

TSPM15050-068-3

치매 동물 모델에서 양극해 해양생물 유래 신규
항치매 물질의 작용기전 및 효능연구

Efficacy study of the arctic and antactic bioactive
natural products in Alzheimer's disease animal model

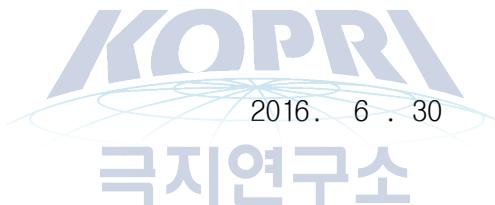


성균관대학교 산학협력단

제 출 문

극지연구소장 귀하

본 보고서를 “양극해 미래자원 탐사 및 활용기술개발” 과제의 위탁연구 “양극해 해양 생물 유래 신규 항치매 물질의 작용기전 및 특성 연구” 과제의 최종보고서로 제출합니다.



극지연구소

총괄연구책임자 : 임 정 한

위탁연구기관명 : 성균관대학교 산학협력단

위탁연구책임자 : 조 동 규

위탁참여연구원 : 최 유 리

“ : 최 보 윤

“ : 백 승 현

“ : 박 진 수

“ : 반 가 히

“ : 조 윤 석

“ : 김 학 균

“ : 정 건 영

“ : 박 희 진

보고서 초록

위탁연구과제명	양극해 해양생물 유래 신규 항치매 물질의 작용기전 및 특성연구				
위탁연구책임자	조동규	해당단계 참여연구원수	9	해당단계 연구비	40,000,000
연구기관명 및 소속부서명	성균관대학교 약학과		참여기업명		
국제공동연구	상대국명 :		상대국연구기관명 :		
요약(연구결과를 중심으로 개조식 500자이내)			보고서 면수		

Ramalin을 장기투여한 AD 동물모델을 이용한 학습기억능력 효능검증을 위한 passive avoidance test, Morris water mase test를 통하여 신경행동학적 학습력과 기억능력 향상을 확인하였음. 또한 항염증 및 BACE1 발현조절을 통한 뇌조직학적 효능 또한 확인 하였음.

추가적으로 분리정제된 HDCA1, 6의 활성을 억제함과 tumor necrosis factor 1의 분비 억제를 통한 면역 억제효과 또한 확인하였음

GPScreen system을 이용한 on target 탐색을 통해 promising 한 15개의 candidate target 을 탐지하였음

극지연구소

색인어 (각 5개 이상)	한글	양극해, 해양천연물, 생리활성추출물, 알츠하이머 치매, 염증
	영어	polar ocean, marine natural products, bio-active extractions, Alzheimer, inflammation

요약문

I. 제목

양극해 해양생물 유래 신규 항치매 물질의 작용기전 및 특성 연구

II. 연구개발의 목표

양극해 해양생물 유래 생리활성물질을 이용하여 secretase 발현 조절 물질을 발굴하고, 그 기전을 분자 및 세포 수준에서 규명하고자 한다. 이를 통하여 신규 알츠하이머병 치료 기술 개발을 목표로 한다.

III. 연구개발의 내용 및 범위



극지연구소

1. AD 동물모델에 극지유래 활성물질 투여 후 신경행동학적 영향 검증

- 검색된 극지 유래 활성물질 중 Ramalin을 AD 동물모델에 경구 투여하여 신경행동학적 학습력과 기억력에 대한 영향 검증함.

2. AD 동물 모델에 극지 유래 활성물질 투여 후 A β 생성 및 β -secretase activity에 대한 영향 분석

- AD 동물모델에서 Ramalin 효능을 생화학적, 분자생물학적 방법을 통하여 분석함. 또한 부검을 통하여 독성평가를 진행함.

3. AD 동물 모델에서 극지 유래 활성물질의 항 염증 효능 및 메커니즘 검증

- Ramalin의 기능에 대하여 연구하고자 AD 동물모델의 뇌 조직에서 Ramalin에 의한 뇌 염증세포의 활성화 변화를 검사를 통해 확인함.
- AD 동물모델의 뇌 조직에서 Ramalin에 의한 항염증 마커의 조절 확인을 통하여 정확한 mechanism을 확인함

4. AD 동물모델을 이용하여 극지유래 활성물질 처리 후 과인산화된 Tau 단백질의 인산화 정도 측정

- A β 의 증가 및 Tau의 과인산화를 유도하는 3xTg AD 동물모델의 뇌에서 Tau 과인산화 작용억제를 정량적으로 분석.
- 3xTg AD 동물모델의 뇌조직을 분석하여 Tau의 과인산화 억제를 확인.

5. Ramalin의 HDACs 저해효과 확인

- 면역질환 및 신경질환등 많은 적응증을 가지는 HDAC6의 효소활성 억제 확인
- Tumor necrosis factor-1의 secretion 확인
- HDAC6 기질인 tubulin의 acetylation 정도 확인

6. GPScreen system을 이용한 on target 탐색

- 1차활성테스트(GI50 결정)
- Genome-wide GPScreen (1차 스크리닝)
- 2차 GPScreen
- promising 한 drug target 선정을 위한 유전정보 확인
- 최종 Target validation
- 최종 유전자 15종에 대한 기능조사



IV. 연구개발결과

성과목표	세부목표	결과 주요내용	
1. AD 동물모델을 이용한 BACE1 발현조절 물질의 치료효과 검증	1-1	AD 동물모델을 이용한 학습기억능력 효능 검증	- Ramalin을 AD 동물모델에 장기 경구 투여 결과 학습기억 능력 향상을 확인.
	1-2	AD 동물모델을 이용한 항염증 및 BACE1 발현조절 효능 검증	- Ramalin 투여 종료 후 뇌조직학적 분석을 통하여 약물 효능 입증

2. 극지유래 활성물질의 항치매 조절 기전 규명	2-1	HDACs 활성 저해 효과 확인	<ul style="list-style-type: none"> - 분리정제된 HDAC1, 6의 활성을 Ramalin에 의한 억제 정도 확인 - 면역억제 효과 확인을 tumor necrosis factor 1의 secretion 정도로 THP-1에서 확인 - HDAC6의 직접적인 기질인 tubulin acetylation을 확인 한 결과 HDAC6에 의한 효과 아님을 확인
	2-2	GPScreen system을 이용한 on target 탐색	<ul style="list-style-type: none"> - 1차 활성테스트로 GI50 결정 - 1차 2차 스크리닝으로 promising한 15개의 drug target 선정

V. 연구개발결과의 활용계획

고령화 사회로 가는 세계적인 추세로 인해 노화와 밀접히 연관된 알츠하이머 치매 (AD)등의 뇌질환 환자들이 급격하게 증가하고 있음. 노화와 더불어 발생되는 이러한 신경계 질환은 환자뿐만 아니라 환자를 돌보아야 하는 가족의 경제적, 정신적 고통을 수반하고 노령 인구의 꾸준한 증가로 인해 사회적으로도 천문학적인 비용을 요구하고 있음. 본 연구팀의 연구결과 AD발병의 원인이 되는 A β 의 생성 억제를 유도하는 BACE1 발현 조절 물질 32종을 발굴하였고, 그중 AD 동물 모델 연구를 통해 Ramalin의 치료효능을 검증 및 그 기전을 확인하였음. 본 연구는 급격하게 증가하고 있는 노인성 치매, 특히 AD의 효율적 예방 및 치료약물 개발의 핵심 지식과 기술을 제공함으로써 국가 의약산업 및 경제 발전에 큰 기여를 할 것임.

SUMMARY

I. Title

Study on the bioactive natural product derived from arctic and antarctic ocean against Alzheimer's disease(AD).

II. Needs and aims of the project

1. Needs

Alzheimer's disease is an age-related disorder characterized by deposition of neurotoxic forms of A β and degeneration of neurons. In 2015, there were approximately 48 million people worldwide with AD. It most often begins in people over 65 years of age, although 4% to 5% of cases are early-onset Alzheimer's which begin before this. It affects about 6% of people 65 years and older. In 2010, dementia resulted in about 486,000 deaths. There are no drug treatments that can cure Alzheimer's disease or any other common type of dementia. However, medicines have been developed for Alzheimer's disease that can temporarily alleviate symptoms, or slow down their progression, in some people. In last decade, BACE1 inhibitors had been failed in clinical trial cause of loss of efficacy and its toxicity. Even if still medical unmet needs are strong, there are no effective approach. Therefore we have been approaching to control of BACE expression by natural product derived from polar ocean..

2. Aims

Screening and evaluation on natural product efficacy about decreasing secretase

expression using molecular and cellular biological tools and through this, we aim to develop new Alzheimer's disease treatment technology.

III. Contents and scope of the project

1. Evaluation on Ramalin's Neurobehavioural efficacy using learning and memory test.

- A. Through P.O administration, we evaluated the efficacy of Ramalin using learning and memory test.

2. Analysis of A β production and BACE1 proteolytic activity, using model animals of Alzheimer's disease.

- A. Using biochemical and molecular analysis, we had investigated Ramalin's efficacy in model animal of Alzheimer's disease. Additionally, autopsy was performed for toxicity test.

국지연구소

3. Evaluation on anti-inflammatory effect of Ramalin, using model animals of Alzheimer's disease.

- A. For understanding Ramalin's mechanism in brain, we investigated activation of inflammatory cells in model animal's brain under Ramalin administration.
- B. Through investigating anti-inflammatory marker, we had validated the mechanism of Ramalin in model animal of Alzheimer's disease.

4. Analysis on expression level of hyperphosphorylated Tau after Ramalin administration, using model animals of Alzheimer's disease.

- A. We had investigated protein level of hyperphosphorylated Tau protein in model animal's brain (3xTg).
- B. Confirmation of decreasing on hyperphosphorylated Tau level through

immunohistochemistry using brain.

5. Ramalin has the HDAC6 inhibitory activity

- A. We had investigated HDAC6 enzyme activity under treatment of Ramalin.
- B. Secretion assay of tumor necrosis factor 1 using THP-1 cell
- C. Evaluation on increasing tubulin acetylation which is direct substrate of HDAC6

6. The GPScreen for On-target screening of the Ramalin

- A. On-target screening for the Ramalin using GPScreen method and analysis



IV. Results

1. Mechanism study of anti-Alzheimer's disease by Ramalin

A. Evaluation on anti-inflammatory effect of Ramalin, using neuronal cells.

Ramalin could reduce BACE1 protein expression in HT-22 and SH-SY5Y cell line. Under oxidative stress, BACE1 protein expression also decreased by Ramalin treatment. In BV-2 cell line, Ramalin affects activation of autophagic signalling proteins. Ramalin could reduce inflammasome related proteins and it is caused by anti-inflammatory effect of Ramalin.

B. Analysis on expression of BACE1 and inflammatory proteins, using microglia cell line.

Ramalin could reduce expression of anti-inflammatory proteins such as Caspase-1, IL-beta, NALP3, and COX2 by western blot analysis.

C. Ramalin has inhibitory activity against HDACs

Through HDAC1 and 6 enzyme assay, Ramalin slightly inhibits HDAC1 and 6. And also Ramalin reduced TNF α secretion in THP-1 cell line. However Ramalin could not induced tubulin acetylation which is direct substrate of HDAC6. Therefore reducing TNF α effect of Ramalin is caused by other HDACs such as sirt family, not by HDAC6.

2. Evaluation on Ramalin efficacy as therapeutic agent by model animals of Alzheimer's disease.

A. Evaluation on Ramalin's Neurobehavioural efficacy using learning and memory test by model animals of Alzheimer's disease.

Ramalin had improved learning ability and memory through P.O. administration. These experiments were conducted by the Morris water maze test and Y-maze test.

B. Analysis on expression of BACE1 protein, using model animals of Alzheimer's disease.

After finishing Ramalin administration, efficacy had been demonstrated through

the analysis of brain tissue.

V. Application of this research

Brain diseases such as Alzheimer's dementia (AD) are increasing rapidly due to the global trend to go to an aging society. These neurological disorders that occur with aging is accompanied by economic and emotional pain of the families who take care of patients. As well as patients may also require the astronomical costs to society due to steady increase in the elderly population . The results of the study team was the finding 32 compounds which can control BACE1 expression which induce inhibition of A β production that causes the onset of AD. Among bioactive material, Ramalin had verified the mechanism of the therapeutic efficacy through the AD animal model studies . By this study it will provide the core knowledge and skills in the rapidly growing senile dementia, particularly effective prevention and treatment of AD drug development to pharmaceutical industry and a major contributor to national economic development.



목 차

제 1 장 서론.....	1
제 2 장 국내외 기술개발 현황.....	3
제 3 장 연구개발수행 내용 및 결과.....	11
제 4장 연구개발목표 달성을 및 대외기여도.....	68
제 5 장 연구개발결과의 활용계획.....	71
제 6 장 참고문헌.....	72



제 1 장 서론

제 1 절. 연구개발의 목적 및 필요성

1. 연구개발의 목적

양극해 해양생물 유래 생리활성물질을 이용하여 알츠하이머 질환에서 A β 생성 secretase 들의 활성 및 발현 조절 기전을 분자 및 세포 수준에서 규명하고, secretase 조절물질의 검색/발굴 및 작용기전 연구를 통한 알츠하이머병 치료 기술 개발.

2. 연구개발의 필요성

가. 알츠하이머 질환 (Alzheimer's disease)

- 알츠하이머성 병(Alzheimer's disease)은 미국에서 65~74세 인구의 약 3%, 75~84세 인구의 약 19%, 85세 이상 인구의 50%가 이병을 앓고 있으며, 한국에서도 최근 한 농촌지역을 중심으로 한 보고에 의하면, 농촌 지역 60세 이상의 인구에서 약 21%가 치매양상을 보이고, 이 중 63%가 알츠하이머성 치매인 것으로 보고되고 있음.
- 알츠하이머성 치매 환자는 세계적으로 1500만명 이상의 환자가 있으며, 환자 뇌에 침착되는 베타-아밀로이드(A β)를 치료 표적으로 국·내외 연구진들에 의해 많은 연구가 진행되고 있지만 효과적인 치료법이 개발되지 않음.
- 알츠하이머성 치매는 환자의 뇌에 침착되는 베타-아밀로이드(A β)의 신경독성이 원인이라는 아밀로이드 연쇄 가설(amyloid cascade hypothesis)이 일반적으로 받아들여지고 있음 (그림1). 이러한 이유로 대부분의 알츠하이머성 치매 연구는 A β 저해를 목표로 하고 있음.

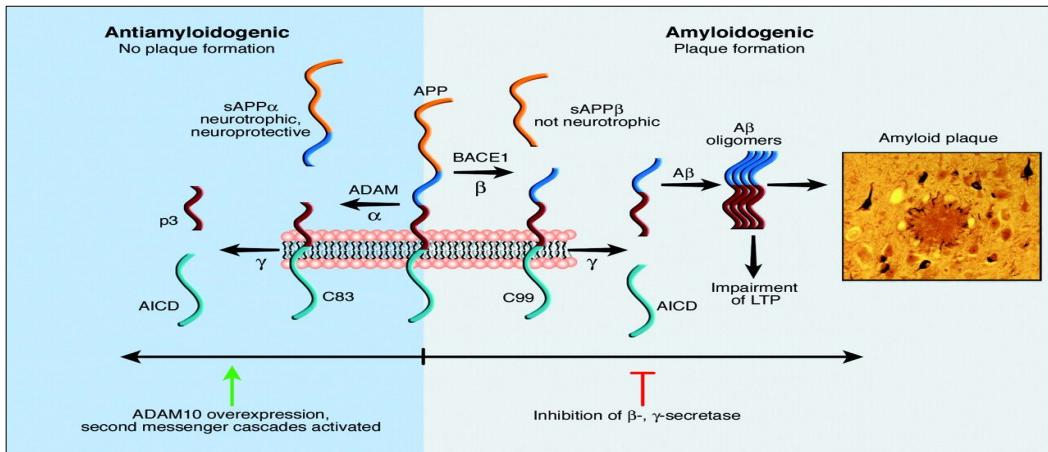


Figure 1. Procedure of A β production in Alzheimer's disease

나. β -secretase (BACE1)

- 알츠하이머 성 치매에 원인이 되는 아밀로이드 베타(A β)의 생성을 담당하는 단백질분해 효소중 하나로써, 아밀로이드 전구체 단백질(amyloid precursor protein; APP)을 절단하여 sAPP β 와 C99 fragment 생성시킴.(그림1)
- BACE1 Knock-out mice 뇌에서의 A β 측정 결과 알츠하이머성 치매의 원인이 되는 A β 양이 현격히 감소하였으며 non-amyloidogenic pathway에서 많이 생성되는 sAPP α 생성이 증가함.
- BACE1 knock-out mice 뇌의 phenotype이 정상군의 뇌와 비슷한 형태를 보이고 있으며 발생 및 생식도 비교적 정상적이었음. 따라서 BACE1의 억제는 뇌에 별 다른 영향 없이 알츠하이머성 치료제로 개발 할 수 있는 효과적인 치료 타겟이 됨. 이러한 이유로 현재 거대 제약사들의 가장 중요한 알츠하이머 병 치료 타겟이 되고 있음.
- BACE1은 일종의 stress protein으로써 산화적 스트레스 (oxidative stress)를 비롯한 다양한 스트레스에 대해 민감한 발현증가를 나타냄. 이러한 BACE1의 발현 증가는 결국 A β 의 생성을 증가시킴.

제 2 장 국내외 기술개발 현황

제 1 절 알츠하이머 치료제의 최근 연구 동향

1. 알츠하이머 치료제의 종류

대표적으로 알츠하이머성 치매는 아직 정확한 원인이 밝혀지지 않고 있으며 효과적인 치료법도 개발되어 있지 않다. 종합적으로 볼 때, 현재 치매의 치료는 증상을 조기에 발견해 치료함으로써 진행을 늦추는데 목표를 두고 있으며, 현 단계에서 치매의 진행을 억제하거나 예방할 수 있는 약물은 없다. 특히 알츠하이머병의 경우 아직 발병 기전이 확실히 규명되지 않아 원인적 치료가 불가능한 것이 사실이다. 이처럼 아직까지는 완치는 어렵지만 악화되는 것을 막을 수 있는 치료제들이 많이 개발되어 효과를 보이고 있다. 다만 치매에서 나타나는 인지장애증상이 주로 대뇌 기저부의 콜린성 신경의 손상 때문이라는 가설을 바탕으로 병의 증세를 완화하거나 진행을 둔화시키기 위하여 아세틸콜린의 농도를 높이는 여러 가지 콜린성 약물들(콜린에스테라제 억제제)이 개발되었다. 보통 시냅스에 존재하며, 아세틸콜린을 신속히 절단하여 신경전달을 막는 아세틸콜린 에스테라제(AChE)라는 효소를 불활성화하는 기전을 가지고 있으며, 실제로 그러한 콜린에스테라제 억제제들이 미국 FDA의 승인을 받아 전 세계적으로 시판 중이다.(tacrine, donepezil, rivastigmine, galanthamine). 1993년 미국 FDA가 승인한 인지기능 개선제인 tacrine은 기억력 등 인지기능의 장애를 완화시키거나 치매의 진행속도를 늦추는 효과가 있다. 대표적인 약물로는 일본 애자이사에서 개발한 donepezil(아리셉트), 여성호르몬, 셀레질린과 비타민E의 복합 투여 등을 들 수 있다. 이들은 뇌속에서 기억력을 관장하는 신경전달물질인 아세틸콜린의 분해를 막아주어 농도를 올려줌으로써 치매 악화를 늦춘다. 눈에 EMlrp 증상이 좋아지게 하는 것은 아니지만 치매의 진행 속도를 평균 1~2년 정도 늦추며 4명 중 1명꼴로 기억력이 조금 좋아지는 효과를 얻을 수 있다. 그러나 조기에 사용해야 효과를 볼 수 있으며, 종종 치매의 경우엔 효과가 없다. 비록 종종에는 효과가 약하고, 독성 때문에 사용에 논란의 여지가 많은 상태이긴 하지만 현재까지 다른 기전을 갖는 어떤 뇌기능 개선제보다 알츠하이머병을 예방하거나 초기 치매증상을 완화하는데 효과를 발휘한다.

