr Pro Trp Pro Ala Gly

<210> 76

<211> 19
 <212> PRT
 <213> Penicillium coprobium PF1169

<220>
 <221> đặc điểm sai khác
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa có thể là axit amin xuất hiện tự nhiên bất kỳ

<400> 76

Leu Leu Gly Leu Arg Leu Lys Trp Lys Glu Tyr His Xaa Asp Phe Asn
 1 5 10 15

Ala Ala His

<210> 77
 <211> 69
 <212> PRT
 <213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 77

Val Tyr Ser Gly Ser Met Thr Asn Asp Tyr Glu Leu Leu Ser Thr Arg
 1 5 10 15

Asp Ile Tyr Asp Met Pro His Asn Ser Ala Thr Gly Asn Gly Arg Thr
 20 25 30

Met Leu Ala Asn Arg Leu Ser Trp Phe Phe Asp Leu Gln Gly Pro Ser
 35 40 45

Ile Met Met Asp Thr Ala Cys Ser Ser Ser Leu Thr Ala Val His Leu
 50 55 60

Ala Ala Gln Ser Leu
 65

<210> 78
 <211> 85
 <212> PRT
 <213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 78

Asp Ala Gln Phe Phe Gly Thr Lys Pro Val Glu Ala Asn Ser Ile Asp
 1 5 10 15

Pro Gln Gln Arg Leu Leu Leu Glu Thr Val Tyr Glu Gly Leu Glu Thr
 20 25 30

Ser Gly Ile Pro Met Glu Arg Leu Gln Gly Ser Asn Thr Ala Val Tyr
 35 40 45

Val Gly Leu Met Thr Asn Asp Tyr Ala Asp Met Leu Gly Arg Asp Met
 50 55 60

Gln Asn Phe Pro Thr Tyr Phe Ala Ser Gly Thr Ala Arg Ser Ile Leu
 65 70 75 80

Ser Asn Arg Val Ser
 85

<210> 79
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 79

Asp Pro Ala Tyr Phe Asp Ser Ser Phe Phe Asn Ile Thr Lys Thr Glu
 1 5 10 15

Leu Leu Thr Leu Asp Pro Gln Gln Arg Leu Val Leu
 20 25

<210> 80
 <211> 51
 <212> PRT
 <213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 80

Val Ala Cys Val Asn Ser Pro Ala Ser Thr Thr Leu Ser Gly Asp Val
 1 5 10 15

Asp Tyr Ile Asn Gln Leu Glu Ala Arg Leu Gln Gln Asp Gly His Phe
 20 25 30

Ala Arg Lys Leu Arg Ile Asp Thr Ala Tyr His Ser Pro His Met Glu
 35 40 45

Glu Leu Val
 50

<210> 81
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 81

Leu Lys Ser Ile Ser Pro Val Val Thr Gln Leu Gly Thr Thr Cys Val
 1 5 10 15

Gln Met Ala Leu Thr Lys Tyr Trp

20

<210> 82
 <211> 59
 <212> PRT
 <213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 82

Gly Cys Phe Tyr Gly Met Thr Ser Asp Asp Tyr Arg Glu Val Asn Ser
 1 5 10 15

Gly Gln Asp Ile Asp Thr Tyr Phe Ile Pro Gly Gly Asn Arg Ala Phe
 20 25 30

Thr Pro Gly Arg Ile Asn Tyr Tyr Phe Lys Phe Ser Gly Pro Ser Val
 35 40 45

Ser Val Asp Thr Ala Cys Ser Ser Ser Leu Ala
 50 55

<210> 83
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 83

Leu Glu Met Ala Gly Phe Ile Pro Asp Ser Ile Pro Leu Arg Arg Arg
 1 5 10 15

<210> 84
 <211> 53
 <212> PRT
 <213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 84

Ala Ile Val Gly Gly Val Asn Ala Leu Cys Gly Pro Gly Leu Thr Arg
 1 5 10 15

Val Leu Asp Lys Ala Gly Ala Ile Ser Ser Asp Gly Ser Cys Lys Ser
 20 25 30

Phe Asp Asp Asp Ala His Gly Tyr Ala Arg Gly Glu Gly Ala Gly Ala
 35 40 45

Leu Val Thr Lys Lys
 50

<210> 85
 <211> 60
 <212> PRT
 <213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 85

Ile Ala Ile Val Gly Ile Gly Gly Arg Phe Pro Gly Glu Ala Thr Asn
 1 5 10 15

Pro Asn Arg Leu Trp Asp Met Val Ser Asn Gly Arg Ser Ala Leu Thr
 20 25 30

Glu Val Pro Lys Asp Arg Phe Asn Ile Asp Ala Phe Tyr His Pro His
 35 40 45

Ala Glu Arg Gln Gly Thr Met Asn Val Arg Arg Gly
 50 55 60

<210> 86

<211> 53

<212> PRT

<213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 86

Ser Val Pro Ile Glu Glu His Ser Pro Val Val Thr Gln Leu Gly Thr
 1 5 10 15

Thr Cys Val Gln Met Ala Leu Thr Lys Tyr Trp Thr Ser Leu Gly Val
 20 25 30

Thr Pro Ser Phe Val Met Gly His Ser Leu Gly Glu Phe Ala Ala Leu
 35 40 45

Asn Ala Ala Gly Val
 50

<210> 87

<211> 18

<212> PRT

<213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 87

Ser Val Pro Ile Glu Glu His Ser Pro Val Val Thr Gln Leu Gly Thr
 1 5 10 15

Thr Cys

<210> 88

<211> 62

<212> PRT

<213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 88

Phe Leu Asp Asp Leu Ala Phe Thr Val Asn Glu Arg Arg Ser Ile Phe
 1 5 10 15

Pro Trp Lys Ala Ala Val Val Gly Asp Thr Met Glu Gly Leu Ala Ala
 20 25 30

Ser Leu Ala Gln Asn Ile Lys Pro Arg Ser Val Leu Arg Met Pro Thr
 35 40 45

Leu Gly Phe Val Phe Thr Gly Gln Gly Ala Gln Trp Pro Gly
 50 55 60

<210> 89

<211> 51

<212> PRT

<213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 89

Ser Ser Phe Leu Thr Ser Thr Val Gln Gln Ile Val Glu Glu Thr Ile
 1 5 10 15

Gln Gly Gly Thr Gly Gln Val Val Met Glu Ser Asp Leu Met Gln Thr
 20 25 30

Glu Phe Leu Glu Ala Ala Asn Gly His Arg Met Asn Asp Cys Gly Val
 35 40 45

Val Thr Ser
 50

<210> 90

<211> 77

<212> PRT

<213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 90

Glu Cys Gly Phe Val Glu Met His Gly Thr Gly Thr Lys Ala Gly Asp
 1 5 10 15

Pro Val Glu Ala Ala Ala Val His Ala Ala Leu Gly Lys Asn Arg Thr
 20 25 30

Leu Arg Asn Pro Leu Tyr Ile Gly Ser Val Lys Ser Asn Ile Gly His
 35 40 45

Leu Glu Gly Ala Ser Gly Ile Val Ala Val Ile Lys Ala Ala Met Met
 50 55 60

Leu Asp Arg Asp Leu Met Leu Pro Asn Ala Glu Phe Lys
 65 70 75

<210> 91
 <211> 78
 <212> PRT
 <213> Penicillium coprobium PF1169

<220>
 <221> đặc điểm sai khác
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa có thể là axit amin xuất hiện tự nhiên bất kỳ

<400> 91

Phe Phe Lys Xaa Ser Gly Pro Ser Phe Ser Ile Asp Thr Ala Cys Ser
 1 5 10 15

Ser Ser Leu Ala Thr Ile Gln Val Cys Thr His Leu Phe His Val His
 20 25 30

Leu Asn Arg Gln Leu Thr Ile Ala Ala Cys Thr Ser Leu Trp Asn Gly
 35 40 45

Glu Thr Asp Thr Val Val Ala Gly Gly Met Asn Ile Leu Thr Asn Ser
 50 55 60

Asp Ala Phe Ala Gly Leu Ser His Gly His Phe Leu Thr Lys
 65 70 75

<210> 92
 <211> 79
 <212> PRT
 <213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 92

Ser Val Pro Ile Glu Glu His Ser Pro Val Val Thr Gln Leu Gly Thr
 1 5 10 15

Thr Cys Val Gln Met Ala Leu Thr Lys Tyr Trp Thr Ser Leu Gly Val
 20 25 30

Thr Pro Ser Phe Val Met Gly His Ser Leu Gly Glu Phe Ala Ala Leu
 35 40 45

Asn Ala Ala Gly Val Leu Thr Ile Ser Asp Thr Ile Tyr Leu Ala Gly
 50 55 60

Arg Arg Ala Gln Leu Leu Thr Glu Gln Ile Glu Gly Gly Thr His
 65 70 75

<210> 93
 <211> 68

<212> PRT

<213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 93

Leu Ser Ser Asp Gly Arg Cys His Thr Phe Asp Glu Lys Ala Asn Gly
 1 5 10 15

Tyr Ala Arg Gly Glu Ala Val Gly Cys Leu Ile Leu Lys Pro Leu Ala
 20 25 30

Lys Ala Leu His Asp Gln Asn Lys Ile Arg Ala Val Ile Arg Gly Thr
 35 40 45

Gly Ser Asn Gln Asp Gly Arg Thr Ala Gly Ile Thr Val Pro Asn Gly
 50 55 60

Ala Ala Gln Glu
 65

<210> 94

<211> 80

<212> PRT

<213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 94

Ser Pro Leu Phe Gly Leu Ala Arg Ile Ile Ala Ser Glu His Pro Asp
 1 5 10 15

Leu Gly Ser Leu Ile Asp Ile Glu Glu Pro Ile Ile Pro Leu Ser Thr
 20 25 30

Met Arg Tyr Ile Gln Gly Ala Asp Ile Val Arg Ile Ser Asp Gly Ile
 35 40 45

Ala Arg Thr Ser Arg Phe Arg Ser Leu Pro Arg Thr Lys Leu Arg Pro
 50 55 60

Val Ser Asp Gly Pro Arg Leu Leu Pro Arg Pro Glu Gly Thr Tyr Leu
 65 70 75 80

<210> 95

<211> 75

<212> PRT

<213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 95

Asn Arg Ile Ser Tyr Tyr Phe Asp Trp Gln Gly Pro Ser Met Ala Val
 1 5 10 15

Asp Thr Gly Cys Ser Ser Ser Leu Leu Ala Val His Leu Gly Val Glu

20 25 30

Ala Leu Gln Asn Asp Asp Cys Ser Met Ala Val Ala Val Gly Ser Asn
35 40 45

Leu Ile Leu Ser Pro Asn Ala Tyr Ile Ala Asp Ser Lys Thr Arg Met
50 55 60

Leu Ser Pro Thr Gly Arg Ser Arg Met Trp Asp
65 70 75

<210> 96
<211> 81
<212> PRT
<213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 96

Val Asp Val Asn Pro Ala Val Leu Lys Asp Ala Pro Leu Pro Trp Asp
1 5 10 15

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

Thr Ile Phe Gln Thr Ala Ala Leu Arg Met Pro Ala Gln Ile Glu Arg
35 40 45

Val Glu Ile Phe Thr Ser Glu Asn Pro Pro Lys Thr Ser Trp Leu Tyr
50 55 60

Val Gln Glu Ala Ser Asp Ala Val Pro Thr Ser His Val Ser Val Val
65 70 75 80

Ser

<210> 97
<211> 37
<212> PRT
<213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 97

Pro Leu Phe Gly Leu Ala Arg Ile Ile Ala Ser Glu His Pro Asp Leu
1 5 10 15

Gly Ser Leu Ile Asp Ile Glu Glu Pro Ile Ile Pro Leu Ser Thr Met
20 25 30

Arg Tyr Ile Arg Gly
35

<210> 98
 <211> 84
 <212> PRT
 <213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 98

Ala Val Ile Arg Gly Thr Gly Ser Asn Gln Asp Gly Arg Thr Ala Gly
 1 5 10 15

Ile Thr Val Pro Asn Gly Ala Ala Gln Glu Ser Leu Ile Arg Ser Val
 20 25 30

Tyr Ala Gln Ala Asp Leu Asp Pro Ser Glu Thr Asp Phe Val Glu Ala
 35 40 45

His Gly Thr Gly Thr Leu Ala Gly Asp Pro Val Glu Thr Gly Ala Ile
 50 55 60

Ala Arg Val Phe Gly Thr Asp Arg Pro Pro Gly Asp Pro Val Arg Ile
 65 70 75 80

Gly Ser Ile Lys

<210> 99
 <211> 69
 <212> PRT
 <213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 99

Leu Glu Val Val Trp Glu Cys Leu Glu Asn Ser Gly Glu Thr Gln Trp
 1 5 10 15

Arg Gly Lys Glu Ile Gly Cys Phe Val Gly Val Phe Gly Glu Asp Trp
 20 25 30

Leu Glu Met Ser His Lys Asp Pro Gln His Leu Asn Gln Met Phe Pro
 35 40 45

Ile Ala Thr Gly Gly Phe Ala Leu Ala Asn Gln Val Ser Tyr Arg Phe
 50 55 60

Asp Leu Thr Gly Pro
 65

<210> 100
 <211> 79
 <212> PRT
 <213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 100

Gly Gly Ala Thr Asp Thr Glu Lys Phe Trp Asp Leu Leu Ala Ser Gly
 1 5 10 15

Val Asp Val His Arg Lys Ile Pro Ala Asp Arg Phe Asp Val Glu Thr
 20 25 30

His Tyr Asp Pro Asn Gly Lys Arg Met Asn Ala Ser His Thr Pro Tyr
 35 40 45

Gly Cys Phe Ile Asp Glu Pro Gly Leu Phe Asp Ala Ala Phe Phe Asn
 50 55 60

Met Ser Pro Arg Glu Ala Gln Gln Thr Asp Pro Met Gln Arg Leu
 65 70 75

<210> 101

<211> 52

<212> PRT

<213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 101

Glu Leu Arg His Gly Lys Asn Ile Asp Lys Pro Glu Tyr Ser Gln Pro
 1 5 10 15

Leu Cys Thr Ala Ile Gln Ile Ala Leu Val Glu Leu Leu Glu Ser Phe
 20 25 30

Gly Val Val Pro Lys Ala Val Val Gly His Ser Ser Gly Glu Ile Ala
 35 40 45

Ala Ala Tyr Val
 50

<210> 102

<211> 34

<212> PRT

<213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 102

Val Gly Phe Val Phe Thr Gly Gln Gly Ala Gln Trp His Gly Met Gly
 1 5 10 15

Lys Glu Leu Leu Ser Thr Tyr Pro Ile Phe Arg Gln Thr Met Gln Asp
 20 25 30

Val Asp

<210> 103
 <211> 63
 <212> PRT
 <213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 103

Phe Asp Ala Ala Phe Phe Asn Met Ser Pro Arg Glu Ala Gln Gln Thr
 1 5 10 15

Asp Pro Met Gln Arg Leu Ala Ile Val Thr Ala Tyr Glu Ala Leu Glu
 20 25 30

Arg Ala Gly Tyr Val Ala Asn Arg Thr Ala Ala Thr Asn Leu His Arg
 35 40 45

Ile Gly Thr Phe Tyr Gly Gln Ala Ser Asp Asp Tyr Arg Glu Val
 50 55 60

<210> 104
 <211> 43
 <212> PRT
 <213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 104

Ala Val Val Ser Gly Val Ser Ile Leu Glu Asn Pro Val Glu Thr Ile
 1 5 10 15

Gly Met Ser His His Gly Leu Leu Gly Pro Gln Gly Arg Ser Phe Ser
 20 25 30

Phe Asp Ser Arg Ala Glu Gly Tyr Ala Arg Gly
 35 40

<210> 105
 <211> 71
 <212> PRT
 <213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 105

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

Met Gln His Leu Asn Pro Lys Ile Lys Pro Phe Ala Ala Lys Leu Ser
 20 25 30

Val Pro Thr Glu Cys Ile Pro Trp Pro Ala Val Pro Asp Gly Cys Pro
 35 40 45

Arg Arg Ala Ser Val Asn Ser Phe Gly Phe Gly Gly Ala Asn Val His
 50 55 60

Val Val Leu Glu Ser Tyr Thr
65 70

<210> 106
<211> 28
<212> PRT
<213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 106

Pro Trp Pro Thr Thr Gly Leu Arg Arg Ala Ser Val Asn Ser Phe Gly
1 5 10 15

Tyr Gly Gly Thr Asn Ala His Cys Val Leu Asp Asp
20 25

<210> 107
<211> 71
<212> PRT
<213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 107

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

Met Gln His Leu Asn Pro Lys Ile Lys Pro Phe Ala Ala Lys Leu Ser
20 25 30

Val Pro Thr Glu Cys Ile Pro Trp Pro Ala Val Pro Asp Gly Cys Pro
35 40 45

Arg Arg Ala Ser Val Asn Ser Phe Gly Phe Gly Gly Ala Asn Val His
50 55 60

Val Val Leu Glu Ser Tyr Thr
65 70

<210> 108
<211> 50
<212> PRT
<213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 108

Asp Arg Leu Phe Leu Gln Met Ser His Glu Glu Trp Glu Ala Ala Leu
1 5 10 15

Ala Pro Lys Val Thr Gly Thr Trp Asn Leu His His Ala Thr Ala Gln
20 25 30

His Ser Leu Asp Phe Phe Val Val Phe Gly Ser Ile Ala Gly Val Cys
35 40 45

Gly Asn
50

<210> 109
<211> 82
<212> PRT
<213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 109

Thr Phe Leu Lys Gly Thr Gly Gly Gln Met Leu Gln Asn Val Val Leu
1 5 10 15

Arg Val Pro Val Ala Ile Asn Ala Pro Arg Ser Val Gln Val Val Val
20 25 30

Gln Gln Asp Gln Val Lys Val Val Ser Arg Leu Ile Pro Ser Glu Ala
35 40 45

Ser Val Leu Asp Asp Asp Ala Ser Trp Val Thr His Thr Thr Ala Tyr
50 55 60

Trp Asp Arg Arg Val Leu Gly Ser Glu Asp Arg Ile Asp Leu Ala Ala
65 70 75 80

Val Lys

<210> 110
<211> 30
<212> PRT
<213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 110

Asp Thr Ala Cys Ser Ser Ser Leu Val Ala Leu His Tyr Ala Val Gln
1 5 10 15

Ser Leu Arg Asn Gly Glu Ser Thr Glu Ala Leu Ile Ala Gly
20 25 30

<210> 111
<211> 38
<212> PRT
<213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 111

Gly Thr Gly Asn Gly Ser Ala Met Ile Ser Asn Arg Ile Ser Trp Phe
1 5 10 15

Phe Asp Leu Lys Gly Pro Ser Leu Ser Leu Asp Thr Ala Cys Ser Ser

20

25

30

Ser Leu Val Ala Leu His
35

<210> 112
<211> 72
<212> PRT
<213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 112

Thr Ser Thr Gln Leu Asn Asp Leu Asn Glu Thr Asn Ala Ile Lys Lys
1 5 10 15

Val Phe Gly Lys Gln Ala Tyr Asn Ile Pro Ile Ser Ser Thr Lys Ser
20 25 30

Tyr Thr Gly His Leu Ile Gly Ala Ala Gly Thr Met Glu Thr Ile Phe
35 40 45

Cys Ile Lys Thr Met Gln Glu Lys Ile Ala Pro Ala Thr Thr Asn Leu
50 55 60

Lys Glu Arg Asp Ser Asn Cys Asp
65 70

<210> 113
<211> 50
<212> PRT
<213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 113

Val Ile Val Gly Ser Ala Ala Asn Gln Asn Leu Asn Leu Ser His Ile
1 5 10 15

Thr Val Pro His Ser Gly Ser Gln Val Lys Leu Tyr Gln Asn Val Met
20 25 30

Ser Gln Ala Gly Val His Pro His Ser Val Thr Tyr Val Glu Ala His
35 40 45

Gly Thr
50

<210> 114
<211> 48
<212> PRT
<213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 114

Leu Pro Thr Ala Ile Gln Pro Leu Phe Arg Ala Asn Val Ser Tyr Leu
 1 5 10 15

Leu Val Gly Gly Leu Gly Gly Ile Gly Lys Glu Val Ala Leu Trp Met
 20 25 30

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

<210> 115
 <211> 53
 <212> PRT
 <213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 115

Val Ala Ile Val Gly Gly Val Asn Ala Leu Cys Gly Pro Gly Leu Thr
 1 5 10 15

Arg Val Leu Asp Lys Ala Gly Ala Ile Ser Ser Asp Gly Ser Cys Lys
 20 25 30

Ser Phe Asp Asp Asp Ala His Gly Tyr Ala Arg Gly Glu Gly Ala Gly
 35 40 45

Ala Leu Val Leu Lys
 50

<210> 116
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 116

Pro Trp Glu Ser Pro Gly Ala Arg Arg Val Ser Val Asn Ser Phe Gly
 1 5 10 15

Tyr Gly Gly Ser Asn Ala His Val Ile Ile Glu Asp
 20 25

<210> 117
 <211> 72
 <212> PRT
 <213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 117

Lys Thr Leu Arg Glu Trp Met Thr Ala Glu Gly Lys Asp His Asn Leu
 1 5 10 15

Ser Asp Ile Leu Thr Thr Leu Ala Thr Arg Arg Asp His His Asp Tyr
 20 25 30

Arg Ala Ala Leu Val Val Asp Asp Asn Arg Asp Ala Glu Leu Ala Leu
 35 40 45

Gln Ala Leu Glu His Gly Val Asp Gln Thr Phe Thr Thr Gln Ser Arg
 50 55 60

Val Phe Gly Ala Asp Ile Ser Lys
 65 70

<210> 118
 <211> 80
 <212> PRT
 <213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 118

Ser Asp Asp Tyr Arg Glu Val Asn Ser Gly Gln Asp Ile Asp Thr Tyr
 1 5 10 15

Phe Ile Pro Gly Gly Asn Arg Ala Phe Thr Pro Gly Arg Ile Asn Tyr
 20 25 30

Tyr Phe Lys Phe Ser Gly Pro Ser Val Ser Val Asp Thr Ala Cys Ser
 35 40 45

Ser Ser Leu Ala Ala Ile His Val Ala Cys Asn Ser Leu Trp Arg Asn
 50 55 60

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

<210> 119
 <211> 56
 <212> PRT
 <213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 119

Leu Ser Ser Asp Gly Arg Cys His Thr Phe Asp Glu Lys Ala Asn Gly
 1 5 10 15

Tyr Ala Arg Gly Glu Ala Val Gly Cys Leu Ile Leu Lys Pro Leu Ala
 20 25 30

Lys Ala Leu His Asp Gln Asn Lys Ile Arg Ala Val Ile Arg Gly Thr
 35 40 45

Gly Ser Asn Gln Gly Arg Ala Asn
 50 55

<210> 120

<211> 63
 <212> PRT
 <213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 120

Asp Thr Ala Cys Ser Ser Ser Leu Tyr Ala Leu His Ser Ala Cys Leu
 1 5 10 15

Ala Leu Asp Ser Arg Asp Cys Asp Gly Ala Val Val Ala Ala Ala Asn
 20 25 30

Leu Ile Gln Ser Pro Glu Gln Gln Met Ile Ala Val Lys Ala Gly Ile
 35 40 45

Leu Ser Pro Asp Ser Met Cys His Thr Phe Asp Glu Ser Ala Asn
 50 55 60

<210> 121
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 121

Pro Trp Pro Thr Thr Gly Leu Arg Arg Ala Ser Val Asn Ser Phe Gly
 1 5 10 15

Tyr Gly Gly Thr Asn Ala His Cys Val Leu Asp Asp
 20 25

<210> 122
 <211> 62
 <212> PRT
 <213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 122

Ala Gly Ile Pro Leu Ala Asn Ile Met Gly Thr Lys Thr Ser Cys Phe
 1 5 10 15

Val Gly Ser Phe Ser Ala Asp Tyr Thr Asp Leu Leu Leu Arg Asp Pro
 20 25 30

Glu Cys Val Pro Met Tyr Gln Cys Thr Asn Ala Gly Gln Ser Arg Ala
 35 40 45

Met Thr Ala Asn Arg Leu Ser Tyr Phe Leu Ile Lys Gly Pro
 50 55 60

<210> 123
 <211> 80
 <212> PRT
 <213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 123

Arg Trp Glu Pro Tyr Tyr Arg Arg Asp Pro Arg Asn Glu Lys Phe Leu
 1 5 10 15

Lys Gln Thr Thr Ser Arg Gly Tyr Phe Leu Asp His Leu Glu Asp Phe
 20 25 30

Asp Cys Gln Phe Phe Gly Ile Ser Pro Lys Glu Ala Glu Gln Met Asp
 35 40 45

Pro Gln Gln Arg Val Ser Leu Glu Val Ala Ser Glu Ala Leu Glu Asp
 50 55 60

Ala Gly Ile Pro Ala Lys Ser Leu Ser Gly Ser Asp Thr Ala Val Phe
 65 70 75 80

<210> 124

<211> 28

<212> PRT

<213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 124

Pro Gly Arg Ile Asn Tyr Phe Phe Lys Phe Ser Gly Pro Ser Phe Ser
 1 5 10 15

Ile Asp Thr Ala Cys Ser Ser Ser Leu Ala Thr Ile
 20 25

<210> 125

<211> 64

<212> PRT

<213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 125

Ala Gly Ile Pro Leu Ala Asn Ile Met Gly Thr Lys Thr Ser Cys Phe
 1 5 10 15

Val Gly Ser Phe Ser Ala Asp Tyr Thr Asp Leu Leu Leu Arg Asp Pro
 20 25 30

Glu Cys Val Pro Met Tyr Gln Cys Thr Asn Ala Gly Gln Ser Arg Ala
 35 40 45

Met Thr Ala Asn Arg Leu Ser Tyr Phe Phe Asp Leu Lys Gly Pro Ser
 50 55 60

<210> 126

<211> 52

<212> PRT

<213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 126

Glu Leu Arg His Gly Lys Asn Ile Asp Lys Pro Glu Tyr Ser Gln Pro
1 5 10 15

Leu Cys Thr Ala Ile Gln Ile Ala Leu Val Glu Leu Leu Glu Ser Phe
20 25 30

Gly Val Val Pro Lys Ala Val Val Gly His Ser Ser Gly Glu Ile Ala
35 40 45

Ala Ala Tyr Val
50

<210> 127

<211> 38

<212> PRT

<213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 127

Gln Pro Leu Cys Thr Ala Ile Gln Ile Ala Leu Val Glu Leu Leu Glu
1 5 10 15

Ser Phe Gly Val Val Pro Lys Ala Val Val Gly His Ser Ser Gly Glu
20 25 30

Ile Ala Ala Ala Tyr Val
35

<210> 128

<211> 86

<212> PRT

<213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 128

Arg Leu Pro Gly Asp Val Ser Thr Pro Glu Glu Phe Trp Asp Leu Cys
1 5 10 15

Ser Arg Gly Arg Gly Ala Trp Ser Pro Val Pro Lys Asp Arg Phe Asn
20 25 30

Ala Gly Ser Phe Tyr His Pro Asn Ala Asp Arg Pro Gly Ser Phe Asn
35 40 45

Ala Ala Gly Ala His Phe Leu Thr Glu Asp Ile Gly Leu Phe Asp Ala
50 55 60

Pro Phe Phe Asn Ile Thr Leu Gln Glu Ala Gln Thr Met Asp Pro Gln
65 70 75 80

Gln Arg Ile Phe Leu Glu
85

<210> 129
<211> 69
<212> PRT
<213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 129

Gln Phe Phe His Ala His Gly Thr Gly Thr Gln Ala Gly Asp Pro Gln
1 5 10 15

Glu Ala Glu Ala Val Ser Thr Ala Leu Phe Pro Asp Gly Ser Asn Ile
20 25 30

Glu Thr Lys Leu Phe Val Gly Ser Ile Lys Thr Val Ile Gly His Thr
35 40 45

Glu Gly Ser Ala Gly Leu Ala Ser Leu Ile Gly Ser Ser Leu Ala Met
50 55 60

Lys His Gly Val Ile
65

<210> 130
<211> 64
<212> PRT
<213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 130

Ala Gly Ile Pro Leu Ala Asn Ile Met Gly Thr Lys Thr Ser Cys Phe
1 5 10 15

Val Gly Ser Phe Ser Ala Asp Tyr Thr Asp Leu Leu Leu Arg Asp Pro
20 25 30

Glu Cys Val Pro Met Tyr Gln Cys Thr Asn Ala Gly Gln Ser Arg Ala
35 40 45

Met Thr Ala Asn Arg Leu Ser Tyr Phe Phe Asp Leu Lys Gly Pro Ser
50 55 60

<210> 131
<211> 67
<212> PRT
<213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 131

Leu Asp Asp Leu Ala Phe Thr Val Asn Glu Arg Arg Ser Ile Phe Pro

$\langle 210 \rangle$	134
$\langle 211 \rangle$	75
$\langle 212 \rangle$	PRT

<213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 134

Leu Glu Asn Leu Glu Thr Ala Leu Ala Arg Asn Ala Pro Ile Tyr Ala
1 5 10 15

Glu Val Thr Gly Tyr Ala Asn Tyr Ser Asp Ala Tyr Asp Ile Thr Ala
20 25 30

Pro Ala Asp Asp Leu Met Gly Arg Tyr Met Ser Ile Thr Lys Ala Ile
35 40 45

Glu Gln Ala Gln Leu Asn Ile Asn Glu Ile Asp Tyr Ile Asn Ala His
50 55 60

Gly Thr Ser Thr Gln Leu Asn Asp Leu Asn Glu
65 70 75

<210> 135

<211> 53

<212> PRT

<213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 135

Met Ala Met Lys Lys Ala Leu Lys Gln Ala Gln Leu Arg Pro Ser Ala
1 5 10 15

Val Asp Tyr Val Asn Ala His Ala Thr Ser Thr Ile Val Gly Asp Ala
20 25 30

Ala Glu Asn Ala Ala Ile Lys Ala Leu Leu Leu Gly Ala Asp Gly Lys
35 40 45

Asp Lys Ala Ala Asp
50

<210> 136

<211> 38

<212> PRT

<213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 136

Gly Thr Gly Asn Gly Ser Ala Met Ile Ser Asn Arg Ile Ser Trp Phe
1 5 10 15

Phe Asp Leu Lys Gly Pro Ser Leu Ser Leu Asp Thr Ala Cys Ser Ser
20 25 30

Ser Leu Val Ala Leu His
35

<210> 137
 <211> 76
 <212> PRT
 <213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 137

Gly Pro Ser Met Thr Ile Asp Thr Ala Cys Ser Ser Ser Leu Ile Ala
 1 5 10 15

Leu His Gln Ala Val Gln Ser Leu Arg Ser Gly Glu Thr Asp Val Ala
 20 25 30

Val Ala Ala Gly Thr Asn Leu Leu Leu Gly Pro Glu Gln Tyr Ile Ala
 35 40 45

Glu Ser Lys Leu Lys Met Leu Ser Pro Asn Gly Arg Ser Arg Met Trp
 50 55 60

Asp Lys Asp Ala Asp Gly Tyr Ala Arg Gly Asp Gly
 65 70 75

<210> 138
 <211> 85
 <212> PRT
 <213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 138