다음은 대표적인 알츠하이머병 치료제들 중 일부를 설명한 것이다.

가. 도네피질(아리셉트)

성분명은 도네피질(donepezil)이며, 일본 제자이 제약회사에서 개발하였다. 1996년 말에 FDA(Food and Drug Administration:미국식품의약국)의 승인을 받아 세계 30여 개국에서 시판되고 있으며, 1999년부터 국내에서도 판매되고 있다. 치매는 여러 종류로 나누어지는데, 그 중에서도 흔히 알츠하이머병이라고 부르는 알츠하이머성 치매와 혈관성 치매가 가장 흔하게 발생한다. 알츠하이머성 치매는 뇌의 신경전달물질인 아세틸콜린이 줄어들면서 기억장애 및 판단장애, 편집적 사고, 대소변 조절 장애, 실어증 등 정신기능의 전반적인 장애를 일으키는 질환이다. 이 약은 아세틸콜린 분해효소의 작용을 억제하고 아세틸콜린을 증가시킴으로써 기억력과 인지 능력을 향상시키는 기능을 한다. 경등도 및 중등도의 알츠하이머병 환자와 뇌혈관 질환을 동반한 혈관성 치매에도 효과가 있다. 초기 및 중기의 알츠하이머성 치매 환자 941명을 대상으로 한 미국의 임상실험 결과를 보면 26%에서 증세가 현저하게 개선되었고, 82%에서 증세가 악화되지 않거나 좋아지는 효과를 보았다. 미국의 경우 알츠하이머병 치료에 사용되는 약물의 90% 이상을 이 약이 차지한다. 부작용에서는 이 계통의 치료제의 단점인 간 독성이 거의 없는 것으로 알려졌으며, 음식물의 섭취와 관계없이 복용할 수 있다. 성인 및 노인은 하루에 한 번씩 취침 전에 복용하며 하루 최대 투여량이 10mg을 넘어서는 안 된다.



극지연구소

나. 리바스티그민(엑셀론)

성분명은 리바스티그민(rivastigmin)이며, 다국적 제약기업인 노바티스(novartis)사가 개발하였다. 아리셉트와 코그네스에 이어 2000년 4월에 알츠하이머성 치료제로는 세번째로 FDA(Food and Drug Administration:미국식품의약국)의 사용 승인을 받았다.

리바스티그민은 뇌세포들이 의사소통을 하는 데 중요한 역할을 하는 아세틸콜린(acetylcholine)의 분해를 억제하고, 아세틸콜린을 증가시킴으로써 인식능력을 향상시키는 기능을 한다. 전 세계 3,900여 명의 환자를 대상으로 하여 6개월에 걸쳐 계속된 임상연구 결과에 따르면, 이 약물을 투여 받은 환자 가운데 94%에서 약효를 확인할 수 있었다고 한다. 또 이 약은 밝혀진 지 10년밖에 안 된 루이소체(小體) 치매(DLB) 증세에도 효과가 있는 것으로 보고되었다. 기억력 감퇴와 망상 및 신체적 증세 등을 수반하는 DLB는 알츠하이머병과 파킨슨병의 중간 형태로 70세 이상의 치매 환자 가운데 15% 이상이 이 증세에 해당한다. 이 약은 기존의 치매 치료제인 아리셉트·코그네스와 마찬가지로 경증 및 중등도의 증세만 완화시키고 악화를 자연시킬 뿐 중증의 환자에게는 효과가 없다. 1일 2회로 복용이 간편하며, 6개월 이상 꾸준히 복용해야 약효를 볼 수 있다. 부작용으로 간 독성은 없는 것으로 알려졌지만, 매

스꺼움·구토·식욕감퇴·소화불량·무력증 등이 나타날 수 있다.

다. 갈란타민(레미닐)

오스트리아의 한 중소기업인 사노케미아사(社)가 개발한 약물로 알츠하이머병을 획기적으로 치료할 수 있다고 한다. 갈란타민은 일종의 알칼로이드로 불가리아산 야생초인 스노드롭에서만 유일하게 발견되는 물질로 알려져 있다. 분자식은 C₁₇H₂₁O₃N, 녹는점은 130°C이다. 아세톤 속에서 무색의 주상결정이 된다. 항콜린에스테라아제 작용을 하며, 소아마비의 후유증인 근육마비의 치료약으로 쓰인다. 일반적으로 사람에게 알츠하이머병이 발생하면 신경계 내에서 신호전달물질의 생성이 지속적으로 감소하는 증상이 나타난다. 이와 같은 영향 때문에 환자의 기억력이 감퇴하고 환자가 식물인간과 같은 상태에까지 도달하는 결과가 생기기도 한다. 갈란타민은 신경계에서 신호전달물질로 작용하는 아세틸콜린이 더 널리 분포하도록 만드는 동시에 아세틸콜린이 기억 기능을 담당하는 뇌에서 분해되는 속도를 더디게 만드는 역할을 한다. 사노케미아사는 갈란타민을 2000년부터 미국과 유럽 각국에 판매할 계획을 가지고 있는 것으로 알려졌다. 이 약물은 현재 전 세계적으로 오스트리아에서만 유일하게 사용되고 있는 것으로 알려져 있다.



1. 연구 개발중인 치매 조절약물

최초의 치매 치료제로 공인받은 타크린 이후로 현재까지 아세틸콜린에스테라아제 억제제인 도네페질, 갈란타민, 리바스티그민과 NMDA 수용체 길항제인 메만틴 등 4종류의 치료제가 상용되고 있다. 그러나 이들 약제는 치매의 진행 속도를 완화시키거나 정지시킬 수 없기 때문에 근본적인 치료제는 아니다.

현재 효과적인 약물은 도네페질과 같은 콜린성 신경계 조절 약물이 유일하다. 그러나 콜린성 치료제들은 초기 중기 환자의 증상을 다소간 완화시키는 효능을 나타내지만 증상의 진전을 억제 할 수 없는 근원적 치료제가 아니다. 그러므로 근본적인 원인치료가 가능한 치료약물의 개발이 절실한 실정이다.

가. 알츠하이머 치료제 신약 개발 현황

(1) 현재 개발 중인 disease modulating agents (임상 2,3상)

Disease modulating agents pipelines in late-stage development for AD			
Drug name	Company	Mechanism of Action	Development status
LY450139	Eli Lilly	Gamma secretase inhibitor	Phase III
Rosiglitazone XR	GSK	PPAR gamma agonist	Phase III
AL-108	Allon therapeutics	Tau hyperphosphorylation inhibitor	Phase II
CAD-106	Novartis/Cytos biotechnology	Amyloid vaccine	Phase II
ACC-001	Wyeth/Elan	Amyloid vaccine	Phase II
EHT-0202	ExonHit	Alpha secretase stimulator	Phase II
NIC5-15	Humanetics	Gamma secretase inhibitor	Phase II
Rember	TauRx therapeutics	Tau hyperphosphorylation inhibitor	Phase II
PF-4494700 (TTP488)	Pfizer / Transtech pharma	RAGE	Phase II
Cogane	Phytopharm	Neuroprotectant	Phase II
HF0220	Hunter-Fleming	Neuroprotectant	Phase II
MND-21	Mochida pharmaceutical	N/A	Phase II

(2) 현재 개발 중인 Aβ 응집 억제제 (임상 2, 3상)

Disease modulating agents pipeline in late-stage development for AD			
Drug name	Company	Mechanism of Action	Development status
Bapineuzumab (AAB-001)	Wyeth/Elan	Beta-Amyloid Aggregation Inhibitor	Phase III
Gammagard	Baxter International Inc	Beta-Amyloid Aggregation Inhibitor	Phase III
PBT-2	Prana biotechnology	Beta-Amyloid Aggregation Inhibitor	Phase II
Gero-46	Gerolytmatos	Beta-Amyloid Aggregation Inhibitor	Phase II
T817MA	TOYAMA CHEMICAL CO.,LTD.	Beta-Amyloid Aggregation Inhibitor	Phase II
Ly2062430	Eli Lilly	Beta-Amyloid Aggregation Inhibitor	Phase II
AL108	Transition Therapeutics / Elan pharmaceutical	Beta-Amyloid Aggregation Inhibitor	Phase II
ELND005 (AZD-103)	Elan / Transition therapeutics	Beta-Amyloid Aggregation Inhibitor	Phase II

(3) 현재 개발 중인 symptom modulating agent (임상 2, 3상)

Symptom modulating agents pipelines in late-stage development for AD			
Drug name	Company	Mechanism of Action	Development status
Dimebon	Pfizer/Medivation	MPTP Stabilizer	Phase III
ABT-089	Abbott	Nicotinic agonists	Phase II
CX717	Cortex Pharmaceuticals	AMPA receptor agonist	Phase II
Huperzine A	Neurohitech	AChEIs	Phase II
Debio9902	Debiopharm group	AChEIs	Phase II
PRX-03140	EPIX/GSK	5-HT ₄ receptor antagonist	Phase II
SB-742457	GSK	5-HT ₆ receptor antagonist	Phase II
MEM3454	Memory Pharmaceuticals/ Roche	Nicotinic receptor agonists	Phase II
MK-0249	Merck & Co	N/A	Phase II
SAM-531	Wyeth	Serotonin receptor antagonist	Phase II

(출처: datamonitor, 2009, MedTRACK)

나. 알츠하이머症 치매의 치료제 개발 향후 전망 및 필요성

- 알츠하이머病 환자 뇌에 침착되는 A β 를 치료 표적으로 많은 연구가 진행되고 있지만 효과적인 치료법이 개발되지 않았음.
- 알츠하이머病은 광범위한 연구들을 통해 매우 다양한 메커니즘과 치료 표적들이 밝혀졌고 이를 통해 여러 가지 치료제가 개발 되었지만 모두 임상시험을 통과하지 못했음.
- 이는 지금까지 밝혀진 알츠하이머 발병 기전을 바탕으로 개발된 치료제들이 충분한 신경 보호 효과를 보이지 못하여 공통적으로 염증 반응과 다양한 신경세포사멸이 나타났고, 이러한 결과로 뇌기능에 심각한 문제를 초래하였음.
- 이러한 병에서 보이는 신경세포사멸의 분자적 메커니즘에 대한 이해가 아직도 매우 부족한 상태임을 의미함.
- 그러므로 알츠하이머病의 가장 중요한 타겟인 A β 생성 secretase 조절 기작 및 조절물질 발굴에 대한 지속적인 연구와 함께, 아직 밝혀지지 않은 새로운 알츠하이머 발병 기작 및 타겟연구가 동반되어야 함.

다. 주요 연구 개발 내용

- ▶ 알츠하이머 동물모델을 이용한 secretase 조절 물질의 효능검증 및 작용 기전 연구.

- ▶ 빌굴된 secretase 조절물질의 타겟 유전자의 발현과 활성을 알츠하이머 동물모델 및 환자 조직을 이용한 분석을 통해 알츠하이머 병 기관과의 상관관계 규명.
- ▶ Secretase activity가 관여하는 알츠하이머 병 관련 타 질병과의 연관성 연구.
- ▶ 조절물질의 preclinical 검증 및 최적화를 통한 새로운 A β 생성 secretase 조절 기전 확립 및 치료 선도물질 도출.

2. 국내외 개발 및 시장동향

가. 국내개발 및 시장동향

현재 치매와 관련된 연구에도 전 세계적으로 막대한 비용이 들어가고 있으며 임상 2상 단계 이후에 있는 후보 약물만 15종에 이르고 있어 조만간에 치매 치료를 위한 다양한 약물들이 시장에 진입할 것으로 예상할 수 있다. 그 중 acetylcholine과 관련한 약물이 7가지이며, 이 중 4가지는 개별적인 차이는 조금씩 있더라도 기존에 개발된 acetylcholinesterase inhibitor에 해당하는 약물이다. 나머지 3가지는 acetylcholine의 분비를 촉진하는 제품들이다. 이외에도 베타-아밀로이드의 작용을 억제한다든지, 호르몬을 이용한다든지, 면역체계를 이용하는 등 다양한 방식으로 치매를 치료하는 노력들이 행해지고 있다. 이러한 치료제들이 개발에 성공하면서 기작이 비슷한 것들은 일부 병행하겠지만, 경쟁이 불가피한 것으로 전망된다. 하지만, 기작이 다른 경우 기존의 치료제와 병행 투여되는 등, 시장을 확대시킬 가능성이 크다. 일본의 경우, 다케다, 후지사와, 후쿠야마화학공업 등이 현재 임상 2,3상 단계의 후보 약물을 가지고 있다. 또한 국내의 경우는 제일약품, 유유산업, 바이넥스가, 벤처기업으로는 뉴로메딕스, 싸이제닉, 크리스탈 지노믹스, 선바이오, 디지털바이오텍 등이 치매치료제 개발에 참여하고 있다. 국내의 경우, 생약추출물이 나, 한방유래의 물질들을 추출하여 치매 치료에 적용하려는 노력을 하고 있다.

치매의 경우, 정확한 원인이나 기작이 밝혀지지 않았다. 게놈 프로젝트 이후, 급속하게 발달하고 있는 생물 과학에 힘입어, 미국을 포함한 선진국들은 치매에 관한 연구에 막대한 투자를 하고 있다. 이러한 연구의 결과로 원인이나, 타겟물질, 기작 등이 밝혀질 경우, 효과적인 치료제가 새롭게 시장에 진입하여 급격한 시장 규모의 확대가 예상되기도 한다.

그리고 우리나라의 경우에는, 알츠하이머 형 치매 치료제 시장은 2000년에서 2002년 사이에 연평균 128%라는 엄청나게 급격한 성장을 보였다. 시장 규모가 매우 커졌으며 특히 한국에 자이 아리셉트의 매출액이 알츠하이머성 치매 치료제 시장을 주도하고 있음을 알 수 있다.

우리나라의 경우는 앞서 언급한 주요 국가들과는 많은 차이가 있다. 첫째, 우리나라의 인구 수는 증가하고 있으며, 둘째, 2000년에 들어서야 비로소 65세 이상 노령인구(7.2%)가 전체인구의 7%를 넘어 고령화 사회에 들어갔다는 점, 셋째, 주요 국가는 의료제도가 사회보장 제도의 일환이지만, 우리나라는 그렇지 않다는 점, 넷째, 국가가 노인 의료문제에 관심을 가진 것이 최근이라는 점, 다섯째, 치매를 질환으로 하나로 인식하기 시작한 것은 얼마 되지 않았다는 점 등이 이들 국가들과 차이가 있다. 그러나 향후 128% 같은 높은 성장률까지 기대하기는 힘들 것으로 예측된다. 이유는 최근에 엑셀론과 레미닐같은 좋은 치료제들이 아리셉트 보다 훨씬 저가에 공급되고 있기 때문이다. 또한 국민건강보험의 재정 악화로 약가에 대한 압박은 더욱 커질 것으로 예상된다. 그럼에도 불구하고 향후 국내 치매치료제 시장은 당분간 고성장을 할 것이다. 알츠하이머병의 경우, 현재 완벽한 치료제가 없어 적게는 5년에서 많게는 20년정도 생명이 연장된다. 알츠하이머병이 발병하고 그 이후 생존해 있는 기간동안의 치료제 투여는 불가피한 것으로 보인다. 따라서 본격적인 치료제 투여가 오래되지 않는 국내의 경우, 노인전문 요양기관과 치매전문 요양기관의 확충됨에 따라 치매 치료제 시장은 향후 고성장이 예상된다. 따라서 향후 2-3년간은 두자리수의 높은 성장률을 보일 것이지만, 2010년 까지는 연평균 성장률이 9.5% 정도의 성장을 하여 약 260억원 정도까지 시장규모가 커질 것으로 전망된다.



극지연구소

나. 국외(미국)개발 및 시장동향

‘06~16’년 사이 10년간 동향을 살펴보면 인구의 고령화 등으로 인한 알츠하이머질환의 높은 발병률과 새로운 치료법 개발로 알츠하이머질환 치료제시장은 큰 성장세에 있다고 할 수 있다.

‘09년 알츠하이머질환 치료제 시장의 매출규모는 35.91억 달러였으며, 향후 연평균성장률 14%로 16년에는 89.71억 달러에 도달하는 큰 시장으로 성장할 것으로 전망된다. 13년과 14년 사이 알츠하이머질환 치료제 시장은 각각 전년대비 20.4%, 33.4%로 가장 크게 성장할 것으로 전망하고 있다. 11년과 12년에는 알츠하이머질환 치료제 시장의 큰 점유율을 차지하고 있는 Aricept 제품의 제네릭 출시로 성장률이 약간 저조할 것이나, 13년 부터는 신제품 개발로 시장성장률이 회복될 것으로 전망 된다.

알츠하이머질환 치료제 시장의 경쟁하는 기업들은 대규모 EH는 중간규모의 제약회사들이며 그 기업수는 30개 이상이다. 약국에는 알츠하이머질환 치료제가 도매 유통되나, 병원과 장기

년도	매출규모(단위: \$)	성장률(단위: %)
2006	22,93억 달러	-
2007	28,05억 달러	22.3
2008	31,96억 달러	13.9
2009	35,91억 달러	12.4
2010	40,94억 달러	14.0
2011	39,41억 달러	-3.7
2012	40,67억 달러	3.2
2013	48,97억 달러	20.4
2014	65,46억 달러	33.7
2015	74,69억 달러	14.1
2016	89,71억 달러	20.1

요양시설에는 직접 공급방식을 통해 알츠하이머질환 치료제를 유통하고 있다. 또한 알츠하이머질환 치료제 경쟁층은 대형 글로벌 제약회사와 중간 크기의 제약회사, 두 층으로 나뉘져 있으며, 그들의 경쟁요소는 제품효과성, 제품안전성, 효과유형, 약물효과 지속성 등이다. 결과적으로 알츠하이머질환 치료제 시장의 주요제품들은 Aricept, Exelon/Exelon patch, Razadyne/ER, Namenda 등이다.



제3장 연구개발수행 내용 및 결과

1. AD 동물모델에 극지유래 활성물질 투여 후 신경행동학적 영향 검증

가. 연구내용

검색된 극지 유래 활성물질 중 Ramalin을 AD 동물모델에 경구 투여하여 신경행동학적 학습력과 기억력에 대한 영향 검증하고자 한다.

나. 연구방법

(1) Moriss water maze test

AD 동물 모델은 3xTg-AD 마우스를 사용하였다. 이 모델 동물은 APP, PS1, Tau에 mutation이 도입된 강력한 AD 질병 모델이며 생후 6개월 이후 치매 표현형이 나타난다. 본 실험은 7개월 된 암컷 3xTg-AD 마우스에 극지 유래 활성물질인 Ramalin을 20mg/kg 농도로 QD로 4주간 경구투여 하였다. 모델 동물에 충분한 노출을 위하여 20mg/kg의 농도를 선정하였다. 통상적으로 인지능력 검사에 사용되는 Morris water maze tests(그림 2)를 이용하여 Ramalin의 신경행동학적 학습력과 기억력 향상 검증을 하였다. Morris 수중미로실험은 지름 100cm, 높이 45cm인 원형 풀밖 벽에 동서남북 각 벽에 방향을 인지 할 수 있는 지표물을 설치하고 지름 4.5cm, 높이 14.5cm의 플랫폼을 풀 안에 설치하여 진행하였다. 플랫폼보다 0.5cm 윗부분까지 물을 채우고, (수온 $21\pm 1^{\circ}\text{C}$), 식용색소를 이용하여 물을 흐리게 하여 시각적 효과를 제한하였다. 마우스를 동일한 위치에서 머리가 수조벽면을 향하게 한 후 입수시켜 플랫폼까지 찾아가는데 걸리는 탈출시간을 기록하였으며, 컷-오프 시간을 120초로 정하였다. 측정은 15분뒤 마우스를 다시 입수시켜 플랫폼을 찾아가는데 걸리는 탈출시간을 대조군과 비교하였다. 4일 동안의 훈련을 통하여 탈출시간의 변화를 측정하여 학습능력을 평가하며, 5일째에 플랫폼을 제거 후 60초 동안 플랫폼이 있던 지점 주변에 머무르는 시간을 측정하여 기억력을 평가하였다.

(2) Y-mazetest

Y-maze test (공간기억력측정 실험)은 Ramalin을 장기 투여 후, 마우스를 흑색 플라스틱으로 길이 40cm, 넓이 3cm, 높이 12cm인 3개의 arm으로 이루어진 장치에서 실험을 진행하였다. 마우스를 Y-maze 장치의 하나의 arm 부분에 끝에 머리를 향하게 하고 놓아준 후, 각

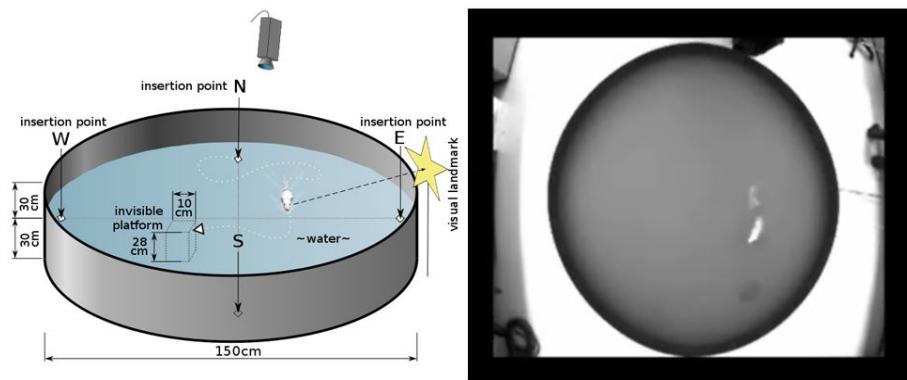


Figure 2. Morris Water maze test

arm에 들어간 횟수를 측정하였고, 캇-오프 시간은 20 분으로 하였다. 20분 후, 공간기억력 측정은 [각 arm에 다르게 들어간 횟수/전체 arm에 들어간 횟수] x100 으로 평가한다.

다. 연구결과

AD 동물모델에 4주 동안 Ramalin 20mg/kg을 투여한 군에서는 4일간의 훈련을 통하여 플랫폼을 찾아가는 거리가 vehicle 투여군 보다 단축 되는 것을 확인 할 수 있었다. (그림 3A) 더욱이 AD 동물모델에 4주 투여를 통하여 Ramalin 20mg/kg을 투여한 군에서는 4일간의 훈련을 통하여 플랫폼을 찾아가는 시간이 normal mice 보다도 빨라지는 것을 유의적으로 확인 함으로서 Ramalin에 의한 학습능력의 향상을 확인할 수 있었다. (그림 3B). AD 동물모델에 4주 동안 Ramalin 20mg/kg을 투여한 군에서는 4일간의 학습 훈련을 시킨 후, 5일째 날에 부표를 제거하고 부표가 있던 지점 주변에 머무르는 시간을 측정하여 기억력 검증을 하였을 때, Ramalin을 투여한 군에서는 기억력 향상으로 부표가 있던 지점 주변에 머문 거리와 시간이 현저히 증가함을 확인하였다. (그림 4A, B) AD 동물모델에 4주 동안 Ramalin 20mg/kg을 투여한 군과 대조군 (Vehicle, normal mouse)간의 수영 속도의 차이가 없으므로 학습력과 기억력의 차이는 속도의 차이가 아니라는 것을 증명할 수 있었다. (그림 4C) Y maze 검사는, 투여한 후, 각 arm에서의 순차적인 자발적 교체행동을 파악하여 공간기억력을 측정하였다. Ramalin을 투여한 군에서는 높도 상관성 있게 vehicle보다 공간기억력이 증가한 것을 확인할 수 있었고 이 결과는 통계적 유의성을 가짐을 확인 하였다. (그림 5) 4주간의 투여로 인하여 이러한 결과를 도출한 것은 Ramalin의 홀륭한 항치매 효과를 입증한 것으로 추후 장기 독성 시험결과 안전함을 증명할 경우 신규 항치매 약물로의 개발이 충분하다고 판단되어 진다. 추후 개발을 위하여 PK-PD relationship 연구가 필요하다고 판단되어 지며, 최대 약효농도 및 독성농도의 설정이 필요하다.

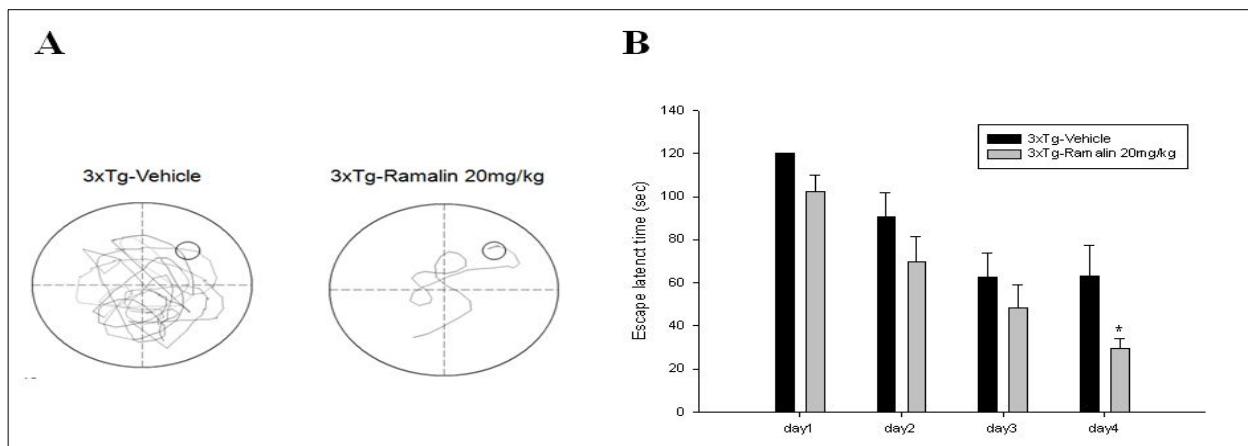


Figure 3. Learning test with Ramalin in model animal

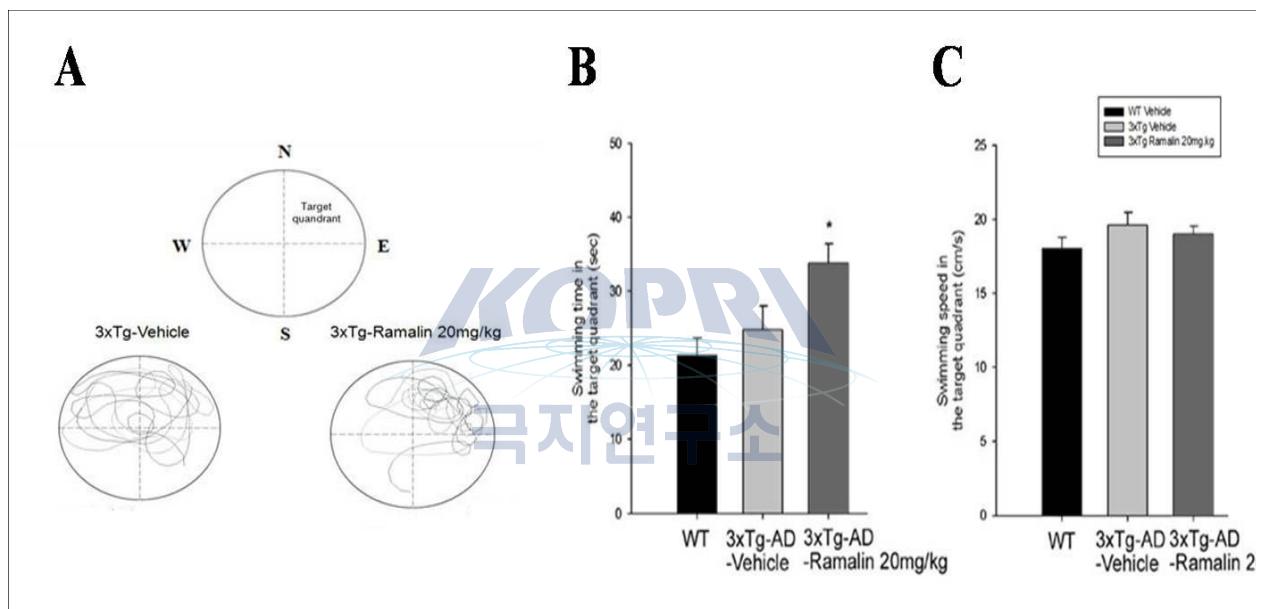


Figure 4. Learning test with Ramalin in model animal

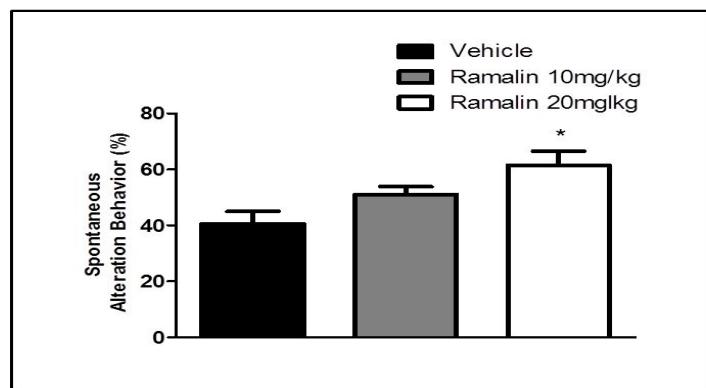


Figure 5. Behavior test with Ramalin in model animal

연 구 내 용	연 구 결 과(우수성)
AD 동물모델에 극지 유래 활성물질인 Ramalin 투여 후 신경행동학적 영향 검증	<ul style="list-style-type: none"> - 4주간의 경구투여를 통하여 Ramalin의 항치매 효능을 확인 할 수 있음. - AD 동물모델의 학습 능력과 기억력을 증가를 통하여 입증하였음. - 추가 PK-PD 관계 연구 및 독성 연구를 통하여 치매치료제로서의 개발 가능성 확인이 필요함.



2. AD 동물 모델에 극지 유래 활성물질 투여 후 A β 생성 및 β -secretase activity에 대한 영향 분석

가. 연구내용

행동학적 검증이 끝난 AD 동물모델에서 Ramalin 효능을 생화학적, 분자생물학적 방법을 통하여 분석하였다. 뇌 조직에서 Ramalin에 의한 BACE1 단백질 발현양과 BACE1 mRNA 양 변화 측정하고 최종 지표로 A β 생성양 변화 측정을 수행한다. 이와 별도로 부검을 통하여 독성평가를 진행하였다.

나. 연구방법

4주 동안 Ramalin 20mg/kg 투여한 AD 동물모델의 뇌 조직을 균질화 하여 각 군의 20 μ g 단백질 샘플을 SDS-PAGE에 loading하여 western blot 방법으로 BACE1 단백질 발현양 조절을 확인하였다. 또한 4주 동안 Ramalin 20mg/kg 투여한 AD 동물모델의 뇌 조직에서 RNA를 추출하고 RT-PCR을 이용하여 cDNA를 합성하였고 BACE1 프라이머와 SYBERGREEN을 이용하여 Real-time PCR로 BACE1 mRNA 발현양을 확인하였다. 일부 조직을 이용하여 AD 동물모델의 뇌 조직의 절편을 제작하였고 이를 면역염색을 시행하여 A β 의 생성양을 확인하였다. 이 외에도 A β 40, 42를 각각 ELISA kit을 이용하여 A β 40, 42의 생성양을 확인하였다. Ramalin의 독성평가 분석을 위하여 부검을 진행하였고, AD 동물모델과 대조군의 몸무게와 각 장기 (뇌, 심장, 간 콩팥)를 적출하여 무게변화를 측정하는 방식으로 평가하였다.

다. 연구결과

Ramalin을 경구 투여한 AD 동물모델의 뇌 조직에서 western blot 방법을 이용하여 BACE1 단백질 발현양을 확인하였다. Ramalin을 투여한 군의 뇌 조직에서 이전 in-vitro 실험결과와 같이 BACE1의 단백질 발현양이 유의적으로 감소됨을 확인하였다. (그림 6) 뇌조직의 절편을 이용한 이미징 분석을 통하여 BACE의 발현이 Ramalin에 의해 감소됨을 확인 할 수 있었다. (그림 7) A β 의 발현 역시 감소함을 2xTg 및 3xTg에서 확인 할 수 있었다. (그림 8, 9) 유전자 발현 변화를 확인하기 위하여 측정한 real time PCR 실험을 통하여 Ramalin을 투여한 AD 동물모델의 뇌조직에 BACE1 mRNA 의 유의적 감소를 확인할 수 있었다. (그림 10) A β 의 생성이 억제되어있는 것을 ELISA 방식의 측정에서도 확인 할 수 있었다. (그림 11) 특히 A β 42가 유의적인 감소를 나타내었다. A β 42는 A β 40보다 세포 독성이 강한

것으로 알려져 있다. 마지막으로 독성평가를 위해 진행하였던 부검에서 AD 동물모델의 뼈부
게와 뇌, 심장, 간, 콩팥의 무게를 측정한 결과 대조군(Vehicle)과의 무게차이가 없는 것으로
Ramalin의 독성이 없는 것을 확인하였다. (그림 12) 이번 실험 결과는 AD 모델 동물 중 두
개의 모델에서 BACE-1의 발현이 Ramalin에 의해 조절됨을 확인 할 수 있는 결과이다. 또
한 BACE-1의 활성으로 생기게 되는 A β 의 생성 역시 감소됨을 두 개의 모델에서 확인 할
수 있었다. 개발에 있어서는 non-GLP 독성평가에 있어서도 특이한 징후를 확인 할 수 없었
기에 추후 GLP 독성 평가시에 좋은 결과가 나올 것으로 예측된다.