Ile Gly Ser Ile Lys Pro Asn Ile Gly His Leu Glu Ala Gly Ala Gly
 1 5 10 15

Val Met Gly Phe Ile Lys Ala Ile Leu Ser Ile Gln Lys Gly Val Leu
 20 25 30

Ala Pro Gln Ala Asn Leu Thr Lys Leu Asn Ser Arg Ile Asp Trp Lys
 35 40 45

Thr Ala Gly Val Lys Val Val Gln Glu Ala Thr Pro Trp Pro Ser Ser
 50 55 60

Asp Ser Ile Arg Arg Ala Gly Val Cys Ser Tyr Gly Tyr Gly Gly Thr
 65 70 75 80

Val Ser His Ala Val
 85

<210> 139
 <211> 57
 <212> PRT
 <213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 139

Asn Ala Ala Gly Ala His Phe Leu Thr Glu Asp Ile Gly Leu Phe Asp
 1 5 10 15

Ala Pro Phe Phe Asn Ile Thr Leu Gln Glu Ala Gln Thr Met Asp Pro
 20 25 30

Gln Gln Arg Ile Phe Leu Glu Cys Val Tyr Glu Ala Leu Glu Asn Gly
 35 40 45

Gly Ile Pro Thr His Glu Ile Thr Gly
 50 55

<210> 140

<211> 68

<212> PRT

<213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 140

Leu Ser Ser Asp Gly Arg Cys His Thr Phe Asp Glu Lys Ala Asn Gly
 1 5 10 15

Tyr Ala Arg Gly Glu Ala Val Gly Cys Leu Ile Leu Lys Pro Leu Ala
 20 25 30

Lys Ala Leu His Asp Gln Asn Lys Ile Arg Ala Val Ile Arg Gly Thr
 35 40 45

Gly Ser Asn Gln Asp Gly Arg Thr Ala Gly Ile Thr Val Pro Asn Gly
 50 55 60

Ala Ala Gln Glu
 65

<210> 141

<211> 37

<212> PRT

<213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 141

Ser Phe Asp Ser Arg Ala Glu Gly Tyr Ala Arg Gly Glu Gly Val Gly
 1 5 10 15

Thr Val Val Val Lys Pro Leu Ser Thr Ala Ile Arg Asp Gly Asp Thr
 20 25 30

Ile Arg Ala Val Ile
 35

<210> 142
 <211> 72
 <212> PRT
 <213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 142

Gly Ile Pro Ile Asp Thr Leu Pro Gly Ser Asn Thr Ala Val Tyr Ser
 1 5 10 15

Gly Ser Met Thr Asn Asp Tyr Glu Leu Leu Ser Thr Arg Asp Ile Tyr
 20 25 30

Asp Met Pro His Asn Ser Ala Thr Gly Asn Gly Arg Thr Met Leu Ala
 35 40 45

Asn Arg Leu Ser Trp Phe Phe Asp Leu Gln Gly Pro Ser Ile Met Met
 50 55 60

Asp Thr Ala Cys Ser Ser Ser Leu
 65 70

<210> 143
 <211> 83
 <212> PRT
 <213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 143

Ala Gln Gln Ser Leu Ile Leu Ala Thr Tyr Ala Arg Ala Gly Leu Ser
 1 5 10 15

Pro Gln Asn Asn Pro Glu Asp Arg Cys Gln Tyr Phe Glu Ala His Gly
 20 25 30

Thr Gly Thr Gln Ala Gly Asp Pro Gln Glu Ala Ala Ile Asn Ser
 35 40 45

Ser Phe Phe Gly Pro Glu Ser Val Pro Asp Ser Thr Asp Arg Leu Tyr
 50 55 60

Val Gly Ser Ile Lys Thr Ile Ile Gly His Thr Glu Ala Thr Ala Gly
 65 70 75 80

Leu Ala Gly

<210> 144
 <211> 69
 <212> PRT
 <213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 144

Pro Leu Trp Arg Lys Ile Glu Thr Ala Pro Leu Asn Thr Gly Leu Thr
 1 5 10 15

His Asp Val Glu Lys His Thr Leu Leu Gly Gln Arg Ile Pro Val Ala
 20 25 30

Gly Thr Asp Thr Phe Val Tyr Thr Thr Arg Leu Asp Asn Glu Thr Lys
 35 40 45

Pro Phe Pro Gly Ser His Pro Leu His Gly Thr Glu Ile Val Pro Ala
 50 55 60

Ala Gly Leu Ile Asn
 65

<210> 145

<211> 64

<212> PRT

<213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 145

Ala Gly Ile Pro Leu Ala Asn Ile Met Gly Thr Lys Thr Ser Cys Phe
 1 5 10 15

Val Gly Ser Phe Ser Ala Asp Tyr Thr Asp Leu Leu Leu Arg Asp Pro
 20 25 30

Glu Cys Val Pro Met Tyr Gln Cys Thr Asn Ala Gly Gln Ser Arg Ala
 35 40 45

Met Thr Ala Asn Arg Leu Ser Tyr Phe Phe Asp Leu Lys Gly Pro Ser
 50 55 60

<210> 146

<211> 81

<212> PRT

<213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 146

Gly Tyr Gly Arg Gly Glu Gly Val Ala Ser Val Val Leu Lys Arg Leu
 1 5 10 15

Gln Asp Ala Ile Asn Asp Gly Asp Pro Ile Glu Cys Val Ile Arg Ala
 20 25 30

Ser Gly Ala Asn Ser Asp Gly Arg Thr Met Gly Ile Thr Met Pro Asn
 35 40 45

Pro Lys Ala Gln Gln Ser Leu Ile Leu Ala Thr Tyr Ala Arg Ala Gly
 50 55 60

Leu Ser Pro Gln Asn Asn Pro Glu Asp Arg Cys Gln Tyr Phe Glu Ala
 65 70 75 80

His

<210> 147
 <211> 38
 <212> PRT
 <213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 147

Gly Thr Gly Asn Gly Ser Ala Met Ile Ser Asn Arg Ile Ser Trp Phe
 1 5 10 15

Phe Asp Leu Lys Gly Pro Ser Leu Ser Leu Asp Thr Ala Cys Ser Ser
 20 25 30

Ser Leu Val Ala Leu His
 35

<210> 148
 <211> 53
 <212> PRT
 <213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 148

Glu Ala Thr Ser Met Asp Ala Gln Gln Arg Lys Leu Leu Glu Val Thr
 1 5 10 15

Tyr Glu Ala Leu Glu Asn Ala Gly Val Pro Leu Glu Thr Ile Gln Gly
 20 25 30

Ser Asn Thr Gly Val Tyr Val Gly Asn Phe Thr Asn Asp Phe Leu Asn
 35 40 45

Met Gln Tyr Lys Asp
 50

<210> 149
 <211> 82
 <212> PRT
 <213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 149

Gly Ser Leu Ile Asp Ile Glu Glu Pro Ile Ile Pro Leu Ser Thr Met
 1 5 10 15

Arg Tyr Ile Gln Gly Ala Asp Ile Val Arg Ile Ser Asp Gly Ile Ala
20 25 30

Arg Thr Ser Arg Phe Arg Ser Leu Pro Arg Thr Lys Leu Arg Pro Val
35 40 45

Ser Asp Gly Pro Arg Leu Leu Pro Arg Pro Glu Gly Thr Tyr Leu Ile
50 55 60

Thr Gly Gly Leu Gly Ile Leu Gly Leu Glu Val Ala Asp Phe Leu Val
65 70 75 80

Glu Lys

<210> 150
<211> 65
<212> PRT
<213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 150

Gln Leu Gly Thr Thr Cys Val Gln Met Ala Leu Thr Lys Tyr Trp Thr
1 5 10 15

Ser Leu Gly Val Thr Pro Ser Phe Val Met Gly His Ser Leu Gly Glu
20 25 30

Phe Ala Ala Leu Asn Ala Ala Gly Val Leu Thr Ile Ser Asp Thr Ile
35 40 45

Tyr Leu Ala Gly Arg Arg Ala Gln Leu Leu Thr Glu Gln Ile Lys Val
50 55 60

Gly
65

<210> 151
<211> 78
<212> PRT
<213> Penicillium coprobium PF1169

<220>
<221> đặc điểm sai khác
<222> (45)..(45)
<223> Xaa có thể là axit amin xuất hiện tự nhiên bất kỳ

<400> 151

Gly Pro Arg Leu Leu Pro Arg Pro Glu Gly Thr Tyr Leu Ile Thr Gly
1 5 10 15

Gly Leu Gly Ile Leu Gly Leu Glu Val Ala Asp Phe Leu Val Glu Lys
20 25 30

Gly Ala Arg Arg Val Leu Leu Ile Ser Arg Arg Ala Xaa Pro Pro Arg
35 40 45

Arg Thr Trp Asp Gln Val Ala Thr Glu Phe Gln Pro Ala Ile Thr Lys
50 55 60

Ile Arg Leu Leu Glu Ser Arg Gly Ala Ser Val Tyr Val Leu
65 70 75

<210> 152

<211> 76

<212> PRT

<213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 152

Gly Pro Ser Met Thr Ile Asp Thr Ala Cys Ser Ser Ser Leu Ile Ala
1 5 10 15

Leu His Gln Ala Val Gln Ser Leu Arg Ser Gly Glu Thr Asp Val Ala
20 25 30

Val Ala Ala Gly Thr Asn Leu Leu Leu Gly Pro Glu Gln Tyr Ile Ala
35 40 45

Glu Ser Lys Leu Lys Met Leu Ser Pro Asn Gly Arg Ser Arg Met Trp
50 55 60

Asp Lys Asp Ala Asp Gly Tyr Ala Arg Gly Asp Gly
65 70 75

<210> 153

<211> 38

<212> PRT

<213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 153

Asn Arg Ile Ser Tyr Phe Phe Asp Leu Arg Gly Pro Ser Ile Thr Ile
1 5 10 15

Asp Thr Ala Cys Ser Ser Ser Leu Val Ala Leu His Tyr Ala Val Gln
20 25 30

Ser Leu Arg Asn Gly Glu
35

<210> 154

<211> 74
 <212> PRT
 <213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 154

Gly Ser Gly Leu Thr Val Leu Ala Asn Arg Ile Thr His Cys Phe Asp
 1 5 10 15

Leu Arg Gly Pro Ser His Val Val Asp Thr Ala Cys Ser Ser Ser Leu
 20 25 30

Tyr Ala Leu His Ser Ala Cys Leu Ala Leu Asp Ser Arg Asp Cys Asp
 35 40 45

Gly Ala Val Val Ala Ala Ala Asn Leu Ile Gln Ser Pro Glu Gln Gln
 50 55 60

Met Ile Ala Val Lys Ala Gly Ile Leu Ser
 65 70

<210> 155
 <211> 57
 <212> PRT
 <213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 155

Gln Leu Gly Thr Thr Cys Val Gln Met Ala Leu Thr Lys Tyr Trp Thr
 1 5 10 15

Ser Leu Gly Val Thr Pro Ser Phe Val Met Gly His Ser Leu Gly Glu
 20 25 30

Phe Ala Ala Leu Asn Ala Ala Gly Val Leu Thr Ile Ser Asp Thr Ile
 35 40 45

Tyr Leu Ala Gly Arg Arg Ala Gln Leu
 50 55

<210> 156
 <211> 72
 <212> PRT
 <213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 156

His Leu Asn Leu Met Gly Pro Ser Thr Ala Val Asp Ala Ala Cys Ala
 1 5 10 15

Ser Ser Leu Val Ala Ile His His Gly Val Gln Ala Ile Lys Leu Gly
 20 25 30

Glu Ser Arg Val Ala Ile Val Gly Gly Val Asn Ala Leu Cys Gly Pro
 35 40 45

Gly Leu Thr Arg Val Leu Asp Lys Ala Gly Ser Ile Ser Ser Asp Gly
 50 55 60

Ser Cys Lys Ser Phe Asp Asp Asp
 65 70

<210> 157
 <211> 81
 <212> PRT
 <213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 157

Leu Lys Gly Thr Gly Gly Gln Met Leu Gln Asn Val Val Leu Arg Val
 1 5 10 15

Pro Val Ala Ile Asn Ala Pro Arg Ser Val Gln Val Val Val Gln Gln
 20 25 30

Asp Gln Val Lys Val Val Ser Arg Leu Ile Pro Ser Glu Ala Ser Val
 35 40 45

Leu Asp Asp Asp Ala Ser Trp Val Thr His Thr Thr Ala Tyr Trp Asp
 50 55 60

Arg Arg Val Leu Gly Ser Glu Asp Arg Ile Asp Leu Ala Ala Val Lys
 65 70 75 80

Ser

<210> 158
 <211> 82
 <212> PRT
 <213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 158

Ile Met Gly Thr Lys Thr Ser Cys Phe Val Gly Ser Phe Ser Ala Asp
 1 5 10 15

Tyr Thr Asp Leu Leu Leu Arg Asp Pro Glu Cys Val Pro Met Tyr Gln
 20 25 30

Cys Thr Asn Ala Gly Gln Ser Arg Ala Met Thr Ala Asn Arg Leu Ser
 35 40 45

Tyr Phe Phe Asp Leu Lys Gly Pro Ser Val Thr Val Asp Thr Ala Cys
 50 55 60

Ser Gly Ser Leu Val Ala Leu His Leu Ala Cys Gln Ser Leu Arg Thr
 65 70 75 80

Gly Asp

<210> 159
 <211> 75
 <212> PRT
 <213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 159

Gly Ser Gly Leu Thr Val Leu Ala Asn Arg Ile Thr His Cys Phe Asp
 1 5 10 15

Leu Arg Gly Pro Ser His Val Val Asp Thr Ala Cys Ser Ser Ser Leu
 20 25 30

Tyr Ala Leu His Ser Ala Cys Phe Gly Pro Leu Asn Ser Arg Asp Cys
 35 40 45

Asp Gly Ala Val Val Ala Ala Ala Asn Leu Ile Gln Ser Pro Glu Gln
 50 55 60

Gln Met Ile Ala Val Lys Arg Asp Ser Ile Ala
 65 70 75

<210> 160
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 160

Pro Trp Pro Thr Thr Gly Leu Arg Arg Ala Ser Val Asn Ser Phe Gly
 1 5 10 15

Tyr Gly Gly Thr Asn Ala His Cys Val Leu Asp Asp
 20 25

<210> 161
 <211> 64
 <212> PRT
 <213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 161

Gln Leu Gly Thr Thr Cys Val Gln Met Ala Leu Thr Lys Tyr Trp Thr
 1 5 10 15

Ser Leu Gly Val Thr Pro Ser Phe Val Met Gly His Ser Leu Gly Glu

20

25

30

Phe Ala Ala Leu Asn Ala Ala Gly Val Leu Thr Ile Ser Asp Thr Ile
 35 40 45

Tyr Leu Ala Gly Arg Arg Ala Gln Leu Leu Thr Glu Gln Ile Glu Gly
 50 55 60

<210> 162

<211> 60

<212> PRT

<213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 162

Ile Ala Pro Asn Ile His Phe Lys Met Pro Asn Pro Gln Ile Pro Phe
 1 5 10 15

Asn Glu Ala Asn Leu His Val Pro Leu Glu Pro Thr Pro Trp Pro Ala
 20 25 30

Gly Arg Pro Glu Arg Ile Ser Val Asn Ser Phe Gly Ile Gly Gly Ser
 35 40 45

Asn Ala His Ala Ile Leu Glu Ser Ala Ser Thr Val
 50 55 60

<210> 163

<211> 34

<212> PRT

<213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 163

Gly Leu Val Asn Ile Leu Arg Ser Trp Gly Ile Glu Pro Ser Thr Val
 1 5 10 15

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

Ile Ser

<210> 164

<211> 51

<212> PRT

<213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 164

Pro Trp Pro Ser Glu Gly Leu Arg Arg Ile Ser Val Asn Ser Phe Gly
 1 5 10 15

Phe Gly Gly Ser Asn Thr His Val Ile Leu Asp Asp Ala Leu His Tyr
20 25 30

Met Gln Gln Arg Gly Leu Thr Gly Asn His Cys Thr Ala Arg Leu Pro
35 40 45

Gly Ile Leu
50

<210> 165
<211> 71
<212> PRT
<213> Penicillium coprobium PF1169

<220>
<221> đặc điểm sai khác
<222> (5)..(5)
<223> Xaa có thể là axit amin xuất hiện tự nhiên bất kỳ

<400> 165

Ile Gly His Thr Xaa Gly Ser Ala Gly Leu Ala Ser Leu Ile Gly Ser
1 5 10 15

Ser Leu Ala Met Lys His Gly Val Ile Pro Pro Asn Leu His Phe Gly
20 25 30

Gln Leu Ser Glu Lys Val Ala Pro Phe Tyr Thr His Leu Asn Ile Pro
35 40 45

Thr Glu Pro Val Pro Trp Pro Asn Ser Thr Ser Ser Gln Val Lys Arg
50 55 60

Ala Ser Ile Asn Ser Phe Gly
65 70

<210> 166
<211> 74
<212> PRT
<213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 166

Gly Ser Asn Thr Ala Val Tyr Ser Gly Ser Met Thr Asn Asp Tyr Glu
1 5 10 15

Leu Leu Ser Thr Arg Asp Ile Tyr Asp Met Pro His Asn Ser Ala Thr
20 25 30

Gly Asn Gly Arg Thr Met Leu Ala Asn Arg Leu Ser Trp Phe Phe Asp
35 40 45

Leu Gln Gly Pro Ser Ile Met Met Asp Thr Ala Cys Ser Ser Ser Leu
 50 55 60

Thr Ala Val His Leu Ala Ala Gln Ser Leu
 65 70

<210> 167
 <211> 85
 <212> PRT
 <213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 167

Asp Ala Gln Phe Phe Gly Thr Lys Pro Val Glu Ala Asn Ser Ile Asp
 1 5 10 15

Pro Gln Gln Arg Leu Leu Leu Glu Thr Val Tyr Glu Gly Leu Glu Thr
 20 25 30

Ser Gly Ile Pro Met Glu Arg Leu Gln Gly Ser Asn Thr Ala Val Tyr
 35 40 45

Val Gly Leu Met Thr Asn Asp Tyr Ala Asp Met Leu Gly Arg Asp Met
 50 55 60

Gln Asn Phe Pro Thr Tyr Phe Ala Ser Gly Thr Ala Arg Ser Ile Leu
 65 70 75 80

Ser Asn Arg Val Ser
 85

<210> 168
 <211> 60
 <212> PRT
 <213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 168

Val Val Ala Cys Val Asn Ser Pro Ala Ser Thr Thr Leu Ser Gly Asp
 1 5 10 15

Val Asp Tyr Ile Asn Gln Leu Glu Ala Arg Leu Gln Gln Asp Gly His
 20 25 30

Phe Ala Arg Lys Leu Arg Ile Asp Thr Ala Tyr His Ser Pro His Met
 35 40 45

Glu Glu Leu Val Gly Val Val Gly Asp Ala Ile Ser
 50 55 60

<210> 169
 <211> 56

<212> PRT

<213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 169

Phe Tyr Gly Met Thr Ser Asp Asp Tyr Arg Glu Val Asn Ser Gly Gln
 1 5 10 15

Asp Ile Asp Thr Tyr Phe Ile Pro Gly Gly Asn Arg Ala Phe Thr Pro
 20 25 30

Gly Arg Ile Asn Tyr Tyr Phe Lys Phe Ser Gly Pro Ser Val Ser Val
 35 40 45

Asp Thr Ala Cys Ser Ser Ser Leu
 50 55

<210> 170

<211> 53

<212> PRT

<213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 170

Val Ala Ile Val Gly Gly Val Asn Ala Leu Cys Gly Pro Gly Leu Thr
 1 5 10 15

Arg Val Leu Asp Lys Ala Gly Ala Ile Ser Ser Asp Gly Ser Cys Lys
 20 25 30

Ser Phe Asp Asp Asp Ala His Gly Tyr Ala Arg Gly Glu Gly Ala Gly
 35 40 45

Ala Leu Val Thr Lys
 50

<210> 171

<211> 40

<212> PRT

<213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 171

Gln Leu Gly Thr Thr Cys Val Gln Met Ala Leu Thr Lys Tyr Trp Thr
 1 5 10 15

Ser Leu Gly Val Thr Pro Ser Phe Val Met Gly His Ser Leu Gly Glu
 20 25 30

Phe Ala Ala Leu Asn Ala Ala Gly
 35 40

<210> 172

<211> 69
 <212> PRT
 <213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 172

Arg Glu Trp Met Thr Ala Glu Gly Lys Asp His Asn Leu Ser Asp Ile
 1 5 10 15

Leu Thr Thr Leu Ala Thr Arg Arg Asp His His Asp Tyr Arg Ala Ala
 20 25 30

Leu Val Val Asp Asp Asn Arg Asp Ala Glu Leu Ala Leu Gln Ala Leu
 35 40 45

Glu His Gly Val Asp Gln Thr Phe Thr Thr Gln Ser Arg Val Phe Gly
 50 55 60

Ala Asp Ile Ser Lys
 65

<210> 173
 <211> 51
 <212> PRT
 <213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 173

Pro Trp Pro Ser Glu Gly Leu Arg Arg Ile Ser Val Asn Ser Phe Gly
 1 5 10 15

Phe Gly Gly Ser Asn Thr His Val Ile Leu Asp Asp Ala Leu His Tyr
 20 25 30

Met Gln Gln Arg Gly Leu Thr Gly Asn His Cys Thr Ala Arg Leu Pro
 35 40 45

Gly Ile Leu
 50

<210> 174
 <211> 71
 <212> PRT
 <213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 174

Phe Val Glu Met His Gly Thr Gly Thr Lys Ala Gly Asp Pro Val Glu
 1 5 10 15

Ala Ala Ala Val His Ala Ala Leu Gly Lys Asn Arg Thr Leu Arg Asn
 20 25 30

Pro Leu Tyr Ile Gly Ser Val Lys Ser Asn Ile Gly His Leu Glu Gly
 35 40 45

Ala Ser Gly Ile Val Ala Val Ile Lys Ala Ala Met Met Leu Asp Arg
 50 55 60

Asp Leu Met Leu Pro Asn Ala
 65 70

<210> 175
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 175

Leu Ala Ile Val Gly Met Ala Cys Arg Leu Pro Gly Gln Ile Thr Thr
 1 5 10 15

Pro Gln Glu Leu Trp Glu Leu Cys Ser Arg Gly Arg Ser Ala Trp Ser
 20 25 30

Glu Ile Pro Pro Glu Arg Phe Asn Pro
 35 40

<210> 176
 <211> 64
 <212> PRT
 <213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 176

Gln Leu Gly Thr Thr Cys Val Gln Met Ala Leu Thr Lys Tyr Trp Thr
 1 5 10 15

Ser Leu Gly Val Thr Pro Ser Phe Val Met Gly His Ser Leu Gly Glu
 20 25 30

Phe Ala Ala Leu Asn Ala Ala Gly Val Leu Thr Ile Ser Asp Thr Ile
 35 40 45

Tyr Leu Ala Gly Arg Arg Ala Gln Leu Leu Thr Glu Gln Ile Glu Gly
 50 55 60

<210> 177
 <211> 74
 <212> PRT
 <213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 177

Gly Ala Ser Val Tyr Val Leu Ala Leu Asp Ile Thr Lys Pro Asp Ala
 1 5 10 15

Val Glu Gln Leu Ser Thr Ala Leu Asp Arg Leu Ala Leu Pro Ser Val
20 25 30

Gln Gly Val Val His Ala Ala Gly Val Leu Asp Asn Glu Leu Val Met
35 40 45

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

Gly Ala Leu Ala Leu His Glu Pro Phe Pro
65 70

<210> 178

<211> 72

<212> PRT

<213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 178

Gly Leu Val Asn Ile Leu Arg Ser Trp Gly Ile Glu Pro Ser Thr Val
1 5 10 15

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

Ile Ser Met Arg Thr Ala Ile Ile Leu Ala Tyr Tyr Arg Gly Lys Val
35 40 45

Ala Gln Pro Leu Glu Gly Leu Gly Ala Met Val Ala Val Gly Leu Ser
50 55 60

Pro Asp Glu Val Ala Gln Tyr Met
65 70

<210> 179

<211> 70

<212> PRT

<213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 179

Gly Arg Phe Leu Ser Ser Asp Gly Arg Cys His Thr Phe Asp Glu Lys
1 5 10 15

Ala Asn Gly Tyr Ala Arg Gly Glu Ala Val Gly Cys Leu Ile Leu Lys
20 25 30

Pro Leu Ala Lys Ala Leu His Asp Gln Asn Lys Ile Arg Ala Val Ile
35 40 45

Arg Gly Thr Gly Ser Asn Gln Asp Gly Arg Thr Ala Gly Ile Thr Val

50

55

60

Pro Asn Gly Ala Ala Gln
65 70

<210> 180
<211> 51
<212> PRT
<213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 180

Ser Ser Phe Leu Thr Ser Thr Val Gln Gln Ile Val Glu Glu Thr Ile
1 5 10 15

Gln Gly Gly Thr Gly Gln Val Val Met Glu Ser Asp Leu Met Gln Thr
20 25 30

Glu Phe Leu Glu Ala Ala Asn Gly His Arg Met Asn Asp Cys Gly Val
35 40 45

Val Thr Ser
50

<210> 181
<211> 64
<212> PRT
<213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 181

Leu Leu Gly Leu Arg Leu Lys Trp Lys Glu Tyr His Gln Asp Phe Asn
1 5 10 15

Ala Ala His Arg Val Leu Pro Leu Pro Ser Tyr Lys Trp Asp Leu Lys
20 25 30

Asn Tyr Trp Ile Pro Tyr Thr Asn Asn Phe Cys Leu Leu Lys Gly Ala
35 40 45

Pro Ala Ala Pro Val Ala Glu Ala Thr Pro Ile Ser Val Phe Leu Ser
50 55 60

<210> 182
<211> 26
<212> PRT
<213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 182

Ser Phe Arg Arg Gln Glu Asp Thr Trp Lys Val Leu Ser Asn Ala Thr
1 5 10 15

Ser Thr Leu Tyr Leu Ala Gly Ile Glu Ile
20 25

<210> 183
<211> 65
<212> PRT
<213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 183

Ala Gly Gly Asn Thr Thr Val Ala Leu Glu Asp Ala Pro Ile Arg Thr
1 5 10 15

Arg Ser Gly Ser Asp Pro Arg Ser Leu His Pro Ile Ala Ile Ser Ala
20 25 30

Lys Ser Lys Val Ser Leu Arg Gly Asn Leu Glu Asn Leu Leu Ala Tyr
35 40 45

Leu Asp Thr His Pro Asp Val Ser Leu Ser Asp Leu Ser Tyr Thr Thr
50 55 60

Thr
65

<210> 184
<211> 96
<212> PRT
<213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 184

Phe Asp Ala Ala Phe Phe Asn Met Ser Pro Arg Glu Ala Gln Gln Thr
1 5 10 15

Asp Pro Met Gln Arg Leu Ala Ile Val Thr Ala Tyr Glu Ala Leu Glu
20 25 30

Arg Ala Gly Tyr Val Ala Asn Arg Thr Ala Ala Thr Asn Leu His Arg
35 40 45

Ile Gly Thr Phe Tyr Gly Gln Ala Ser Asp Asp Tyr Arg Glu Val Asn
50 55 60

Thr Ala Gln Glu Ile Ser Thr Tyr Phe Ile Pro Gly Gly Cys Arg Ala
65 70 75 80

Phe Gly Pro Gly Arg Ile Asn Tyr Phe Phe Lys Phe Leu Gly Pro Ala
85 90 95

<210> 185
<211> 58

<212> PRT
 <213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 185

Phe Leu Gln Ile Ser Gly Pro Ser Phe Ser Ile Asp Thr Ala Cys Ser
 1 5 10 15

Ser Ser Leu Ala Thr Ile Gln Val Cys Thr His Leu Phe His Val His
 20 25 30

Leu Asn Arg Gln Leu Thr Ile Ala Ala Cys Thr Ser Leu Trp Asn Gly
 35 40 45

Glu Thr Asp Thr Val Val Ala Gly Gly Met
 50 55

<210> 186
 <211> 59
 <212> PRT
 <213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 186

Val Tyr Ser Gly Ser Met Thr Asn Asp Tyr Glu Leu Leu Ser Thr Arg
 1 5 10 15

Asp Ile Tyr Asp Met Pro His Asn Ser Ala Thr Gly Asn Gly Arg Thr
 20 25 30

Met Leu Ala Asn Arg Leu Ser Trp Phe Phe Asp Leu Gln Gly Pro Ser
 35 40 45

Ile Met Met Asp Thr Ala Cys Ser Ser Ser Leu
 50 55

<210> 187
 <211> 31
 <212> PRT
 <213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 187

Leu Phe Leu Phe Pro Asp Gly Ser Gly Ser Ala Thr Ser Tyr Ala Thr
 1 5 10 15

Ile Pro Gly Ile Ser Pro Asp Val Cys Val Tyr Gly Leu Asn Cys
 20 25 30

<210> 188
 <211> 26
 <212> PRT
 <213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 188

Ala Lys His Pro Pro Ala Thr Ser Ile Leu Leu Gln Gly Asn Pro Lys
 1 5 10 15

Thr Ala Thr Gln Ser Phe Ile Phe Val Pro
 20 25

<210> 189

<211> 38

<212> PRT

<213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 189

Gly Asn Gly Ser Ala Met Ile Ser Asn Arg Ile Ser Trp Phe Phe Asp
 1 5 10 15

Leu Lys Gly Pro Ser Leu Ser Leu Asp Thr Ala Cys Ser Ser Ser Leu
 20 25 30

Val Ala Leu His Leu Ala
 35

<210> 190

<211> 76

<212> PRT

<213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 190

Ala Ile His His Gly Val Gln Ala Ile Lys Leu Gly Glu Ser Arg Val
 1 5 10 15

Ala Ile Val Gly Gly Val Asn Ala Leu Cys Gly Pro Gly Leu Thr Arg
 20 25 30

Val Leu Asp Lys Ala Gly Ala Ile Ser Ser Asp Gly Ser Cys Lys Ser
 35 40 45

Phe Asp Asp Asp Ala His Gly Tyr Ala Arg Gly Glu Gly Ala Gly Ala
 50 55 60

Leu Val Leu Lys Ser Leu His Gln Ala Leu Leu Asp
 65 70 75

<210> 191

<211> 65

<212> PRT

<213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 191

Val Trp Ile Glu Ile Gly Pro His Pro Val Cys Leu Gly Phe Val Lys

<210>	194
<211>	68
<212>	FRT

<213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 194

Met Leu Ala Val Gly Ala Ser Ala Ser Asp Ile Gln Gln Ile Leu Asp
1 5 10 15

Ala Met Arg Gly Asn Lys Ala Val Ile Ala Cys Val Asn Ser Glu Ser
20 25 30

Ser Val Thr Leu Ser Gly Asp Leu Asp Val Ile Ala Asn Leu Gln Thr
35 40 45

Ala Leu Asp Lys Glu Gly Ile Phe Thr Arg Lys Leu Lys Val Asp Val
50 55 60

Ala Tyr His Ser
65

<210> 195

<211> 62

<212> PRT

<213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 195

Phe Leu Asp Asp Leu Ala Phe Thr Val Asn Glu Arg Arg Ser Ile Phe
1 5 10 15

Pro Trp Lys Ala Ala Val Val Gly Asp Thr Met Glu Gly Leu Ala Ala
20 25 30

Ser Leu Ala Gln Asn Ile Lys Pro Arg Ser Val Leu Arg Met Pro Thr
35 40 45

Leu Gly Phe Val Phe Thr Gly Gln Gly Ala Gln Trp Pro Gly
50 55 60

<210> 196

<211> 76

<212> PRT

<213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 196

Gly Pro Ser Met Thr Ile Asp Thr Ala Cys Ser Ser Ser Leu Ile Ala
1 5 10 15

Leu His Gln Ala Val Gln Ser Leu Arg Ser Gly Glu Thr Asp Val Ala
20 25 30

Val Ala Ala Gly Thr Asn Leu Leu Leu Gly Pro Glu Gln Tyr Ile Ala
35 40 45

Glu Ser Lys Leu Lys Met Leu Ser Pro Asn Gly Arg Ser Arg Met Trp
 50 55 60

Asp Lys Asp Ala Asp Gly Tyr Ala Arg Gly Asp Gly
 65 70 75

<210> 197
 <211> 79
 <212> PRT
 <213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 197