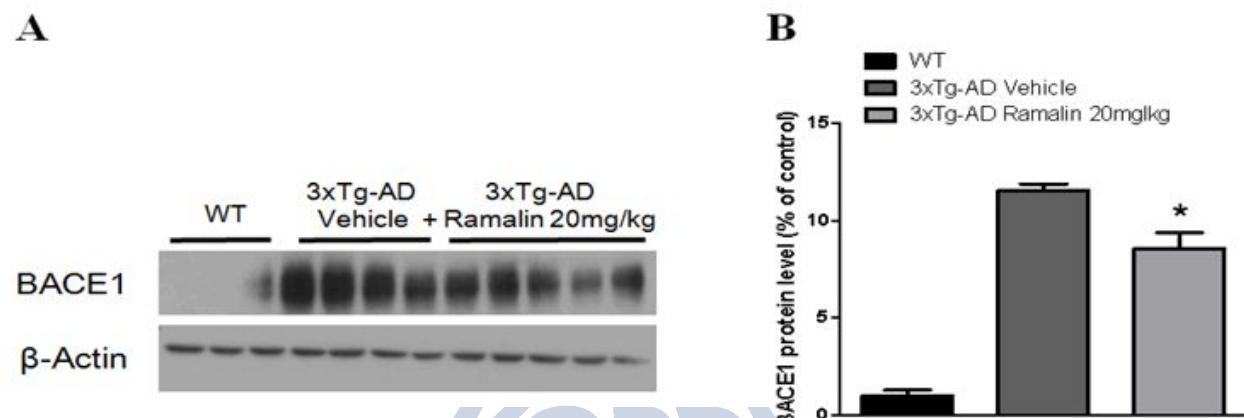


Figure 6. BACE1 protein expression with Ramalin in 3xTg model animal

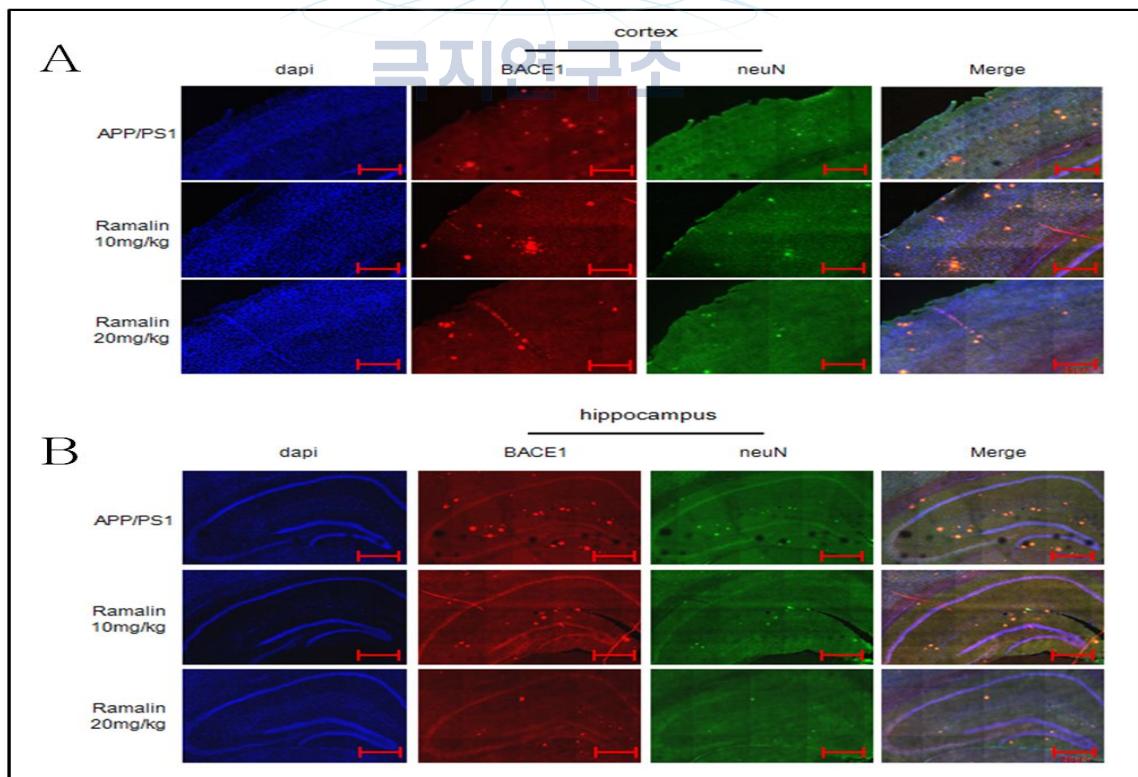


Figure 7. BACE1 protein expression with Ramalin using 2xTg model

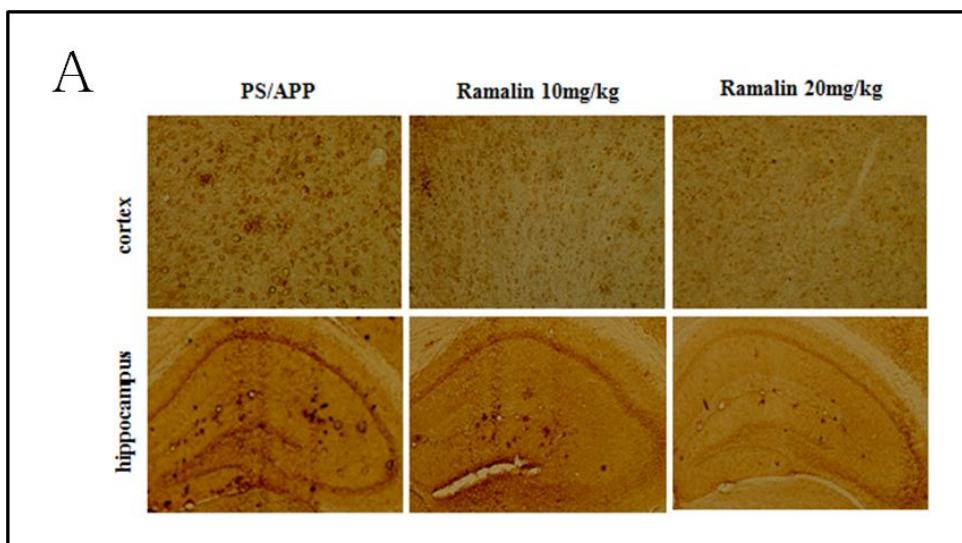


Figure 8. A β producing with Ramalin in 2xTg model

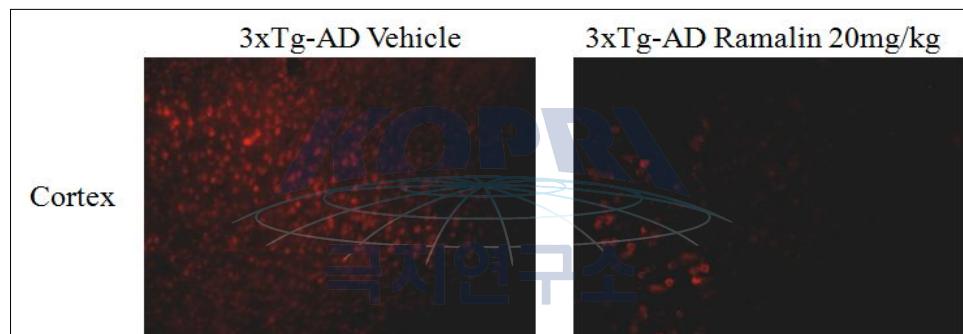


Figure 9. Immunohistochemistry of A β with Ramalin treatment in 3xTg model

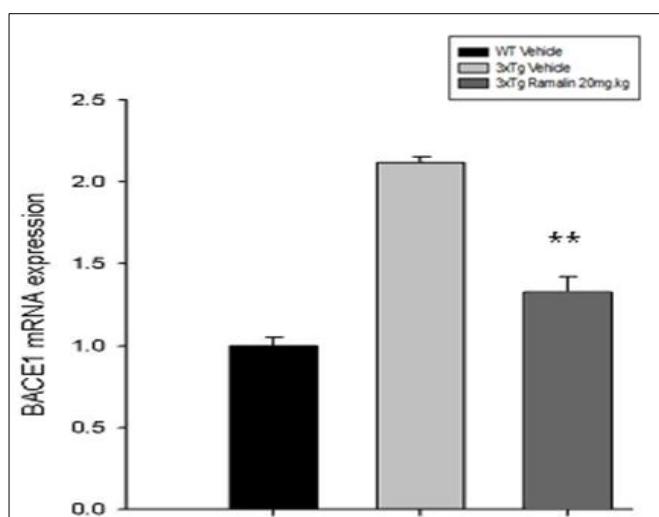


Figure 10. mRNA expression of BACE1 in Ramalin treated model animal

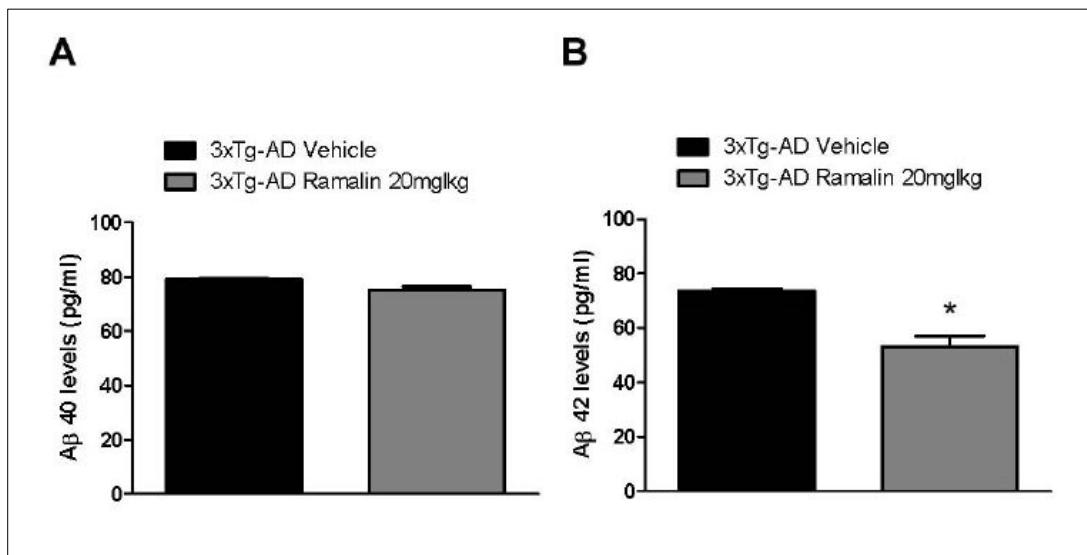


Figure 11. producing A β 40,42 by Ramalin treatment in model animal

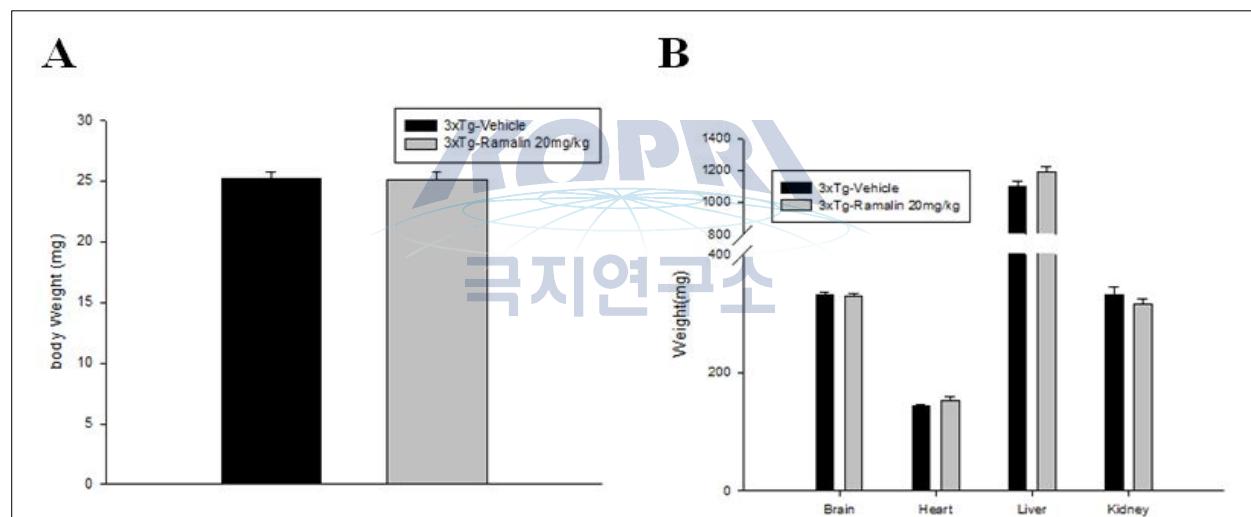


Figure 12. Toxicological test using model animal under treatment of Ramalin

연 구 내 용	연 구 결 과(우수성)
AD 동물 모델에 극지 유래 활성물질 투여 후 A β 생성 및 secretase activity에 대한 영향 분석	<ul style="list-style-type: none"> - Ramalin 경구 투여시 2xTg, 3xTg에서 모두 BACE-1 단백질 발현양이 유의적으로 감소함을 확인함. - BACE-1 활성에 기인하는 Aβ의 감소를 두 개의 서로 다른 동물모델에서 확인함. - 4주동안 20mg/kg를 투여 후 몸무게와 각 장기들의 무게변화를 측정한 결과 특이적 소견을 찾을 수 없었으므로 Ramalin의 독성이 없는 것으로 확인됨. 추후 장기 독성 실험 및 고용량 투여 독성을 확일 할 필요가 있다고 판단됨.



3. AD 동물 모델에서 극지 유래 활성물질의 항염증 효능 및 메커니즘 검증

가. 연구내용

Ramalin의 기능에 대하여 연구하고자 AD 동물모델의 뇌 조직에서 Ramalin에 의한 뇌 염증 세포의 활성화 변화를 검사하여 그 기능을 확인하고자 한다. 이전 *in-vitro* 실험결과 염증매개 단백질인 COX-2의 발현을 확인한 바 있다. 이에 AD 동물모델의 뇌 조직에서 Ramalin에 의한 항염증 마커의 조절 확인을 통하여 정확한 mechanism을 확인하고자 한다.

나. 연구방법

Ramalin을 투여한 AD 동물모델의 뇌 조직에서 iNOS, COX-2 등 항염증 마커들의 변화를 western blot 방법으로 검증한다. 또한 기존 신호전달 메커니즘인 MAPK, NF κ B등 염증관련 신호전달 단백질의 발현 및 인산화를 western blot으로 확인함으로서 메커니즘을 확인한다. 세포생물학적 방법인 Immunohistochemistry를 이용하여 뇌조직안의 염증세포인 microglia, astrocyte등의 활성화를 확인하고자 한다.



다. 연구결과

Ramalin을 투여한 AD 동물모델의 뇌 조직에서 western blot 방법을 이용하여 iNOS 단백질 발현변화를 확인할 수 있었다. iNOS는 inducible nitric oxide synthase로 주로 면역반응을 조절하는 역할을 하고 있다. 3xTg에서 iNOS의 과발현을 확인 할 수 있는 반면, Ramalin이 투여된 3xTg에서 그 발현이 억제됨을 확인 할 수 있었다. 또한 2xTg에서 Ramalin 투여 후 iNOS의 발현을 확인한 결과, 농도 상관성 있게 iNOS의 발현이 감소함을 확인 할 수 있었다.

COX-2의 발현 감소를 앞서 *in-vitro* 조건에서 확인 할 수 있었다. HT-22 신경세포주에서 1ug/ml 정도의 Ramalin으로 COX-2 단백질 발현이 절반정도 감소함을 확인 하였다. 이 실험을 *in-vivo*에서 증명하고자 Ramalin을 투여한 군의 뇌조직에서 COX-2의 발현양을 확인하였고 통계적 유의성을 가지며 감소함을 확인 하였다. (그림 13, 14) 이 역시 두가지 모델을 이용하였고, 3xTG 및 2xTG에서 COX-2 단백질이 감소함을 확인하였다.

또한 염증관련 신호전달 메커니즘인 NF κ B (p-p65, p-65)의 단백질 발현양 및 인산화 정도를 western blot 방법을 이용하여 확인하였다. NF κ B 신호전달은 일반적으로 염증에 의해 활성화 되어 지고 인산화에 의해 핵으로 들어가서 전사인자로의 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 즉 인산화가 일어나는 정도에 따라 면역반응이 유도되고 있는지를 확인 할 수 있게 된

다. AD 모델 동물의 경우 뇌안에서 염증반응이 정상마우스에 비해 증가되어 있음을 확인 할 수 있다. 하지만 Ramalin을 투여한 군의 뇌 조직에서는 NF κ B의 구성요소 중 하나인 p-65의 인산화 정도가 줄어드는 것을 확인하였다. (그림 15) p-65의 발현 감소는 없는 것으로 보아 NF κ B에 의해 이루어지는 염증 신호전달이 Ramalin에 의해 차단되고 있음을 확인 할 수 있다.

여러 염증관련 신호전달 중 MAPK (p-JNK, JNK, p-ERK, ERK, p-p38, p38)의 단백질 발현양 및 인산화 정도를 western blot 방법을 이용하여 확인하고자 하였다. Ramalin을 4주간 경구 투여한 군의 뇌 조직에서 MAPK (p-JNK, JNK, p-ERK, ERK, p-p38, p38)의 발현양 및 인산화가 현저히 감소됨을 확인할 수 있었다. (그림 16) 외부자극이나 기타 부정적이고 이상 신호전달 자체가 Ramalin에 의해 차단된 것으로 보아, 항염증 기능이 우수하다고 판단되어 진다.

보다 직접적인 분석을 위해서 Ramalin을 투여한 AD 동물모델의 뇌 조직에서 Immunohistochemistry 방법을 사용하여 분석하고자 하였다. astrocyte의 활성화 정도를 확인하기 위한 실험 결과, Ramalin에 의해서 실제 활성화된 astrocyte의 감소를 확인할 수 있었다. (그림 17) Ramalin을 투여한 군의 뇌조직에서 astrocytosis가 억제되어 GFAP의 발현 양이 감소된 것으로 판단된다.

두가지 질환 모델을 이용한 Ramalin의 항염증효과 입증을 염증 신호전달에 중요한 iNOS, COX2의 발현 변화 및 NF κ B, MAPKs 의 인산화 정도등을 살펴보았다. Ramalin은 염증 관련 신호전달을 효과적으로 억제하는 능력을 가진다고 판단된다. 이러한 efficacy는 두가지 가능성을 가질 수 있는데, BACE-1 발현이 줄어들어 A β 의 생성 감소로 인한 효과와 직접적인 항염증효과를 가지는 것으로 구분될 수 있을 것으로 판단된다. 이전 in-vitro 실험 결과와 같은 선상에서 비교해 볼 때 Ramalin은 BACE-1의 발현 감소 효과와 더불어 항염증 효과를 추가적으로 가지고 있는 것으로 판단된다.

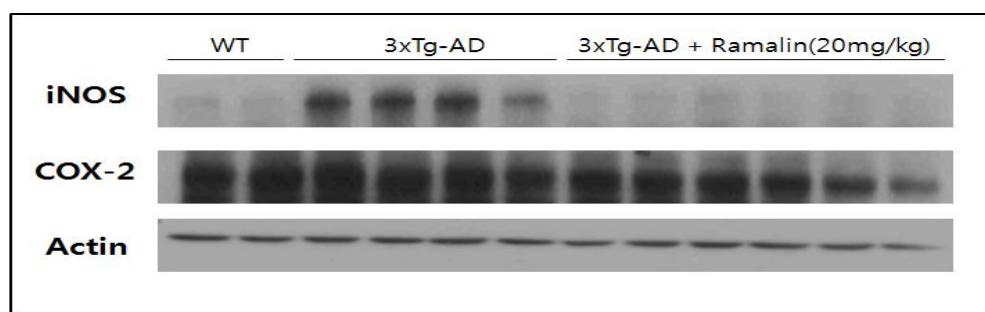


Figure 13. iNOS and COX2 protein expression level under Ramalin treatment in 3xTg model animal

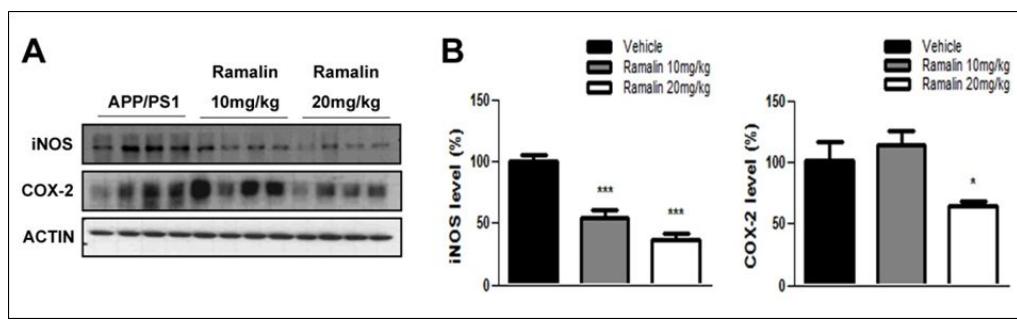


Figure 14. iNOS and COX2 protein expression level under Ramalin treatment in 2xTg model animal

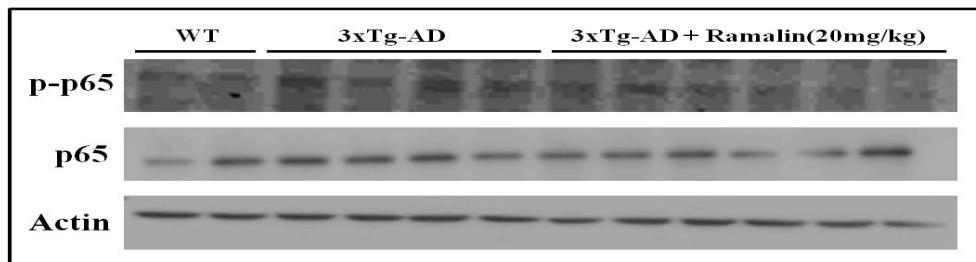


Figure 15. NF κ B(p-p65, p-65) and immune-related protein expression under Ramalin treatment in 3xTg model

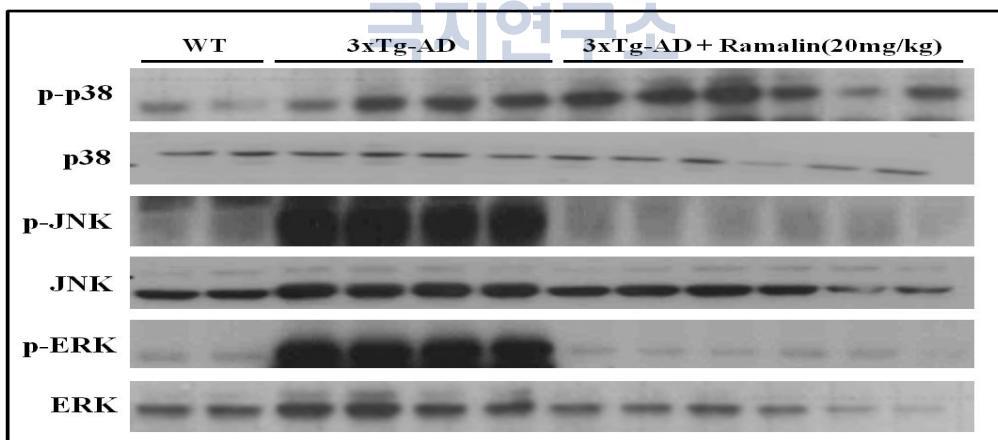


Figure 16. MAPK activation profile with Ramalin in 3xTg model

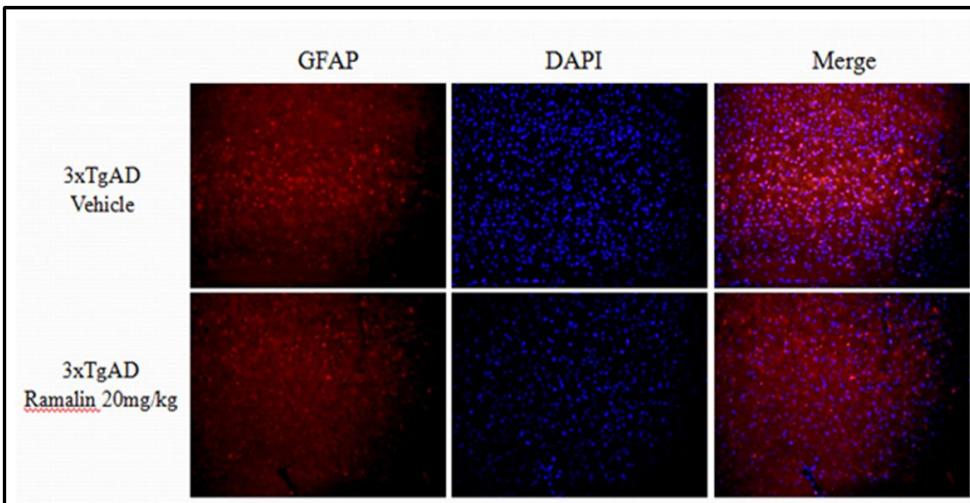


Figure 17. Activation level of immunological cell type in brain of model animal

연 구 내 용	연 구 결 과(우수성)
AD 동물 모델에서 극지 유래 활성 물질의 항염증 효능 및 메커니즘 검증	<ul style="list-style-type: none"> - Ramalin 경구투여로 인한 efficacy는 BACE-1의 발현 감소외에도 항염증 효과를 입증함. - Ramalin 투여 후 뇌 조직에서 염증조절 신호전달에 중요한 역할을 하는 iNOS, COX-2의 발현 감소를 in-vivo에서 추가적으로 확인 함. - 항염증 메커니즘인 NFκB의 주요 단백질인 p65/Rel의 인산화 감소를 확인하였으며, MAPKs의 인산화 감소를 확인함 - Ramalin에 의해 astrogliosis를 inhibition하여 GFAP의 발현을 감소를 확인 하였고 종합적으로 볼 때 Ramalin은 항염증 효과를 입증.

4. AD 동물모델을 이용하여 극지유래 활성물질 처리 후 과인산화된 Tau 단백질의 인산화 정도 측정

가. 연구내용

A β 의 증가 및 Tau의 과인산화를 유도하는 3xTg AD 동물모델의 뇌에서 Tau 과인산화 작용억제를 정량적으로 분석한다. 3xTg AD 동물모델의 뇌조직을 분석하여 Tau의 과인산화 억제를 확인한다. 알츠하이머 질환 연구의 양대 산맥이라 부를 수 있는 A β theory와 taupathy에 모두 Ramalin이 작용할 수 있는지 확인하고자 한다. 최근에 tau는 pathological tau라고 불리는 과인산화 되어지고 insoluble tau양이 치매의 발병과 깊은 관계가 있다는 연구가 보고되고 있다. 따라서 tau의 insoluble에 영향을 미치는 과인산화 정도를 확인하고자 한다.

나. 연구방법

4주동안 Ramalin을 20mg/kg로 경구 투여 후, 뇌에서 추출한 단백질을 western blot 방법으로 tau 인산화 정도를 측정하고자 한다. 4주동안 Ramalin 20mg/kg를 투여한 3xTg의 뇌조직 절편을 면역염색법으로 분석한다.

극지연구소

다. 연구결과

- Ramalin 20mg/kg 경구 투여한 3xTg의 뇌에서 Tau의 과인산화 정도를 확인하였다. 기대하지 않았던 과인산화 된 tau가 감소함을 확인 할 수 있었으며, 이 결과는 통계학적 유의성을 가지는 것으로 확인된다 (그림18)

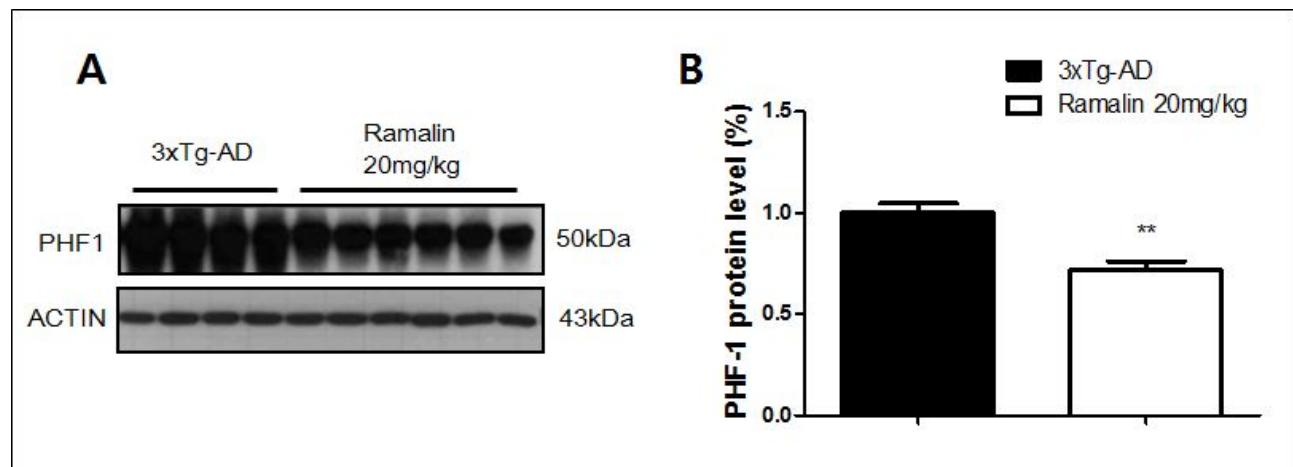


Figure 18. Down-regulation of hyperphosphorylated Tau in 3xTg by Ramalin

Tau의 과인산화가 유도되는 3xTg-AD 동물모델의 뇌 절편을 분석한 결과 대조군(3xTg-AD)과 비교 시, Ramalin 20mg/kg 경구투여군에서 Tau 과인산화 단백질의 감소를 확인함. (그림 19)

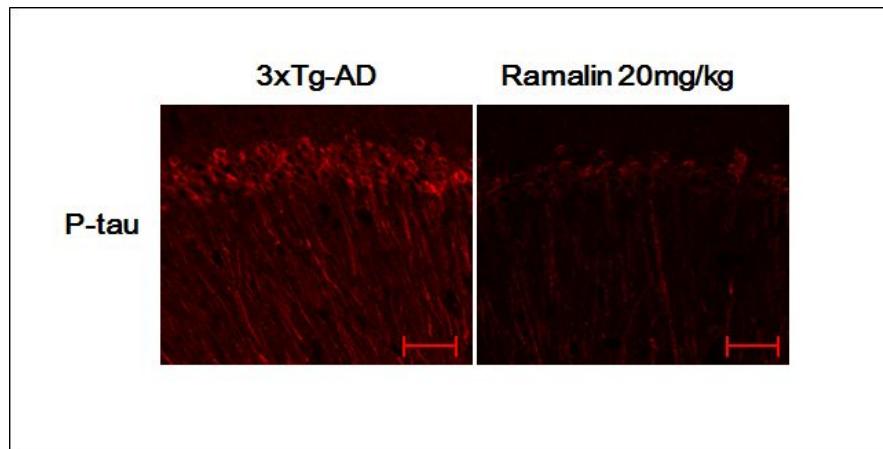


Figure 19. Immunohistochemistry result of hyperphosphorylated Tau expression in
3xTg with Ramalin

연 구 내 용	연 구 결 과(우수성)
A _β 증가 및 Tau 과인산화가 유도되는 3xTg 동물모델을 이용하여 Ramalin의 Tau 과인산화 억제작용을 관찰.	- 3xTg 동물모델에서 20mg/kg의 Ramalin 경구투여 시 과인산화 되어 있는 Tau의 인산화 정도가 감소함을 정량적 정성적으로 관찰.

5. Ramalin의 HDACs 저해효과 확인

가. 연구내용

HDAC은 histone deacetylase family로 11개의 isoform을 가지고 있다. histone의 deacetylation을 통하여 유전자 발현에 영향을 미치는 중요한 enzyme으로 항암제, 당뇨, 신경질환등에 타겟으로 그 저해제 개발이 활발한 분야이다. 그 중 HDAC6의 경우 세포질에 존재하고 면역에 중요한 역할을 하여 류마티즘등의 자가면역질환 치료를 위해 그 저해제 개발이 이루어지고 있다. 이 외에도 HDAC2, 5의 경우 신경질환에 관련되어 약물이 개발중에 있으며, HDAC4의 경우 폐고혈압의 타겟으로 개발중에 있다. 전체적으로 저해를 이루는 pan-HDAC 저해제의 경우 항암제로 개발이 되어 왔으나 선택성이 없는 문제로 인하여 독성을 나타내는 경우가 존재한다. 따라서 질환별 선택적 저해제의 개발이 unmet needs로 남아 있다. HDAC 저해제의 경우 Zn가 active pocket에 존재하여 Zn binding moiety가 저해제의 중요한 부분을 차지한다. Ramalin의 구조적 특성상 기준에 알려진 HDAC 저해제인 valproic acid와 SAHA와의 유사점을 확인하여 대표적으로 HDAC1과 6에 대하여 그 저해정도를 확인하고자 하였다. (그림 20)

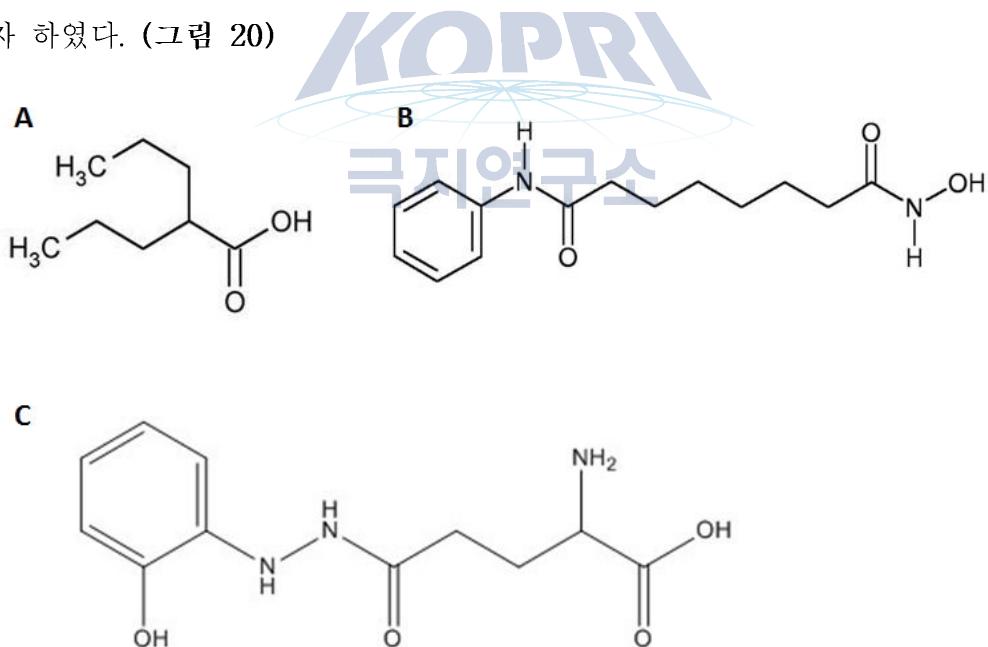


Figure 20. Structure of HDAC inhibitor and Ramalin A. Valproic acid, B. SAHA, C. Ramalin

나. 연구방법

순수분리된 HDAC1과 6를 이용하여 Ramalin의 억제효과를 확인하였다. Enzolife Science사의 kit를 이용하여 측정하였다. TNF α secretion은 PMA를 이용하여 분화시킨 THP-1 세포에 LPS를 투여하여 TNF α secretion을 유도한 상태에서 Ramalin의 효과를 확인 하였다. 이 때 TNF α 측정은 ELISA 방식으로 확인 하였다. HDAC6의 direct한 substrate인 tubulin의 acetylation정도를 확인하기 위하여 SH-SY5Y 세포에 Ramalin을 처리 후 acetylation 정도를 western blot을 이용하여 수행 하였다.

다. 연구결과

Ramalin 10uM을 HDAC1과 HDAC6에 처리하여 저해 정도를 확인 하였다. (그림 21) HDAC1과 6중에 HDAC6에 보다 잘 저해함을 확인 할 수 있었다. 이에 농도구간을 확장하여 IC₅₀ 값을 산출하였다. IC₅₀ 값은 Prism 5를 이용하였다. 1, 3, 10, 30, 100 uM의 Ramalin을 이용하여 측정하였으며 농도 상관성 있게 저해를 하여 다른 부가적인 효과에 의한 저해가 아님을 확인 할 수 있었다. Ramalin의 HDAC6에 대한 IC₅₀ 값은 15uM로 산출되고 HDAC1의 경우 IC₅₀ 값은 40uM로 산출하였다. (그림 22)

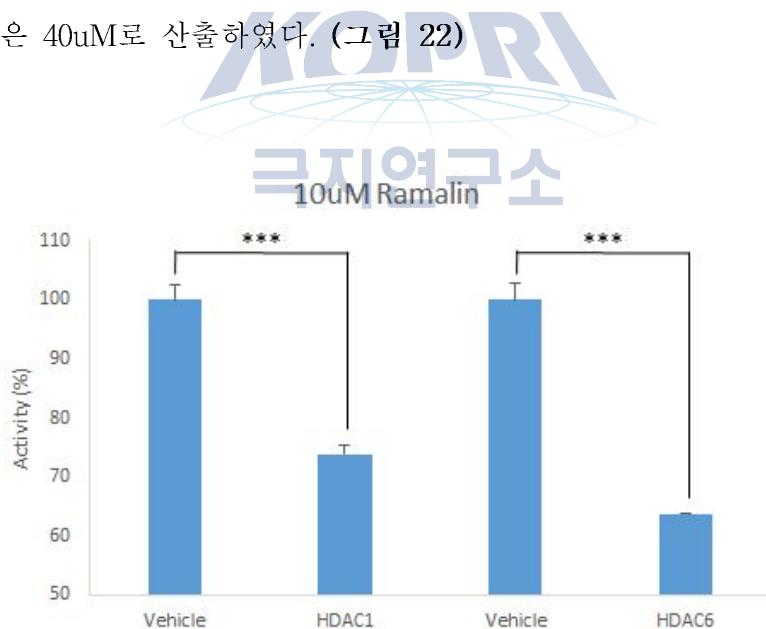


Figure 21. Inhibitory activity of Ramalin to HDAC1 and 6 at 10uM

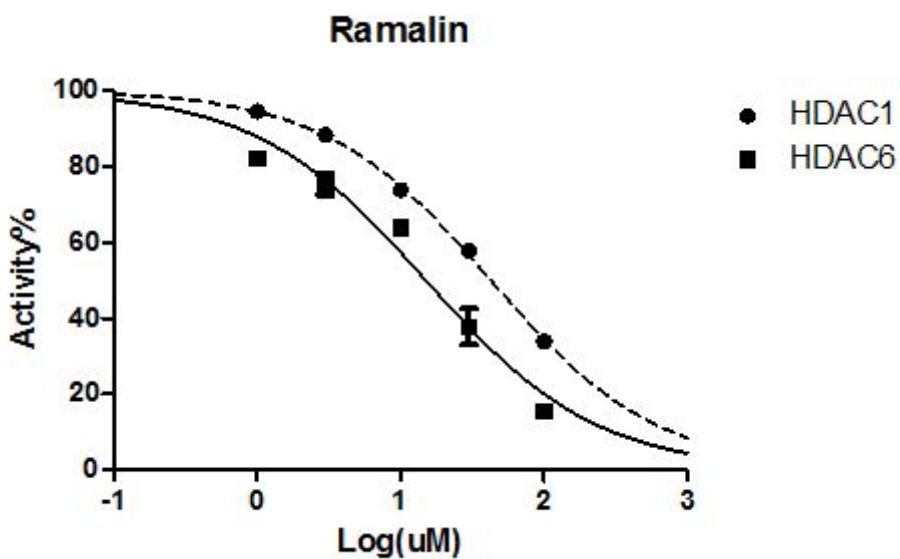


Figure 22. IC50 calculation of Ramalin to HDAC1 and 6

Ramalin의 엔증억제 효과를 추가적으로 확인하기 위하여 PMA로 분화시킨 THP-1 세포에서 TNF α 분비능을 확인하였다. 앞서 기술한데로 LPS로 자극을 준 THP-1 세포에서 분비되는 TNF α 의 분비를 저해 할 수 있는지 확인하였다. TNF α 는 ELISA 방식으로 측정하였다. Ramalin의 경우 약 40% 정도 TNF α 분비 억제능을 10uM에서 보여 주었다. 이 결과는 지금까지 Ramalin이 보여준 항염증효과를 면역세포에서도 보여주는 결과이다. (그림 23)

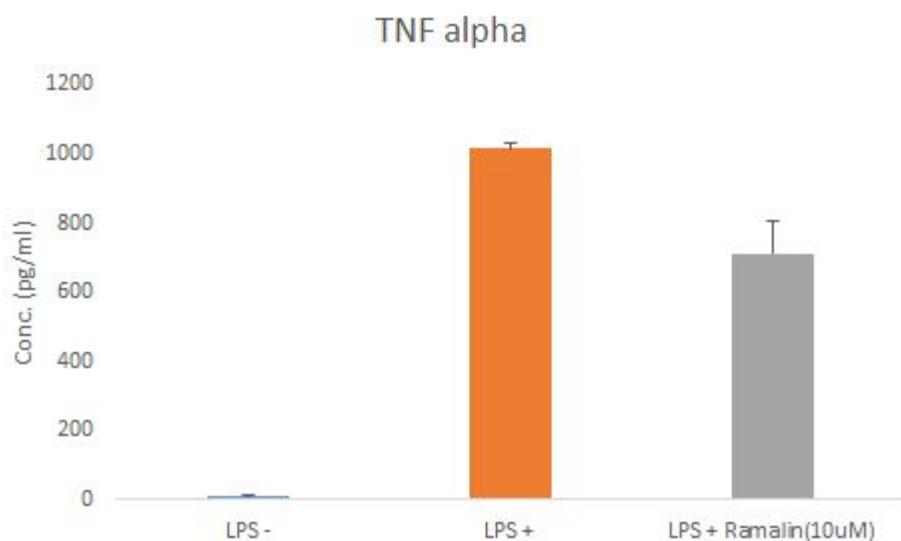


Figure 23. Ramalin reduces TNF α secretion under LPS in PMA-treated THP1 cell line.

위의 결과들을 종합해 볼 때 Ramalin이 HDAC6의 저해제로의 가능성을 확인 할 수 있었다. 따라서 직접적인 세포내 기질로 알려진 tubulin의 acetylation 증가를 확인하고자 하였다. SH-SY5Y 신경 세포주를 사용하여 acetylated tubulin을 확인하였다. 하지만 Ramalin에 의한 tubulin acetylation 및 histone acetylation의 증가를 확인 할 수 없었다. (그림 24) 따라서 Ramalin의 항염증 작용은 HDAC1, 6 저해를 통해서 이루지지 않음을 확인 하였다. 다른 HDAC 효소의 저해작용 혹은 sirt등의 다른 작용점이 있을 수 있을것으로 예상된다.

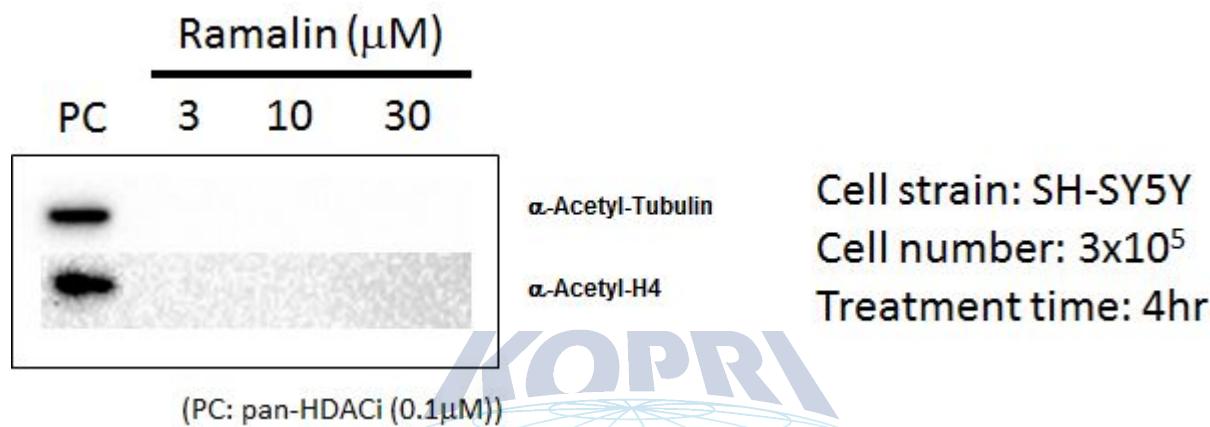


Figure 24. Western blot analysis using acetylated tubulin and histone. Ramalin could not induce acetylation of tubulin and histone.