Ser Val Pro Ile Glu Glu His Ser Pro Val Val Thr Gln Leu Gly Thr
 1 5 10 15

Thr Cys Val Gln Met Ala Leu Thr Lys Tyr Trp Thr Ser Leu Gly Val
 20 25 30

Thr Pro Ser Phe Val Met Gly His Ser Leu Gly Glu Phe Ala Ala Leu
 35 40 45

Asn Ala Ala Gly Val Leu Thr Ile Ser Asp Thr Ile Tyr Leu Ala Gly
 50 55 60

Arg Arg Ala Gln Leu Leu Thr Glu Gln Ile Glu Gly Gly Thr His
 65 70 75

<210> 198
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 198

Phe Asn Leu Lys Gly Ile Ser Gln Ser Ile Ala Ser Ala Cys Ala Thr
 1 5 10 15

Ser Ala Asp Ala Ile Gly Tyr Ala Phe His Leu Ile Ala Ala Gly Lys
 20 25 30

Gln Asp Leu Met Leu Ala Gly Gly
 35 40

<210> 199
 <211> 70
 <212> PRT
 <213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 199

Gly Arg Phe Leu Ser Ser Asp Gly Arg Cys His Thr Phe Asp Glu Lys

```

1             5             10             15

Ala Asn Gly Tyr Ala Arg Gly Glu Ala Val Gly Cys Leu Ile Leu Lys
  20             25             30

Pro Leu Ala Lys Ala Leu His Asp Gln Asn Lys Ile Arg Ala Val Ile
  35             40             45

Arg Gly Thr Gly Ser Asn Gln Asp Gly Arg Thr Ala Gly Ile Thr Val
  50             55             60

Pro Asn Gly Ala Ala Gln
  65             70

<210> 200
<211> 284
<212> PRT
<213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 200

Leu Ser Val Lys Arg Val Gly Ile His Asp Asp Phe Phe Glu Leu Gly
  1             5             10             15

Gly His Ser Leu Leu Ala Val Lys Leu Val Asn His Leu Lys Lys Val
  20             25             30

Phe Gly Thr Glu Leu Ser Val Ala Leu Leu Ala Gln Tyr Ser Thr Val
  35             40             45

Glu Ser Leu Gly Glu Ile Ile Arg Glu Asn Lys Glu Ile Lys Pro Ser
  50             55             60

Ile Val Ile Glu Leu Arg Ser Gly Thr Tyr Glu Gln Pro Leu Trp Leu
  65             70             75             80

Phe His Pro Ile Gly Gly Ser Thr Phe Cys Tyr Met Glu Leu Ser Arg
  85             90             95

His Leu Asn Pro Asn Arg Thr Leu Arg Ala Ile Gln Ser Pro Gly Leu
  100            105            110

Ile Glu Ala Asp Ala Ala Glu Val Ala Ile Glu Glu Met Ala Thr Leu
  115            120            125

Tyr Ile Ala Glu Met Gln Lys Met Gln Pro Gln Gly Pro Tyr Phe Leu
  130            135            140

Gly Gly Trp Cys Phe Gly Gly Ala Ile Ala Tyr Glu Ile Ser Arg Gln
  145            150            155            160

```

Leu Arg Gln Met Gly Gln Gln Val Thr Gly Ile Val Met Ile Asp Thr
 165 170 175

Arg Ala Pro Ile Pro Glu Asn Val Pro Glu Asp Ala Asp Asp Ala Met
 180 185 190

Leu Leu Ser Trp Phe Ala Arg Asp Leu Ala Val Pro Tyr Gly Lys Lys
 195 200 205

Leu Thr Ile Ser Ala Gln Tyr Leu Arg Glu Leu Ser Pro Asp His Met
 210 215 220

Phe Asp His Val Leu Lys Glu Ala Lys Ala Ile Asn Val Ile Pro Leu
 225 230 235 240

Asp Ala Asn Pro Ser Asp Phe Arg Leu Tyr Phe Asp Thr Tyr Leu Ala
 245 250 255

Asn Gly Val Ala Leu Gln Thr Tyr Phe Pro Glu Pro Glu Asp Phe Pro
 260 265 270

Ile Leu Leu Val Lys Ala Lys Asp Glu Ser Glu Asp
 275 280

<210> 201
 <211> 73
 <212> PRT
 <213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 201

Pro Met Asn Lys Asp Lys Val Tyr Trp Ser Ala Ile Ile Arg Thr Leu
 1 5 10 15

Val Ala Lys Glu Met Arg Val Glu Pro Glu Thr Ile Asp Pro Glu Gln
 20 25 30

Lys Phe Thr Thr Tyr Gly Leu Asp Ser Ile Val Ala Leu Ser Val Ser
 35 40 45

Gly Asp Leu Glu Asp Leu Thr Lys Leu Glu Leu Glu Pro Thr Leu Leu
 50 55 60

Trp Asp Tyr Pro Thr Ile Asn Ala Leu
 65 70

<210> 202
 <211> 63
 <212> PRT

<213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 202

Gly Ser Leu Ile Asp Ile Glu Glu Pro Ile Ile Pro Leu Ser Thr Met
1 5 10 15

Arg Tyr Ile Gln Gly Ala Asp Ile Val Arg Ile Ser Asp Gly Ile Ala
20 25 30

Arg Thr Ser Arg Phe Arg Ser Leu Pro Arg Thr Lys Leu Arg Pro Val
35 40 45

Ser Asp Gly Pro Arg Leu Leu Pro Arg Pro Glu Gly Thr Tyr Leu
50 55 60

<210> 203

<211> 69

<212> PRT

<213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 203

Leu Glu Val Val Trp Glu Cys Leu Glu Asn Ser Gly Glu Thr Gln Trp
1 5 10 15

Arg Gly Lys Glu Ile Gly Cys Phe Val Gly Val Phe Gly Glu Asp Trp
20 25 30

Leu Glu Met Ser His Lys Asp Pro Gln His Leu Asn Gln Met Phe Pro
35 40 45

Ile Ala Thr Gly Gly Phe Ala Leu Ala Asn Gln Val Ser Tyr Arg Phe
50 55 60

Asp Leu Thr Gly Pro
65

<210> 204

<211> 96

<212> PRT

<213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 204

Phe Asp Ala Ala Phe Phe Asn Met Ser Pro Arg Glu Ala Gln Gln Thr
1 5 10 15

Asp Pro Met Gln Arg Leu Ala Ile Val Thr Ala Tyr Glu Ala Leu Glu
20 25 30

Arg Ala Gly Tyr Val Ala Asn Arg Thr Ala Ala Thr Asn Leu His Arg
35 40 45

Ile Gly Thr Phe Tyr Gly Gln Ala Ser Asp Asp Tyr Arg Glu Val Asn
 50 55 60

Thr Ala Gln Glu Ile Ser Thr Tyr Phe Ile Pro Gly Gly Cys Arg Ala
 65 70 75 80

Phe Gly Pro Gly Arg Ile Asn Tyr Phe Phe Lys Phe Leu Gly Pro Ala
 85 90 95

<210> 205

<211> 58

<212> PRT

<213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 205

Phe Leu Gln Ile Ser Gly Pro Ser Phe Ser Ile Asp Thr Ala Cys Ser
 1 5 10 15

Ser Ser Leu Ala Thr Ile Gln Val Cys Thr His Leu Phe His Val His
 20 25 30

Leu Asn Arg Gln Leu Thr Ile Ala Ala Cys Thr Ser Leu Trp Asn Gly
 35 40 45

Glu Thr Asp Thr Val Val Ala Gly Gly Met
 50 55

<210> 206

<211> 52

<212> PRT

<213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 206

Glu Leu Arg His Gly Lys Asn Ile Asp Lys Pro Glu Tyr Ser Gln Pro
 1 5 10 15

Leu Cys Thr Ala Ile Gln Ile Ala Leu Val Glu Leu Leu Glu Ser Phe
 20 25 30

Gly Val Val Pro Lys Ala Val Val Gly His Ser Ser Gly Glu Ile Ala
 35 40 45

Ala Ala Tyr Val
 50

<210> 207

<211> 59

<212> PRT

<213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 207

Val Tyr Ser Gly Ser Met Thr Asn Asp Tyr Glu Leu Leu Ser Thr Arg
 1 5 10 15

Asp Ile Tyr Asp Met Pro His Asn Ser Ala Thr Gly Asn Gly Arg Thr
 20 25 30

Met Leu Ala Asn Arg Leu Ser Trp Phe Phe Asp Leu Gln Gly Pro Ser
 35 40 45

Ile Met Met Asp Thr Ala Cys Ser Ser Ser Leu
 50 55

<210> 208

<211> 28

<212> PRT

<213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 208

Pro Trp Pro Thr Thr Gly Leu Arg Arg Ala Ser Val Asn Ser Phe Gly
 1 5 10 15

Tyr Gly Gly Thr Asn Ala His Cys Val Leu Asp Asp
 20 25

<210> 209

<211> 71

<212> PRT

<213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 209

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

Met Gln His Leu Asn Pro Lys Ile Lys Pro Phe Ala Ala Lys Leu Ser
 20 25 30

Val Pro Thr Glu Cys Ile Pro Trp Pro Ala Val Pro Asp Gly Cys Pro
 35 40 45

Arg Arg Ala Ser Val Asn Ser Phe Gly Phe Gly Gly Ala Asn Val His
 50 55 60

Val Val Leu Glu Ser Tyr Thr
 65 70

<210> 210

<211> 80

<212> PRT

<213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 210

Leu Lys Gly Thr Gly Gly Gln Met Leu Gln Asn Val Val Leu Arg Val
1 5 10 15

Pro Val Ala Ile Asn Ala Pro Arg Ser Val Gln Val Val Val Gln Gln
20 25 30

Asp Gln Val Lys Val Val Ser Arg Leu Ile Pro Ser Glu Ala Ser Val
35 40 45

Leu Asp Asp Asp Ala Ser Trp Val Thr His Thr Thr Ala Tyr Trp Asp
50 55 60

Arg Arg Val Leu Gly Ser Glu Asp Arg Ile Asp Leu Ala Ala Val Lys
65 70 75 80

<210> 211

<211> 38

<212> PRT

<213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 211

Gly Asn Gly Ser Ala Met Ile Ser Asn Arg Ile Ser Trp Phe Phe Asp
1 5 10 15

Leu Lys Gly Pro Ser Leu Ser Leu Asp Thr Ala Cys Ser Ser Ser Leu
20 25 30

Val Ala Leu His Leu Ala
35

<210> 212

<211> 76

<212> PRT

<213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 212

Ala Ile His His Gly Val Gln Ala Ile Lys Leu Gly Glu Ser Arg Val
1 5 10 15

Ala Ile Val Gly Gly Val Asn Ala Leu Cys Gly Pro Gly Leu Thr Arg
20 25 30

Val Leu Asp Lys Ala Gly Ala Ile Ser Ser Asp Gly Ser Cys Lys Ser
35 40 45

Phe Asp Asp Asp Ala His Gly Tyr Ala Arg Gly Glu Gly Ala Gly Ala
50 55 60

Leu Val Leu Lys Ser Leu His Gln Ala Leu Leu Asp
65 70 75

<210> 213
<211> 69
<212> PRT
<213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 213

Arg Glu Trp Met Thr Ala Glu Gly Lys Asp His Asn Leu Ser Asp Ile
1 5 10 15

Leu Thr Thr Leu Ala Thr Arg Arg Asp His His Asp Tyr Arg Ala Ala
20 25 30

Leu Val Val Asp Asp Asn Arg Asp Ala Glu Leu Ala Leu Gln Ala Leu
35 40 45

Glu His Gly Val Asp Gln Thr Phe Thr Thr Gln Ser Arg Val Phe Gly
50 55 60

Ala Asp Ile Ser Lys
65

<210> 214
<211> 53
<212> PRT
<213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 214

Thr Ser Asp Asp Tyr Arg Glu Val Asn Ser Gly Gln Asp Ile Asp Thr
1 5 10 15

Tyr Phe Ile Pro Gly Gly Asn Arg Ala Phe Thr Pro Gly Arg Ile Asn
20 25 30

Tyr Tyr Phe Lys Phe Ser Gly Pro Ser Val Ser Val Asp Thr Ala Cys
35 40 45

Ser Ser Ser Leu Ala
50

<210> 215
<211> 63
<212> PRT
<213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 215

Ala Gly Ile Pro Leu Ala Asn Ile Met Gly Thr Lys Thr Ser Cys Phe

1 5 10 15

Val Gly Ser Phe Ser Ala Asp Tyr Thr Asp Leu Leu Leu Arg Asp Pro
20 25 30

Glu Cys Val Pro Met Tyr Gln Cys Thr Asn Ala Gly Gln Ser Arg Ala
35 40 45

Met Thr Ala Asn Arg Leu Ser Tyr Phe Phe Asp Leu Lys Gly Pro
50 55 60

<210> 216
 <211> 68
 <212> PRT
 <213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 216

Met Leu Ala Val Gly Ala Ser Ala Ser Asp Ile Gln Gln Ile Leu Asp
1 5 10 15

Ala Met Arg Gly Asn Lys Ala Val Ile Ala Cys Val Asn Ser Glu Ser
20 25 30

Ser Val Thr Leu Ser Gly Asp Leu Asp Val Ile Ala Asn Leu Gln Thr
35 40 45

Ala Leu Asp Lys Glu Gly Ile Phe Thr Arg Lys Leu Lys Val Asp Val
50 55 60

Ala Tyr His Ser
65

<210> 217
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 217

Asn Ala Ala Gly Ala His Phe Leu Thr Glu Asp Ile Gly Leu Phe Asp
1 5 10 15

Ala Pro Phe Phe Asn Ile Thr Leu Gln Glu Ala Gln Thr Met Asp Pro
20 25 30

Gln Gln Arg Ile Phe Leu Glu
35

<210> 218
 <211> 76
 <212> PRT

<213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 218

Gly Pro Ser Met Thr Ile Asp Thr Ala Cys Ser Ser Ser Leu Ile Ala
1 5 10 15

Leu His Gln Ala Val Gln Ser Leu Arg Ser Gly Glu Thr Asp Val Ala
20 25 30

Val Ala Ala Gly Thr Asn Leu Leu Leu Gly Pro Glu Gln Tyr Ile Ala
35 40 45

Glu Ser Lys Leu Lys Met Leu Ser Pro Asn Gly Arg Ser Arg Met Trp
50 55 60

Asp Lys Asp Ala Asp Gly Tyr Ala Arg Gly Asp Gly
65 70 75

<210> 219

<211> 61

<212> PRT

<213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 219

Gly Leu Val Asn Ile Leu Arg Ser Trp Gly Ile Glu Pro Ser Thr Val
1 5 10 15

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

Ile Ser Met Arg Thr Ala Ile Ile Leu Ala Tyr Tyr Arg Gly Lys Val
35 40 45

Ala Gln Pro Leu Glu Gly Leu Gly Ala Met Val Ala Val
50 55 60

<210> 220

<211> 79

<212> PRT

<213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 220

Ser Val Pro Ile Glu Glu His Ser Pro Val Val Thr Gln Leu Gly Thr
1 5 10 15

Thr Cys Val Gln Met Ala Leu Thr Lys Tyr Trp Thr Ser Leu Gly Val
20 25 30

Thr Pro Ser Phe Val Met Gly His Ser Leu Gly Glu Phe Ala Ala Leu
35 40 45

Asn Ala Ala Gly Val Leu Thr Ile Ser Asp Thr Ile Tyr Leu Ala Gly
 50 55 60

Arg Arg Ala Gln Leu Leu Thr Glu Gln Ile Glu Gly Gly Thr His
 65 70 75

<210> 221
 <211> 81
 <212> PRT
 <213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 221

Val Tyr Thr Gly Arg Ile Ser Leu Lys Asp Leu Gly Met Arg Cys Leu
 1 5 10 15

Pro Leu Cys Leu Phe Leu Phe Leu Trp Thr Ile Tyr Phe Asn Thr Ala
 20 25 30

Tyr Ser Tyr Gln Asp Ile Lys Asp Asp Cys Lys Leu Asn Val Asn Ser
 35 40 45

Ser Tyr Val Leu Ala Gly Ser His Val Arg Gly Met Leu Leu Leu Gln
 50 55 60

Ala Ile Ala Val Val Leu Val Ile Pro Trp Ile Leu Tyr Thr Ser Ala
 65 70 75 80

Ser

<210> 222
 <211> 82
 <212> PRT
 <213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 222

Arg His Phe Gly Leu Trp Asp Glu Pro Arg Glu Leu Glu Asp Val Glu
 1 5 10 15

Phe Leu Leu Lys Ala Asp Val Arg Asn Asn Ser Ala Trp Asn His Arg
 20 25 30

Tyr Met Leu Arg Phe Gly Pro Arg Asp Thr Ser Leu Pro Asp Ala Gly
 35 40 45

Met Val Asn Ala Gly Asp Leu Ser Thr Ala Pro Ala Glu Lys Gly Arg
 50 55 60

Leu Ser Val Val Asp Glu Asp Met Val Asp Gly Glu Leu Lys Phe Ala
65 70 75 80

Gln Glu

<210> 223
<211> 35
<212> PRT
<213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 223

Ile Met Arg Gly Ala Gly Cys Ala Ile Asn Asp Leu Trp Asp Arg Asn
1 5 10 15

Leu Asp Pro His Val Glu Arg Thr Lys Phe Arg Pro Ile Ala Arg Gly
20 25 30

Ala Leu Ser
35

<210> 224
<211> 86
<212> PRT
<213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 224

Phe Pro Thr Phe Pro Pro Lys Glu Ala Asp Phe Leu Met Glu Met Phe
1 5 10 15

Ala Gln Asp Ser Lys Asn Tyr His Val Trp Thr Tyr Arg His Trp Leu
20 25 30

Val Arg His Phe Gly Leu Trp Asp Glu Pro Arg Glu Leu Glu Asp Val
35 40 45

Glu Phe Leu Leu Lys Ala Asp Val Arg Asn Asn Ser Ala Trp Asn His
50 55 60

Arg Tyr Met Leu Arg Phe Gly Pro Arg Asp Thr Ser Leu Pro Asp Ala
65 70 75 80

Gly Met Val Asn Ala Gly
85

<210> 225
<211> 82
<212> PRT
<213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 225

Asn His Arg Tyr Met Leu Arg Phe Gly Pro Arg Asp Thr Ser Leu Pro
1 5 10 15

Asp Ala Gly Met Val Asn Ala Gly Asp Leu Ser Thr Ala Pro Ala Glu
20 25 30

Lys Gly Arg Leu Ser Val Val Asp Glu Asp Met Val Asp Gly Glu Leu
35 40 45

Lys Phe Ala Gln Glu Ala Ile Leu Arg Ala Pro Glu Asn Arg Ser Pro
50 55 60

Trp Trp Tyr Ala Arg Gly Val Leu Arg Ala Ala Gly Arg Gly Leu Gly
65 70 75 80

Glu Trp

<210> 226
<211> 45
<212> PRT
<213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 226

Arg Pro Thr Ser Arg Lys Leu Gly Val Tyr Pro Gln Tyr Ile Leu Gly
1 5 10 15

Ala Ser Ser Ala Leu Thr Ile Leu Pro Ala Trp Ala Ser Val Tyr Thr
20 25 30

Gly Arg Ile Ser Leu Lys Asp Leu Gly Met Arg Cys Leu
35 40 45

<210> 227
<211> 20
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> trình tự mẫu cho PCR

<400> 227
tacaggcggc ctaaattgtc

20

<210> 228
<211> 20
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> trình tự mẫu cho PCR

<400> 228
 gaacacagcg caagagatca 20

<210> 229
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> trình tự mỗi cho PCR

<400> 229
 cgcaagactt gaggaacaag 20

<210> 230
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> trình tự mỗi cho PCR

<400> 230
 tgaggtcaac agtggacagg 20

<210> 231
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> trình tự mỗi cho PCR

<400> 231
 cgctttttacg gcaatcatct 20

<210> 232
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> trình tự mỗi cho PCR

<400> 232
 tgttcgtcgt ccttgatgc 20

<210> 233
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> trình tự mỗi cho PCR

<400> 233
 cagaacgtgc ataggatcag 20

<210> 234
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

 <220>
 <223> trình tự mỗi cho PCR

 <400> 234
 ttactagcct ctggggtgga 20

 <210> 235
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

 <220>
 <223> trình tự mỗi cho PCR

 <400> 235
 tctcttgccg tgtgttcact 20

 <210> 236
 <211> 19
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

 <220>
 <223> trình tự mỗi cho PCR

 <400> 236
 atgcggcctt tttcaacat 19

 <210> 237
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

 <220>
 <223> trình tự mỗi cho PCR

 <400> 237
 cgacgtaagg agctgtgagc 20

 <210> 238
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

 <220>
 <223> trình tự mỗi cho PCR

 <400> 238
 acctcgatcc tgcgtgcaa 18

 <210> 239
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> trình tự mỗi cho PCR

 <400> 239
 ggttgtcagg atttgtcaga a 21

 <210> 240
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

 <220>
 <223> trình tự mỗi cho PCR

 <400> 240
 ttacttcatc cccggttgta 20

 <210> 241
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

 <220>
 <223> trình tự mỗi cho PCR

 <400> 241
 agagcatagc ccggttgta 20

 <210> 242
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

 <220>
 <223> trình tự mỗi cho PCR

 <400> 242
 cccaccttga ttgtctcagt 20

 <210> 243
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

 <220>
 <223> trình tự mỗi cho PCR

 <400> 243
 agagcatagc ccggttgta 20

 <210> 244
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

 <220>
 <223> trình tự mỗi cho PCR

<400> 244
gccaccttga tttgctcagt 20

<210> 245
<211> 22
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> trình tự mẫu cho PCR

<400> 245
aagaacacag agattggtgt gg 22

<210> 246
<211> 20
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> trình tự mẫu cho PCR

<400> 246
ccaggaagac acttgaagg 20

<210> 247
<211> 20
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> trình tự mẫu cho PCR

<400> 247
agagcatagc ccggttggtta 20

<210> 248
<211> 20
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> trình tự mẫu cho PCR

<400> 248
ccaccttga tttgctcagt 20

<210> 249
<211> 20
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> trình tự mẫu cho PCR

<400> 249
cgcaagactt gaggaacaag 20

<210> 250
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

 <220>
 <223> trình tự mỗi cho PCR

 <400> 250
 tccctctacg cagaagaacc 20

 <210> 251
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

 <220>
 <223> trình tự mỗi cho PCR

 <400> 251
 agagcatagc ccggttgta 20

 <210> 252
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

 <220>
 <223> trình tự mỗi cho PCR

 <400> 252
 ccaccttcga ttgctcagt 20

 <210> 253
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

 <220>
 <223> trình tự mỗi cho PCR

 <400> 253
 gaggcgctgg tgtagagaat 20

 <210> 254
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

 <220>
 <223> trình tự mỗi cho PCR

 <400> 254
 tgtctccgc ttgtctctt 20

 <210> 255
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> trình tự mỗi cho PCR

 <400> 255
 agacgtggag ttcctcctga 20

 <210> 256
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

 <220>
 <223> trình tự mỗi cho PCR

 <400> 256
 caaacttcag ttcgccatca 20

 <210> 257
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

 <220>
 <223> trình tự mỗi cho PCR

 <400> 257
 caactttccc acccaaagaa 20

 <210> 258
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

 <220>
 <223> trình tự mỗi cho PCR

 <400> 258
 aagcatgtat cgggtggtcc 20

 <210> 259
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

 <220>
 <223> trình tự mỗi cho PCR

 <400> 259
 cgatacatgc ttcgttttgg 20

 <210> 260
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

 <220>
 <223> trình tự mỗi cho PCR

<400> 260
cagcagccct cagcacac 18

<210> 261
<211> 20
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> trình tự mỗi cho PCR

<400> 261
ggcgtctatc cgcaatacat 20

<210> 262
<211> 20
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> trình tự mỗi cho PCR

<400> 262
gagacaccgc atacccagat 20

<210> 263
<211> 406
<212> ADN
<213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 263
cccagcccaa gacttgagta gactatattt attctctttg atatccatct cagcatcaag 60
tttttgacgt tgtattacta tctctgtttg gaattctctt cccaggtctt gcttcattgc 120
ttatagcatt ctaccaaaaa cgtcactgtc atggacgggt ggtcagacat atcatcagcg 180
cctgccggat acaaggatgt tgtttgata gcagatcggg ctctgctagc ccaaggattg 240
ggatgggtcaa tcaactacct ggccatgata taccaatcgc gcaaagaccg cacatacggc 300
atggccattt tgccactatg ttgcaacttt gogtgggaat tcgtctacac tgatcatctat 360
ccttctcaaa atcccttcga gagagctgtc ctcacaacat ggatgg 406

<210> 264
<211> 20
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> trình tự mỗi cho PCR

<400> 264
cccagcccaa gacttgagta 20

<210> 265
<211> 20
<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự mẫu cho PCR

<400> 265

ccatccatgt tgtgaggaca

20

<210> 266

<211> 39008

<212> ADN

<213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 266

gccagccaat gtctcgacga gactctcggg gtcaagctgc ttgaggaggc cattgtgaag 60
atcgaagagc gtatcagggt gcacggcggg agctgcaccg tgaagatggc acccaaggcc 120
gtcaccgagc aggacgatgc gatcctgcag gagcttatgg agaagcgcg aacgtgagaac 180
accaggtca gcggagatga ggactctgaa agtgatgagg gtgttcccg gtaagcgacg 240
ggctacaaat tcgagtcgag gggcatacag cggtcaccag cgctaaaatt caaagctggg 300
atcacgccta gaggggagtt ggtgaaagat ggatagaaaa aacttgaca tatcgga 360
aaggctcgat gggccagtgt gctgatgggc aggattacag tcagaactcg ccaggttaag 420
tcgctggac ttccgggtct ggatatgaca tattcacacc tgtgtatgcg gtattcccat 480
tgcggtcgaa atcctcgttc ccggcatcaa atacactggg tccgcacagg gtgcaagttc 540
tgatgcacat aatgtttgat gcaaccgata cgttcaatgc cagtcattgt tttagatgca 600
attatccctg tagaggccat gtagcaatgt atgtagcaat gtatgtagca atgtatatag 660
caatgtatgt agcaatgtat gtaagatatc ataacaatcg agtcattgaa atggcgggga 720
gagctgaagc ttatctaccg ccgccgatca ttgggtgcct caaagccatc gagaacttcc 780
ctttcggcac ttctcttttt ccaccaactt tcattctacg cgatatggga cattgggcaa 840
agatctttac ccgcgatcgt ggcaggaccc ggcacgggt cgaggtggaa cgtcgtcggc 900
gtacgtcatt ttccaaacat gcggaacact actgacaagc cgcagtgcga ccggcctatg 960
cggccgatga gtctgacgcc tcggatgctt caaaggaaat tgcaaagggt gctcttcggt 1020
tgaaatatca aattgagcag gttgtctcct gtgaagtggg ggagaacgta ttgaccgacc 1080
caaacagccg tatcatcacg gatgatgtgg ttgcgactgc taagcaggcc ggtggagatg 1140
aatacaaagc atgcattggt tattgtctcc tggtttgtct gcgatgggtc aaaatccaat 1200
catccgtcga gctttgggat tccgatctcc atgagattcg agctgtggct tgcgaggtca 1260
tcgccaagcg catgtaatgc ccttttttca ttccatgttc tcggccattt cctgacccaa 1320
acagtatcga atccgagcag aaccaagaat acgtgctaaa agacatttta ctcaagcgat 1380
actcaatctt cagtgaagggt gtggagactg atcccgcgaa tgcattgaa cgatcggtag 1440
atctccatgc ttttaaggatc atcagctgtg ctgcgtacca gaagtgtatc cagtatctct 1500

ggagaggttg gatctgccag gaagaaggca acccaactaa ctttgtcgaa tacagtgaga 1560
 agtcaaaccc caattatttg gttcatttcc atcctgatcg gatgcggact cctctgtatc 1620
 agaatgtctg ccaaattttg ttttccttga tttaccttgc gacttatacc gcagttatca 1680
 ataccgtgaa tcccaccggt gacctggatg tagctgaagc catactgtat gttatgactc 1740
 tcgcgttcat ctgcgacgag gcggtcaa atctggaagg tggatggaat tatctcgaat 1800
 tctggaatgc gttcaactca acgctctact ctatcctggc agtgtctctt gtcttgcgct 1860
 ttattgcctt ggacactca tcatctacgc acgatgaaac aaggcaggca tacaatgaac 1920
 tcagctacaa cttcctcgcc ttgcgggcc ctatgttctg gatgcggatg atgctatata 1980
 ttgactcgtt ccgcttcttc ggtgccatgt tcgtggctct tcgagtgatg atgaaagaaa 2040
 gcttgatatt ctttgcctt ctattcgtgg ttatggctgg tttcttccag ggcttcgtcg 2100
 gcatggccca agtggatgct gatatcccca tccaccgaaa tattctccag ggaatgatca 2160
 atagtatcat gcaaagccct gagtttgaca cttttcagga atttgcatth ccctttggta 2220
 tcacctctta ttatgtgttc aacttcattg ttatgactgg taagtctgta ttacatttgt 2280
 ttgggggtgc gctaaacatt tttagttctg ttgaatatc tcattgcctt gtacaacagc 2340
 gcatatgaag atatctctgg caatgccacg gacgagttca tggccatctt cgcgcagaaa 2400
 accatgcagt tcgtccgcgc ccagatgaa aatgtcttca tcccacgtac gtgtttactc 2460
 aattctgata tagcatacgt atgactaact ttgggtctggg taatagcctt caatctcact 2520
 gagattctct gtttgatagc tccattcgaa tgggtggctt cgcgggagac ttacgccaa 2580
 gtgaatgaca ttgtaatggc cgtgatatat tctccgctgc ttgtcgttgc agcctgggtt 2640
 gagaccgctc aggcgcataa gattcgatgg aatcgccgct atggcgaaga agacgatgac 2700
 tgcgctcagg aatgggagca tgtggccaag gaggtcaatt ttgatcttga cgatacctgg 2760
 aaacagcacg taattgagtc caogccggat atcaaggttg atagttgtac atatgaactc 2820
 cgagagctga gggagcaggt taaaatgttg acggggatgg tgaaggaatt gactcaggag 2880
 atggaaaaga aggcggatgg agcaagctag gaagtcctgt tgaattgtac agcaagaata 2940
 ctacactgag catgggacat cgcaaagggt atttgctact gcagtttcac caatattaca 3000
 ttgcgaaaac tgtatatctt cttaatgtct aatagcagca atcagcccag tggcacggag 3060
 gaaagtcacc gtccgtgaag gcaaatactt gtgcttcaaa tgaattttga ctatttttca 3120
 tgcgataact ggcaaagggc agggggagaa aaaatgatca ttattcaacc caagcaaact 3180
 gtccagaaag tgacatgcc actttgcaag taaagaagat atgtgacaat ctaacagtct 3240
 caggtagaca ttgcctcttc attaaaatcc atgcgttgct cgcgtagcc caattcgaag 3300
 cactgggcaa ccacatcga gaccttaaaa tcgggtgatc atcacacagc aacaggctca 3360
 gcaagaatgg aggcaatcgt ctccctttga tgatccagct gtgagagctt cgctcgatgg 3420

tgcttgccaa tacctatccg aggaatgtca tccacaaata caacacctcc atctagggct 3480
 ttatagctgg ccagttggct ttgaatcaga cctgccactt gatcgggcgt cgtctccggg 3540
 gacgtatcat tgcggacgac ataagctcga ggaacctcgc tgctgccatc tgggagcatg 3600
 actccgatca cggctgcgtc cttgatactc gggtccttgc gtaggatccc ttcaatctct 3660
 gcgggagcga cggagtatct aaatcaagca cgatatgtta gtctatcatc tgctgcatcg 3720
 gatgtcatat ggagaggaaa gaaagcgaag gatgtgaagg atgaagccta gaggactggg 3780
 taacttgccc tcgaactttg atgagatctt tggtcctgcc gatgacatgg tagtttccgt 3840
 cttccacatg gaacatgtct ccagtcggga accatccttg ctcatctttg gcatcagttc 3900
 gtccctttgta tgctagaagg agtcccggtc cacggacata caactctcca ggggagtctg 3960
 gtgtcccgcc gacatcttcg cccgtgtcgg gattgacaaa gcgcagctca tatctgggca 4020
 aaagagtccc tacactgcc aattgtggtt gtatcccgta gcgattctgg aaaaccactc 4080
 caacctcaga catgccccac agatttcccg ctatagcgtc cggatgatagc aggcctctgga 4140
 attgctgcat agagtaccgg tctatgggag caccgaaat accgatatag cgcagagaag 4200
 acaagctctc ggctacattc aaggaggacc tattgagaat gtggatcatg gcaggaacca 4260
 tgtacgtttc cgtgatgtgg tgctggcgga tgccgtcgag caaagcggtg atttcgaagc 4320
 gcgggataat gtacagaggc tggccgtacc gaatggggaa gatgttgccc cagaagtgcg 4380
 caaaagaatg gtacagtggc agtgccatca aacgaacgac ggggtatggc acttcatagt 4440
 agacgctcag atgggtggaa atgategtgt ggtgggttcg aattgcggtt ttggggagac 4500
 cgctggtgcc actggttagg aacatagccg ccggcgtgat cttgctctcc tcgctatctt 4560
 cgaanacgaag ccaatccaac tcgccatact ggagcagact ctccaggcgg ataggttggt 4620
 ccaactgtctg ggtgtcgaga tccctccgtct gctccgcctg gccatgtgca aattggacta 4680
 cactttcgat agactttctca tccatcagaa ggacttgggt tgaggacatt ccttgattat 4740
 tgcaaacttc caggactctg gtcagcgcac tcggagcagt aataatcaac cgaggctcgg 4800
 cgacacgaag cagatgagcc acttcatggg ggcgactagc gacatcaaac cccatataca 4860
 ctccgcccgc accaacgatg gcaaagaaaa gagcagagtg tagaacctag gctgatgtta 4920
 gcagcatatc attggttatgg ggtagtgtga ttacactgtt ctccagttgc acgagtacac 4980
 aatcgccctg ttccacaccc cgggctttga ggcccgaat gagtgatcgc accagccgtc 5040
 ggaattggat ggcattgaaa gcacgcgaag gggtgcgggc atcaatatag atgggcttag 5100
 attggtcaaa ggcaggacca ctaaaagcaa agctgactag gtctgtctcg tgctccatat 5160
 cgatgcttat atgtacagt tctcgtgtgc tattgacatg cagaacttga tgcagyattt 5220
 gtgctcactt taagtagtag tacatggaat gtcagacct cccatatcac tttgatcgac 5280
 actgcaoggg acaagtatca tgcagaagac tattgagaag aatgccacgc caccaattcg 5340

tattatacta atctagccta agccaatata tgtaaagagt actatcttagg acccacactg 5400
tcattgcaga gctttgaagc agctgcatgc gctaattcac ccacagatac gccactaaga 5460
atcaaaaatta ccccgatgtc gacgctcagc tctttcgtaa accattgact cagcccaatg 5520
gcgataagcg agtcaatccc gagctcagga atcagcgtgt cagcagagag cgggtgcatcc 5580
toggccaagt tcaagctggc ccgaattttc tccattagtgt gtctcacgac tgcttcggct 5640
ttttottoca agcttgctgc tgcagtgaca agatctttgg tcgaccgggt ctcaatcaat 5700
gcaagtatct gatcttgaga cgcctgggcc gtataggagt agaattggcca taacttcggt 5760
atcgggcact cgcctagacc acacttcaaa ctctgggtgc ggagtcccc gattaactca 5820
gcgcttgaat tggaatctga gcgcccgcag aggattgcct cggcgagtat ctgctcgaca 5880
tcccgcctggg atacagctac cgggccacac caaagaggct gactgggaga aggactagaa 5940
atgccgtgga tctcgccag atgtactaga cttgctgggtc tgccctgggc tcgacgggtg 6000
cggaccagca gggccatctt ctcgacatc gctgcagtca ttgctgggtc cgcctggcct 6060
aacactcctg caatagatcc gatgagcacc caaaagtcca gagttgggggt cttgtagagc 6120
tcacttagct gctgcagccc cttcaagacc ggatgcagat ggttcggag ggaatctatc 6180
gtgagctggg acaaggaaca gtcaggtaga ggcggaggct gaattagaac tctcccact 6240
accgggggga acgcataggg aatagtttga tgcaaactgg tggcagaaat gccatcgatc 6300
aggtttcttg cattgattag cttgtgcatt tgaattcatg ggtacgtaag taacttacat 6360
tttcgagacc gctatgcgcg tccccgtcg agaaacttct tccaaccacc acgcatctga 6420
gtcaagtcta gagccagcaa ggaggatcca ttttgccccg tgtgttgcta gccaaagaca 6480
gatagcatgg gctagttcac tgcctagacc tacaagtatg taggtttttt tctctgacag 6540
ctgcacctgg gaaccagcag tcggtatctg ggagagcacc ggagttgtag agtcccaatc 6600
taccacggca tctgggagt caaggattgg gtactcgga atcctgctga ttggtaacga 6660
gtccacagaa tttggtggga gcccctcgcg gccggtgtac gccactaagc aggcgggttag 6720
gaaagccttg gctatgagtg acgaatcatc cgcgttgatc ggcctgtcg atgcagaggt 6780
aaggtagaaa tctgcaaat ggattcgtgt cgcgttgta ggcaagagcg atagcatgcg 6840
atcatagaca cctgtccac gacgatgtag aatcgctatg gccgacacat ctgaggggag 6900
tacctgagac aattgcgcg cagtgtatg ctgctgcaaa agcaacatcg gtctttcttt 6960
gtctgggttg cttttgctag tgctgaagat aaccttacca tccgcggg tcagcatttg 7020
gtggaaaaca gactgaagga ccccatcagc ctgctgcaact acaagcgtgc ctgattgtgg 7080
gacttggttg accaggtatc ctgccaacag agcagccgct gtggcgcgga gataagactg 7140
ctcgtgggct tccaacaccg tgtctggcac tgaccacgcc caggagtctg gaacgataac 7200
atgagatgca atgtgggacg acagagcgat cattctcttg ttgctcttaa cgtccagccc 7260

tatgaccagc	cgcagaaata	tggccccctgc	aacccgcacg	gctgctatac	tggaatgtcg	7320
aactcgcaga	tgaagggttg	ggccataact	tgcggttatc	ggcggatcag	ccatcgaaag	7380
aaggcggaac	ccttcacaag	tcttgctcgt	cgtagcagga	aggatttgta	caactccctt	7440
gtcgaggtcc	acgcagtctg	tcactttttg	ccgcctggct	agatggcgca	gcccagtagc	7500
atggctcgtga	tattgccgag	gaacacggaa	catagagccg	tcgtattgaa	tttcgggctc	7560
gatgttggtg	agtccgcacg	aatgaggatt	ttcttgagct	gcactagctt	gaacaaagtg	7620
tccaagagct	gtcgccaata	tttccgttgt	aactccaacc	ggatctgtga	tatgtagcag	7680
ttgtagcaga	gaagacgac	gttcagaagc	caggaagggtg	gaaaggagac	ctttcaccag	7740
tccggcatca	gggtggctga	ccttctcaca	ggtcaccact	aacattcgct	tactgactgt	7800
catcagtctg	cacaactcgc	tcaaggtagc	gtttgtcaga	tctcgatcat	cgacgaggta	7860
cagaacagtc	aatttagata	aatcgcgac	ttcaatgaga	tctaggtctg	gcgcattgagc	7920
aaccttgacg	aagtcacctt	gtaccaatto	aaaaagctct	gaggtaagac	aatctgcctc	7980
ctcagcgtca	ccgccaagca	acagcaggtc	tccgcggctc	tgtggttccg	caggactgtc	8040
tggagtgcga	cagagaagga	gtgaaaagtc	cccaaggctt	tcactctctt	gggacgcac	8100
gaacgaatcc	aagccataga	atccgcctgt	agacagtagc	tcaaccagct	ccctcctggt	8160
agtaattggc	tcaccagagc	agtagccttt	cccgtctctt	gtgcatctca	ttggaggacc	8220
gantagaaga	ttcaaataatg	tagtgctggg	attcgttcgt	actagtagga	ccaagaatcc	8280
accaggcttg	agcaagcgac	gaacatgagc	caccgcgacc	tcttgacaga	ataccgcggc	8340
tgtgatcagc	accatatcgt	agaattgctc	gcggcagccc	tgctcgacag	gacctcatt	8400
gatgtccaac	gttttgctgc	acacctcgcc	aggttgctca	aggctctcct	caatcgcttg	8460
taggccagaa	acggagagtc	cagcataagt	aatgaccga	taagtccgac	ccatcttctt	8520
cagtccagag	tgaacatggc	ctccaaattg	gccgatctga	aggatattca	tttgtggaaa	8580
gcggaaacac	gcctggctga	cgacagatac	gagctcgtct	tctagatcca	agacttgcaa	8640
gtcctccttc	agatattgac	tttctccttc	gatggccggc	caggcctcta	tttgaagacc	8700
agaatcacgc	agaacgcgag	gtagccgctg	gcctaccgca	gcaatggccg	tgagaccagg	8760
gtcattcaag	agtgaacggc	tcactccagc	tgtgaagtc	tcaatcttct	ggtccaagca	8820
ctcgattcc	ccgacagggt	ctggctcttg	gctagcattt	gcaatgcatt	ggttcattca	8880
tgcaagcaga	cgagcaccat	cgaaatccaa	tccgcttcgc	tccaagtccg	tcagtccatt	8940
gcgagcctgc	ttgagataca	gtagcgcgaag	ctcctctcgg	agagagtgtg	gctgtagcat	9000
ggtagctggc	aacttccgtg	atcccttctt	cagagtgggc	tcaagcggtc	cccacgcggc	9060
ctgggaaaga	acctgcaagt	tgtttgggtg	agttccagat	ggctggcata	tgagagaaac	9120
accttcgagc	tygacagcct	tttccccatt	catggtgaag	atgtcaatat	caccgcgaat	9180

togatctcca ttaacgcagg tcagatagct tgctaccgtc aattccttgc cttgccaatc 9240
 tgaagcacat aacaccggat ttatccaggt actgtcaaca tttctcgata agaatgggcc 9300
 cgtcagcagc gtctcttcaa gcccaccaat tgcagcaatc attgtttgaa caccaaggctc 9360
 caaaatagcc ggggtgaagag ccatgggctc atccgaatca tttgagggaa cgggcacact 9420
 cccagtggct agatcacgcc ttttgcgagg tcccgtaag gtagagaatg ggccagtaca 9480
 gtggtagtca gcgcggcgca ggctgtcata gaattcagtg ctgtccacgg gctccaaggc 9540
 ctgaggtagc tgtccctgtg ggggtaggag agcacggta gaatcccctg gatgcatgat 9600
 catcttggct gttgcacact gaacgagctc tccggataca acagcttcgc agcagaacca 9660
 agcagtaatg gctccatcat gcgagtgaat actaccacg gtgacaagca cttcagtgcc 9720
 gatgggatca ttctgaatcg ggagctgagt gtggatggct aagtccttga cattcaacaa 9780
 gcgtaggcct tgtgtctgtg ccattatcat acctgcctcc agtgccatcg atatgtatcc 9840
 tgtctcaggg aagacagatc ccgaatcggc acgacggctg gcccaaccagg gcagctcctc 9900
 tggctcgtaga tagtttcgcc aacggaactt ttctgctccg gtctctggac tgagagaacc 9960
 gagaagtgcg ttaggagatg tagcacgatg gttatggttc gaagacattc gcgactgtgt 10020
 ccagtatgtc tgagtatggt cgaaggggta gaatggtagc gattctacca acacaggcca 10080
 atgatttggg tcaaagagtg agacatagtc tgtgaggcgg acgacatttg ggccgagggtg 10140
 tgcccaggaa gatcctaggg ccgttgccca tgtatcgagg ccgggctttc ctgcgtcagc 10200
 aagagcaagg taaggaattg ccgagtgggc cgagtgcatt ttggagaggg tctgtaggac 10260
 aggcctctc agtgtcggat ggggcccgat ctcaatgatg agatctggtg gcccagcgtc 10320
 tcgtgccgcg gctctaggg cttgggaaaa ctgaacagga cgcagcatat tctcaaccca 10380
 gtactcccct gtcaattcct gctggtcata cccagtcatg acctcccctg ggtagacact 10440
 cgagtaccag cgcgaggcag aagctgacag ggcgacagga tacgctttca ttgcgtcacg 10500
 atatggatct gcacaaggct tcatatgcgg agagtgatat gcggtgtcca ctccaagcat 10560
 acgcgagtg agggccaggc tcttcagcag ccactccagc tcccgcaggc actctgcgtc 10620
 gccggataac gtgacgctgg atggcgagtt ggcggcagca acgcttatac gtccggagta 10680
 ggcttctaaa gcacagatat tctgcgcctg ctgccatgtc aaattcacgg ccatcatccg 10740
 acctgtcggg tcgcgtgact tatcaatggc catcccccta aggtacgcga tgcggattgc 10800
 atccgaggcc gtcagcacac ccgcagcata ggctgtctaca atctcgccgg aagagtgacc 10860
 gaccacaatg gtaagctcaa tccctaccgc acggagcatg ttgacttgca tgatttgcaa 10920
 cgctgtccgt agggggagag aaaggaggcc ctcgtttacg cgcgaggacg atgccggctg 10980
 tgacaactcg tcgagaagag aaaactgtgg acgaaggtct agtggaagct catccaaagc 11040
 ttctctcaga ttcataatcc attttcgaat tgagggactt gcctcaatca gatcaagtcc 11100

catttgtggc cattggactc cttggcccggt gaagatgccc atgacgcgtc tgggcccaggt 11160
gttggatctg gagacgacag aggctggttt acccgtgacc cttcgactta tttctgtatt 11220
gatctgggtt ttcaactctt gtattgagtg tgccattagc gtcaaccggg ggcgatgagt 11280
ggaacgtcga tcccacaaag agagcgccag accaacgaga ctgactgttg cgtgttcctg 11340
gaggaatggt gcgtatgatt ccatcacaca agtgaggggtc cgctcagacg cagcagaaaa 11400
gacaaagggc agactggagg gtatgttggt ggacggactg agctccgagc gagtgtagct 11460
ttctaggacg acatgcacat tggcaccccc gaatccaaag gagttcaccg aggctcgacg 11520
aggacagcca tctgggactg caggccacgg gatgcattct gtggggacag aaagcttggc 11580
ggcaaacggg ttaatttttg gattgagatg ctgcatcagg agattaggag caatcatccc 11640
gtgttgacg gagagggatg ccttgatcaa tcccgctagt ccagcagtg cctctgtatg 11700
tccaattatt gtcttaattg acccaacata cagccgatcg gtcgaatctg gaacggattc 11760
gggccccaaag aagcttgagt tgattgcggc tgcttcctgc ggatctccgg cctgggttcc 11820
cgtgccatga gcctcgaagt actggcaccg atcttcggg ttgttttgag gagagagccc 11880
cgcgctgca taggttgca ggatcaatga ttgttggtgc tttggattag gcatcgtgat 11940
ccccatagtt cgcctatccg agtttgcccc tgaggcacgg atcacgcatt cgataggatc 12000
tccatcatta atcgctcct gcagacgttt tagtacaacc gaagccacac cctcgccacg 12060
tcgtagccg tcggccttgc tgtccacat tctactccgg ccggtagggg acagcatccg 12120
tgttttagaa tccgcaatat aggcattggg agacaggatc aggttgcttc ctactgccac 12180
tgccatggaa cagtcacgt tctgcagagc ctgactccc agatgaacag ccaagagact 12240
cgaagaacat ccggtgtcaa cggccataga aggaccttgc cagtcaaagt agtaagagat 12300
acgattggcc atgattgacg gtgagtttcc cgtaaccaca tacgcgggga acgcctgagg 12360
atccatggcc tggatttgat tgtaatcgtt gogaagtgt cgcagaaca ccccggtctt 12420
tgagcgctgc agcgcatcca tccgtaaccc ggccgcatcg agcgattcgt acacggtctc 12480
taggagcaat cgctgttgtg gatccattgc taccgcttca gttggcgaga tattgaagaa 12540
ggccgcatca aaggctttga tgtcctcgtc caagaagtat gactctttga cgtttgttgt 12600
gccatggtgg tctccatctg gatgataaaa ggcactctata ttgaatctgt cggccggaac 12660
tttgcgcgcg atatcccgag ggctttgaag aagctccac agtttcgaag gagaggaagc 12720
gccaccggga aagcggcatc ctgtaccaat aatagcaaca ggctctgttg ctttcattgt 12780
gagattataa gagaggtgt aaacctgaga tcaaaataat ttgcagttgg gtggctgtag 12840
ctctactgag agtacgttca tagatataag caatgcagtg ttgccttact tacttccacg 12900
atcttgtcag catatctatc gaacgaatag caaaactgga cctatagagc aatttcgggc 12960
catcgataga tcattggata gctgtcctat ttgggaagta tgatctacaa tttatgcagc 13020

cacaaactat acaaagtggc ccatcgccag atttggcgat gagcagcggg gtggaatagt 13080
 gactttgatg aacatgtcag gtcctgcac tacatgtgca ggtgtccaag gatgctcctt 13140
 gcgcgaagaa gtggagtagg gacattcagc tacctcctta tcttttcctt tcttttaatg 13200
 ctcaactctgt gcataataat agtggcgaat atcgaagcat cgaaatccaa cgacattgag 13260
 acaacatgga taacatggac aacatgaaca acacaccttt aggtttcaac tgggcctggg 13320
 cagtcacat ctctttcctg ggtctgctga ctttttcctt tgtctcgcca cacctctttc 13380
 cttcaagatt gacggtgatt aatgggtggaa gagcctggga tatctttcgt accaaggcca 13440
 aaaagcgatt tcgctcggac gcagcacgtc ttataaagaa cggcttcgag gaggtgagta 13500
 tggaaaaact gcatcattta ggataaagtg ctaaacgttc cttcttactc cagtctcctg 13560
 atgcctttcg cattatcacg gataacggtc ctttgctggg cttgtcacct caatacgttc 13620
 gtgaggttcg cagcgatgat agactcagcc ttgaccattt cattgcctcg gtttgtcttg 13680
 cttcatgtcc aacgtttttc tagttggcgt cgctaagctt ctactgttta ggaatttcac 13740
 cccaacatcc caggtttcga gccgttcaaa ttgatcttgg atccaaagaa cccgttgaac 13800
 acgatcctca agtccaatct cacacaagca ctgggtactg acatcgctct ctccgctctt 13860
 atgcagccca ttacatagct aacattgttt acctggatag cttatctgac agaggacttg 13920
 tctgcggagg taacagaggc actatctgca acctgtaccg atgacctgg taagctataa 13980
 aacatggttt tccaaagggt ctggtatcaa tactaacttt ctttcttctc ttaatcaaag 14040
 agtggcacga ggtcagcgtt agtcaaacgg ctctcaaaat tatcgacaaa atggcgctca 14100
 aagccttcat tggacaagaa agatgccggg atgccaagtg gcataacatt atcatcacgt 14160
 acacgcacaa cgtctatgga gcagcacagg cactccactt ttggcccagt ttctacgac 14220
 ccatagtggc acagtttttg ccagcatgcc gaactttgca ggctcagatt gctgaagcgc 14280
 gagagatctt ggagccattg gtagcccaga gacgagccga gagagccacc cgagccgctc 14340
 aggagaagcc tcatccgtct ggtggggata tcattgactg gctggaacag ttttatgggg 14400
 accaaccgta tgatcccgtg gccgcacagc tactgctctc atttgctgct atccatggaa 14460
 cttccaatct cctggcgcaa gcgctcatag atctctgtgg ccaaccggag ctagtacagg 14520
 atctccggga agaagctgtg tccgtgctgg gtaaagaggg atggaccagg gccgccttgt 14580
 accaactcaa actaatggac agcgccctga aagaaagcca gcggttggcg ccaaacagat 14640
 tgtgtgagtg ggcccttctt cttgcccccc aatttgacca ttcaactggc cattagagac 14700
 taattcaggt gtgcttttac agtatcgatg ggacgcattg cgcaaggcga tatggacctg 14760
 tctgatggc tccgtatcca ccggggcacg acctcatgg tgtctgcca caacatgtgg 14820
 gatcctgaaa tctaccctga tccccgaaaa tacgatgggt aocgattcca taagttgcga 14880
 caaacatcag ggcaagaggg ccagcaccaa ctcgatatct cgacgcggga tcacatggga 14940

ttccgatacgc gaaagcatgc ttgcccggga cggtttttcg ccgcagccca gatcaaagtt 15000
 gcattgtgca atatacctcct caagtatgat attgaataca ggggtggcaa gtccccaggt 15060
 gtgtgggggtc agggcataca tctgtttccc gatccgacgt ctaggatcca cgtccgctcgt 15120
 cggaaagagg agattaactt gtgatactat tgtctaacta tgcggatgtg gttgaatgca 15180
 aggactctct ctctctctct gtctgattga tatttgagtt ttctatggtg atcgagcaag 15240
 atttttgcaa tgtggagccc atgcatgctc atgaggccta ttgggccgat ctcttcgaga 15300
 tcgtgatcga gagcaaattt gagaacctca gaccttgttt atttgaaagt agcagatgaa 15360
 caatagaatt gtttttactt ttggaatggg tccacaataa tcctagtcta gatttaagat 15420
 accaatattg aagtgttatg tttgcatgta tcttcagctg ctccaccgcg gtggagtgat 15480
 tattagctta ttagcgctt ctcattaata cgccctccag ttccagcctc tcaaaagtaa 15540
 tatgctggaa tgatagaggt aattggctaa tggcctcaag gcaaccctgc agatagttaa 15600
 gcaaaagcaa taaatattca atattcacac ataatttgac atacggagta ctccgtactc 15660
 cgtttaagat cgggcatagt attggatgat gttagaatat atcttggcaa ggtgacatat 15720
 acaatgtact ccgtatgttg tacagtgtca atggctttgt ggagctgaag atgcggtgat 15780
 ttcttttcct gatgcatcat caagtccgga aaattgatga aaatctacga gtacctcgag 15840
 ggatgaactt ccctgcacag atcatgacat acatataaac tattgatoca cttgcattag 15900
 cgggagtcta gcaagagcaa gtctatgtat tccctacatg gtcgaggagg taagttccggg 15960
 ctgaaaaata cgatgcagca tacactaccc ttacaactag ctgtttaatc agaaaaagca 16020
 aatagaaatt agggcacaat ttactcttta ctgccaaacc ccgctcgtaa cccttgctgc 16080
 tagcattgat tggctgtcag tcgtacaacg aagaaacgac actgtctgtg attatattct 16140
 attccatcac aaacgtagcc cggagtgcgc ttcccagagt ccttgtcttg tacaccgtgc 16200
 ttgtcttagc attttcatta tgatcgagct caaagatgct tcgatggggg ctgtattgct 16260
 gacatgcgtc cttgtgcttg caggcctata tctcattcga ttgacgttat caagcgacca 16320
 attggacaag tttcctagca tcaatcctcg gaagccctgg gaaatcgtca atgtcttcgc 16380
 ccaaagaaga tttcaacagg atggccctag gtatctggaa gctgggtatg caaagggtgtg 16440
 ttccataagc aactgctcca aaaggcgaat aaggctgaaa gttactacag tccccatct 16500
 ttagcgtggg caccgacctg gggccaaaat tagtggtttc ggggtgattc atcgaggaat 16560
 tcaaggatga aaagctgttg gaccattatc ggtcaatgat cgaggtttgt acgacgttag 16620
 tgattatgaa agagcaagcg cttacttgtg caaggacttc atggcagagg tacctggttt 16680
 tgagtcgatg ttccctgggga atctacacaa tacggtactt cgcgatgtga tttctgtcat 16740
 cactcgcgaa ctaggtaaat attctttcct tttgactgtc cggttatccg ctgagttcta 16800
 attttataga acaactgcta gcacctctct cggatgaagt atcagcggct ctggtagata 16860

cttggacgga ctcaccaggt ggggtcaaagc acacttccca atagaaatca ggaggaaata 16920
 aaaactaata tcaatataga ctggcatgag gtagcactgc ttccaagcat gctgggcttg 16980
 atcgcaaagg tttcatctct cgtcttcgtg ggtgaaccgt tgtgccgcca cccagtctgg 17040
 ttggagacag tgatcaactt caccctcatt cgacacaacg caatcttagc cctccaccag 17100
 tgccctgctg tacttcggcc cgtccttcac tgggttcttc caccatgcca gaaactccga 17160
 cgagagatca gaactgcacg gacactgac gactctgctc tggaaaaatc aagaaagaat 17220
 ccgcagaccg agaaattttc cagcgttgcc tgggttgatg cttttgccaa aggcaacaag 17280
 tataatgcag ccatgggtga gttaagactg gcaaatgcgt ccatccactc cagcgccgat 17340
 ctctgggtca agattcttat caatctatgc gagcagccag aattgattcg ggacctccgg 17400
 gacgagatta tctctgttct tggggagaat ggatggcgat cctcgacact gaaccaatta 17460
 aagctccttg atagtgttct gaaggagagc cagcggttgc atccagtcac aaccggtatg 17520
 catcgtcggc tgttcaaact gcgtgcccg tgcataatgc gaccatttac tttaggagca 17580
 ttttcgcgct ttactcggca agatatcaag ttgaccaatg gactgagat tccttcagga 17640
 acaccatta tggtcactaa tgatgtcgcc ggggatgcca gtatctatga tgatcccgat 17700
 gtcttcgatg ggtatcggta cttcagaatg cgtgaaggag ccgataaggc ccgggcacca 17760
 ttcacaacga cgggccaaaa tcaccttggg tttgggtacg ggaagtatgc ttgtcctggt 17820
 cgattctttg ctgctaccga gattaagata gcgctctgcc atatgttggt gaagtatgaa 17880
 tggaggctag taaaggacag gccgcattgg atagttacaa gggggttcgc agcattccgt 17940
 gaccacagag caagcataga agtcgcgaga cgcgcggtgg cgggagaaga gctcgaggta 18000
 ttgactggaa agaagtgac tagggaaaat tacgaactca tagtatgagc aaccataccc 18060
 aaaacaaaga gacttaccaa ccccatcacc aaggtagact ggggattttg actatgtcga 18120
 tgtaaatcgg tcaacagcct tattaggata tataaattat acgcttctca ggctttaaa 18180
 catcaccag cagcataatt tctctggatt attgcaaaac caagaaattc tctgatccac 18240
 agctgtatac tccgtactcc gttcatcacc ttacagtcac gcagaggggtg aaaggggtca 18300
 gtgtgtgacg gtatttcggt atctcgccct gtaatttgac agatccagcg ttaaaccag 18360
 cccaagactt gagtagacta tatttattct ctttgatata catctcagca tcaagttttt 18420
 gacgttgat tactatcctc gtttggaatt ctctcccag gtcttgcttc attgcttata 18480
 gcattctacc aaaaacgtca ctgtcatgga cgggtgtgca gacatatcat cagcgcctgc 18540
 cggatacaag gatgttggtt ggatagcaga tcgggctctg ctagcccaag gattgggatg 18600
 gtcaatcaac tacctggcca tgatatacca atcgcgcaaa gaccgcacat acggcatggc 18660
 ctttttgcca ctatgttgca actttgcgtg ggaattcgtc tacactgtca tctatccttc 18720
 tcaaaatccc ttcgagagag ctgtcctcac aacatggatg gtctgaacc tctacctcat 18780

gtacactacc atcaaattcg ctcccaacga atggcagcac gccccgctcg tccagcgaat 18840
 tcttccagtg atattccctg tggcaatcgc ggcatttacg gcggggcatc tcgccttggc 18900
 tgcgacagtg ggagtgGCCa aggcagtcaa ctggagcgcc tttctgtgct ttgagctatt 18960
 gactgccggt gccgtgtgcc agctcatgag tcgggggatct agcagagggg cgtcgtatac 19020
 aatctgggtat gttctttttg ccttgtggat cttgcttggg tttattggct aatgtgaatt 19080
 gtggttggca ggggtctcaag atttctgggc tcgtatatcg gtagtatctt tatgcatgtt 19140
 cgagagaccc actggccgca ggagtttgac tggatcagct accctttcgt ggcgtggcat 19200
 ggcacatgt gcttctcgct ggatatttct tatgtgggct tactgtggta cattcgtcgg 19260
 caggagcgcc agggccaatt gaagaaagct atgtgatcga caggaccatg catgatggag 19320
 gtccgcacta acctcaactg tactttgtac aggtctgagt gctatatgac gatagtcaca 19380
 aaacagagtt ggaggttatt tgcgcacatt gactaaaaat gggagagctg atggatatat 19440
 gcaaggggga tcaggtctcg atctgatcgt gccgatcgac aagaacaatg ctttgtctgg 19500
 gcgggtccaa ttgtctagcc tagaagtcta aatttcaatt ttcttcggac tttttacata 19560
 gtaactactg cctaggactc gggatatgaa gtataatggc gagaaatggc tggctgcagg 19620
 ggacatacag gtgataattt gccctcgatc tggcagctag ttacgtcaat atcttgttag 19680
 taaacaccag ttgtagatct ttgcgtatat atgaaactca aaagcatttg tgtctactcc 19740
 gtaattacct tcccaacccc tccagtGCCa ttgaaacat gaaggtcac attgtcggag 19800
 ggtccatcgc ggggtctcgcc ctgcgccatt gcttggacaa ggccaacatt gactatgtca 19860
 ttctagaaaa gaagaaagaa attgcccccc aggaaggtgc ttccattggg atcatgccta 19920
 atggtggctg gatcctggaa cagcttgggt tatacgacca gatcgaggag ctgatcgagc 19980
 ctttggtgag ggcgcatgta acttaccocg acggettcaa ctatacaagt cgataccctg 20040
 cactcataca gcagcgggtgc gtcaatataa gctttctact ttctgatttg aaactaatgc 20100
 gagaggtctt aggtttggct atccacttgc attcttggat cgacagaagt tactgcaaat 20160
 tctggcaact cagccggtcc aatccagccg agtgaaacta gaccacaagg ttgagagcat 20220
 tgaggtctcc ccatgtggcg tcacggtgat aacaagcaac ggacacacct atcagggcga 20280
 tcttgtcgtc ggggctgatg gagtgcatag tcgggtacga gcggagatgt ggcgactggc 20340
 agatgcctcg caggggaacg tatgtggaaa tggagacaaa ggtaacatta ttctactgt 20400
 tttgtcctat cctcgctttt ttttttcttg gccagtggtt ttgactttga gctggaaagc 20460
 taatatattg atttatagca ttacgatca actatgcctg catctttgga atttcgtcac 20520
 acgtcgatca attggaccct ggcgagcaaa taacctgtta caatgatggg tggagtatcc 20580
 ttagtgtgat cggacagaat ggcaggatct actggttcct ctttatcaag ctggaaaaag 20640
 aattcgttta tgatggatca caaaaaccc agctccactt tagccgtgaa gacgcccag 20700