6. GPScreen system을 이용한 on-target 탐색

가. 연구내용

GPScreen system 중 essential gene 1,276개를 대상으로 1차 screening을 진행한다. 1차 screening 전에 우선 GI₅₀을 결정하기 위한 예비 실험을 진행한다. 1차 스크리닝 시에는 모든 약물 작용점으로서의 가능성 있는 후보 유전자들이 충분히 포함되도록 하기 위해 상위 10% (전체 144) 수준의 유전자들을 선택한다. 이렇게 얻어는 144의 유전자를 대상으로 2차 GPScreen을 수행한다. 이를 통하여 상위 유전자 28개를 선택하고, 최종적인 분석을 통하여 15개 내외의 최종 유전자를 선정한다. (그림 25)

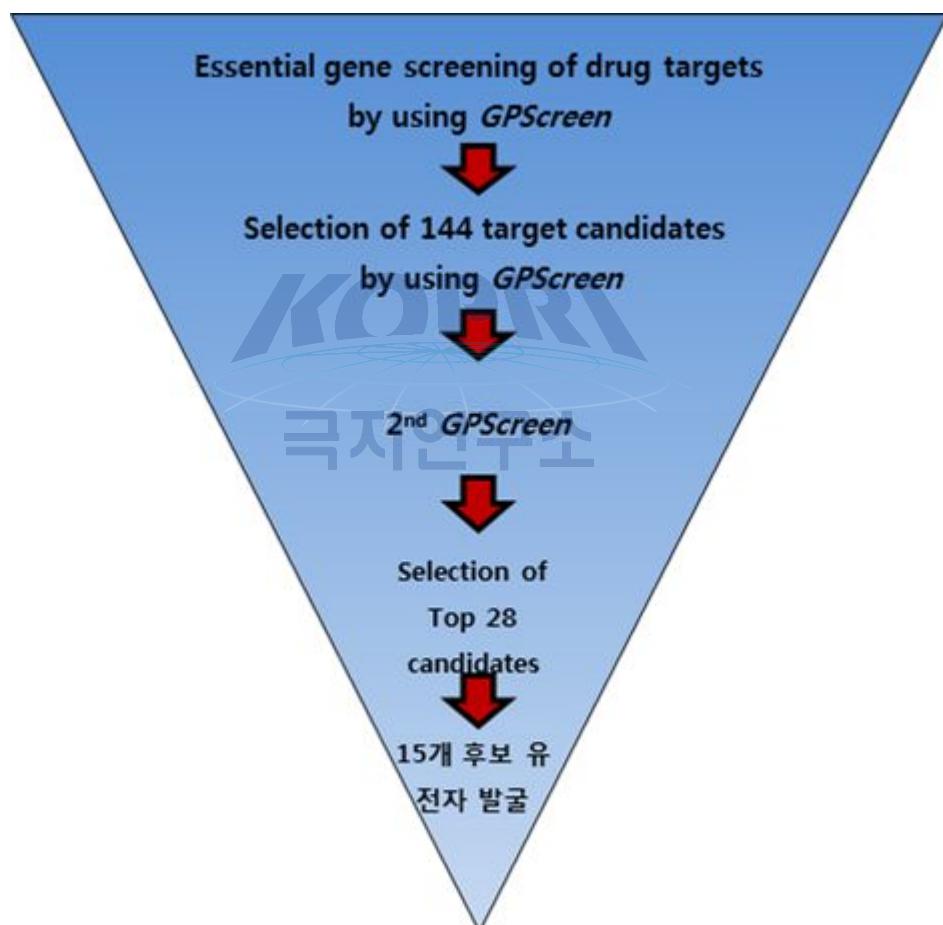


Figure 25. Procedure of GPScreen using Ramalin

나. 연구결과

(1) 1차 활성 테스트 (GI₅₀ 결정)

GI₅₀을 결정하기 위해서 Ramalin의 농도를 0에서 500uM까지 증가시키면서 wild type S.

*pombe*의 생존율을 조사하였다. (표 1) 이를 통하여 GI_{50} 값이 15-20uM 정도임을 확인 할 수 있었고 0-100uM 구간에서 농도 상관성 있게 성장을 저해함을 확인 할 수 있었다. (그림 26) 따라서 추후에 GPScreen은 20uM에서 진행하기로 결정할 수 있었다.

Table 1. Result of 1st active test

	concentration (uM)	0	1	10	20	30	40	50	100	500
Cell mass	Average (n=3)	0.2297	0.2404	0.1475	0.0697	0.0151	0.0113	0.0088	0.0086	0.0056
	STDEV (n=3)	0.0194	0.0141	0.0130	0.0048	0.0041	0.0021	0.0028	0.0009	0.0022
Cell mass (%)	Average (n=3)	100.00	104.66	64.19	30.34	6.56	4.93	3.85	3.76	2.42
	STDEV (n=3)	8.459	6.157	5.662	2.093	1.763	0.915	1.216	0.390	0.938

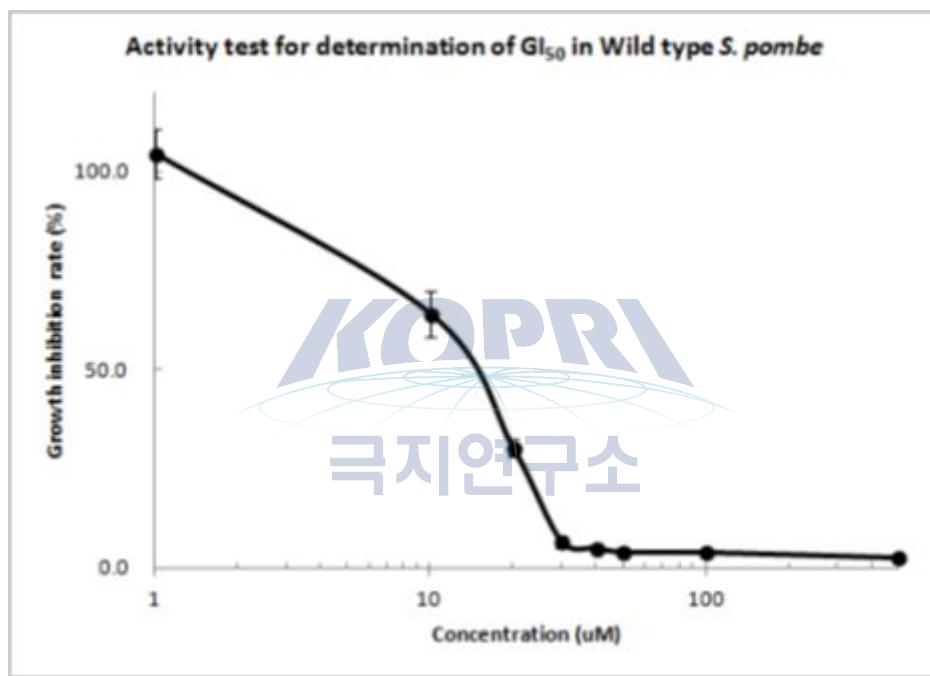


Figure 26. GI_{50} curve of Ramalin in wild type *S. pombe*

(2) Genome-wide GPScreen (1차 스크리닝)

예비실험진행으로 결정된 GI_{50} 을 바탕으로 20uM Ramalin을 1,276 mutant *S. pombe*에 처리하였다. 처리시간은 15시간을 처리하였고, 이를 통하여 drug-induced haploinsufficiency를 확인 할 수 있었다. (표 2, 그림 50) 이 스크리닝을 통하여 cwf15 (complexed with Cdc5 protein)이 가장 높은 DIH를 나타냄을 확인 할 수 있었다. 첫 번째 스크리닝을 통하여 DIH 수치 상위 10%, 144개를 선별하였다.

Table 2. Result of 1276 mutant screening

<i>S. pombe</i> SystemicID	<i>S. pombe</i> Genename	Initial absorbance		Final absorbance		Fitness value
		D.W. only	Drug treated	D.W. only	Drug treated	

SPAC1002.04c	taf11	0.0474	0.0466	0.1832	0.1598	1.20
SPAC1002.08c	mtf1	0.0489	0.0517	0.1583	0.1668	0.95
SPAC1002.09c	dld1	0.0460	0.0489	0.1764	0.1395	1.44
SPAC1002.10c	sgt1	0.0476	0.0480	0.1801	0.1298	1.62
SPAC1002.11	gaa1	0.0544	0.0510	0.1454	0.0972	1.97
SPAC1002.13c	psu1	0.0477	0.0459	0.1474	0.1092	1.58
SPAC1002.16c		0.0474	0.0490	0.1857	0.1419	1.49
SPAC1006.02	asa1	0.0460	0.0485	0.1392	0.1243	1.23
SPAC1006.08	etd1	0.0463	0.0451	0.1882	0.1582	1.25
SPAC1071.01c	pta1	0.0518	0.0493	0.1426	0.1105	1.48
SPAC1071.10c	pma1	0.0529	0.0553	0.1886	0.1980	0.95
SPAC1093.04c		0.0451	0.0449	0.1355	0.1093	1.40
SPAC1093.05		0.0474	0.0459	0.1428	0.1263	1.19
SPAC10F6.02c	prp22	0.0459	0.0477	0.1792	0.1655	1.13
SPAC10F6.03c	cts1	0.0473	0.0520	0.1943	0.1786	1.16
SPAC10F6.09c	psm3	0.0484	0.0502	0.1857	0.1435	1.47
SPAC10F6.10	rio1	0.0462	0.0457	0.1649	0.1311	1.39
SPAC110.03	cdc42	0.0458	0.0457	0.1375	0.1189	1.25
SPAC110.04c	pss1	0.0489	0.0491	0.1756	0.1547	1.20
SPAC1142.04		0.0449	0.0502	0.1726	0.1716	1.05
SPAC11E3.02c		0.0468	0.0462	0.1423	0.1329	1.10
SPAC11E3.07	vma4	0.0459	0.0468	0.1577	0.0993	2.13
SPAC11G7.05c	mct1	0.0493	0.0481	0.1673	0.1180	1.69
SPAC11H11.06	arp2	0.0490	0.0476	0.2209	0.1578	1.56
SPAC1250.01	snf21	0.0484	0.0476	0.1398	0.1179	1.30
SPAC1296.06	tah18	0.0467	0.0462	0.1881	0.1315	1.66
SPAC12B10.08c		0.0481	0.0470	0.1972	0.1758	1.16
SPAC12G12.02	efg1	0.0460	0.0455	0.2378	0.1568	1.72
SPAC12G12.04	mcp60	0.0453	0.0458	0.1584	0.1373	1.24
SPAC12G12.05c	taf9	0.0469	0.0470	0.1401	0.1193	1.29
SPAC12G12.06c	rcl1	0.0469	0.0497	0.1218	0.1108	1.23
SPAC12G12.08	mrpl16	0.0480	0.0477	0.1601	0.1154	1.66
SPAC12G12.14c	pfs2	0.0456	0.0471	0.1781	0.1535	1.25
SPAC13A11.02c	erg11	0.0466	0.0462	0.1272	0.1177	1.13
SPAC13C5.01c	pre9	0.0489	0.0485	0.3206	0.1740	2.16
SPAC13F5.02c	ptr6	0.0474	0.0454	0.1439	0.1268	1.19
SPAC13F5.06c	sec10	0.0469	0.0483	0.1833	0.1511	1.33
SPAC13G6.05c	trs33	0.0475	0.0488	0.1787	0.1750	1.04
SPAC13G6.11c	erg12	0.0498	0.0475	0.1640	0.1181	1.62
SPAC13G7.01c	erg7	0.0461	0.0482	0.2114	0.1950	1.13
SPAC13G7.08c	crb3	0.0471	0.0477	0.1610	0.1350	1.30
SPAC13G7.10	teb1	0.0510	0.0510	0.2015	0.1270	1.98
SPAC1420.02c	cct5	0.0474	0.0486	0.2051	0.1900	1.12
SPAC144.07c	gpn2	0.0470	0.0493	0.1739	0.1399	1.40
SPAC144.08		0.0470	0.0463	0.1504	0.1186	1.43
SPAC144.09c	sfc2	0.0471	0.0492	0.1919	0.1800	1.11
SPAC144.10c	gwt1	0.0479	0.0478	0.1545	0.1084	1.76
SPAC144.12	rki1	0.0480	0.0463	0.2351	0.1238	2.41
SPAC144.15c	cog1	0.0507	0.0500	0.1547	0.1128	1.66
SPAC144.16	cia2	0.0475	0.0473	0.1537	0.1401	1.14
SPAC144.18	vrg4	0.0495	0.0485	0.1543	0.1366	1.19
SPAC1486.03c		0.0476	0.0455	0.1540	0.1343	1.20

SPAC1486.05	nup189	0.0484	0.0488	0.1231	0.1105	1.21
SPAC1486.06	npt1	0.0482	0.0474	0.1420	0.0945	1.99
SPAC1486.07c	mrpl19	0.0449	0.0436	0.1621	0.0987	2.13
SPAC1486.09		0.0489	0.0475	0.1754	0.1246	1.64
SPAC14C4.02c	smc5	0.0470	0.0472	0.1361	0.1184	1.25
SPAC1556.07	pmm1	0.0510	0.0507	0.1974	0.1781	1.15
SPAC1565.05	utp8	0.0485	0.0480	0.2257	0.2067	1.12
SPAC1565.06c	spg1	0.0489	0.0472	0.2320	0.1643	1.56
SPAC1565.08	cdc48	0.0475	0.0467	0.1910	0.1267	1.79
SPAC15A10.01	atm1	0.0463	0.0485	0.1594	0.1724	0.91
SPAC15A10.02	taf12	0.0480	0.0480	0.1809	0.1195	1.86
SPAC15A10.04c	zpr1	0.0471	0.0464	0.1638	0.1422	1.22
SPAC15A10.12c		0.0514	0.0481	0.1703	0.1130	1.83
SPAC15E1.04	hal3	0.0484	0.0492	0.2061	0.1680	1.33
SPAC15E1.08	naa10	0.0490	0.0476	0.2132	0.1664	1.38
SPAC15F9.03c	nxt2	0.0497	0.0470	0.2518	0.1632	1.74
SPAC16.02c	srp2	0.0489	0.0477	0.2756	0.1586	2.04
SPAC167.02	ptb1	0.0447	0.0462	0.2814	0.1738	1.86
SPAC167.03c	snu66	0.0507	0.0495	0.1557	0.1060	1.86
SPAC1687.01	rpc19	0.0468	0.0451	0.2135	0.1888	1.16
SPAC1687.02		0.0459	0.0469	0.2318	0.1908	1.29
SPAC1687.03c	rfc4	0.0489	0.0494	0.1804	0.1559	1.23
SPAC1687.04	mcb1	0.0478	0.0481	0.1680	0.1204	1.66
SPAC1687.11	spb1	0.0460	0.0457	0.2137	0.1206	2.24
SPAC1687.18c	ssl3	0.0478	0.0478	0.1774	0.1714	1.05
SPAC1687.20c	mis6	0.0455	0.0467	0.1371	0.1314	1.08
SPAC16A10.06c	nse2	0.0464	0.0469	0.1604	0.1182	1.60
SPAC16C9.03	nmd3	0.0486	0.0487	0.1812	0.1386	1.47
SPAC16E8.02		0.0469	0.0491	0.2307	0.1477	1.86
SPAC16E8.03	gna1	0.0462	0.0467	0.1398	0.1085	1.51
SPAC16E8.04c	aro7	0.0491	0.0467	0.2463	0.1662	1.65
SPAC16E8.07c	vph1	0.0467	0.0463	0.1861	0.2010	0.90
SPAC16E8.10c	rsm7	0.0564	0.0514	0.1508	0.1067	1.71
SPAC16E8.11c	tfb1	0.0517	0.0509	0.1605	0.1089	1.88
SPAC16E8.15	tif45	0.0465	0.0476	0.2387	0.1277	2.40
SPAC16E8.16	sua7	0.0471	0.0479	0.1633	0.1378	1.29
SPAC1751.02c	rsm19	0.0474	0.0457	0.2385	0.1541	1.76
SPAC1751.03		0.0483	0.0493	0.2086	0.1577	1.48
SPAC1782.03	saf3	0.0484	0.0489	0.1719	0.1184	1.78
SPAC1782.10c	nhp2	0.0488	0.0447	0.2932	0.1788	1.82
SPAC1783.03	fta2	0.0463	0.0468	0.1512	0.1166	1.50
SPAC17A2.03c	vma6	0.0545	0.0534	0.1685	0.0993	2.48
SPAC17A2.04c	cns1	0.0482	0.0486	0.1842	0.1589	1.23
SPAC17A2.08c	ntr2	0.0483	0.0474	0.1694	0.1206	1.65
SPAC17A5.03	rpl301	0.0470	0.0467	0.1613	0.1262	1.44
SPAC17A5.06	ptr8	0.0481	0.0470	0.1894	0.1448	1.44
SPAC17A5.12	ucp7	0.0468	0.0473	0.1693	0.1633	1.06
SPAC17A5.13		0.0465	0.0469	0.1501	0.1125	1.58
SPAC17A5.15c	gus1	0.0477	0.0500	0.1940	0.1679	1.24
SPAC17C9.01c	nuc2	0.0466	0.0477	0.1807	0.1435	1.40
SPAC17C9.02c	lys7	0.0485	0.0482	0.2213	0.1373	1.94
SPAC17C9.03	tif471	0.0488	0.0483	0.2039	0.1244	2.04
SPAC17C9.06	sam50	0.0477	0.0473	0.1946	0.1801	1.11

SPAC17C9.13c	cut8	0.0467	0.0468	0.1843	0.1407	1.47
SPAC17D4.02	cdc45	0.0474	0.0472	0.1754	0.1323	1.50
SPAC17G6.07c	use1	0.0486	0.0475	0.2314	0.1557	1.69
SPAC17G6.09	sec62	0.0458	0.0452	0.2250	0.1252	2.24
SPAC17G6.10	ssr1	0.0491	0.0491	0.1721	0.1196	1.74
SPAC17G6.11c		0.0470	0.0475	0.1613	0.1542	1.07
SPAC17G6.12	cul1	0.0458	0.0451	0.2389	0.1527	1.79
SPAC17G6.14c	uap56	0.0478	0.0516	0.2963	0.2161	1.51
SPAC17G6.16c	ysh1	0.0466	0.0472	0.1992	0.2045	0.97
SPAC17G8.01c	trl1	0.0456	0.0451	0.2166	0.1693	1.38
SPAC17G8.02		0.0466	0.0479	0.1829	0.1768	1.06
SPAC17G8.03c	dpb3	0.0463	0.0467	0.1475	0.1114	1.56
SPAC17G8.04c	arc5	0.0485	0.0486	0.1790	0.1434	1.38
SPAC17G8.06c		0.0490	0.0499	0.1967	0.1790	1.14
SPAC17G8.12	sec3	0.0494	0.0482	0.2182	0.2211	0.98
SPAC17H9.02	mtl1	0.0484	0.0470	0.1705	0.1182	1.71
SPAC17H9.05	ebp2	0.0485	0.0462	0.2288	0.1555	1.65
SPAC17H9.07		0.0462	0.0461	0.1428	0.1209	1.29
SPAC17H9.16	tom22	0.0463	0.0472	0.1580	0.1256	1.42
SPAC17H9.17c	mdm10	0.0497	0.0524	0.1718	0.1318	1.54
SPAC17H9.20	psc3	0.0472	0.0463	0.1790	0.1386	1.43
SPAC1805.17	crm1	0.0477	0.0462	0.2161	0.1302	2.00
SPAC1834.01	sup45	0.0478	0.0480	0.2075	0.1603	1.42
SPAC1834.02	aro1	0.0474	0.0471	0.1861	0.1249	1.78
SPAC1834.06c	pmo25	0.0496	0.0489	0.1916	0.1466	1.45
SPAC1834.11c	sec18	0.0476	0.0489	0.1675	0.1352	1.39
SPAC18B11.05	gpi18	0.0471	0.0483	0.1590	0.1191	1.58
SPAC18B11.06	lcp5	0.0483	0.0489	0.1842	0.1352	1.57
SPAC18G6.03	ypt3	0.0460	0.0482	0.2236	0.1916	1.24
SPAC18G6.06	utp11	0.0497	0.0480	0.1572	0.1151	1.60
SPAC18G6.07c	mra1	0.0457	0.0484	0.2219	0.1989	1.17
SPAC18G6.11c	rrn3	0.0470	0.0471	0.1697	0.1352	1.39
SPAC18G6.14c	rps7	0.0488	0.0483	0.1670	0.1463	1.21
SPAC1952.01		0.0477	0.0493	0.1873	0.1426	1.50
SPAC1952.13	ned1	0.0501	0.0485	0.1754	0.1120	1.97
SPAC1952.14c	mrpl25	0.0470	0.0450	0.2363	0.1420	1.95
SPAC19A8.06		0.0500	0.0460	0.2391	0.1492	1.83
SPAC19A8.07c	imp4	0.0469	0.0465	0.1702	0.1274	1.52
SPAC19A8.09	yos1	0.0483	0.0475	0.2082	0.1355	1.82
SPAC19A8.12	dcp2	0.0475	0.0466	0.1826	0.1307	1.61
SPAC19A8.13	usp101	0.0485	0.0478	0.2085	0.1414	1.71
SPAC19A8.15	trp2	0.0481	0.0460	0.2153	0.1870	1.19
SPAC19B12.01		0.0536	0.0530	0.1741	0.1100	2.11
SPAC19B12.02c	gas1	0.0492	0.0485	0.1619	0.1572	1.04
SPAC19B12.03	bgs3	0.0490	0.0492	0.1681	0.1086	2.01
SPAC19B12.05c	fcp1	0.0481	0.0509	0.1883	0.1586	1.30
SPAC19D5.04	ptr1	0.0496	0.0497	0.2004	0.1362	1.74
SPAC19D5.05c	imp3	0.0484	0.0480	0.1737	0.1471	1.26
SPAC19G12.01c	cut20	0.0509	0.0522	0.2094	0.1923	1.13
SPAC19G12.07c	rsd1	0.0479	0.0493	0.1827	0.1353	1.57
SPAC19G12.14	its3	0.0444	0.0455	0.2139	0.1511	1.61
SPAC1A6.02		0.0479	0.0468	0.1856	0.1348	1.56
SPAC1B1.01	deb1	0.0512	0.0493	0.1697	0.1122	1.88

SPAC1B1.03c	kap95	0.0501	0.0502	0.2308	0.2288	1.01
SPAC1B2.02c	ugo1	0.0491	0.0525	0.2203	0.2012	1.15
SPAC1B2.05	mcm5	0.0475	0.0481	0.2753	0.1270	2.89
SPAC1B3.09c		0.0472	0.0468	0.1753	0.1348	1.46
SPAC1B3.12c	rpb10	0.0501	0.0470	0.1599	0.1416	1.16
SPAC1B3.13	nan1	0.0471	0.0459	0.2472	0.1542	1.85
SPAC1B3.14	vma3	0.0476	0.0497	0.2323	0.1365	2.13
SPAC1B3.18c	mrps18	0.0486	0.0504	0.1586	0.1270	1.44
SPAC1B9.03c		0.0497	0.0493	0.1978	0.1421	1.60
SPAC1D4.04	cct2	0.0476	0.0460	0.1962	0.1439	1.52
SPAC1D4.08	pis1	0.0471	0.0475	0.2023	0.1839	1.14
SPAC1D4.10	trz1	0.0458	0.0463	0.2364	0.1318	2.23
SPAC1D4.12	rad15	0.0470	0.0475	0.1727	0.1301	1.52
SPAC1D4.14	tho2	0.0486	0.0456	0.2650	0.1747	1.68
SPAC1F12.07	ser1	0.0491	0.0496	0.1514	0.1290	1.29
SPAC1F12.08	cab4	0.0476	0.0487	0.1913	0.1657	1.23
SPAC1F12.09	gpi17	0.0514	0.0483	0.2196	0.1885	1.20
SPAC1F3.01	rrp6	0.0503	0.0505	0.2053	0.1683	1.32
SPAC1F5.02	pdi1	0.0491	0.0475	0.2019	0.1221	2.05
SPAC1F5.04c	cdc12	0.0488	0.0461	0.2210	0.1528	1.61
SPAC1F5.06	lsh1	0.0484	0.0482	0.1843	0.1371	1.53
SPAC1F5.11c	tra2	0.0490	0.0479	0.1631	0.1153	1.69
SPAC1F7.02c	has1	0.0492	0.0478	0.1845	0.1195	1.89
SPAC1F7.03	pkd2	0.0474	0.0488	0.1860	0.1670	1.17
SPAC1F7.04	rho1	0.0466	0.0465	0.2409	0.2009	1.26
SPAC1F7.05	cdc22	0.0456	0.0464	0.2447	0.1329	2.30
SPAC1F8.07c		0.0468	0.0489	0.1909	0.1887	1.03
SPAC20G4.06c	adf1	0.0471	0.0458	0.1747	0.1199	1.72
SPAC20G8.01	cdc17	0.0489	0.0492	0.2162	0.1153	2.53
SPAC20G8.03	itr2	0.0471	0.0465	0.1768	0.1343	1.48
SPAC20G8.05c	cdc15	0.0469	0.0467	0.2173	0.1215	2.28
SPAC20G8.06	not1	0.0495	0.0477	0.1779	0.1467	1.30
SPAC20H4.01	utp5	0.0467	0.0464	0.1647	0.1449	1.20
SPAC21E11.06	tif224	0.0525	0.0516	0.1841	0.1189	1.96
SPAC21E11.07	iba57	0.0503	0.0475	0.2441	0.1596	1.73
SPAC21E11.08	lcb2	0.0466	0.0470	0.1858	0.1858	1.00
SPAC222.03c	tim10	0.0475	0.0470	0.1495	0.0976	2.02
SPAC222.06	mak16	0.0479	0.0474	0.1990	0.1505	1.47
SPAC222.09	seb1	0.0454	0.0458	0.1963	0.1475	1.48
SPAC222.10c	byr4	0.0464	0.0491	0.1988	0.1943	1.05
SPAC222.11	hem13	0.0481	0.0451	0.2802	0.1750	1.79
SPAC227.02c	rrp15	0.0463	0.0472	0.1541	0.0964	2.19
SPAC227.08c	yth1	0.0485	0.0479	0.1490	0.0969	2.05
SPAC227.09	fol3	0.0478	0.0492	0.1861	0.1815	1.05
SPAC227.12	rna4	0.0496	0.0489	0.2036	0.1462	1.58
SPAC227.13c	isu1	0.0524	0.0506	0.1510	0.1212	1.40
SPAC227.16c	psf3	0.0464	0.0468	0.1497	0.1236	1.35
SPAC22A12.05	rpc11	0.0480	0.0468	0.1948	0.1746	1.15
SPAC22A12.08c		0.0495	0.0503	0.1662	0.1486	1.19
SPAC22A12.09c	sap114	0.0469	0.0482	0.1923	0.1678	1.22
SPAC22A12.12c	rrp40	0.0476	0.0465	0.1596	0.1224	1.48
SPAC22A12.13	mug84	0.0483	0.0468	0.1762	0.1127	1.94
SPAC22A12.15c	bip1	0.0478	0.0492	0.1910	0.1939	0.99

SPAC22E12.02	wbp4	0.0483	0.0457	0.1819	0.1216	1.76
SPAC22E12.07	rna1	0.0473	0.0455	0.1947	0.1447	1.49
SPAC22E12.08	rrn10	0.0468	0.0470	0.1665	0.1404	1.28
SPAC22E12.09c	krp1	0.0486	0.0479	0.1409	0.0958	1.93
SPAC22E12.10c	etp1	0.0465	0.0458	0.1814	0.1525	1.26
SPAC22E12.13c	rlp24	0.0548	0.0555	0.1733	0.1310	1.57
SPAC22E12.16c	pik1	0.0479	0.0498	0.1708	0.1237	1.66
SPAC22E12.17c	glo3	0.0465	0.0494	0.1868	0.1702	1.16
SPAC22F3.05c	alp41	0.0473	0.0466	0.1763	0.1378	1.41
SPAC22F8.06	pam1	0.0469	0.0459	0.2162	0.1253	2.13
SPAC22F8.08	sec24	0.0476	0.0500	0.2080	0.1457	1.68
SPAC22F8.10c	sap145	0.0515	0.0502	0.1821	0.1581	1.21
SPAC22G7.09c	nup45	0.0478	0.0473	0.1445	0.1033	1.73
SPAC22G7.10	iss1	0.0482	0.0468	0.2267	0.1595	1.58
SPAC22H10.05c		0.0471	0.0471	0.2166	0.1653	1.43
SPAC22H10.10	alp21	0.0458	0.0488	0.2126	0.1491	1.66
SPAC22H10.12c	gdi1	0.0490	0.0499	0.2506	0.2303	1.12
SPAC23A1.05		0.0469	0.0460	0.1976	0.1618	1.30
SPAC23A1.08c	rpl3401	0.0489	0.0491	0.1937	0.1425	1.55
SPAC23A1.12c	frs1	0.0502	0.0516	0.1804	0.1567	1.24
SPAC23A1.15c	sec20	0.0473	0.0453	0.2392	0.1713	1.52
SPAC23A1.18c	mrp51	0.0530	0.0547	0.1482	0.1016	2.03
SPAC23C11.03	mpp1	0.0487	0.0475	0.1712	0.1485	1.21
SPAC23C11.05	ipp1	0.0490	0.0470	0.1797	0.1321	1.54
SPAC23C11.09	ala1	0.0479	0.0495	0.1834	0.1735	1.09
SPAC23C11.11	cka1	0.0486	0.0468	0.1688	0.1215	1.61
SPAC23C11.12	hcn1	0.0458	0.0464	0.2578	0.1762	1.63
SPAC23C11.16	plo1	0.0462	0.0453	0.1863	0.1510	1.33
SPAC23C11.17	mdm28	0.0506	0.0493	0.2008	0.1651	1.30
SPAC23C4.10	sec2	0.0478	0.0503	0.1797	0.1649	1.15
SPAC23C4.13	bet1	0.0452	0.0462	0.1659	0.1133	1.80
SPAC23C4.14	alg1	0.0478	0.0472	0.1956	0.1196	2.04
SPAC23C4.15	rpb5	0.0472	0.0477	0.1951	0.1470	1.49
SPAC23C4.18c	rad4	0.0472	0.0474	0.2076	0.1418	1.70
SPAC23C4.19	spt5	0.0485	0.0487	0.1876	0.1287	1.74
SPAC23D3.02	rfc2	0.0506	0.0497	0.1816	0.1566	1.23
SPAC23D3.06c	nup146	0.0486	0.0484	0.1611	0.1498	1.11
SPAC23D3.07	pup1	0.0463	0.0465	0.1522	0.1075	1.74
SPAC23D3.08	usp108	0.0479	0.0488	0.1935	0.1266	1.87
SPAC23E2.02	lsd2	0.0482	0.0455	0.2003	0.1193	2.06
SPAC23G3.01	rpb2	0.0493	0.0460	0.2194	0.1185	2.35
SPAC23G3.06	nop58	0.0475	0.0478	0.1709	0.1031	2.23
SPAC23G3.09	taf4	0.0487	0.0483	0.1653	0.1300	1.43
SPAC23G3.11	rpn6	0.0527	0.0472	0.2197	0.1492	1.64
SPAC23H3.02c	ini1	0.0438	0.0442	0.2136	0.1361	1.85
SPAC23H3.07c	mrp2	0.0517	0.0491	0.2360	0.1367	2.10
SPAC23H3.10	ssr2	0.0482	0.0475	0.1512	0.1247	1.33
SPAC23H4.03c	erv25	0.0463	0.0459	0.2197	0.1695	1.40
SPAC23H4.04		0.0501	0.0493	0.1633	0.1066	1.98
SPAC23H4.06	gln1	0.0488	0.0503	0.1835	0.1542	1.30
SPAC23H4.07c	srp102	0.0466	0.0470	0.1562	0.1109	1.72
SPAC23H4.11c	cnl2	0.0460	0.0471	0.1630	0.1384	1.28
SPAC23H4.15	tsr1	0.0482	0.0480	0.1879	0.1844	1.02

SPAC23H4.18c	rbx1	0.0476	0.0471	0.1863	0.1350	1.58
SPAC24B11.09	mpc2	0.0494	0.0473	0.2491	0.1291	2.44
SPAC24B11.11c	sid2	0.0509	0.0492	0.2631	0.1491	2.12
SPAC24C9.03	mvd1	0.0493	0.0467	0.2716	0.1464	2.23
SPAC24C9.04		0.0463	0.0456	0.2408	0.1663	1.61
SPAC24C9.06c	aco1	0.0492	0.0480	0.2032	0.1899	1.09
SPAC24C9.09		0.0478	0.0501	0.1813	0.1726	1.09
SPAC24C9.10c	mrp4	0.0457	0.0458	0.1461	0.1095	1.58
SPAC24C9.11	sgd1	0.0483	0.0460	0.1731	0.1150	1.81
SPAC24C9.13c	mrp10	0.0458	0.0456	0.2451	0.1281	2.42
SPAC24H6.01c		0.0458	0.0461	0.1783	0.1246	1.69
SPAC24H6.05	cdc25	0.0493	0.0493	0.1433	0.1406	1.03
SPAC24H6.06	sld3	0.0503	0.0491	0.2169	0.2309	0.92
SPAC24H6.12c	uba3	0.0472	0.0472	0.1919	0.1478	1.44
SPAC25B8.02	sds3	0.0479	0.0506	0.1717	0.1428	1.34
SPAC25B8.12c		0.0483	0.0508	0.1668	0.1686	1.01
SPAC25B8.14	mal2	0.0479	0.0468	0.1734	0.1275	1.56
SPAC25B8.16	pop100	0.0505	0.0467	0.2009	0.1415	1.59
SPAC25G10.07c	cut7	0.0491	0.0500	0.2136	0.2371	0.88
SPAC25G10.08		0.0475	0.0470	0.1586	0.1249	1.43
SPAC25H1.08c		0.0494	0.0485	0.1607	0.1327	1.32
SPAC26A3.03c	rmi1	0.0487	0.0483	0.1506	0.1002	1.96
SPAC26A3.05	chc1	0.0473	0.0472	0.1485	0.1044	1.77
SPAC26A3.08	smb1	0.0514	0.0492	0.1564	0.1137	1.63
SPAC26A3.12c	dhp1	0.0476	0.0494	0.1815	0.1741	1.07
SPAC26A3.15c	nsp1	0.0489	0.0479	0.1557	0.1123	1.66
SPAC26F1.06	gpm1	0.0493	0.0487	0.1583	0.1146	1.65
SPAC26F1.13c	lrs1	0.0479	0.0522	0.1971	0.1759	1.21
SPAC26H5.06	pot1	0.0486	0.0481	0.1819	0.1349	1.54
SPAC26H5.12	rpo41	0.0486	0.0473	0.1985	0.1461	1.52
SPAC26H5.13c	kei1	0.0491	0.0513	0.1729	0.1718	1.03
SPAC27D7.07c	smd1	0.0499	0.0476	0.1950	0.1271	1.83
SPAC27E2.05	cdc1	0.0480	0.0470	0.1778	0.1105	2.04
SPAC27E2.06c	msm1	0.0468	0.0465	0.1390	0.1046	1.59
SPAC27E2.10c	rfc3	0.0500	0.0485	0.2076	0.1771	1.23
SPAC27F1.02c	cdc8	0.0553	0.0536	0.2365	0.1203	2.72
SPAC27F1.04c	nuf2	0.0465	0.0468	0.1476	0.1376	1.11
SPAC27F1.07	ost1	0.0476	0.0468	0.1733	0.1306	1.50
SPAC27F1.09c	prp10	0.0456	0.0476	0.1557	0.1529	1.05
SPAC29A4.03c		0.0486	0.0478	0.1718	0.1183	1.75
SPAC29A4.04c	cbf5	0.0476	0.0469	0.1686	0.1282	1.49
SPAC29A4.06c		0.0458	0.0466	0.2315	0.1843	1.35
SPAC29A4.07	sr6	0.0464	0.0461	0.1532	0.1283	1.30
SPAC29A4.08c	prp19	0.0465	0.0457	0.2395	0.1930	1.31
SPAC29A4.10	rrn5	0.0475	0.0469	0.1546	0.0938	2.28
SPAC29A4.15	srs1	0.0486	0.0468	0.1717	0.1339	1.41
SPAC29B12.01	ino80	0.0460	0.0476	0.2346	0.1767	1.46
SPAC29B12.07	sec16	0.0473	0.0479	0.1484	0.1125	1.57
SPAC29E6.02	prp3	0.0485	0.0485	0.1709	0.1431	1.29
SPAC29E6.03c	uso1	0.0539	0.0482	0.1846	0.1708	1.07
SPAC29E6.04	nnf1	0.0492	0.0475	0.1692	0.1194	1.67
SPAC29E6.06c		0.0463	0.0494	0.1686	0.1663	1.05
SPAC29E6.08	tbp1	0.0471	0.0471	0.1660	0.1280	1.47

SPAC2C4.03c	smd2	0.0461	0.0456	0.2333	0.1614	1.62
SPAC2C4.04c		0.0472	0.0465	0.1822	0.1387	1.46
SPAC2C4.11c	rpb28	0.0442	0.0463	0.2502	0.1782	1.56
SPAC2C4.12c	tpt1	0.0477	0.0480	0.1663	0.1152	1.76
SPAC2C4.13	vma16	0.0452	0.0461	0.2199	0.1625	1.50
SPAC2E12.02	hsf1	0.0488	0.0474	0.1724	0.1326	1.45
SPAC2E1P5.04c	cwg2	0.0455	0.0475	0.1551	0.1341	1.27
SPAC2E1P5.05	rrp9	0.0502	0.0480	0.2002	0.1533	1.42
SPAC2F3.03c	rpa49	0.0490	0.0469	0.1791	0.1410	1.38
SPAC2F3.04c	rim1	0.0521	0.0473	0.2237	0.1532	1.62
SPAC2F3.06c	kap104	0.0514	0.0501	0.1519	0.1393	1.13
SPAC2F3.09	hem1	0.0495	0.0519	0.1595	0.1229	1.55
SPAC2F3.10	vps54	0.0464	0.0466	0.1616	0.1594	1.02
SPAC2F3.14c	saf2	0.0492	0.0496	0.1621	0.1276	1.45
SPAC2F3.17c	lsm6	0.0502	0.0481	0.2606	0.1249	2.74
SPAC2F7.05c	tif5	0.0477	0.0473	0.1662	0.1469	1.19
SPAC2F7.13c	wrs1	0.0476	0.0474	0.1434	0.1155	1.41
SPAC2F7.14c	rrp4	0.0483	0.0473	0.1496	0.1184	1.42
SPAC2F7.15	rsm24	0.0460	0.0461	0.1719	0.1326	1.46
SPAC2G11.02	urb2	0.0497	0.0469	0.2335	0.1302	2.21
SPAC2G11.08c	smn1	0.0456	0.0477	0.2546	0.1556	1.94
SPAC2G11.11c	prh1	0.0459	0.0469	0.1543	0.1359	1.22
SPAC2G11.14	taf111	0.0449	0.0456	0.2668	0.1595	1.95
SPAC30C2.03		0.0466	0.0462	0.2141	0.1513	1.59
SPAC30D11.03	ddx27	0.0485	0.0481	0.1967	0.1502	1.45
SPAC30D11.04c	nup124	0.0532	0.0473	0.3645	0.2481	1.55
SPAC30D11.08c	phf2	0.0482	0.0458	0.1717	0.1267	1.53
SPAC31A2.03	mrp11	0.0475	0.0497	0.1723	0.1354	1.46
SPAC31A2.04c	pre1	0.0473	0.0476	0.2491	0.1458	2.05
SPAC31A2.05c	mis4	0.0486	0.0500	0.1743	0.1666	1.08
SPAC31A2.07c	dbp10	0.0494	0.0478	0.1788	0.1344	1.49
SPAC31A2.08	mrp20	0.0480	0.0464	0.1478	0.1179	1.40
SPAC31G5.01	sap49	0.0484	0.0487	0.1589	0.1242	1.46
SPAC31G5.02		0.0459	0.0466	0.1531	0.1113	1.66
SPAC31G5.05c		0.0461	0.0459	0.2397	0.1392	2.08
SPAC31G5.06	rgg8	0.0456	0.0451	0.2382	0.1710	1.53
SPAC31G5.08	ups1	0.0453	0.0461	0.2356	0.1503	1.83
SPAC31G5.13	rpn11	0.0457	0.0457	0.2544	0.1565	1.88
SPAC31G5.16c	dpm1	0.0524	0.0496	0.1511	0.1146	1.52
SPAC323.02c	pup2	0.0484	0.0480	0.1667	0.1370	1.33
SPAC323.06c	uba5	0.0457	0.0457	0.1697	0.1187	1.70
SPAC323.08	rmp1	0.0481	0.0476	0.1401	0.1143	1.38
SPAC328.08c	tbc1	0.0512	0.0512	0.1576	0.1183	1.59
SPAC32A11.04c	tif212	0.0471	0.0484	0.1313	0.1113	1.34
SPAC343.01c	erg8	0.0463	0.0456	0.1501	0.1074	1.68
SPAC343.02	img1	0.0486	0.0489	0.1462	0.1282	1.23
SPAC343.03	apc11	0.0495	0.0472	0.1443	0.1249	1.22
SPAC343.05	vma1	0.0470	0.0460	0.2256	0.1751	1.38
SPAC343.08c	mrp17	0.0468	0.0481	0.2350	0.1619	1.65
SPAC343.13	pet112	0.0478	0.0478	0.2322	0.1669	1.55
SPAC343.14c		0.0486	0.0495	0.1427	0.1443	0.99
SPAC343.17c		0.0458	0.0465	0.1964	0.1302	1.80
SPAC3A11.08	pcu4	0.0481	0.0487	0.1645	0.1471	1.18