ctcaattgcga gaggtctggcg caggagcctc tctggaaaga tgtgacattt ggtcaggtct 20760
 gggctcgatg tgaggtcttt caaatgacac ccttggaaga aggggtgctt ggcaaattggc 20820
 actggagaaa cattatctgc atcggagaca gcatgcataa ggtcagcagc tcattatcac 20880
 tcctggctta ctgacttttg taattaattg acattctcat gcagttcgca ccgcatattg 20940
 gacaggtgct taattgcgct atcgaggatg cagctcagct cagcaatagt ttgcacactt 21000
 ggctgagcgg atctggaaag gagcatcaac taaaaaccga tgatttgaca gagattctgg 21060
 ctcaatttgc acaaactcgc ctccagaggc taggtccgac ggccatggcc gctcgatctg 21120
 ctatgctct gcatgcgcg gaagggctca aaaactggat actgggacgc tacttcttgc 21180
 cctacgctgg tgacaagccg gccgactggg cctcccgagg aatcgcaggt gggaataactt 21240
 tggacttcgt agagcctccc acgcggtctg gtctggctg gattcagttc agccagtcgg 21300
 gtaaaaggac ttcgtttccc atggcagtg caggtctgtg cctagtgagc attgtggccc 21360
 gaatcatgta tttgaaatta gttgcataga gaggcccacc atatctggag tacttcatac 21420
 agagtgtttt atgggacaat ataaacttta gggcaattta gcgctttgat atagatcacc 21480
 tgcatactag taaggcaacc ctgaagggtga tcgacacgat ctgcaaaaat caatatcgtg 21540
 cttcgttacg gagtattgtt ttctacatgt catagtgcgc gctgccccag tggggctatg 21600
 cagaaagtga tttcgatgta ttgctactta cagtgatgtg gtccagcatg tcagccattg 21660
 ctctagtgcg tgcgtgtact gaccacatcg cggccattgc catttatcta gggtcctgtc 21720
 gcctcaaaag cttgtggtca caaatcgttt gatccttoga gatcactatg aatttttgtt 21780
 caatctgtca tcatggctgg ctctcagttc acggcgcagt tggctgcct tctcattgat 21840
 atctcccgat ttgacaaata caactgttta tttgctatat tccctggagg tacggagtag 21900
 tgcagaccac ttcaacatta taccaccgcg ctcaaatct catatagtct ggtctatctt 21960
 ccttgacgca gcctcacgac acgctgatgg cgaccccgtc cctctggact ttgtattggg 22020
 ccgcgcagga ctggccttca tgtacacgta tatgctgagc ggcgagga tggtatggaa 22080
 cgactggatc gaccgcgata tcgatgcca ggtggcccg accaagaatc ggcccctcgc 22140
 ctccggtcgg ctttccacca gagctgcctt catttgatg cttgtccagt acgcagcctc 22200
 ggtctggctg atggaccgca tggtgagcgg gcaggatgtg tacgtctttt ttctcctcg 22260
 taccocaaac aattattctg ttgattgaaa actgacccta atcattctcc agatggacat 22320
 acatgcttcc tctcacaacc gggattatct tgtatccctt cggcaagcga ccgacaagtc 22380
 gcaagctggg cgtctatccg caatacatcc tcggtgcaag cagcgccctt actatcctcc 22440
 cagcctgggc ctccgtctac acaggccgta tatctttgaa ggatctgggt atgcggtgtc 22500
 tcccgtttg tctcttctg tttctgtgga ccatctactt caacaccgcc tacagctatc 22560
 aggatattaa ggatgactgt aagctgaatg tgaattcgtc gtacgtcctc gcggggagcc 22620

atgtgcgtgg aatgcttctg ttacaggcta ttgctgtggt gctggtgatc ccctggattc 22680
 tctacaccag cgcctccact tggctctggg tctcatggct gggggtatgg acggcatctc 22740
 tcggcgagca gctttatctc tttgatgtga aggatccgag tagcggtgga aaggttcac 22800
 ggcggaattt cgcactgggg atttggaatg tgctggcctg ctttgttgag ctgctatatg 22860
 cttcaggctc tctgtgaatg atgttaatac gatgtggtcc ggatgagact tggggagtag 22920
 agtctgagag gcttaaaatg ggtaaatggg gcgatgttgg cacagtgtga actattcata 22980
 aatctttgct acgaagttgg gcttcacctt tcaattgaga agttgttact ggaatttttc 23040
 gacactcaaa attcgaagag acttgtatta ttagagggat atagcctatg tcttccaatt 23100
 ggtgtagaat cccaactacg agaccgcttc agaacgttgg agcacaagga tagaaagtcc 23160
 acctattcga aattctctac tgtcgtacat atgctatgta catgttactc ctttgcttgc 23220
 gcacctatag ccagcaaaa caagggatcc tttgctaaca ggagctgatc atcacggttc 23280
 agagtcagat gcaaattcca cggctccgta ctgccacat catcctgacc ctttggaagg 23340
 ataaagcaca tccccctaa gacaggcaaa tgtagtgtga accctcgagg ttgcgctcca 23400
 aggtctctcc caaagtccag tccgaagatt tcaaaattcc taaagctgct cagagggata 23460
 ggaactcccc gaaatccgat atccgccag tcaggctgcg agtggagatg ggatagagcg 23520
 tcttgaatat attctgcgtc aaccgccaaa agactctggc gtatacgagc tgcaatttgt 23580
 gtgagatcct ccagacactc ctggcgcaat tccaccgaag gatctgtgcc atcaactagg 23640
 gcctcgtttc tccagcttg aattggcgta tatgtcaata gcaccatgtt tccagatag 23700
 tcatcaaagg ctggagtttt gaaattccca cgcatatcca ccgcgattga cagttcggta 23760
 gatttaccag ccaattgtcc cgcttgccga agtatcatgg ccaaagggc gctcacgatg 23820
 tcgttactgg acaggaacct tggactcggc ctaccatcag cctggaaaga cgtttgccct 23880
 ttgatcaacg tattgcaagc ctcttcaaa tactcgatct taggaccggg gattttcagt 23940
 cgccaggtga caagctcggg ggctctcgcc cggacgaagc ccgaccaatt ctttgcaagt 24000
 agtgctgccc agtctccgag gccacagtag tgcttgctaa aatccatcct ggaaagaccg 24060
 gagctgcttt ctgggacaag acgctcaatc tccgatcgta actgccgac tggcgacaca 24120
 cttgcagaag acatcgccgt cgggtctctg cagcaatcgg ctagaaggcc caagactcgc 24180
 gcagcgctg caccatccat tgcggaatga tgaaacgtca tggcgagaat gatcccatcg 24240
 cgcattgacat ttgcttgaaa tcgtaggatc ggccttcgtg gcaacgaaat atccatgtcg 24300
 ataggcaatg gcgccagccg acttatgatt tctgtctcct cagtgcctcg taggaggcat 24360
 tttgattgga tttccttgaa tgactcggcc tggtagtgcc gtatccggag tatagggaac 24420
 tggacaagcg actctgaggg ttctgggttcg atttgccagg tgtacttcgt ttggctggac 24480
 tctgtccgcc gagtcacgtc ccctgcgagg aaggggtgta ccttcaatag cagctcgatg 24540

ccattctcga gaacaccaat gctcttctca ggttgctggg tctggaaaaa cagcagaaag 24600
 gtgacgttca ttccgagggg attgtggtcg agagaagata aagggttaagc agagcggtcg 24660
 ccagttcttc gggcatcgca cattccatct tcacatagac cgtggagtct cacaggtccc 24720
 tctttgacct gatctctttg actgactggg agacatactt cctgggtgct catgatttct 24780
 ggggtgtatc ctattgagtt gagttgtgtc ttgatctttt tttttatttt ttttggattt 24840
 ctgaccttgt ttcgcttata ttggactttg cttttctttg tatattgtat tgcattaccg 24900
 tacaacaaag catgggattc tctgtgttct gcatgattgt ggagcgtatt ttccctcgatt 24960
 tggatatacaa tcaggtcgat ccctggcgga ttccggatct gatgcatgta tacaggtcat 25020
 atatctgctt tccctcggtat ttttgagctg aatatcacta tatatgcttt ggagacgac 25080
 aatcgcaaga gagggtagt gattaaatca gtagtctca tccatagtgg gcattagagc 25140
 caataaaaga tggtttccac cttgagatgt gatcgccaca agaagatttt gtaaatagta 25200
 tgtattttcc aggccctgat ttctatctgc atatttgtca gcttgatcta cggagtacat 25260
 cttactgctt ttagatactg acagcagcaa aactccgctg tgaaggacga gctttgacac 25320
 aaggtcaggc acttctctag tacacaaatc ctaatcatcc gacgacatac tactccgtat 25380
 gctgtacata gagatccatg tccaattctt gagtctgccc ctctttgatc cacagtcocag 25440
 ctcagccagg cgcaatctgc atgcattggc atggaagcta ggagctgaca ttggctggaa 25500
 ctacgccatc tggggcacia tgcaagctag gcaactgacc atgtactggg tcagttttga 25560
 ttgagtatgc tatacggaag aaagcgacta gtactccgta ggtttgtgta ctacctgcaa 25620
 gtggaaagag atacctagat aggtgacatt agtgtccgaa ccaatgacca atggccctta 25680
 tgcacccata tcccttacat ctttcagaaa gagaaaagcc acaagtatat catgtactcc 25740
 gtactccgta caacggaatt acttgatctc tatattacct tcttctgaa gaccgtttct 25800
 cgctattgtc agttacacac acaatggatt cctattgac gagcccgtta tggctcaaaa 25860
 ttgcacatga gctagcactt tacctctctt ttattgtgcc aaccgccttt ctcatcataa 25920
 caactcaaaa atcatccatt attcgatggg cctggacacc atgtctgctt tatatcctgt 25980
 accaattctc tcttcgggta ccctctctgt cgacaagtca attcttgaag ggcgttgacg 26040
 cgggtcaagc aaccgtggct gctttgcaat gccttaatat tcttctgatc acgaagctgg 26100
 accaaacgga tctgctacgg gcaaactctat acagtccgtc tgcaggactg ctttctcgcc 26160
 ttgctcaatc ctgcgcattg ctggctcaact tccgcggaat cggcacaatc tgggaggtta 26220
 gaaacattcc ccagcacgca gcggttctcc aacaaaaagg caaggatcaa tcaatgagcc 26280
 ggaagcgggt tgtcttgogg gaaattgcaa tcattgtatg gcagtacctg ctcccttgatt 26340
 tcatttacga gtcaaccaag ggcacgtcag ccgaggattt gatgcgtctc tttggccctg 26400
 gtatggaaat caagtatctc gatgcaacgt togaacaatg gatggggcgc ctctccgtgg 26460

gaatattctc ttggcttgta ccttcccag tctgtcttaa taccacttcc cgctgtact 26520
 ttctcatott ggtagtattg ggcatttctt cgcccagatc ttgtcgaccg ggcttcggca 26580
 gagtgcggga tgtatgcacc atccgtggag tctgggggta agtgaactat tccgactgct 26640
 ttcattcatt cactaacgcc accacagcaa gttctggcat caatcctttc gttggccact 26700
 cacctctgtc ggaaactata tcgcaagaga cgtcctcgga cttgctcatc cctctctttt 26760
 ggaacgctac accaatatct tctttacctt ttccacatcc ggcgtattgc accttgtctg 26820
 tgatgctatt ctggcgctcc cgccatctgc gtccggcgcc atgcagttct tctgctcggt 26880
 tccgcttgct attatgattg aggatggggg tcaagaaatc tggcgagag cgacgggcca 26940
 aaccaaggac agtgatcgtg cagtaccgtt ctggcagagg ctgctgggat atctttgggt 27000
 ggctgtctgg atgtgtgtca catctccgtt ctacttgtac ccagctgcgc ggcaacatgc 27060
 ggagaagaac tggatagtgc cattcagtat agtgaagaa attggccttg gaactgcgca 27120
 aaagattttg ctgggttatg gcttgtttgt gtactgggcg gttgggtggg agatttaaat 27180
 tcatgtgtcg ggattgttca tcgtggtcaa cactgtttag attgtgatat atattttcac 27240
 cgaacacccc agaaacaaaa gatttaagcc ccaattaact acctgaagg gctcatgaga 27300
 tttgatcaat gtagcaaccg tcagtatcct aggtcgtgat tccccagcc agagcgagat 27360
 aatlttccag acatcatctt atctacatgc aacaaaaaac tccctggcat atattaacag 27420
 agcaaaacta gaggagcaaa aaagaaatct cagggttggg ttttaggaat agccgaacgc 27480
 gggggtcgaa cccgcagcct taagattaag agtottaacgc tctaccgatt gagctagccc 27540
 ggccgggctg ttgaagagag ttgcatata gcgtacata atcctaaagc ggtcagggcc 27600
 tggggggcga acacgctgac ataatgctag cgcgtcgagc ggcgaaatcct ctggaaccaa 27660
 aattgttagg tgggaagggtg ctcatctac gaatctgggt gtttctctga ttggatctta 27720
 tcattgcttc cctgattcgt atgagctctt aatlttctgg ttgcttgact ctgaccgcg 27780
 tcactagatt gccaccatg tgcgttacta gaacctttcc ccgattcttt gctgcagcta 27840
 acactataca gggcaaagct cgtggacgac catcagatcc atactgcctc gttgcataac 27900
 ccgattcctt ggcaattgca tacatacgtc tggcctttcc tgatcatctg gcccggttcc 27960
 tttgcctttt acctctctcc cgagcgctat gatacctaca ttcagggaca ggagtgacc 28020
 tttgtgtttg cggggtctat catcacagtc cagtcgtctt tctggctgat gaccaagtgg 28080
 aacatcgata ttaacacct attcacaact actcgatcca aatccatga cactgcccgg 28140
 ctatcaaag tggttccgat caccaatgcc ggctctgcc agatctgtaa cctgattaga 28200
 gagcacattg gccgaagaa gacctttcg ttctcttcc agaagcgccg ctctctctt 28260
 taccocgaga ctgctcctt cgcacctt tcttacgcc tcgacgccga gccgaagccg 28320
 gccctcaaga ctttccagca gagcgagggc ttcacgtcga aggccgagat tgagcgcgtc 28380

caaaaccact atggtgacaa taccttcgat attcccggtc ccggtttcat tgagctcttc 28440
 caggagcatg ccgtcgcgcc gttcttcgtc ttccagatct tctgtgttg attgtggatg 28500
 ttggatgaat actggtacta ctgcgtcttc accctcttca tgctcgtgat gtttgagagt 28560
 accgttgtgt ggcagcgcca gaggacattg agcgagttcc gtgggatgag catcaagcct 28620
 tacgatgtct gggatatacc tgaacggaaa tggcaggaga tcaccagtga taagcttctt 28680
 cccggtgatc tcatgtcggg gaaccgcacc aaggaggaca gcggtgttg ttgtgatatt 28740
 cttctgggtg aaggcagtgt cattgtcaac gaggctatgc tttctggcga gagcaccctt 28800
 cttctgaaaag actctatcca gctccgtcct ggcgatgact tgattgagcc agatggattg 28860
 gataagctct cgtttgtgca tggaggtacc aaagtcctcc aggttactca cctaattctg 28920
 actggcgacg cgggcttgaa gaacttggcc agcaacgtta ccatgcctcc agacaatggt 28980
 gccttgggtg tggttgtgaa gaccggtttc gaaaccagcc agggtagcct cgtccgtact 29040
 atgatctact cgactgaacg tgtctctgcc aacaatgttg aagctctgct gttcattctc 29100
 ttctttttga ttttcgccat tgccgcttcg tggtagtgt ggcaagaagg tgtgattcgg 29160
 gatcgcaaac gctccaagct tctgctcgac tgcgctctta ttatcaccag tgttgttcct 29220
 ccgaattgc ctatggaact cagcttggcc gtcaacacta gtcttgctgc tctgagcaag 29280
 tatgccattt tctgcactga gccattccgt atcccccttg ctggctcgtg tgatatcgt 29340
 tgcttcgata agactggtac cctgaccgga gaggatcttg tcgttgatyg tattgctgga 29400
 ctcacttttg gtgaggctgg ttcaaaggtc gaagctgatg gtgctcacac cgagttggcc 29460
 aattcttctg ctgctggacc cgacaccaact ctggttctcg ccagtgtca tgccttgggtg 29520
 aaattggatg aggggtgaagt cgtcggtgac cccatggaga aggtactttt ggaatggctt 29580
 ggctggactc tgggcaagaa cgacactttg tcttccaagg gcaacgctcc cgttgtttct 29640
 ggtcgcagcg ttgagtctgt tcaaataaag agaagattcc agttctctc ggccctgaag 29700
 cgtcagagca ctatcgcgac cattacgacc aatgaccgca atgcttccaa gaagaccaag 29760
 tctacttttg tgggtgtcaa gggtgcccc gagaccatca aactatgct ggtcaacaca 29820
 cctcccaact acgaggagac ctacaagcac ttcaccogta acggtgctcg tgtgcttgct 29880
 cttgcttaca agtaccttct ttcggagacc gagctttccc agagccgtgt gaacaattat 29940
 gtccgcgaag agatogaatc cgaactgatt tttgcgggtt tccttgcct gcagtgcccg 30000
 ctgaaggacg atgccatcaa gtctgtccaa atgttaaag aaagcagtca ccgtgttgct 30060
 atgateaccg gtgataaacc attgactgct gtccacgtcg cacgcaaggt tgaaattgtt 30120
 gaccgtgagg ttctcattct tgatgcccc gaacatgaca actctggaac caagattgtc 30180
 tggcgtaaca ttgacgataa gctcaacott gaagtcgacc ccactaagcc tcttgatcct 30240
 gaaatcttga agactaagga tatttgtatc actggatatg ccttggcaaa gttcaagggc 30300

cagaaggctc tccctgatct gctccgtcac acctgggttt acgctcgtgt ctctcccaag 30360
 cagaaggaag agattctcct tggctcttaa gatgctggat acaccactct gatgtgcggt 30420
 gatggaacca acgatgttgg tgctctgaag caggcccacg tcggtgtcgc gcttctgaac 30480
 ggctcgcaag aggatctcac caagatcgct gaacactacc ggaacactaa gatgaaggag 30540
 ctgtacgaga agcaggtcag catgatgcaa agatttaacc agcccgcccc tccagtacct 30600
 gttctgatcg ctcacctgta tcccccggc cctaccaacc cacactacga gaaagcgatg 30660
 gagagagagt cgcagcgcaa ggggtgctgcg atcaccgctc ccggcagcac tcccgaagct 30720
 attccgacta tcacatcccc tggcgcacag gccctgcagc aatcgaactt gaacccccag 30780
 cagcagaaaa agcagcaggc ccaggcagct gcagctggcc ttgcagacaa gtcacatcg 30840
 tctatgatgg aacaggagct ggatgacagc gagccccca ctatcaagct gggatgatgca 30900
 tccgtcgtg ctcccttcac tagcaagttg gccaacgtta ttgctatccc gaatattatc 30960
 cgtcaaggctc gttgcaccct ggtcgcgact attcagatgt ataaaatcct cgctttgaac 31020
 tgcttgatca gtgcctacag tcttagtgct atctacctgg atggtatcaa gtttggtgat 31080
 ggacaggta ctatcagcgg tatgctgatg agtgtctgct tcccttcaat tccccgcgc 31140
 aaggatgtc gtatttccca tgtcgaccaa atgatttgct aatatgttac tgtgtgaagt 31200
 ctgtcgaggg tctgtccaag gaacgccccg aacccaatat tttcaacgtc tacatcattg 31260
 gatctgttct tggacagttt gccatccaca ttgcgactct gatctacctt tccaaactatg 31320
 tctataagca cgagccgtac gtgatgaaaa cttccccctt catttgctct acttcatagc 31380
 taacataatc aacaggagag attctgatat tgatctcgag ggcgagtttg agccttcct 31440
 tctgaacagt gccatctacc tctccagct gattcagcaa atctccacct tctcgattaa 31500
 ctaccaaggc cgtcccttcc gtgagtcaat ccgcgagAAC aagggcattgt actggggcct 31560
 cattgccgcg tccggtgtcg cattctcctg cgccactgaa ttcattcccc agctgaatga 31620
 gaagttgcgc ctcgctccct tcaccaacga atttaagggtg acattgactg tgctgatgat 31680
 cttcgactac ggtggctggt ggttgattga gaacgtctc aagcacctgt tcagtgactt 31740
 ccgtcccaag gacattgcca ttctgcgcc tgaccagctc aagcgggagg cggaacggaa 31800
 gttgcaagag caagtgcag ctgaggccca gaaggagctg caaaggaagg tctagagggt 31860
 ggtgggttga agatttgat ctgtaaacat agagaggagg ttgttgaatt ttagaaatgt 31920
 tcaagtgggtg tgtgacattt aatacattta tttttggctt ttattgaagc attcttgaa 31980
 actatatgta gaaacaaatt cgtatagttg aatggctcct actctgtact gtccaatcgt 32040
 cgtgaggcca ggtattgcct tggtagagaa cagtgtagac tcaaagtgtg cgatcgctcg 32100
 atcagcttgt tacgagggtta gggctcgaaa tgatcgcccc accataactt cttgtagctc 32160
 ctgttttgag aggatgcagt ctaccctgta tgtagacctt attatccagg atggtcgaga 32220

atactttctca atacacaggg ttagacccca gatatatgat atgtcacctc agagaggggc 32280
 aaagactggg taattccaaa aaatgtgatt ttgcagaggg tcaaagctat atcggatact 32340
 gcttcttttc totgcctcat agtgaaggaa acactatatt cttcatggta ggcaaagagg 32400
 taaaagtgtg cgtgccccaa ttcggtagaa ggataggccc tgtttgaaaa ttccacattt 32460
 tgaccgatat atctatagaa acatatgaag tagccgcttg gcccttctcc atttgaagct 32520
 tcgagctgac gtggacttca aatgcaggat gctttgttcc tttgtactgc catgcaatat 32580
 aatgttgccct tgaactcgag attataatgc gaaaacctcg tagagccgat cgcagccga 32640
 gccaacattt ttctataata cataggtaaa cgatctgtga attcagaaag ctcccacatt 32700
 gtattataag catgaatcat tcaacgcgag acttcaagct tcatgaaatc cttcaggaac 32760
 ccaacagttg aaagaccacc aattccctag atcccactga tttcgattac gacattccgg 32820
 attgtagtag ggcatatggc gatgccgggt ttgattgcaa agaatatatt ccatacatt 32880
 gcagtaacca cctttgacaa tccaggattc aggtgcgtcg acgccgccgt gattacaact 32940
 agtgctggag gcgccgttgt catagaacca tttgcaggag ttaccgtcaa ttgattcgggt 33000
 gggtagactt cggctctggc gcaggcattt gaggtccttc gtccagccca cattatgtcc 33060
 tttcatttgg atgtagttgc ccttgacagt cttcttgggtg tacatttcca ctgtccatgg 33120
 atggacatat ggcgcatcgc tggttgtggt gcttggtttc gtgttggtg ttttggttga 33180
 cttgaccgat gtagttttgc tagtgggtgg ggcttgggtg gttgtggtgc ttgacgcagc 33240
 actggccgat atcgttttat tggatgggga caaggcaagt ctctgaatag tcataaattt 33300
 tgcaaaagca ttaaccgcat tagtaggcat ggcagtcttt tttgaggtgg tcgctccaat 33360
 ggtgcggttg gtagaagtac agaattccga agtgcttcca caataaccat acgaagagca 33420
 ctatgaattt attagatgtt gaagagcagg atttagagcc tottgaotca cacattcatt 33480
 agctgcacat ggattcaaag aaccagatc agaccagttg ctagggcgct ttgtcccagg 33540
 caccggggg ccacaaacag cattggaaag cgtagctggc atcatgggtt ctccagaact 33600
 gaggcataata acagcacctt gcactaaatg gtcacatcca agccattccc aggtttgagc 33660
 attgtaggtc tcgatatcag ccaaggcgag agagtgttct tgagcaatcg tgggtgcagg 33720
 ttgcgccgc tygacaacat atttgtgaca aagaccatca ctacctgctt gaggtgcacc 33780
 tgatattgct gtcggactgg ccaaaaggac gctatgaga gtcacgaagt tgcttggctg 33840
 gaagcaccac atcatattga ctgatggaga gtagttgctt tgcttgtctt tattttgcaa 33900
 ggcaggtttc atctttatct gttcaaagag gaaaacatgt gccaaactgc caaggataga 33960
 tgcacgcatg aatgatgacat tgccggggag gggcaaagt ttgtgaaaga actaggatac 34020
 tgtgccaggg ccattagcat agtattgaag caaattatag aatggcactg catcaaaatg 34080
 tggaatctct gaattttttc tttgtcttct aacgcctagt gcatgtcttt ccagggtgtc 34140

cttgaaggct ttgtctggtc tcccagaaat ggaaggactc aagggtatgt atacagcttc 34200
 taaaacgtaa atgattcacc cgagaaagga attcataatc cgaggaaggt cagacacata 34260
 aggctgtctc gaaacccctt gaatgccccaa ggaagaaagg aaattcctac ggctgggtca 34320
 gactagcaag aaaacgtcac ttgacttctg agatccactc agatagcaga agaacgtggt 34380
 tgggtgatttt cgttctttgt aaatgcatag gaccagatga ttcgaggaat cttcttggtta 34440
 gcacccttaa tccaaatctt ctgtagacca agcactcggc tattgatact gtttcgagag 34500
 tctgtaagat atgacattac tctgatacag atacgtggaa tggaaacatt gcgggctttc 34560
 gaatgacatt gggttgacta acgaaggccc cttcacgcag tgacgaggcc ccaaagttca 34620
 aggccaacgc gcaaagcggg accaacatcg aactccccat tctcggggag ctgagggccc 34680
 gccttgattt tgacatcttc ccatttgtca aagtcattat tgaacgcctg cgtcatttcc 34740
 gaagcattca gaatgcgggc caaccggaag tgacaatcta ggagatcagc acttggcaga 34800
 cttcgtacat tgtctgcgtc cttgttgctg aaaaccacct ctatcgaaa aaagacctg 34860
 taatttgaag aaattccttc gaacgtgtga actttgtatt tattgtccac atcctttgaa 34920
 atttcgggtta gcaaggtaat aaagtaaaat cattccacaa atgggagcgc actcactgtg 34980
 ggttcaaagg caagacggaa cgcgccgaag tgttcatgta ccagctagt aagggtgaga 35040
 ccgttgata agctgttgat ctcttggtgc ctgaaattca tttcccgat cctgggaaaa 35100
 cagcgccaga ggacctocca agctcgtgac gcatttggtta tgagatcgtt cttgagcccg 35160
 tgagtcatg atcttaatga ggatccgaga acttactcgc cggggatccc agactgcata 35220
 tgacaaggga attatgtgtg cgctttctgt attcccgagt ttttcaatat cctctgattt 35280
 gcctagactg tcccaccgat cgagatccat gtcaccagtg acaacacagc agtaaccgtc 35340
 gcgttttagt aaaccttctt tgaactcccc tgtccgggac ataggtggt ccaaagtgga 35400
 atttttcttc gcatgggaat cctgccgttc ggttgacgag atagttactg atgggggctt 35460
 agaccgagaa cgcactatct cgagtgaacg tataagtcag ggctttgtac ttttttggtta 35520
 acttactacg ggttcttaga ccagtgtaca ggttgcgaaa gtattgataa attocatcat 35580
 cgtcttccag gctgatgata tccttcgcaa tggagctttt gcgcgatct gggaggaaaat 35640
 tcaaaaaagc ttgtaatgat ttttgacgga tgtotlcgcg ttctccacgg ctcttggtt 35700
 tgtaactttc tattcttaag cgtgcgggtt caatatcctg cttttgttcg gtttccgatg 35760
 cttcagtaga ttgtgaaaac agcgattgtg cgcggggata ggcacgtgct ggaccagaaa 35820
 cttcgtcttc ttgggtttgc tgtttacgtt tttgagaccg ggtggtgggt cgatctgatt 35880
 caggcaattc agaacggcgc cttttaagat tagttttgga tggtggcgac gaggaagttg 35940
 gagggatgtt ttgggttcggg gcctcggctt gtagtgaagg gggcggtcgc tttgctggtt 36000
 tcttttcttc ccccatgatg tctgctagta gtagtatatt tcttgcttcc cttttccaat 36060

actgagatgg tagtttcagt ggatgaaaat gagaacaatg ggataattca gtggatggaa 36120
 atgagaacaa tgtgatgatg ggggagaaaa gtgatgtggg ggtgtcgggg gatagctccg 36180
 agatattcct ccggcagaat cgctccaccg aaaaacagtc cgccggacgg gtcaccccc 36240
 ttttggagaa aatgtatttg tagttacaga aaggcattag cccacagaac aagaattcat 36300
 ccatatttca ttgttttcca tcaagcaatt actcgtccaa tcgtctctcg gaggggtgcag 36360
 agaataggct ctctctggaa ggccgctgga aaaagtggga aaaggataca ttctgtggcc 36420
 acaggcgtgg gacaggggtt cccctgaca ctgggggaga aatgtggaaa tgtgggggaa 36480
 ctctgcggag acggaagaac aaaaggcggg caactgctgc ctccacgtga tgtcacgtgg 36540
 agcttagccg tccagcttgg aagataaccc tagaggaata tgagcatatt ctacggagaa 36600
 ctactccgta caacatacgg agtactcata caactctgta gcaaccctg atgtgatctg 36660
 tatttgaagt gtggacctga taccgactgc tctcaaacc ctttaaacc gtatcgagta 36720
 ctccgtaata tgtacaccgt tcaactgact acattgatta atcacattag atctctogtt 36780
 ttcattgtacg tggatcatta tgagttcgag cattgaatat aagctaaaac cataccccct 36840
 gaccctaagg ggccttctgg aaagaaaaat cttgtctttt gcaaatcaaa atatatatag 36900
 agttgtttac ccgaactgct gggttatgca tcttcaggcc tgtggagctg tgtcatcatt 36960
 ttgttactcc ccttatcta ccgcaggatc gccaaaatgc ctacgcagac tgctacaggt 37020
 gactttggct cagcgccgcc tgggatagac ttgacagaga accaaactgg cgacttgcta 37080
 ggagcagtga ttctgtagc ggtggctcg gactgcgg tgatattgag gacgattgag 37140
 ccgacgagga tcaaagagat ccgacaaaca gctattgatg actatctcat tgttgccggc 37200
 cttttattct cttggggaac ggcaatatca tgcttcatca gtgagttgac catgaggcca 37260
 aagccgatgg gccagtgact cacaacagac tctttaggca ttccatatgg caacggttat 37320
 catttgcaat ctgtgacaaa agcagagttt aacactgttt ggaaagtaag gaatccaata 37380
 ttaaattgaga tgctgggat agacgttgac cagacattca gatccttttc gcctatgtca 37440
 tgatttacgc tacagccgtt acctgcacca aagcctcgat cgtcttattt tacggccgca 37500
 tcttccactt tcgtgggtca ctggccatct gcctgtttct ggtcgttgga tattgggttg 37560
 ccattattgt caggggtggg atggcctgtc gaccactgcc acatttctgg ttggtctaca 37620
 cagatccatc agcccttggg gtctgcattg atattcccac gttctttttc gcaaatggca 37680
 ttgctgccat ggogattgat gtgatcatac tgtgcatgcc gatgccagca atataccagt 37740
 ctacagtgca gttgtcgcaa aaggtagcgg tcgtgggtat cctactcttg ggaagtttgt 37800
 atgtacctct gcccgggccc tctacgaga aggactgtag ctaattattc tcagtgtttg 37860
 cgtggcaagt atctgcggga tcatogcact tcagaatata accgacggga cagatacgac 37920
 gtgggctatc gcccagttct ttatttggct gtccgtggaa ccatttgttg ggattatttg 37980

cgcacgcctc ccaacatttg ggcctttctt tcggcaatgg cggcccatcg ctccgacgcg 38040
 ctcatcaact gatggcagta ccgatccaag ctctgagcta ccacttgaga caacgacctg 38100
 gctccgaaga tcccgaacca aaaaacctgc caaggactca atattcagta tcaatgattt 38160
 ttgctgtgtc gatgagggtc aactaatgaa cgatatcaat gccactcggg cgctggggga 38220
 cgaggctgcg agtgaccatc aggacgtgga gggaggctgt atcacagtcc aaaaagatgt 38280
 ggaagtgaca tgggccaagt acaagtcagg aaaaaaaaaat gatctggcct tcaagtatca 38340
 taaaggggct tgatcagctt tgcaaatatt tcgacttgac acggactata tttgcgtttt 38400
 gtgtatatatt aataaaaata gacgccactg gcaatttgta attgataaag gtaagtctta 38460
 ttccgtaatc cataccccgt actctataca aagtactctg tgctccgtac ggagtacacg 38520
 gaaacaaacg gggatatagt cgtggcacct ttcccggtgtt ggcggacttg cccgtaacgt 38580
 aaacactccg cagatccctt ccaacacagt acataatcct gcagcgaaga gcgatctgat 38640
 agacgctatg tgccgtcgtg acttggttatg ccaattaacg gtggcagaat tgtggagcaa 38700
 tctagcagag gaaagtttcg atgtgcatgc cgagccctaa aaagtcccag tggggagaat 38760
 gtagtaatcg actggacatt ccattgtactt tgcacgctat aacatatttc tatgccatat 38820
 acccctctgg taatcatgta gatcctcttg cttactgcgt tggctccttt gtatcgtact 38880
 ttccgcgtcg cagcattata agaggataga gagaccgcat gagagaatac acaagagaaa 38940
 tcactaattc actacctgat cccccaattc actcaacatg tctcacattc acaattccag 39000
 attgcaaa 39008

<210> 267

<211> 556

<212> PRT

<213> *Penicillium coprobium* PF1169

<400> 267

Met Glu His Glu Thr Asp Leu Val Ser Phe Ala Phe Ser Gly Pro Ala
1 5 10 15

Phe Asp Gln Ser Lys Pro Ile Tyr Ile Asp Ala Arg Asn Pro Ser Arg
20 25 30

Ala Phe Asn Ala Ile Gln Phe Arg Arg Leu Val Arg Ser Leu Ile Ala
35 40 45

Gly Leu Lys Ala Arg Gly Val Glu Arg Gly Asp Cys Val Leu Val Gln
50 55 60

Leu Glu Asn Ser Val Leu His Ser Ala Leu Phe Phe Ala Ile Val Gly
65 70 75 80

Ala Gly Gly Val Tyr Met Gly Phe Asp Val Ala Ser Arg Pro His Glu
85 90 95

Val Ala His Leu Leu Arg Val Ala Glu Pro Arg Leu Ile Ile Thr Ala
100 105 110

Pro Ser Ala Leu Thr Arg Val Leu Glu Val Cys Asn Asn Gln Gly Met
115 120 125

Ser Ser Asn Gln Val Leu Leu Met Asp Glu Lys Ser Ile Glu Ser Val
130 135 140

Val Gln Phe Ala His Gly Gln Ala Glu Gln Thr Glu Asp Leu Asp Thr
145 150 155 160

Gln Thr Val Asp Gln Pro Ile Arg Leu Glu Ser Leu Leu Gln Tyr Gly
165 170 175

Glu Leu Asp Trp Leu Arg Phe Glu Asp Ser Glu Glu Ser Lys Ile Thr
180 185 190

Pro Ala Ala Met Phe Leu Thr Ser Gly Thr Ser Gly Leu Pro Lys Ala
195 200 205

Ala Ile Arg Thr His His Thr Ile Ile Ser His His Leu Ser Val Tyr
210 215 220

Tyr Glu Val Pro Tyr Pro Val Val Arg Leu Met Ala Leu Pro Leu Tyr
225 230 235 240

His Ser Phe Gly Asp Phe Trp Gly Asn Ile Phe Pro Ile Arg Tyr Gly
245 250 255

Gln Pro Leu Tyr Ile Ile Pro Arg Phe Glu Ile Thr Ala Leu Leu Asp
260 265 270

Gly Ile Arg Gln His His Ile Thr Glu Thr Tyr Met Val Pro Ala Met
275 280 285

Ile His Ile Leu Asn Arg Ser Ser Leu Asn Val Ala Glu Ser Leu Ser
290 295 300

Ser Leu Arg Tyr Ile Gly Ile Ser Gly Ala Pro Ile Asp Gly Tyr Ser
305 310 315 320

Met Gln Gln Phe Gln Ser Leu Leu Ser Pro Asp Ala Ile Ala Gly Asn
325 330 335

Leu Trp Gly Met Ser Glu Val Gly Val Val Phe Gln Asn Arg Tyr Gly
 340 345 350

Ile Gln Pro Gln Phe Gly Ser Val Gly Thr Leu Leu Pro Arg Tyr Glu
 355 360 365

Leu Arg Phe Val Asn Pro Asp Thr Gly Glu Asp Val Ala Gly Thr Pro
 370 375 380

Asp Ser Pro Gly Glu Leu Tyr Val Arg Gly Pro Gly Leu Leu Leu Ala
 385 390 395 400

Tyr Lys Gly Arg Thr Asp Ala Lys Asp Glu Gln Gly Trp Phe Arg Thr
 405 410 415

Gly Asp Met Phe His Val Glu Asp Gly Asn Tyr His Val Ile Gly Arg
 420 425 430

Thr Lys Asp Leu Ile Lys Val Arg Gly Gln Val Thr Gln Tyr Ser Val
 435 440 445

Ala Pro Ala Glu Ile Glu Gly Ile Leu Arg Lys Asp Pro Ser Ile Lys
 450 455 460

Asp Ala Ala Val Ile Gly Val Met Leu Pro Asp Gly Ser Ser Glu Val
 465 470 475 480

Pro Arg Ala Tyr Val Val Arg Asn Asp Thr Ser Pro Glu Thr Thr Ala
 485 490 495

Asp Gln Val Ala Gly Leu Ile Gln Ser Gln Leu Ala Ser Tyr Lys Ala
 500 505 510

Leu Asp Gly Gly Val Val Phe Val Asp Asp Ile Pro Arg Ile Gly Ile
 515 520 525

Gly Lys His His Arg Ala Lys Leu Ser Gln Leu Asp His Gln Arg Glu
 530 535 540

Thr Ile Ala Ser Ile Leu Ala Glu Pro Val Ala Val
 545 550 555

<210> 268

<211> 2447

<212> PRT

<213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 268

Met Lys Ala Thr Glu Pro Val Ala Ile Ile Gly Thr Gly Cys Arg Phe
1 5 10 15

Pro Gly Gly Ala Ser Ser Pro Ser Lys Leu Trp Glu Leu Leu Gln Ser
20 25 30

Pro Arg Asp Ile Ala Arg Lys Val Pro Ala Asp Arg Phe Asn Ile Asp
35 40 45

Ala Phe Tyr His Pro Asp Gly Asp His His Gly Thr Thr Asn Val Lys
50 55 60

Glu Ser Tyr Phe Leu Asp Glu Asp Ile Lys Ala Phe Asp Ala Ala Phe
65 70 75 80

Phe Asn Ile Ser Pro Thr Glu Ala Val Ala Met Asp Pro Gln Gln Arg
85 90 95

Leu Leu Leu Glu Thr Val Tyr Glu Ser Leu Asp Ala Ala Gly Leu Arg
100 105 110

Met Asp Ala Leu Gln Arg Ser Lys Thr Gly Val Phe Cys Gly Thr Leu
115 120 125

Arg Asn Asp Tyr Asn Gln Ile Gln Ala Met Asp Pro Gln Ala Phe Pro
130 135 140

Ala Tyr Val Val Thr Gly Asn Ser Pro Ser Ile Met Ala Asn Arg Ile
145 150 155 160

Ser Tyr Tyr Phe Asp Trp Gln Gly Pro Ser Met Ala Val Asp Thr Gly
165 170 175

Cys Ser Ser Ser Leu Leu Ala Val His Leu Gly Val Glu Ala Leu Gln
180 185 190

Asn Asp Asp Cys Ser Met Ala Val Ala Val Gly Ser Asn Leu Ile Leu
195 200 205

Ser Pro Asn Ala Tyr Ile Ala Asp Ser Lys Thr Arg Met Leu Ser Pro
210 215 220

Thr Gly Arg Ser Arg Met Trp Asp Ser Lys Ala Asp Gly Tyr Gly Arg
225 230 235 240

Gly Glu Gly Val Ala Ser Val Val Leu Lys Arg Leu Gln Asp Ala Ile
245 250 255

Asn Asp Gly Asp Pro Ile Glu Cys Val Ile Arg Ala Ser Gly Ala Asn
260 265 270

Ser Asp Gly Arg Thr Met Gly Ile Thr Met Pro Asn Pro Lys Ala Gln
275 280 285

Gln Ser Leu Ile Leu Ala Thr Tyr Ala Arg Ala Gly Leu Ser Pro Gln
290 295 300

Asn Asn Pro Glu Asp Arg Cys Gln Tyr Phe Glu Ala His Gly Thr Gly
305 310 315 320

Thr Gln Ala Gly Asp Pro Gln Glu Ala Ala Ala Ile Asn Ser Ser Phe
325 330 335

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

Ser Ile Lys Thr Ile Ile Gly His Thr Glu Ala Thr Ala Gly Leu Ala
355 360 365

Gly Leu Ile Lys Ala Ser Leu Ser Leu Gln His Gly Met Ile Ala Pro
370 375 380

Asn Leu Leu Met Gln His Leu Asn Pro Lys Ile Lys Pro Phe Ala Ala
385 390 395 400

Lys Leu Ser Val Pro Thr Glu Cys Ile Pro Trp Pro Ala Val Pro Asp
405 410 415

Gly Cys Pro Arg Arg Ala Ser Val Asn Ser Phe Gly Phe Gly Gly Ala
420 425 430

Asn Val His Val Val Leu Glu Ser Tyr Thr Arg Ser Glu Leu Ser Pro
435 440 445

Ser Asn Asn Ile Pro Ser Ser Leu Pro Phe Val Phe Ser Ala Ala Ser
450 455 460

Glu Arg Thr Leu Thr Cys Val Met Glu Ser Tyr Ala Thr Phe Leu Gln
465 470 475 480

Glu His Ala Thr Val Ser Leu Val Gly Leu Ala Leu Ser Leu Trp Asp
485 490 495

Arg Arg Ser Thr His Arg His Arg Leu Thr Leu Met Ala His Ser Ile
500 505 510

Gln Glu Leu Lys Asp Gln Ile Asn Thr Glu Ile Ser Arg Arg Val Thr
 515 520 525

Gly Lys Pro Ala Ser Val Val Ser Arg Ser Asn Thr Arg Pro Arg Arg
 530 535 540

Val Met Gly Ile Phe Thr Gly Gln Gly Val Gln Trp Pro Gln Met Gly
 545 550 555 560

Leu Asp Leu Ile Glu Ala Ser Pro Ser Ile Arg Lys Trp Ile Met Asn
 565 570 575

Leu Glu Glu Ala Leu Asp Glu Leu Pro Leu Asp Leu Arg Pro Gln Phe
 580 585 590

Ser Leu Leu Asp Glu Leu Ser Gln Pro Ala Ser Ser Ser Arg Val Asn
 595 600 605

Glu Gly Leu Leu Ser Leu Pro Leu Arg Thr Ala Leu Gln Ile Met Gln
 610 615 620

Val Asn Met Leu Arg Ala Val Gly Ile Glu Leu Thr Ile Val Val Gly
 625 630 635 640

His Ser Ser Gly Glu Ile Val Ala Ala Tyr Ala Ala Gly Val Leu Thr
 645 650 655

Ala Ser Asp Ala Ile Arg Ile Ala Tyr Leu Arg Gly Met Thr Ile Asp
 660 665 670

Lys Ser Arg Asp Pro Thr Gly Arg Met Met Ala Val Asn Leu Thr Trp
 675 680 685

Gln Gln Ala Gln Asn Ile Cys Ala Leu Glu Ala Tyr Ser Gly Arg Ile
 690 695 700

Ser Val Ala Ala Ala Asn Ser Pro Ser Ser Val Thr Leu Ser Gly Asp
 705 710 715 720

Ala Glu Cys Leu Arg Glu Leu Glu Trp Leu Leu Lys Ser Leu Gly Leu
 725 730 735

Thr Pro Arg Met Leu Arg Val Asp Thr Ala Tyr His Ser Pro His Met
 740 745 750

Lys Pro Cys Ala Asp Pro Tyr Arg Asp Ala Met Lys Ala Tyr Pro Val
 755 760 765

Ala Leu Ser Ala Ser Ala Ser Arg Trp Tyr Ser Ser Val Tyr Pro Gly
770 775 780

Glu Val Met Thr Gly Tyr Asp Gln Gln Glu Leu Thr Gly Glu Tyr Trp
785 790 795 800

Val Glu Asn Met Leu Arg Pro Val Gln Phe Ser Gln Ala Leu Glu Ala
805 810 815

Ala Ala Arg Asp Ala Gly Pro Pro Asp Leu Ile Ile Glu Ile Gly Pro
820 825 830

His Pro Thr Leu Arg Gly Pro Val Leu Gln Thr Leu Ser Lys Met His
835 840 845

Ser Ala His Ser Ala Ile Pro Tyr Leu Ala Leu Ala Glu Arg Gly Lys
850 855 860

Pro Gly Leu Asp Thr Trp Ala Thr Ala Leu Gly Ser Ser Trp Ala His
865 870 875 880

Leu Gly Pro Asn Val Val Arg Leu Thr Asp Tyr Val Ser Leu Phe Asp
885 890 895

Pro Asn His Trp Pro Val Leu Val Glu Ser Leu Pro Phe Tyr Pro Phe
900 905 910

Asp His Thr Gln Thr Tyr Trp Thr Gln Ser Arg Met Ser Ser Asn His
915 920 925

Asn His Arg Ala Thr Ser Pro Asn Ala Leu Leu Gly Ser Leu Ser Pro
930 935 940

Glu Thr Gly Ala Glu Lys Phe Arg Trp Arg Asn Tyr Leu Arg Pro Glu
945 950 955 960

Glu Leu Pro Trp Leu Ala Asp Arg Arg Ala Asp Ser Gly Ser Val Phe
965 970 975

Pro Glu Thr Gly Tyr Ile Ser Met Ala Leu Glu Ala Gly Met Ile Met
980 985 990

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

His Thr Gln Leu Pro Ile Gln Asn Asp Pro Ile Gly Thr Glu Val
1010 1015 1020

Leu Val Thr Val Gly Ser Ile His Ser His Asp Gly Ala Ile Thr
 1025 1030 1035
 Ala Trp Phe Cys Cys Glu Ala Val Val Ser Gly Glu Leu Val Gln
 1040 1045 1050
 Cys Ala Thr Ala Lys Met Ile Met His Pro Gly Asp Ser Asp Arg
 1055 1060 1065
 Ala Leu Leu Pro Pro Gln Gly Gln Leu Pro Gln Ala Leu Glu Pro
 1070 1075 1080
 Val Asp Ser Thr Glu Phe Tyr Asp Ser Leu Arg Arg Ala Asp Tyr
 1085 1090 1095
 His Cys Thr Gly Pro Phe Ser Thr Leu Thr Gly Leu Arg Lys Arg
 1100 1105 1110
 Arg Asp Leu Ala Thr Gly Ser Val Pro Val Pro Ser Asn Asp Ser
 1115 1120 1125
 Asp Glu Pro Met Ala Leu His Pro Ala Ile Leu Asp Leu Gly Val
 1130 1135 1140
 Gln Thr Met Ile Ala Ala Ile Gly Gly Leu Glu Glu Thr Leu Leu
 1145 1150 1155
 Thr Gly Pro Phe Leu Ser Arg Asn Val Asp Ser Thr Trp Ile Asn
 1160 1165 1170
 Pro Val Leu Cys Ala Ser Asp Trp Gln Gly Lys Glu Leu Thr Val
 1175 1180 1185
 Ala Ser Tyr Leu Thr Cys Val Asn Gly Asp Arg Ile Arg Gly Asp
 1190 1195 1200
 Ile Asp Ile Phe Thr Met Asn Gly Glu Lys Ala Val Gln Leu Glu
 1205 1210 1215
 Gly Val Ser Leu Ile Cys Gln Pro Ser Gly Thr Ala Pro Asn Asn
 1220 1225 1230
 Leu Gln Val Leu Ser Gln Thr Ala Trp Gly Pro Leu Glu Pro Thr
 1235 1240 1245
 Leu Lys Lys Gly Ser Arg Lys Leu Pro Ala Thr Met Leu Gln Leu
 1250 1255 1260

His Ser Leu Arg Glu Glu Leu Ala Leu Leu Tyr Leu Lys Gln Ala
 1265 1270 1275
 Arg Asn Gly Leu Thr Asp Leu Glu Arg Ser Gly Leu Asp Phe Asp
 1280 1285 1290
 Gly Ala Arg Leu Leu Ala Trp Met Asn Gln Cys Ile Ala Asn Ala
 1295 1300 1305
 Ser Gln Glu Pro Asp Pro Val Gly Glu Ser Glu Cys Leu Asp Gln
 1310 1315 1320
 Lys Ile Glu Asp Phe Thr Ala Gly Val Ser Pro Ser Leu Leu Asn
 1325 1330 1335
 Asp Pro Gly Leu Thr Ala Ile Ala Ala Val Gly Gln Arg Leu Pro
 1340 1345 1350
 Arg Val Leu Arg Asp Ser Gly Leu Gln Ile Glu Ala Trp Pro Ala
 1355 1360 1365
 Ile Asp Glu Glu Ser Gln Tyr Leu Lys Glu Asp Leu Gln Val Leu
 1370 1375 1380
 Asp Leu Glu Asp Glu Leu Val Ser Val Val Ser Gln Ala Cys Phe
 1385 1390 1395
 Arg Phe Pro Gln Met Asn Ile Leu Gln Ile Gly Gln Phe Gly Gly
 1400 1405 1410
 His Val His Ser Gly Leu Lys Lys Met Gly Arg Thr Tyr Arg Ser
 1415 1420 1425
 Phe Thr Tyr Ala Gly Leu Ser Val Ser Gly Leu Gln Ala Ile Glu
 1430 1435 1440
 Glu Asp Leu Glu Gln Pro Gly Glu Val Ser His Lys Thr Leu Asp
 1445 1450 1455
 Ile Asn Glu Asp Pro Val Glu Gln Gly Cys Arg Glu Gln Phe Tyr
 1460 1465 1470
 Asp Met Val Leu Ile Thr Ala Ala Val Phe Leu Gln Glu Val Ala
 1475 1480 1485
 Val Ala His Val Arg Arg Leu Leu Lys Pro Gly Gly Phe Leu Val
 1490 1495 1500

Leu Leu Val Arg Thr Asn Pro Ser Thr Thr Tyr Leu Asn Leu Leu
 1505 1510 1515

 Phe Gly Pro Pro Met Arg Cys Thr Glu Thr Gly Lys Gly Tyr Cys
 1520 1525 1530

 Ser Gly Glu Pro Ile Thr Thr Arg Arg Asp Trp Val Glu Leu Leu
 1535 1540 1545

 Ser Asn Gly Gly Phe Tyr Gly Leu Asp Ser Phe Asp Ala Ser Gln
 1550 1555 1560

 Glu Ser Glu Ser Leu Gly Asp Phe Ser Leu Leu Leu Cys Arg Thr
 1565 1570 1575

 Pro Asp Ser Pro Ala Glu Pro Gln Ser Arg Gly Asp Leu Leu Leu
 1580 1585 1590

 Leu Gly Gly Asp Ala Glu Glu Ala Asp Cys Leu Thr Ser Glu Leu
 1595 1600 1605

 Phe Glu Leu Val Gln Asp Asp Phe Val Lys Val Ala His Ala Pro
 1610 1615 1620

 Asp Leu Asp Leu Ile Glu Asp Arg Asp Leu Ser Lys Leu Thr Val
 1625 1630 1635

 Leu Tyr Leu Val Asp Asp Arg Asp Leu Thr Asn Ala Thr Leu Ser
 1640 1645 1650

 Glu Leu Cys Arg Leu Met Thr Val Ser Lys Arg Met Leu Val Val
 1655 1660 1665

 Thr Cys Glu Lys Val Asp His Pro Asp Ala Gly Leu Val Lys Gly
 1670 1675 1680

 Leu Leu Ser Thr Phe Leu Ala Ser Glu Arg Ser Ser Ser Leu Leu
 1685 1690 1695

 Gln Leu Leu His Ile Thr Asp Pro Val Gly Val Thr Thr Glu Ile
 1700 1705 1710

 Leu Ala Thr Ala Leu Gly His Phe Val Gln Ala Ser Ala Ala Gln
 1715 1720 1725

 Glu Asn Pro His Ser Cys Gly Leu Thr Asn Ile Glu Pro Glu Ile
 1730 1735 1740

Gln Tyr Asp Gly Ser Met Phe Arg Val Pro Arg Gln Tyr His Asp
 1745 1750 1755
 His Ala Thr Gly Leu Arg His Leu Ala Arg Arg Gln Lys Val Thr
 1760 1765 1770
 Asp Cys Val Asp Leu Asp Lys Gly Val Val Gln Ile Leu Pro Ala
 1775 1780 1785
 Thr Thr Asp Lys Thr Cys Glu Gly Phe Arg Leu Leu Ser Met Ala
 1790 1795 1800
 Asp Pro Pro Ile Thr Ala Ser Tyr Gly Pro Thr Leu His Leu Arg
 1805 1810 1815
 Val Arg His Ser Ser Ile Ala Ala Val Arg Val Ala Gly Ala Ile
 1820 1825 1830
 Phe Leu Arg Leu Val Ile Gly Leu Asp Val Lys Ser Asn Lys Arg
 1835 1840 1845
 Met Ile Ala Leu Ser Ser His Ile Ala Ser His Val Ile Val Pro
 1850 1855 1860
 Asp Ser Trp Ala Trp Ser Val Pro Asp Thr Val Leu Glu Ala His
 1865 1870 1875
 Glu Gln Ser Tyr Leu Arg Ala Thr Ala Ala Ala Leu Leu Ala Gly
 1880 1885 1890
 Tyr Leu Val Glu Gln Val Pro Gln Ser Gly Thr Leu Val Val His
 1895 1900 1905
 Glu Ala Asp Gly Val Leu Gln Ser Val Phe His Gln Met Leu Thr
 1910 1915 1920
 Arg Arg Asp Gly Lys Val Ile Phe Ser Thr Ser Lys Ser Asn Pro
 1925 1930 1935
 Asp Lys Glu Arg Pro Met Leu Leu Leu His Glu His Ser Thr Ala
 1940 1945 1950
 Arg Gln Leu Ser Gln Val Leu Pro Ser Asp Val Ser Ala Ile Ala
 1955 1960 1965
 Ile Leu His Arg Arg Gly Gln Gly Val Tyr Asp Arg Met Leu Ser
 1970 1975 1980

Leu	Leu	Pro	Asp	Asn	Ala	Thr	Arg	Ile	His	Leu	Gln	Asp	Phe	Tyr
1985						1990					1995			
Leu	Thr	Ser	Ala	Ser	Thr	Gly	Pro	Ile	Asn	Ala	Asp	Asp	Ser	Ser
2000						2005					2010			
Leu	Ile	Ala	Lys	Ala	Phe	Leu	Thr	Ala	Cys	Leu	Val	Ala	Tyr	Thr
2015						2020					2025			
Gly	Arg	Glu	Gly	Leu	Pro	Pro	Asn	Ser	Val	Asp	Ser	Leu	Pro	Ile
2030						2035					2040			
Ser	Arg	Ile	Ser	Glu	Tyr	Pro	Ile	Leu	Asp	Ser	Gln	Asp	Ala	Val
2045						2050					2055			
Val	Asp	Trp	Asp	Ser	Thr	Thr	Pro	Val	Leu	Ala	Gln	Ile	Pro	Thr
2060						2065					2070			
Ala	Gly	Ser	Gln	Val	Gln	Leu	Ser	Glu	Lys	Lys	Thr	Tyr	Ile	Leu
2075						2080					2085			
Val	Gly	Leu	Gly	Ser	Glu	Leu	Ala	His	Ala	Ile	Cys	Leu	Trp	Leu
2090						2095					2100			
Ala	Thr	His	Gly	Ala	Lys	Trp	Ile	Leu	Leu	Ala	Gly	Ser	Arg	Leu
2105						2110					2115			
Asp	Ser	Asp	Ala	Trp	Trp	Leu	Glu	Glu	Val	Ser	Arg	Arg	Gly	Thr
2120						2125					2130			
Arg	Ile	Ala	Val	Ser	Lys	Ile	Asn	Leu	Ile	Asp	Gly	Ile	Ser	Ala
2135						2140					2145			
Thr	Ser	Leu	His	Gln	Thr	Ile	Pro	Tyr	Ala	Phe	Pro	Pro	Val	Val
2150						2155					2160			
Gly	Gly	Val	Leu	Ile	Gln	Pro	Pro	Pro	Leu	Pro	Asp	Cys	Ser	Leu
2165						2170					2175			
Ser	Gln	Leu	Thr	Ile	Asp	Ser	Leu	Arg	Asn	His	Leu	His	Pro	Val
2180						2185					2190			
Leu	Lys	Gly	Leu	Gln	Gln	Leu	Asp	Glu	Leu	Tyr	Lys	Thr	Pro	Thr
2195						2200					2205			
Leu	Asp	Phe	Trp	Val	Leu	Ile	Gly	Ser	Ile	Ala	Gly	Val	Leu	Gly
2210						2215					2220			

His Ala Asp Gln Ala Met Thr Ala Ala Met Ser Glu Lys Met Ala
 2225 2230 2235
 Leu Leu Val Arg His Arg Arg Ala Gln Gly Arg Pro Ala Ser Leu
 2240 2245 2250
 Val His Leu Gly Glu Ile His Gly Ile Ser Ser Pro Ser Pro Ser
 2255 2260 2265
 Gln Pro Leu Trp Cys Gly Pro Val Ala Val Ser Gln Arg Asp Val
 2270 2275 2280
 Asp Glu Ile Leu Ala Glu Ala Ile Leu Cys Gly Arg Ser Asp Ser
 2285 2290 2295
 Asn Ser Asn Ala Glu Leu Ile Gly Gly Leu Arg His Gln Ser Leu
 2300 2305 2310
 Lys Cys Gly Tyr Gly Glu Cys Pro Ile Pro Lys Leu Trp Pro Phe
 2315 2320 2325
 Tyr Ser Tyr Thr Ala Thr Ala Ser Gln Asp Gln Ile Leu Ala Leu
 2330 2335 2340
 Ile Glu Thr Arg Ser Thr Lys Asp Leu Val Thr Ala Ala Thr Ser
 2345 2350 2355
 Leu Glu Glu Lys Ala Glu Ala Val Val Arg Pro Leu Met Glu Lys
 2360 2365 2370
 Ile Arg Ala Ser Leu Asn Leu Ala Glu Asp Ala Pro Leu Ser Ala
 2375 2380 2385
 Asp Thr Leu Ile Pro Glu Leu Gly Ile Asp Ser Leu Ile Ala Ile
 2390 2395 2400
 Gly Leu Ser Gln Trp Phe Thr Lys Glu Leu Ser Val Asp Ile Gly
 2405 2410 2415
 Val Ile Leu Ile Leu Ser Gly Val Ser Val Gly Glu Leu Ala His
 2420 2425 2430
 Ala Ala Ala Ser Lys Leu Cys Asn Val Ser Val Gly Lys Pro
 2435 2440 2445

<210> 269

<211> 509

<212> PRT

<213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 269

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

Ala Trp Ala Val Ile Ile Ser Phe Leu Gly Leu Leu Thr Phe Ser Phe
 20 25 30

Val Ser Pro His Leu Phe Pro Ser Arg Leu Thr Val Ile Asn Gly Gly
 35 40 45

Arg Ala Trp Asp Ile Phe Arg Thr Lys Ala Lys Lys Arg Phe Arg Ser
 50 55 60

Asp Ala Ala Arg Leu Ile Lys Asn Gly Phe Glu Glu Ser Pro Asp Ala
 65 70 75 80

Phe Arg Ile Ile Thr Asp Asn Gly Pro Leu Leu Val Leu Ser Pro Gln
 85 90 95

Tyr Ala Arg Glu Val Arg Ser Asp Asp Arg Leu Ser Leu Asp His Phe
 100 105 110

Ile Ala Ser Glu Phe His Pro Asn Ile Pro Gly Phe Glu Pro Phe Lys
 115 120 125

Leu Ile Leu Asp Pro Lys Asn Pro Leu Asn Thr Ile Leu Lys Ser Asn
 130 135 140

Leu Thr Gln Ala Leu Glu Asp Leu Ser Ala Glu Val Thr Glu Ala Leu
 145 150 155 160

Ser Ala Thr Cys Thr Asp Asp Pro Glu Trp His Glu Val Ser Val Ser
 165 170 175

Gln Thr Ala Leu Lys Ile Ile Ala Gln Met Ala Ser Lys Ala Phe Ile
 180 185 190

Gly Gln Glu Arg Cys Arg Asp Ala Lys Trp His Asn Ile Ile Ile Thr
 195 200 205

Tyr Thr His Asn Val Tyr Gly Ala Ala Gln Ala Leu His Phe Trp Pro
 210 215 220

Ser Phe Leu Arg Pro Ile Val Ala Gln Phe Leu Pro Ala Cys Arg Thr
 225 230 235 240

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

245 250 255
 Ala Gln Arg Arg Ala Glu Arg Ala Thr Arg Ala Ala Gln Glu Lys Pro
 260 265 270
 His Pro Ser Gly Gly Asp Ile Ile Asp Trp Leu Glu Gln Phe Tyr Gly
 275 280 285
 Asp Gln Pro Tyr Asp Pro Val Ala Ala Gln Leu Leu Leu Ser Phe Ala
 290 295 300
 Ala Ile His Gly Thr Ser Asn Leu Leu Ala Gln Ala Leu Ile Asp Leu
 305 310 315 320
 Cys Gly Gln Pro Glu Leu Val Gln Asp Leu Arg Glu Glu Ala Val Ser
 325 330 335
 Val Leu Gly Lys Glu Gly Trp Thr Arg Ala Ala Leu Tyr Gln Leu Lys
 340 345 350
 Leu Met Asp Ser Ala Leu Lys Glu Ser Gln Arg Leu Ala Pro Asn Arg
 355 360 365
 Leu Leu Ser Met Gly Arg Ile Ala Gln Gly Asp Met Asp Leu Ser Asp
 370 375 380
 Gly Leu Arg Ile His Arg Gly Thr Thr Leu Met Val Ser Ala His Asn
 385 390 395 400
 Met Trp Asp Pro Glu Ile Tyr Pro Asp Pro Arg Lys Tyr Asp Gly Tyr
 405 410 415
 Arg Phe His Lys Leu Arg Gln Thr Ser Gly Gln Glu Gly Gln His Gln
 420 425 430
 Leu Val Ser Ser Thr Pro Asp His Met Gly Phe Gly Tyr Gly Lys His
 435 440 445
 Ala Cys Pro Gly Arg Phe Phe Ala Ala Ala Gln Ile Lys Val Ala Leu
 450 455 460
 Cys Asn Ile Leu Leu Lys Tyr Asp Ile Glu Tyr Arg Gly Gly Lys Ser
 465 470 475 480
 Pro Gly Val Trp Gly Gln Gly Ile His Leu Phe Pro Asp Pro Thr Ser
 485 490 495
 Arg Ile His Val Arg Arg Arg Lys Glu Glu Ile Asn Leu

500

505

<210> 270
 <211> 505
 <212> PRT
 <213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 270

Met Ile Glu Leu Lys Asp Ala Ser Met Gly Ala Val Leu Leu Thr Cys
 1 5 10 15

Val Leu Val Leu Ala Gly Leu Tyr Leu Ile Arg Leu Thr Leu Ser Ser
 20 25 30

Asp Gln Leu Asp Lys Phe Pro Ser Ile Asn Pro Arg Lys Pro Trp Glu
 35 40 45

Ile Val Asn Val Phe Ala Gln Arg Arg Phe Gln Gln Asp Gly Pro Arg
 50 55 60

Tyr Leu Glu Ala Gly Tyr Ala Lys Ser Pro Ile Phe Ser Val Val Thr
 65 70 75 80

Asp Leu Gly Pro Lys Leu Val Val Ser Gly Ala Phe Ile Glu Glu Phe
 85 90 95

Lys Asp Glu Lys Leu Leu Asp His Tyr Arg Ser Met Ile Glu Asp Phe
 100 105 110

Met Ala Glu Val Pro Gly Phe Glu Ser Met Phe Leu Gly Asn Leu His
 115 120 125

Asn Thr Val Leu Arg Asp Val Ile Ser Val Ile Thr Arg Glu Leu Glu
 130 135 140

Gln Leu Leu Ala Pro Leu Ser Asp Glu Val Ser Ala Ala Leu Val Asp
 145 150 155 160

Thr Trp Thr Asp Ser Pro Asp Trp His Glu Val Ala Leu Leu Pro Ser
 165 170 175

Met Leu Gly Leu Ile Ala Lys Val Ser Ser Leu Val Phe Val Gly Glu
 180 185 190

Pro Leu Cys Arg His Pro Val Trp Leu Glu Thr Val Ile Asn Phe Thr
 195 200 205

Leu Ile Arg His Asn Ala Ile Leu Ala Leu His Gln Cys Pro Ala Val
 210 215 220

Leu Arg Pro Val Leu His Trp Val Leu Pro Pro Cys Gln Lys Leu Arg
225 230 235 240

Arg Glu Ile Arg Thr Ala Arg Thr Leu Ile Asp Ser Ala Leu Glu Lys
245 250 255

Ser Arg Lys Asn Pro Gln Thr Glu Lys Phe Ser Ser Val Ala Trp Val
260 265 270

Asp Ala Phe Ala Lys Gly Asn Lys Tyr Asn Ala Ala Met Val Gln Leu
275 280 285

Arg Leu Ala Asn Ala Ser Ile His Ser Ser Ala Asp Leu Leu Val Lys
290 295 300

Ile Leu Ile Asn Leu Cys Glu Gln Pro Glu Leu Ile Arg Asp Leu Arg
305 310 315 320

Asp Glu Ile Ile Ser Val Leu Gly Glu Asn Gly Trp Arg Ser Ser Thr
325 330 335

Leu Asn Gln Leu Lys Leu Leu Asp Ser Val Leu Lys Glu Ser Gln Arg
340 345 350

Leu His Pro Val Thr Thr Gly Ala Phe Ser Arg Phe Thr Arg Gln Asp
355 360 365

Ile Lys Leu Thr Asn Gly Thr Glu Ile Pro Ser Gly Thr Pro Ile Met
370 375 380

Val Thr Asn Asp Val Ala Gly Asp Ala Ser Ile Tyr Asp Asp Pro Asp
385 390 395 400

Val Phe Asp Gly Tyr Arg Tyr Phe Arg Met Arg Glu Gly Ala Asp Lys
405 410 415

Ala Arg Ala Pro Phe Thr Thr Thr Gly Gln Asn His Leu Gly Phe Gly
420 425 430

Tyr Gly Lys Tyr Ala Cys Pro Gly Arg Phe Phe Ala Ala Thr Glu Ile
435 440 445

Lys Ile Ala Leu Cys His Met Leu Leu Lys Tyr Glu Trp Arg Leu Val
450 455 460

Lys Asp Arg Pro His Gly Ile Val Thr Ser Gly Phe Ala Ala Phe Arg
465 470 475 480

Asp Pro Arg Ala Ser Ile Glu Val Arg Arg Arg Ala Val Ala Gly Glu
 485 490 495

Glu Leu Glu Val Leu Thr Gly Lys Lys
 500 505

<210> 271
 <211> 241
 <212> PRT
 <213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 271

Met Asp Gly Trp Ser Asp Ile Ser Ser Ala Pro Ala Gly Tyr Lys Asp
 1 5 10 15

Val Val Trp Ile Ala Asp Arg Ala Leu Leu Ala Gln Gly Leu Gly Trp
 20 25 30

Ser Ile Asn Tyr Leu Ala Met Ile Tyr Gln Ser Arg Lys Asp Arg Thr
 35 40 45

Tyr Gly Met Ala Ile Leu Pro Leu Cys Cys Asn Phe Ala Trp Glu Phe
 50 55 60

Val Tyr Thr Val Ile Tyr Pro Ser Gln Asn Pro Phe Glu Arg Ala Val
 65 70 75 80

Leu Thr Thr Trp Met Val Leu Asn Leu Tyr Leu Met Tyr Thr Thr Ile
 85 90 95

Lys Phe Ala Pro Asn Glu Trp Gln His Ala Pro Leu Val Gln Arg Ile
 100 105 110

Leu Pro Val Ile Phe Pro Val Ala Ile Ala Ala Phe Thr Ala Gly His
 115 120 125

Leu Ala Leu Ala Ala Thr Val Gly Val Ala Lys Ala Val Asn Trp Ser
 130 135 140

Ala Phe Leu Cys Phe Glu Leu Leu Thr Ala Gly Ala Val Cys Gln Leu
 145 150 155 160

Met Ser Arg Gly Ser Ser Arg Gly Ala Ser Tyr Thr Ile Trp Val Ser
 165 170 175

Arg Phe Leu Gly Ser Tyr Ile Gly Ser Ile Phe Met His Val Arg Glu
 180 185 190

Thr His Trp Pro Gln Glu Phe Asp Trp Ile Ser Tyr Pro Phe Val Ala
 195 200 205

Trp His Gly Ile Met Cys Phe Ser Leu Asp Ile Ser Tyr Val Gly Leu
 210 215 220

Leu Trp Tyr Ile Arg Arg Gln Glu Arg Gln Gly Gln Leu Lys Lys Ala
 225 230 235 240

Met

<210> 272
 <211> 464
 <212> PRT
 <213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 272

Met Lys Val Ile Ile Val Gly Gly Ser Ile Ala Gly Leu Ala Leu Ala
 1 5 10 15

His Cys Leu Asp Lys Ala Asn Ile Asp Tyr Val Ile Leu Glu Lys Lys
 20 25 30

Lys Glu Ile Ala Pro Gln Glu Gly Ala Ser Ile Gly Ile Met Pro Asn
 35 40 45

Gly Gly Arg Ile Leu Glu Gln Leu Gly Leu Tyr Asp Gln Ile Glu Glu
 50 55 60

Leu Ile Glu Pro Leu Val Arg Ala His Val Thr Tyr Pro Asp Gly Phe
 65 70 75 80

Asn Tyr Thr Ser Arg Tyr Pro Ala Leu Ile Gln Gln Arg Phe Gly Tyr
 85 90 95

Pro Leu Ala Phe Leu Asp Arg Gln Lys Leu Leu Gln Ile Leu Ala Thr
 100 105 110

Gln Pro Val Gln Ser Ser Arg Val Lys Leu Asp His Lys Val Glu Ser
 115 120 125

Ile Glu Val Ser Pro Cys Gly Val Thr Val Ile Thr Ser Asn Gly His
 130 135 140

Thr Tyr Gln Gly Asp Leu Val Val Gly Ala Asp Gly Val His Ser Arg
 145 150 155 160

Val Arg Ala Glu Met Trp Arg Leu Ala Asp Ala Ser Gln Gly Asn Val
 165 170 175

Cys Gly Asn Gly Asp Lys Ala Phe Thr Ile Asn Tyr Ala Cys Ile Phe
 180 185 190

Gly Ile Ser Ser His Val Asp Gln Leu Asp Pro Gly Glu Gln Ile Thr
 195 200 205

Cys Tyr Asn Asp Gly Trp Ser Ile Leu Ser Val Ile Gly Gln Asn Gly
 210 215 220

Arg Ile Tyr Trp Phe Leu Phe Ile Lys Leu Glu Lys Glu Phe Val Tyr
 225 230 235 240

Asp Gly Ser His Lys Thr Gln Leu His Phe Ser Arg Glu Asp Ala Arg
 245 250 255

Ala His Cys Glu Arg Leu Ala Gln Glu Pro Leu Trp Lys Asp Val Thr
 260 265 270

Phe Gly Gln Val Trp Ala Arg Cys Glu Val Phe Gln Met Thr Pro Leu
 275 280 285

Glu Glu Gly Val Leu Gly Lys Trp His Trp Arg Asn Ile Ile Cys Ile
 290 295 300

Gly Asp Ser Met His Lys Phe Ala Pro His Ile Gly Gln Gly Ala Asn
 305 310 315 320

Cys Ala Ile Glu Asp Ala Ala Gln Leu Ser Asn Ser Leu His Thr Trp
 325 330 335

Leu Ser Gly Ser Gly Lys Glu His Gln Leu Lys Thr Asp Asp Leu Thr
 340 345 350

Glu Ile Leu Ala Gln Phe Ala Gln Thr Arg Leu Gln Arg Leu Gly Pro
 355 360 365

Thr Ala Met Ala Ala Arg Ser Ala Met Arg Leu His Ala Arg Glu Gly
 370 375 380

Leu Lys Asn Trp Ile Leu Gly Arg Tyr Phe Leu Pro Tyr Ala Gly Asp
 385 390 395 400

Lys Pro Ala Asp Trp Ala Ser Arg Gly Ile Ala Gly Gly Asn Thr Leu
 405 410 415

Asp Phe Val Glu Pro Pro Thr Arg Ala Gly Pro Gly Trp Ile Gln Phe
 420 425 430

Ser Gln Ser Gly Lys Arg Thr Ser Phe Pro Met Ala Val Ala Gly Leu
 435 440 445

Cys Leu Val Ser Ile Val Ala Arg Ile Met Tyr Leu Lys Leu Val Ala
 450 455 460

<210> 273

<211> 317

<212> PRT

<213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 273

Met Ala Gly Ser Gln Ser Thr Ala Gln Leu Ala Arg Leu Leu Ile Asp
 1 5 10 15

Ile Ser Arg Phe Asp Lys Tyr Asn Cys Leu Phe Ala Ile Phe Pro Gly
 20 25 30

Val Trp Ser Ile Phe Leu Ala Ala Ala Ser Arg His Ala Asp Gly Asp
 35 40 45

Pro Val Pro Leu Asp Phe Val Leu Gly Arg Ala Gly Leu Ala Phe Met
 50 55 60

Tyr Thr Tyr Met Leu Ser Gly Ala Gly Met Val Trp Asn Asp Trp Ile
 65 70 75 80

Asp Arg Asp Ile Asp Ala Gln Val Ala Arg Thr Lys Asn Arg Pro Leu
 85 90 95

Ala Ser Gly Arg Leu Ser Thr Arg Ala Ala Leu Ile Trp Met Leu Val
 100 105 110

Gln Tyr Ala Ala Ser Val Trp Leu Met Asp Arg Met Val Ser Gly Gln
 115 120 125

Asp Val Trp Thr Tyr Met Leu Pro Leu Thr Thr Gly Ile Ile Leu Tyr
 130 135 140

Pro Phe Gly Lys Arg Pro Thr Ser Arg Lys Leu Gly Val Tyr Pro Gln
 145 150 155 160

Tyr Ile Leu Gly Ala Ser Ser Ala Leu Thr Ile Leu Pro Ala Trp Ala
 165 170 175

Ser Val Tyr Thr Gly Arg Ile Ser Leu Lys Asp Leu Gly Met Arg Cys

180 185 190
 Leu Pro Leu Cys Leu Phe Leu Phe Leu Trp Thr Ile Tyr Phe Asn Thr
 195 200 205
 Ala Tyr Ser Tyr Gln Asp Ile Lys Asp Asp Cys Lys Leu Asn Val Asn
 210 215 220
 Ser Ser Tyr Val Leu Ala Gly Ser His Val Arg Gly Met Leu Leu Leu
 225 230 235 240
 Gln Ala Ile Ala Val Val Leu Val Ile Pro Trp Ile Leu Tyr Thr Ser
 245 250 255
 Ala Ser Thr Trp Leu Trp Val Ser Trp Leu Gly Val Trp Thr Ala Ser
 260 265 270
 Leu Gly Glu Gln Leu Tyr Leu Phe Asp Val Lys Asp Pro Ser Ser Gly
 275 280 285
 Gly Lys Val His Arg Arg Asn Phe Ala Leu Gly Ile Trp Asn Val Leu
 290 295 300
 Ala Cys Phe Val Glu Leu Leu Tyr Ala Ser Gly Ser Leu
 305 310 315
 <210> 274
 <211> 522
 <212> PRT
 <213> Penicillium coprobium PF1169
 <400> 274
 Met Ser Thr Gln Glu Val Cys Leu Pro Val Ser Gln Arg Asp Gln Val
 1 5 10 15
 Lys Glu Gly Pro Val Arg Leu His Gly Leu Cys Glu Asp Gly Met Cys
 20 25 30
 Asp Ala Arg Arg Thr Gly Asp Arg Ser Ala Tyr Pro Leu Ser Ser Leu
 35 40 45
 Asp His Asn Pro Leu Gly Met Asn Val Thr Phe Leu Leu Phe Phe Gln
 50 55 60
 Thr Thr Gln Pro Glu Lys Ser Ile Gly Val Leu Glu Asn Gly Ile Glu
 65 70 75 80
 Leu Leu Leu Lys Val His Pro Phe Leu Ala Gly Asp Val Thr Arg Arg
 85 90 95

Thr Glu Ser Ser Gln Thr Lys Tyr Thr Trp Gln Ile Glu Pro Glu Ala
 100 105 110
 Ser Glu Ser Leu Val Gln Phe Pro Ile Leu Arg Ile Arg His Tyr Gln
 115 120 125
 Ala Glu Ser Phe Lys Glu Ile Gln Ser Lys Cys Leu Leu Thr Gly Thr
 130 135 140
 Glu Glu Gln Glu Ile Ile Ser Arg Leu Ala Pro Leu Pro Ile Asp Met
 145 150 155 160
 Asp Ile Ser Leu Pro Arg Arg Pro Ile Leu Arg Phe Gln Ala Asn Val
 165 170 175
 Met Arg Asp Gly Ile Ile Leu Ala Met Thr Phe His His Ser Ala Met
 180 185 190
 Asp Gly Ala Gly Ala Ala Arg Val Leu Gly Leu Leu Ala Asp Cys Cys
 195 200 205
 Arg Asp Pro Thr Ala Met Ser Ser Ala Ser Val Ser Pro Asp Arg Gln
 210 215 220
 Leu Arg Ser Glu Ile Glu Arg Leu Val Pro Glu Ser Ser Ser Gly Leu
 225 230 235 240
 Ser Arg Met Asp Phe Ser Lys His Tyr Cys Gly Leu Gly Asp Trp Ala
 245 250 255
 Ala Leu Leu Ala Lys Asn Trp Ser Gly Phe Val Arg Ala Arg Ala Thr
 260 265 270
 Glu Leu Val Thr Trp Arg Leu Lys Ile Pro Gly Pro Lys Ile Glu Tyr
 275 280 285
 Leu Lys Glu Ala Cys Asn Thr Leu Ile Lys Gly Gln Thr Ser Phe Gln
 290 295 300
 Ala Asp Gly Arg Pro Ser Pro Gly Phe Leu Ser Ser Asn Asp Ile Val
 305 310 315 320
 Ser Ala Leu Leu Ala Met Ile Leu Arg Gln Ala Gly Gln Leu Ala Gly
 325 330 335
 Lys Ser Thr Glu Leu Ser Ile Ala Val Asp Met Arg Gly Asn Phe Lys
 340 345 350

Thr Pro Ala Phe Asp Asp Tyr Leu Gly Asn Met Val Leu Leu Thr Tyr
 355 360 365

Thr Pro Ile Gln Ala Gly Arg Asn Glu Ala Leu Val Asp Gly Thr Asp
 370 375 380

Pro Ser Val Glu Leu Arg Gln Glu Cys Leu Glu Asp Leu Thr Gln Ile
 385 390 395 400

Ala Ala Arg Ile Arg Gln Ser Leu Leu Ala Val Asp Ala Glu Tyr Ile
 405 410 415

Gln Asp Ala Leu Ser His Leu His Ser Gln Pro Asp Trp Ala Asp Ile
 420 425 430

Gly Phe Arg Gly Val Pro Ile Pro Leu Ser Ser Phe Arg Asn Phe Glu
 435 440 445

Ile Phe Gly Leu Asp Phe Gly Glu Ser Leu Gly Ala Gln Pro Arg Gly
 450 455 460

Phe Gln Leu His Leu Pro Val Leu Gly Gly Met Cys Phe Ile Leu Pro
 465 470 475 480

Lys Gly Gln Asp Asp Val Ala Ser Thr Glu Pro Trp Asp Leu His Leu
 485 490 495

Thr Leu Asn Arg Asp Asp Gln Leu Leu Leu Ala Lys Asp Pro Leu Phe
 500 505 510

Cys Trp Ala Ile Gly Ala Gln Ala Lys Glu
 515 520

<210> 275

<211> 434

<212> PRT

<213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 275

Met Asp Ser Leu Leu Thr Ser Pro Leu Trp Leu Lys Ile Ala His Glu
 1 5 10 15

Leu Ala Leu Tyr Leu Ser Phe Ile Val Pro Thr Ala Phe Leu Ile Ile
 20 25 30

Thr Thr Gln Lys Ser Ser Ile Ile Arg Trp Ala Trp Thr Pro Cys Leu
 35 40 45

Leu Tyr Ile Leu Tyr Gln Phe Ser Leu Arg Val Pro Ser Leu Ser Thr
 50 55 60

Ser Gln Phe Leu Lys Gly Val Ala Ala Gly Gln Ala Thr Val Ala Ala
 65 70 75 80

Leu Gln Cys Leu Asn Leu Leu Leu Ile Thr Lys Leu Asp Gln Thr Asp
 85 90 95

Leu Leu Arg Ala Asn Leu Tyr Ser Pro Ser Ala Gly Leu Leu Ser Arg
 100 105 110

Leu Ala Gln Ser Cys Ala Leu Leu Val Asn Phe Arg Gly Ile Gly Thr
 115 120 125

Ile Trp Glu Val Arg Asn Ile Pro Gln His Ala Ala Phe Val Gln Pro
 130 135 140

Lys Gly Lys Asp Gln Ser Met Ser Arg Lys Arg Phe Val Leu Arg Glu
 145 150 155 160

Ile Ala Ile Ile Val Trp Gln Tyr Leu Leu Leu Asp Phe Ile Tyr Glu
 165 170 175

Ser Thr Lys Gly Thr Ser Ala Glu Asp Leu Met Arg Leu Phe Gly Pro
 180 185 190

Gly Met Glu Ile Lys Tyr Leu Asp Ala Thr Phe Glu Gln Trp Met Gly
 195 200 205

Arg Leu Ser Val Gly Ile Phe Ser Trp Leu Val Pro Ser Arg Val Cys
 210 215 220

Leu Asn Ile Thr Ser Arg Leu Tyr Phe Leu Ile Leu Val Val Leu Gly
 225 230 235 240

Ile Ser Ser Pro Glu Ser Cys Arg Pro Gly Phe Gly Arg Val Arg Asp
 245 250 255

Val Cys Thr Ile Arg Gly Val Trp Gly Lys Phe Trp His Gln Ser Phe
 260 265 270

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

Gly Leu Ala His Pro Ser Leu Leu Glu Arg Tyr Thr Asn Ile Phe Phe
 290 295 300

Thr Phe Phe Thr Ser Gly Val Leu His Leu Val Cys Asp Ala Ile Leu
305 310 315 320

Gly Val Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ala Met Gln Phe Phe Cys Ser Phe
325 330 335

Pro Leu Ala Ile Met Ile Glu Asp Gly Val Gln Glu Ile Trp Arg Arg
340 345 350

Ala Thr Gly Gln Thr Lys Asp Ser Asp Arg Ala Val Pro Phe Trp Gln
355 360 365

Arg Leu Val Gly Tyr Leu Trp Val Ala Val Trp Met Cys Val Thr Ser
370 375 380

Pro Phe Tyr Leu Tyr Pro Ala Ala Arg Gln His Ala Glu Lys Asn Trp
385 390 395 400

Ile Val Pro Phe Ser Ile Val Glu Glu Ile Gly Leu Gly Thr Ala Gln
405 410 415

Lys Ile Leu Leu Gly Tyr Gly Leu Phe Val Tyr Trp Ala Val Gly Gly
420 425 430

Glu Ile

<210> 276
<211> 1299
<212> PRT
<213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 276

Met Leu Tyr Arg Ala Lys Leu Val Asp Asp His Gln Ile His Thr Ala
1 5 10 15

Ser Leu His Asn Pro Ile Pro Trp Gln Leu His Thr Tyr Val Trp Pro
20 25 30

Phe Leu Ile Ile Trp Pro Val Phe Phe Ala Phe Tyr Leu Ser Pro Glu
35 40 45

Arg Tyr Asp Thr Tyr Ile Gln Gly Gln Glu Trp Thr Phe Val Phe Ala
50 55 60

Gly Ser Ile Ile Thr Val Gln Ser Leu Phe Trp Leu Met Thr Lys Trp
65 70 75 80

Asn Ile Asp Ile Asn Thr Leu Phe Thr Thr Thr Arg Ser Lys Ser Ile
85 90 95

Asp Thr Ala Arg Leu Ile Lys Val Val Pro Ile Thr Asn Ala Gly Ser
100 105 110

Ala Glu Ile Cys Asn Leu Ile Arg Glu His Ile Gly Pro Lys Lys Thr
115 120 125

Leu Ser Phe Leu Phe Gln Lys Arg Arg Phe Leu Phe Tyr Pro Glu Thr
130 135 140

Arg Ser Phe Ala Pro Leu Ser Tyr Ala Leu Asp Ala Glu Pro Lys Pro
145 150 155 160

Ala Leu Lys Thr Phe Gln Gln Ser Glu Gly Phe Thr Ser Lys Ala Glu
165 170 175

Ile Glu Arg Val Gln Asn His Tyr Gly Asp Asn Thr Phe Asp Ile Pro
180 185 190

Val Pro Gly Phe Ile Glu Leu Phe Gln Glu His Ala Val Ala Pro Phe
195 200 205

Phe Val Phe Gln Ile Phe Cys Val Gly Leu Trp Met Leu Asp Glu Tyr
210 215 220

Trp Tyr Tyr Ser Leu Phe Thr Leu Phe Met Leu Val Met Phe Glu Ser
225 230 235 240

Thr Val Val Trp Gln Arg Gln Arg Thr Leu Ser Glu Phe Arg Gly Met
245 250 255

Ser Ile Lys Pro Tyr Asp Val Trp Val Tyr Arg Glu Arg Lys Trp Gln
260 265 270

Glu Ile Thr Ser Asp Lys Leu Leu Pro Gly Asp Leu Met Ser Val Asn
275 280 285

Arg Thr Lys Glu Asp Ser Gly Val Ala Cys Asp Ile Leu Leu Val Glu
290 295 300

Gly Ser Val Ile Val Asn Glu Ala Met Leu Ser Gly Glu Ser Thr Pro
305 310 315 320

Leu Leu Lys Asp Ser Ile Gln Leu Arg Pro Gly Asp Asp Leu Ile Glu
325 330 335

Pro Asp Gly Leu Asp Lys Leu Ser Phe Val His Gly Gly Thr Lys Val
 340 345 350

Leu Gln Val Thr His Pro Asn Leu Thr Gly Asp Ala Gly Leu Lys Asn
 355 360 365

Leu Ala Ser Asn Val Thr Met Pro Pro Asp Asn Gly Ala Leu Gly Val
 370 375 380

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

Met Ile Tyr Ser Thr Glu Arg Val Ser Ala Asn Asn Val Glu Ala Leu
 405 410 415

Leu Phe Ile Leu Phe Leu Leu Ile Phe Ala Ile Ala Ala Ser Trp Tyr
 420 425 430

Val Trp Gln Glu Gly Val Ile Arg Asp Arg Lys Arg Ser Lys Leu Leu
 435 440 445

Leu Asp Cys Val Leu Ile Ile Thr Ser Val Val Pro Pro Glu Leu Pro
 450 455 460

Met Glu Leu Ser Leu Ala Val Asn Thr Ser Leu Ala Ala Leu Ser Lys
 465 470 475 480

Tyr Ala Ile Phe Cys Thr Glu Pro Phe Arg Ile Pro Phe Ala Gly Arg
 485 490 495

Val Asp Ile Ala Cys Phe Asp Lys Thr Gly Thr Leu Thr Gly Glu Asp
 500 505 510

Leu Val Val Asp Gly Ile Ala Gly Leu Thr Leu Gly Glu Ala Gly Ser
 515 520 525

Lys Val Glu Ala Asp Gly Ala His Thr Glu Leu Ala Asn Ser Ser Ala
 530 535 540

Ala Gly Pro Asp Thr Thr Leu Val Leu Ala Ser Ala His Ala Leu Val
 545 550 555 560

Lys Leu Asp Glu Gly Glu Val Val Gly Asp Pro Met Glu Lys Ala Thr
 565 570 575

Leu Glu Trp Leu Gly Trp Thr Leu Gly Lys Asn Asp Thr Leu Ser Ser
 580 585 590

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

Ile Lys Arg Arg Phe Gln Phe Ser Ser Ala Leu Lys Arg Gln Ser Thr
 610 615 620

Ile Ala Thr Ile Thr Thr Asn Asp Arg Asn Ala Ser Lys Lys Thr Lys
 625 630 635 640

Ser Thr Phe Val Gly Val Lys Gly Ala Pro Glu Thr Ile Asn Thr Met
 645 650 655

Leu Val Asn Thr Pro Pro Asn Tyr Glu Glu Thr Tyr Lys His Phe Thr
 660 665 670

Arg Asn Gly Ala Arg Val Leu Ala Leu Ala Tyr Lys Tyr Leu Ser Ser
 675 680 685

Glu Thr Glu Leu Ser Gln Ser Arg Val Asn Asn Tyr Val Arg Glu Glu
 690 695 700

Ile Glu Ser Glu Leu Ile Phe Ala Gly Phe Leu Val Leu Gln Cys Pro
 705 710 715 720

Leu Lys Asp Asp Ala Ile Lys Ser Val Gln Met Leu Asn Glu Ser Ser
 725 730 735

His Arg Val Val Met Ile Thr Gly Asp Asn Pro Leu Thr Ala Val His
 740 745 750

Val Ala Arg Lys Val Glu Ile Val Asp Arg Glu Val Leu Ile Leu Asp
 755 760 765

Ala Pro Glu His Asp Asn Ser Gly Thr Lys Ile Val Trp Arg Thr Ile
 770 775 780

Asp Asp Lys Leu Asn Leu Glu Val Asp Pro Thr Lys Pro Leu Asp Pro
 785 790 795 800

Glu Ile Leu Lys Thr Lys Asp Ile Cys Ile Thr Gly Tyr Ala Leu Ala
 805 810 815

Lys Phe Lys Gly Gln Lys Ala Leu Pro Asp Leu Leu Arg His Thr Trp
 820 825 830

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

Leu Lys Asp Ala Gly Tyr Thr Thr Leu Met Cys Gly Asp Gly Thr Asn
 850 855 860

Asp Val Gly Ala Leu Lys Gln Ala His Val Gly Val Ala Leu Leu Asn
 865 870 875 880

Gly Ser Gln Glu Asp Leu Thr Lys Ile Ala Glu His Tyr Arg Asn Thr
 885 890 895

Lys Met Lys Glu Leu Tyr Glu Lys Gln Val Ser Met Met Gln Arg Phe
 900 905 910

Asn Gln Pro Ala Pro Pro Val Pro Val Leu Ile Ala His Leu Tyr Pro
 915 920 925

Pro Gly Pro Thr Asn Pro His Tyr Glu Lys Ala Met Glu Arg Glu Ser
 930 935 940

Gln Arg Lys Gly Ala Ala Ile Thr Ala Pro Gly Ser Thr Pro Glu Ala
 945 950 955 960

Ile Pro Thr Ile Thr Ser Pro Gly Ala Gln Ala Leu Gln Gln Ser Asn
 965 970 975

Leu Asn Pro Gln Gln Gln Lys Lys Gln Gln Ala Gln Ala Ala Ala Ala
 980 985 990

Gly Leu Ala Asp Lys Leu Thr Ser Ser Met Met Glu Gln Glu Leu Asp
 995 1000 1005

Asp Ser Glu Pro Pro Thr Ile Lys Leu Gly Asp Ala Ser Val Ala
 1010 1015 1020

Ala Pro Phe Thr Ser Lys Leu Ala Asn Val Ile Ala Ile Pro Asn
 1025 1030 1035

Ile Ile Arg Gln Gly Arg Cys Thr Leu Val Ala Thr Ile Gln Met
 1040 1045 1050

Tyr Lys Ile Leu Ala Leu Asn Cys Leu Ile Ser Ala Tyr Ser Leu
 1055 1060 1065

Ser Val Ile Tyr Leu Asp Gly Ile Lys Phe Gly Asp Gly Gln Val
 1070 1075 1080

Thr Ile Ser Gly Met Leu Met Ser Val Cys Phe Leu Ser Ile Ser
 1085 1090 1095

Arg Ala Lys Ser Val Glu Gly Leu Ser Lys Glu Arg Pro Gln Pro
 1100 1105 1110
 Asn Ile Phe Asn Val Tyr Ile Ile Gly Ser Val Leu Gly Gln Phe
 1115 1120 1125
 Ala Ile His Ile Ala Thr Leu Ile Tyr Leu Ser Asn Tyr Val Tyr
 1130 1135 1140
 Lys His Glu Pro Arg Asp Ser Asp Ile Asp Leu Glu Gly Glu Phe
 1145 1150 1155
 Glu Pro Ser Leu Leu Asn Ser Ala Ile Tyr Leu Leu Gln Leu Ile
 1160 1165 1170
 Gln Gln Ile Ser Thr Phe Ser Ile Asn Tyr Gln Gly Arg Pro Phe
 1175 1180 1185
 Arg Glu Ser Ile Arg Glu Asn Lys Gly Met Tyr Trp Gly Leu Ile
 1190 1195 1200
 Ala Ala Ser Gly Val Ala Phe Ser Cys Ala Thr Glu Phe Ile Pro
 1205 1210 1215
 Glu Leu Asn Glu Lys Leu Arg Leu Val Pro Phe Thr Asn Glu Phe
 1220 1225 1230
 Lys Val Thr Leu Thr Val Leu Met Ile Phe Asp Tyr Gly Gly Cys
 1235 1240 1245
 Trp Leu Ile Glu Asn Val Leu Lys His Leu Phe Ser Asp Phe Arg
 1250 1255 1260
 Pro Lys Asp Ile Ala Ile Arg Arg Pro Asp Gln Leu Lys Arg Glu
 1265 1270 1275
 Ala Glu Arg Lys Leu Gln Glu Gln Val Asp Ala Glu Ala Gln Lys
 1280 1285 1290
 Glu Leu Gln Arg Lys Val
 1295

<210> 277

<211> 27

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự mẫu cho PCR

<400> 277
gcgcgggtacc attgagacaa catggat

27

<210> 278
<211> 26
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> trình tự mỗi cho PCR

<400> 278
atttaaataag ttagacaata gatatca

26

<210> 279
<211> 35
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> trình tự mỗi cho PCR

<400> 279
gcgcgggggta ccatgttgctc ttagcatttt catta

35

<210> 280
<211> 40
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> trình tự mỗi cho PCR

<400> 280
accacgctaa agatggggga ctttgcatatc ccagcttcca

40

<210> 281
<211> 40
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> trình tự mỗi cho PCR

<400> 281
tggaagctgg gtatgcaaag tcccccatct ttagcgtggt

40

<210> 282
<211> 40
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> trình tự mỗi cho PCR

<400> 282
ggtaacctctg ccatgaagtc ctgatcatt gaccgataat

40

<210> 283
 <211> 40
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> trình tự mỗi cho PCR

<400> 283
 attatcggtc aatgatcgag gacttcatgg cagaggtacc

40

<210> 284
 <211> 40
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> trình tự mỗi cho PCR

<400> 284
 gagaggtgct agcagttggt ctagttcgcg agtgatgaca

40

<210> 285
 <211> 40
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> trình tự mỗi cho PCR

<400> 285
 tgtcatcact cgcggaactag aacaactgct agcacctctc

40

<210> 286
 <211> 40
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> trình tự mỗi cho PCR

<400> 286
 cagtgctacc tcatgccagt ctggtgagtc cgtccaagta

40

<210> 287
 <211> 40
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> trình tự mỗi cho PCR

<400> 287
 tacttggaag gactcaccag actggcatga ggtagcactg

40

<210> 288
 <211> 40
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> trình tự mỗi cho PCR

 <400> 288
 agtaaagcgc gaaaatgctc cggttgtgac tggatgcaac 40

 <210> 289
 <211> 40
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

 <220>
 <223> trình tự mỗi cho PCR

 <400> 289
 gttgcatcca gtcacaaccg gagcattttc gcgctttact 40

 <210> 290
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

 <220>
 <223> trình tự mỗi cho PCR

 <400> 290
 attttcccta gatcacttct 20

 <210> 291
 <211> 40
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

 <220>
 <223> trình tự mỗi cho PCR

 <400> 291
 ccgaattcga gctcgggtacc ttgtcttagc attttcatta 40

 <210> 292
 <211> 38
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

 <220>
 <223> trình tự mỗi cho PCR

 <400> 292
 ctactacaga tccccgggtc gtaattttcc ctagatca 38

 <210> 293
 <211> 28
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

 <220>
 <223> trình tự mỗi cho PCR

<400> 293
 gcggtacctg atccttcgag atcataact 28

<210> 294
 <211> 28
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> trình tự mỗi cho PCR

<400> 294
 atttaaataa gcctctcaga ctctactc 28

<210> 295
 <211> 26
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> trình tự mỗi cho PCR

<400> 295
 atttaaattgt cgtacatatg ctatgt 26

<210> 296
 <211> 26
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> trình tự mỗi cho PCR

<400> 296
 gcggtaccac aactcaactc aatagg 26

<210> 297
 <211> 40
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> trình tự mỗi cho PCR

<400> 297
 ccgaattcga gctcgggtacc tcgctattgt cagttacaca 40

<210> 298
 <211> 38
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> trình tự mỗi cho PCR

<400> 298
 ctactacaga tccccgggga acaatcccga cacatgaa 38

1/8

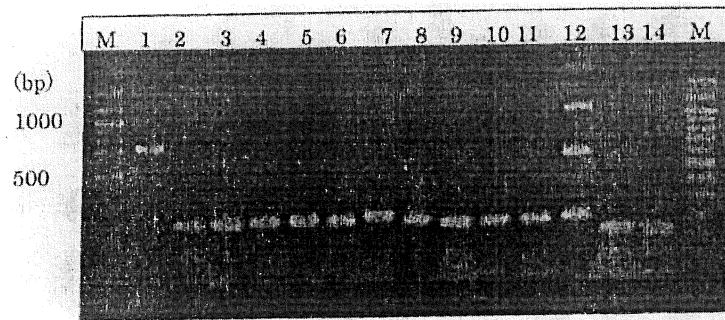


FIG.1

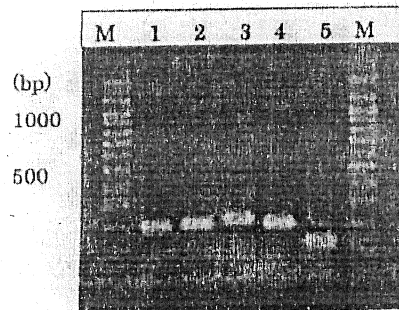


FIG.2

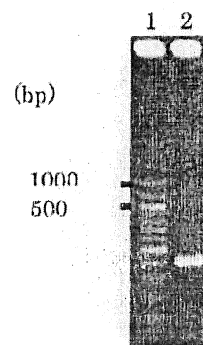


FIG.3

2/8

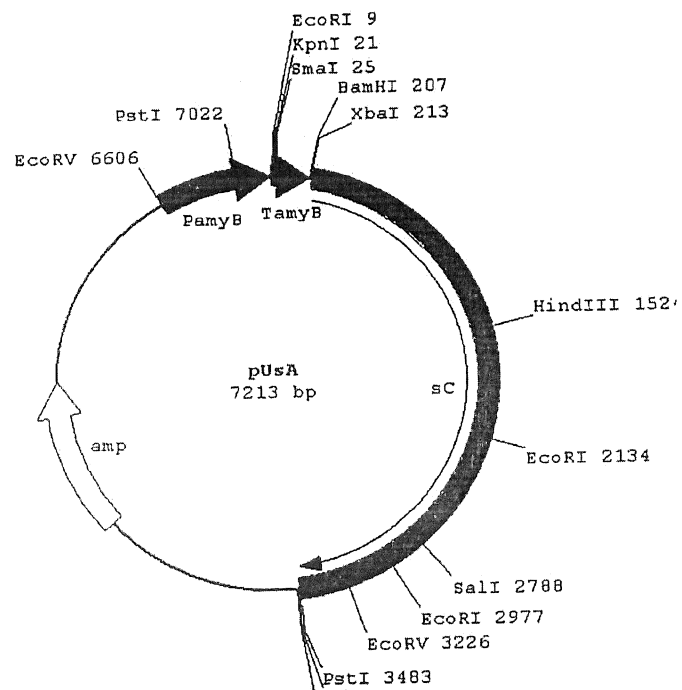


FIG.4

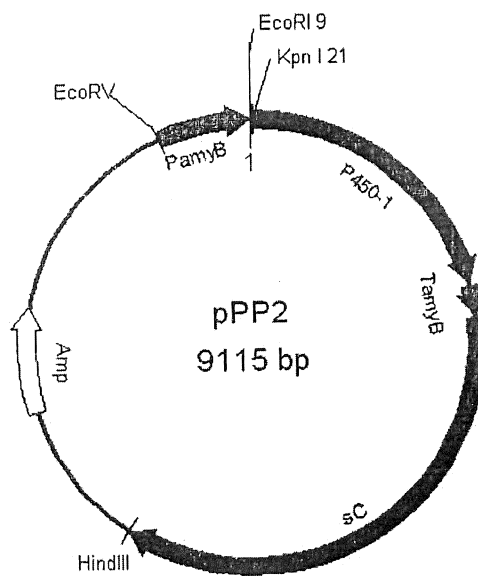


FIG.5

3/8

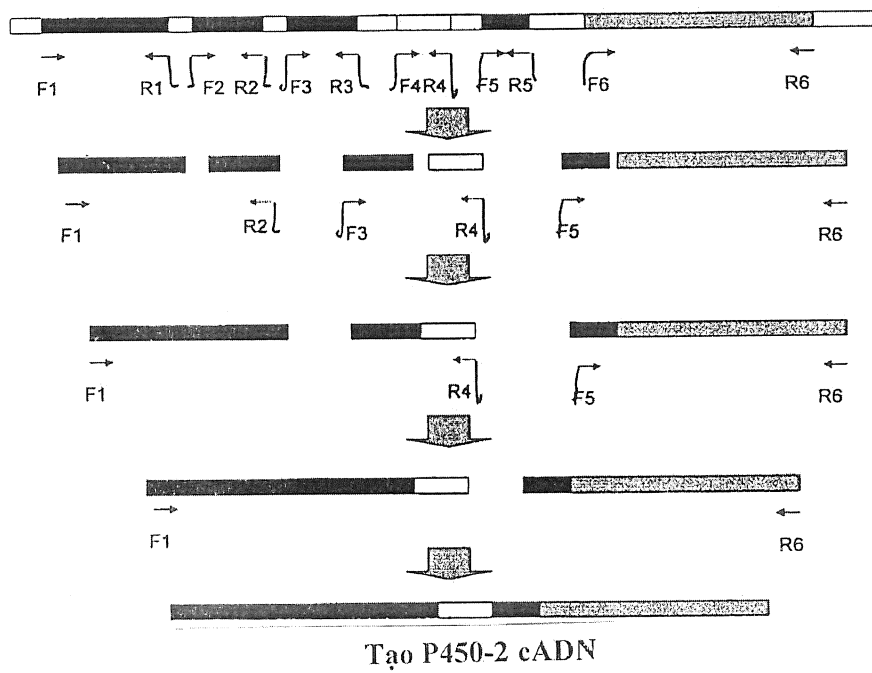


FIG.6

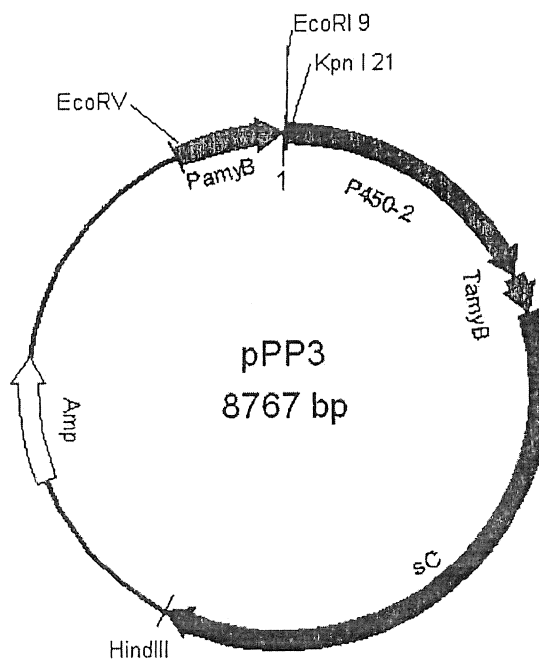


FIG.7

4/8

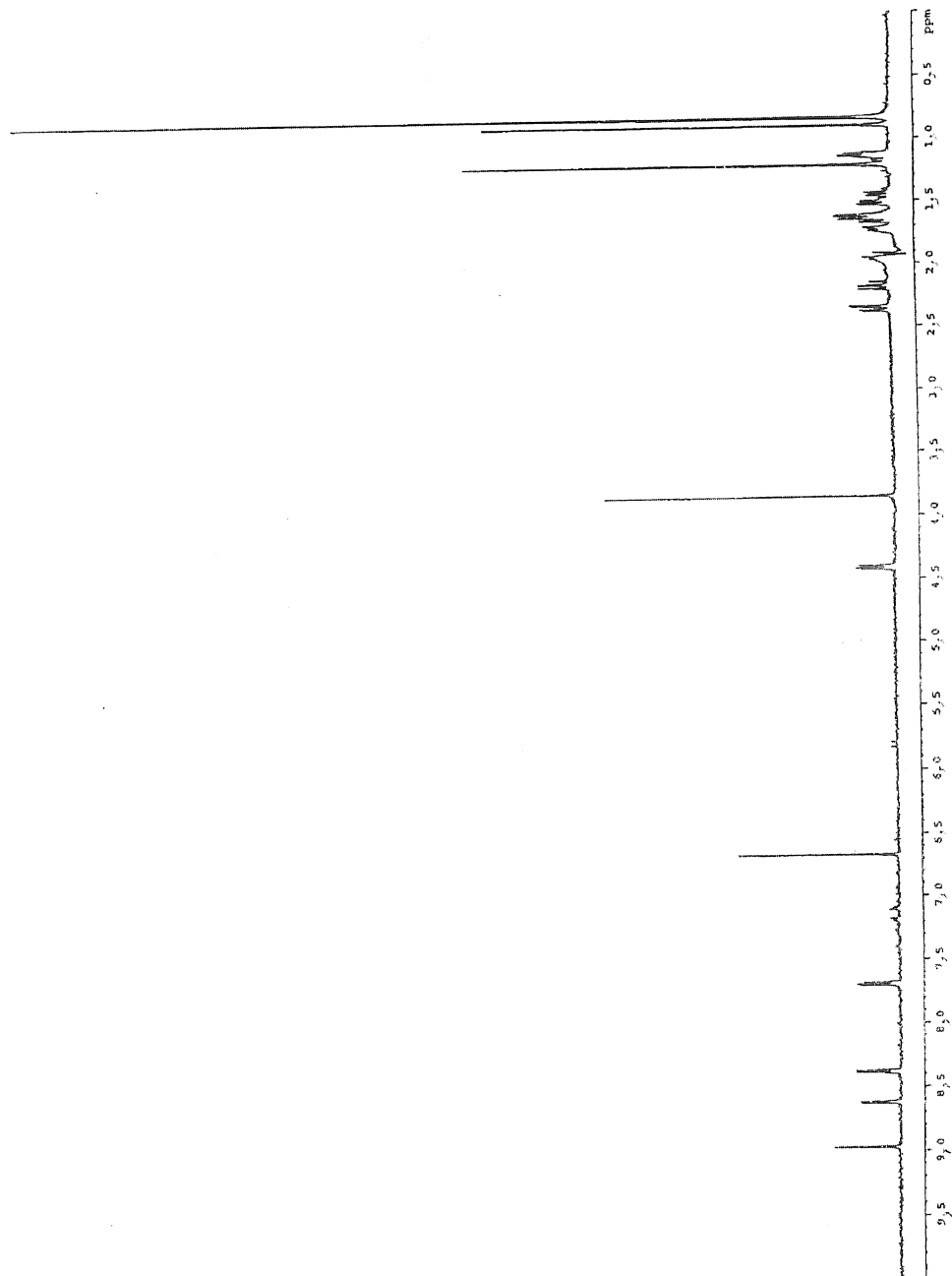


FIG.8

5/8

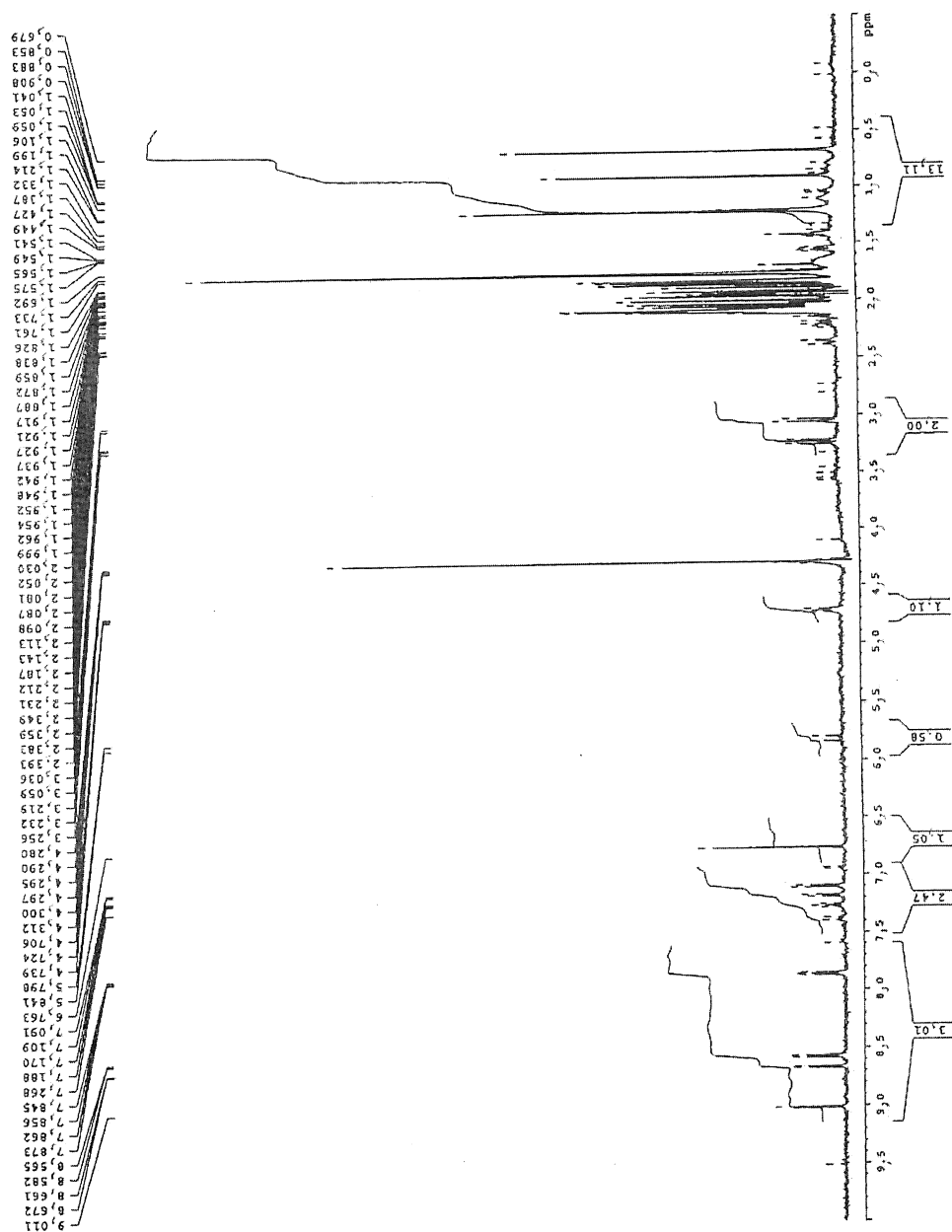


FIG.9

6/8

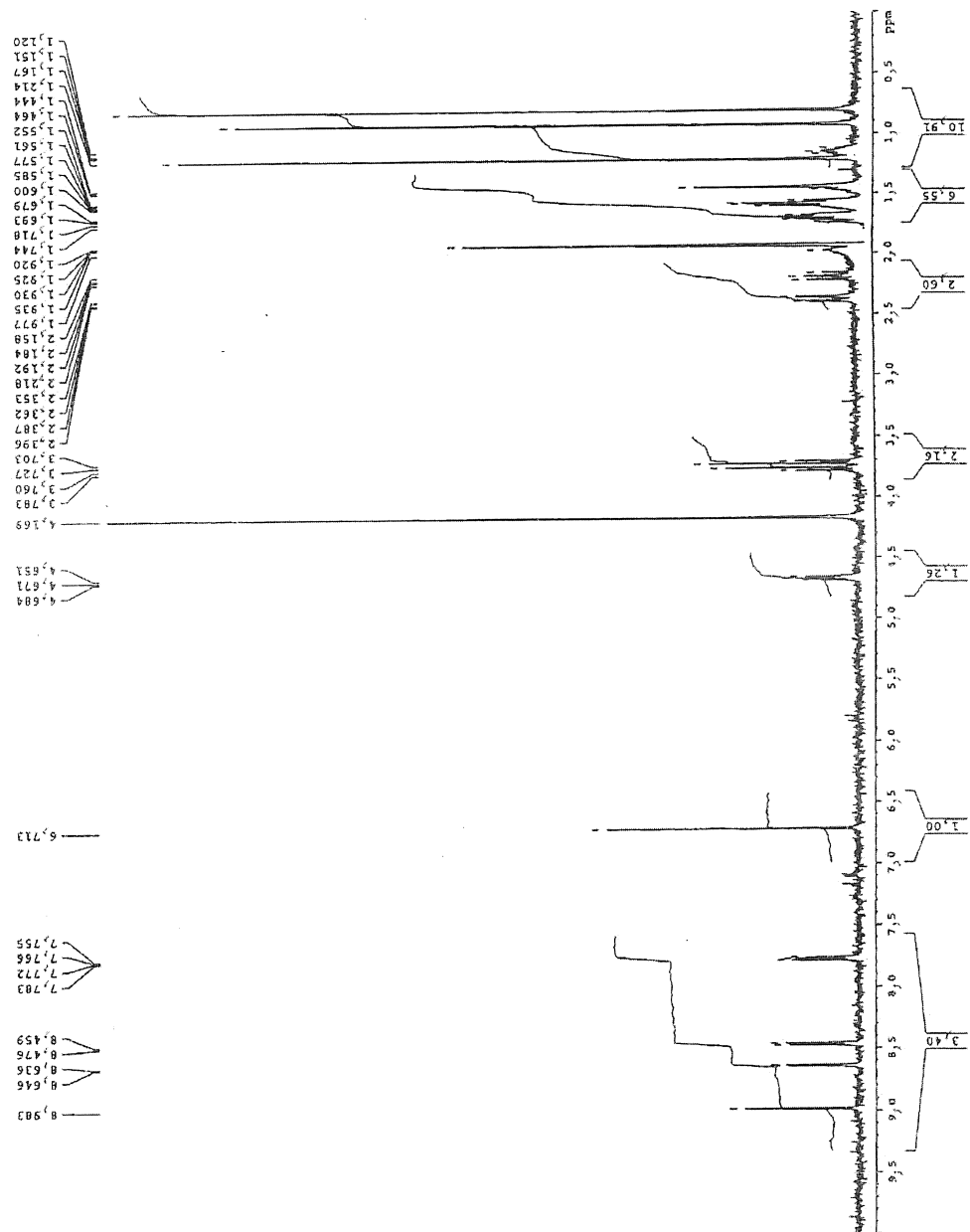


FIG.10

7/8

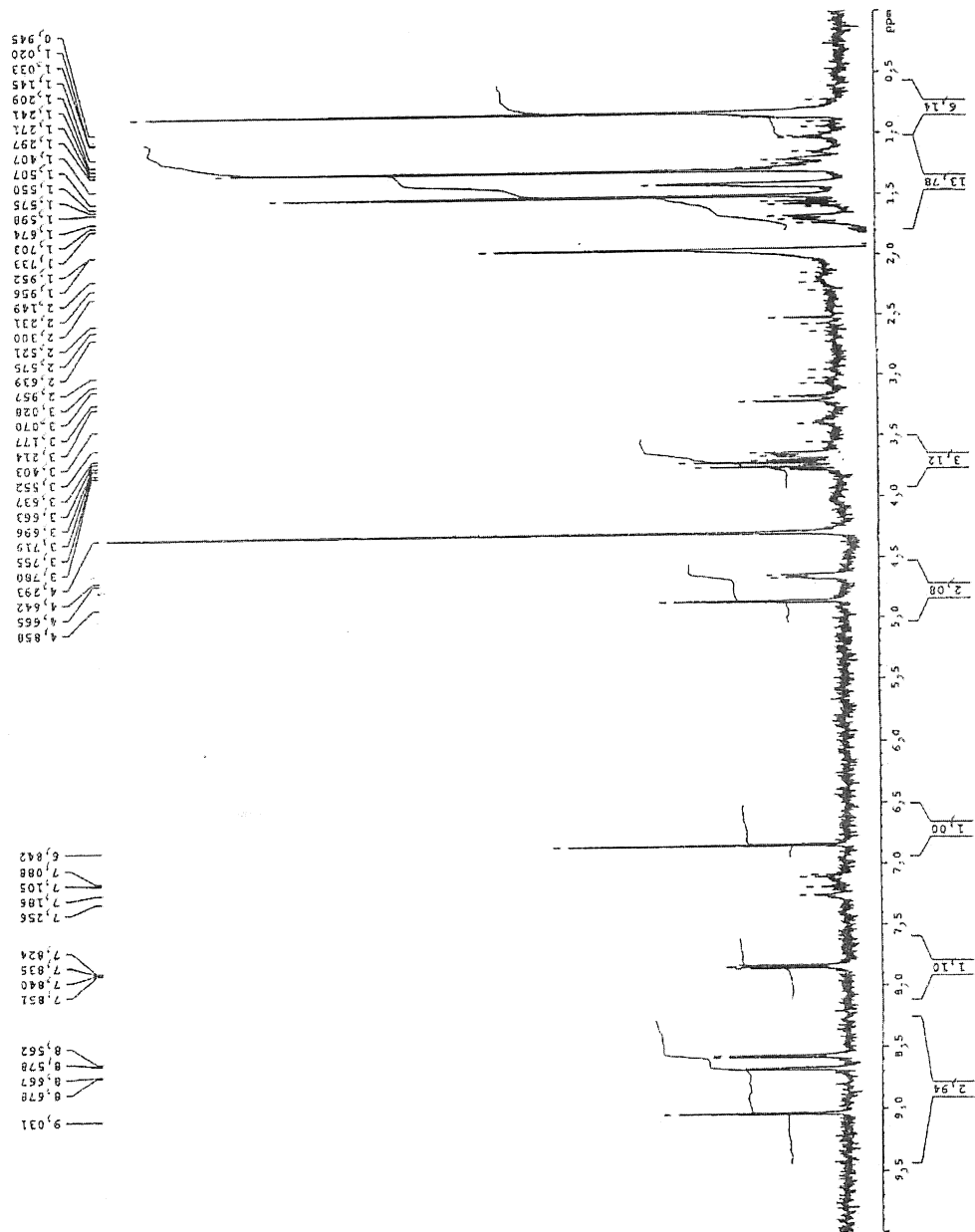


FIG.11

8/8

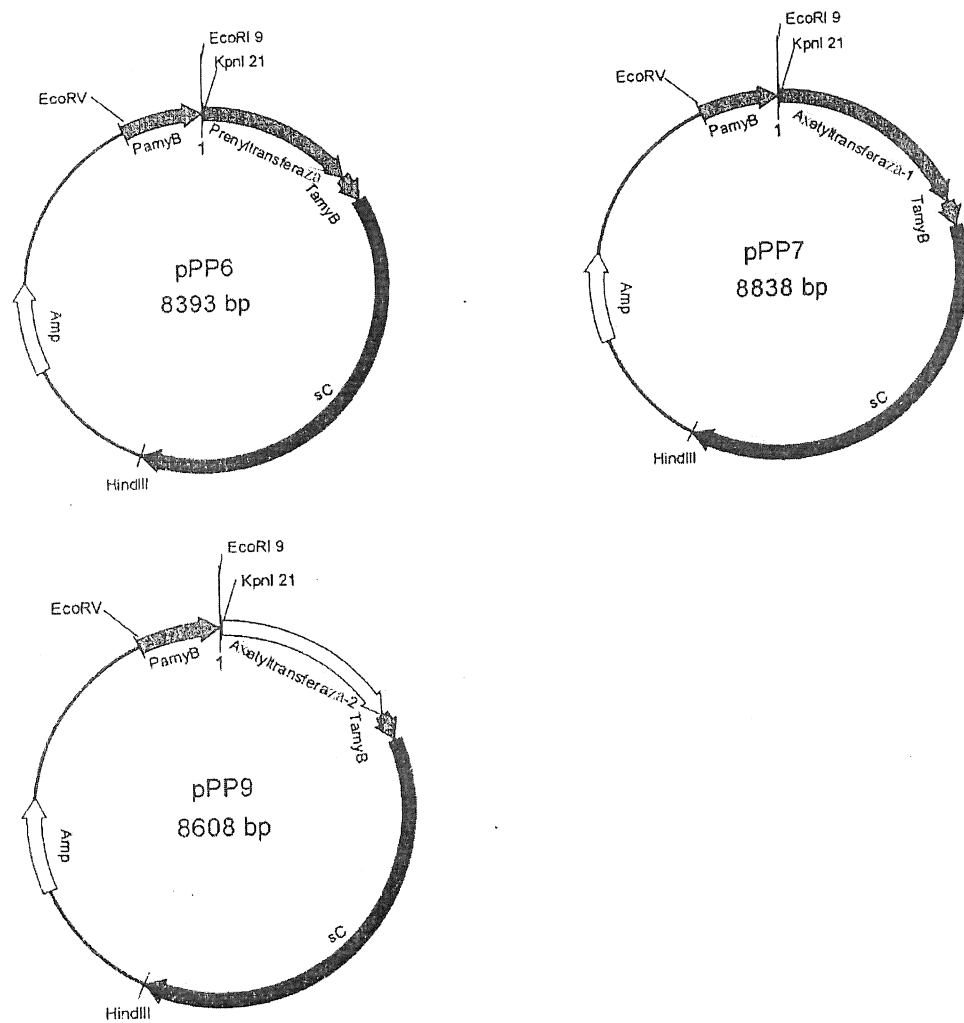


FIG.12