SPAC3A11.12c	rpt5	0.0530	0.0490	0.2319	0.1571	1.65
SPAC3A12.02		0.0480	0.0489	0.2319	0.1696	1.52
SPAC3A12.04c	rpp1	0.0443	0.0453	0.2292	0.1676	1.51
SPAC3A12.05c	taf2	0.0487	0.0484	0.1211	0.1012	1.37
SPAC3A12.07	rpb11	0.0459	0.0465	0.1757	0.1081	2.11
SPAC3A12.11c	cwf2	0.0501	0.0498	0.1612	0.1154	1.69
SPAC3A12.14	cam1	0.0499	0.0501	0.1739	0.1193	1.79
SPAC3A12.15	vps53	0.0469	0.0468	0.1810	0.1636	1.15
SPAC3A12.16c	tim17	0.0476	0.0471	0.1452	0.1091	1.57
SPAC3A12.18	zwf1	0.0497	0.0466	0.1845	0.1434	1.39
SPAC3A12.19		0.0456	0.0462	0.1601	0.1210	1.53
SPAC3C7.11c	cnx1	0.0535	0.0510	0.1709	0.1062	2.13
SPAC3F10.03	grs1	0.0458	0.0490	0.1478	0.1368	1.16
SPAC3F10.08c	faf1	0.0483	0.0457	0.2437	0.1612	1.69
SPAC3G6.08	erv1	0.0484	0.0481	0.2008	0.1405	1.65
SPAC3G6.10c	vps51	0.0454	0.0450	0.2031	0.1347	1.76
SPAC3G9.06	frs2	0.0469	0.0466	0.1977	0.1248	1.93
SPAC3G9.09c	tif211	0.0496	0.0498	0.1740	0.1505	1.24
SPAC3G9.10c	rrp41	0.0530	0.0525	0.1646	0.1089	1.98
SPAC3G9.12	peg1	0.0482	0.0493	0.1824	0.1680	1.13
SPAC3G9.13c	msw1	0.0530	0.0455	0.1956	0.1450	1.43
SPAC3G9.14	sak1	0.0510	0.0519	0.2418	0.1475	2.00
SPAC3G9.15c	fcf2	0.0521	0.0495	0.1555	0.1331	1.24
SPAC3G9.16c	bet5	0.0468	0.0471	0.1611	0.1218	1.53
SPAC3H1.01c	orc3	0.0457	0.0444	0.1510	0.1303	1.23
SPAC3H5.06c	pol1	0.0540	0.0506	0.2199	0.1431	1.79
SPAC3H5.11		0.0464	0.0457	0.2462	0.1312	2.34
SPAC3H8.06	aur1	0.0468	0.0534	0.2313	0.1873	1.38
SPAC458.03	tel2	0.0476	0.0495	0.1569	0.1600	0.99
SPAC458.07	tfa1	0.0467	0.0466	0.2114	0.1347	1.87
SPAC4A8.08c	vrs2	0.0478	0.0477	0.2003	0.1476	1.53
SPAC4A8.11c	fas2	0.0464	0.0487	0.2055	0.1266	2.04
SPAC4A8.12c	sds22	0.0493	0.0469	0.1697	0.1081	1.97
SPAC4A8.13c	pts1	0.0502	0.0464	0.2776	0.1402	2.42
SPAC4A8.15c	cdc3	0.0505	0.0476	0.2519	0.1679	1.67
SPAC4A8.16c	tif33	0.0460	0.0481	0.1829	0.1628	1.19
SPAC4D7.04c	rer2	0.0484	0.0507	0.2234	0.1389	1.98
SPAC4D7.05	sum1	0.0493	0.0478	0.2079	0.1264	2.02
SPAC4D7.09	tif223	0.0498	0.0502	0.2112	0.1584	1.49
SPAC4D7.12c	fet5	0.0530	0.0525	0.1672	0.1146	1.84
SPAC4D7.13	usp104	0.0470	0.0496	0.1509	0.1532	1.00
SPAC4F10.03c	trm7	0.0510	0.0497	0.2356	0.1576	1.71
SPAC4F10.09c	noc1	0.0524	0.0501	0.2270	0.1476	1.79
SPAC4F10.10c	mnn9	0.0466	0.0521	0.2043	0.1382	1.83
SPAC4F10.12	fta1	0.0512	0.0515	0.2270	0.1556	1.69
SPAC4F8.02c	mrpl40	0.0470	0.0470	0.2388	0.1720	1.53
SPAC4F8.04		0.0468	0.0470	0.2356	0.1665	1.58
SPAC4F8.05c	mrpl28	0.0480	0.0488	0.2395	0.1830	1.43
SPAC4F8.06	mrps12	0.0490	0.0481	0.2291	0.1586	1.63
SPAC4F8.07c	hxk2	0.0547	0.0540	0.1528	0.0951	2.39
SPAC4F8.12c	spp42	0.0469	0.0464	0.1400	0.1072	1.53
SPAC4F8.13c	rng2	0.0486	0.0479	0.1974	0.1569	1.37
SPAC4F8.14c	hcs1	0.0476	0.0470	0.2287	0.1879	1.29

SPAC4G8.02c	sss1	0.0441	0.0482	0.3019	0.1519	2.49
SPAC4G8.09		0.0500	0.0492	0.2074	0.1550	1.49
SPAC4G8.12c		0.0491	0.0480	0.1646	0.1283	1.44
SPAC4G9.03	adk1	0.0465	0.0452	0.2212	0.1473	1.71
SPAC4G9.04c	pcf11	0.0501	0.0497	0.2448	0.1724	1.59
SPAC4G9.08c	rpc2	0.0465	0.0473	0.1557	0.1306	1.31
SPAC4G9.17c	mrp5	0.0552	0.0474	0.2008	0.1737	1.15
SPAC4H3.08		0.0487	0.0509	0.1937	0.1631	1.29
SPAC4H3.09		0.0492	0.0464	0.1955	0.1276	1.80
SPAC4H3.10c	pyk1	0.0499	0.0491	0.1515	0.1462	1.05
SPAC4H3.11c	ppc89	0.0476	0.0476	0.2009	0.1355	1.74
SPAC56E4.02c	alg13	0.0466	0.0465	0.1713	0.1295	1.50
SPAC56E4.04c	cut6	0.0513	0.0514	0.2355	0.1545	1.79
SPAC56E4.05	mug69	0.0461	0.0456	0.2200	0.1847	1.25
SPAC56F8.03		0.0471	0.0487	0.2095	0.1542	1.54
SPAC56F8.10	met9	0.0465	0.0487	0.1975	0.1854	1.10
SPAC56F8.11	spc3	0.0477	0.0475	0.2280	0.1547	1.68
SPAC57A10.05c	pof1	0.0483	0.0496	0.1625	0.1221	1.58
SPAC57A10.11c	tim40	0.0462	0.0467	0.1562	0.1099	1.74
SPAC57A7.06	utp14	0.0467	0.0471	0.1499	0.1077	1.70
SPAC57A7.10c	sec21	0.0467	0.0461	0.1776	0.1129	1.96
SPAC57A7.11	mip1	0.0478	0.0484	0.1782	0.1541	1.23
SPAC589.04		0.0473	0.0453	0.1554	0.1235	1.38
SPAC607.03c	snu13	0.0478	0.0468	0.1422	0.0990	1.81
SPAC607.04	arg82	0.0459	0.0460	0.2200	0.1326	2.01
SPAC607.05	rpn9	0.0506	0.0500	0.1862	0.1334	1.63
SPAC630.03	arp3	0.0467	0.0485	0.2185	0.1579	1.57
SPAC630.08c	erg25	0.0530	0.0511	0.2132	0.1993	1.08
SPAC630.12		0.0473	0.0479	0.2303	0.1825	1.36
SPAC637.04	ypp1	0.0476	0.0461	0.2642	0.1849	1.56
SPAC637.05c	vma2	0.0478	0.0475	0.1491	0.0971	2.04
SPAC637.08	nbp35	0.0487	0.0464	0.2306	0.1599	1.60
SPAC637.12c	mst1	0.0496	0.0497	0.2052	0.1530	1.51
SPAC644.04	pct1	0.0508	0.0496	0.2409	0.1588	1.74
SPAC644.05c	dut1	0.0528	0.0512	0.2521	0.1742	1.62
SPAC644.10	med11	0.0457	0.0457	0.1574	0.1193	1.52
SPAC644.12	cdc5	0.0466	0.0482	0.1889	0.1373	1.60
SPAC644.16		0.0470	0.0473	0.2418	0.1859	1.41
SPAC644.17c	mrpl9	0.0542	0.0541	0.1480	0.1074	1.76
SPAC644.18c	bet3	0.0555	0.0549	0.1785	0.1168	1.99
SPAC664.05	rpl13	0.0473	0.0466	0.2342	0.1525	1.76
SPAC664.06	rlp7	0.0457	0.0465	0.1701	0.1183	1.73
SPAC664.08c	bfr2	0.0464	0.0453	0.2591	0.1333	2.42
SPAC664.09	ggt1	0.0479	0.0484	0.2145	0.1463	1.70
SPAC664.11	ssc1	0.0485	0.0467	0.2104	0.1481	1.60
SPAC688.02c	mis14	0.0482	0.0528	0.2252	0.2958	0.73
SPAC688.09	rim2	0.0499	0.0486	0.2303	0.1535	1.72
SPAC688.13	scn3	0.0511	0.0500	0.2370	0.1524	1.82
SPAC6B12.10c	spp1	0.0494	0.0516	0.1820	0.1381	1.53
SPAC6B12.11	drc1	0.0470	0.0453	0.2071	0.1340	1.80
SPAC6B12.13		0.0491	0.0490	0.2252	0.1471	1.80
SPAC6C3.09	rpp40	0.0485	0.0490	0.2064	0.1380	1.77
SPAC6F12.05c	tnr3	0.0481	0.0485	0.1956	0.1706	1.21

SPAC6F12.07	tom20	0.0533	0.0512	0.2125	0.1288	2.05
SPAC6F12.08c	exo84	0.0498	0.0490	0.2113	0.1556	1.52
SPAC6F12.11c	sfc1	0.0509	0.0517	0.1777	0.1390	1.45
SPAC6F12.13c	fps1	0.0500	0.0513	0.1964	0.1512	1.47
SPAC6F12.14	cut23	0.0462	0.0477	0.2005	0.1156	2.27
SPAC6F12.15c	cut9	0.0475	0.0478	0.2524	0.1739	1.62
SPAC6F12.16c	mtr4	0.0471	0.0473	0.1970	0.1203	2.05
SPAC6F12.17	rna14	0.0475	0.0483	0.2328	0.1703	1.52
SPAC6F6.03c		0.0484	0.0486	0.2095	0.1299	1.98
SPAC6F6.05	ost2	0.0498	0.0478	0.2211	0.1531	1.63
SPAC6F6.07c	rps13	0.0511	0.0502	0.1886	0.1341	1.64
SPAC6F6.08c	cdc16	0.0533	0.0521	0.2112	0.1188	2.37
SPAC6F6.10c	arc2	0.0496	0.0492	0.1565	0.1136	1.66
SPAC6F6.15	ypt5	0.0464	0.0474	0.1907	0.1758	1.12
SPAC6F6.16c	tpz1	0.0456	0.0464	0.1578	0.1246	1.43
SPAC6G10.04c	pre5	0.0455	0.0453	0.2106	0.1294	1.96
SPAC6G10.05c	trs120	0.0510	0.0523	0.1894	0.1425	1.53
SPAC6G10.07	cbc1	0.0504	0.0498	0.2119	0.1429	1.73
SPAC6G10.09		0.0455	0.0462	0.2471	0.1681	1.65
SPAC6G9.02c	nop9	0.0456	0.0490	0.2107	0.1479	1.67
SPAC6G9.06c	pcp1	0.0485	0.0466	0.2532	0.1643	1.74
SPAC6G9.07c	arc4	0.0483	0.0490	0.1619	0.1726	0.92
SPAC6G9.11	syb1	0.0468	0.0457	0.1472	0.1127	1.50
SPAC732.01	vma11	0.0476	0.0485	0.2341	0.1623	1.64
SPAC7D4.09c	dfg10	0.0481	0.0489	0.2195	0.1592	1.55
SPAC7D4.10	vma13	0.0501	0.0498	0.1505	0.1057	1.80
SPAC7D4.11c	sec39	0.0504	0.0489	0.2097	0.1210	2.21
SPAC7D4.15c	ost4	0.0453	0.0469	0.1554	0.1214	1.48
SPAC806.02c		0.0478	0.0491	0.2154	0.1441	1.76
SPAC806.05		0.0454	0.0463	0.2535	0.1353	2.34
SPAC806.06c		0.0496	0.0521	0.1926	0.1667	1.25
SPAC821.08c	slp1	0.0464	0.0510	0.2192	0.1572	1.63
SPAC821.12	orb6	0.0495	0.0488	0.2303	0.1643	1.57
SPAC823.04	rrp36	0.0468	0.0471	0.2173	0.1786	1.30
SPAC823.06	taf3	0.0504	0.0476	0.1490	0.1035	1.76
SPAC823.07	pga3	0.0510	0.0512	0.2498	0.1624	1.79
SPAC823.08c	rrp3	0.0518	0.0498	0.2094	0.1652	1.37
SPAC824.05	vps16	0.0449	0.0458	0.2294	0.1221	2.42
SPAC824.06	tim14	0.0455	0.0473	0.1923	0.1456	1.49
SPAC890.04c		0.0488	0.0518	0.2298	0.1575	1.71
SPAC890.08	rpl31	0.0456	0.0454	0.1400	0.0993	1.75
SPAC8C9.15c	tif225	0.0488	0.0497	0.1537	0.1618	0.94
SPAC8F11.04		0.0492	0.0497	0.1763	0.1369	1.46
SPAC8F11.06	brr6	0.0443	0.0470	0.2367	0.1621	1.67
SPAC8F11.07c	cdc24	0.0497	0.0492	0.2018	0.1634	1.33
SPAC9.03c	brr2	0.0465	0.0456	0.1671	0.1567	1.09
SPAC926.04c	hsp90	0.0471	0.0494	0.1977	0.1882	1.09
SPAC926.08c		0.0462	0.0452	0.2104	0.1495	1.57
SPAC959.02	sec17	0.0471	0.0463	0.1806	0.1373	1.47
SPAC959.03c	utp7	0.0469	0.0480	0.1991	0.1397	1.66
SPAC959.09c	apc5	0.0517	0.0532	0.1567	0.1139	1.73
SPAC959.10	sen15	0.0471	0.0462	0.1479	0.1235	1.30
SPAC9E9.06c		0.0483	0.0474	0.1764	0.1168	1.85

SPAC9E9.07c	ypt2	0.0476	0.0469	0.1903	0.1680	1.18
SPAC9G1.09	sid1	0.0471	0.0491	0.2027	0.1567	1.45
SPAC9G1.13c	swc4	0.0467	0.0482	0.2034	0.1501	1.54
SPACUNK4.06c	rpb7	0.0526	0.0467	0.1446	0.1055	1.56
SPAP14E8.03	bos1	0.0470	0.0477	0.2289	0.1664	1.53
SPAP19A11.05c	mrp7	0.0470	0.0459	0.2287	0.1309	2.14
SPAP27G11.03		0.0465	0.0458	0.1442	0.1126	1.46
SPAP27G11.04c	tad3	0.0466	0.0478	0.1384	0.1065	1.56
SPAP27G11.09c	rib1	0.0469	0.0468	0.1351	0.1155	1.28
SPAP27G11.13c	nop10	0.0454	0.0456	0.2011	0.1435	1.59
SPAP7G5.02c	gua2	0.0496	0.0541	0.2671	0.1892	1.61
SPAP8A3.06	uaf2	0.0465	0.0447	0.1626	0.1302	1.36
SPAP8A3.08	cdc4	0.0470	0.0471	0.2288	0.1527	1.72
SPAP8A3.09c	paa1	0.0475	0.0495	0.1685	0.1301	1.50
SPAP8A3.10		0.0473	0.0472	0.2190	0.1376	1.90
SPAP8A3.11c	mtg2	0.0471	0.0488	0.2305	0.1628	1.61
SPAPB17E12.07c	sen2	0.0459	0.0450	0.1603	0.1220	1.49
SPAPB17E12.09		0.0459	0.0455	0.1587	0.1226	1.46
SPAPB17E12.10c		0.0457	0.0456	0.1578	0.1194	1.52
SPAPB17E12.11	ost3	0.0455	0.0459	0.1595	0.1288	1.38
SPAPB1A10.02	scm3	0.0476	0.0503	0.2168	0.1857	1.25
SPAPB1A10.04c	cwp1	0.0482	0.0501	0.2237	0.1582	1.62
SPAPB1A10.06c		0.0465	0.0472	0.1831	0.1531	1.29
SPAPB1A10.11c	mse1	0.0477	0.0477	0.2031	0.1354	1.77
SPAPB1E7.01c		0.0450	0.0455	0.2066	0.1556	1.47
SPAPB1E7.03	rpc82	0.0465	0.0466	0.1698	0.1332	1.42
SPAPB1E7.10	rpc17	0.0481	0.0458	0.2439	0.1588	1.73
SPAPB24D3.06c		0.0494	0.0504	0.1562	0.1254	1.42
SPAPB2B4.01c	gpi12	0.0464	0.0474	0.1929	0.1806	1.10
SPAPB2B4.05	vma5	0.0467	0.0485	0.2301	0.1568	1.69
SPAPB8E5.07c	rrp12	0.0493	0.0503	0.1975	0.1708	1.23
SPAPB8E5.09	rvb1	0.0468	0.0467	0.2123	0.1385	1.80
SPAPJ698.03c	prp12	0.0483	0.0489	0.2059	0.1317	1.90
SPAPYUG7.05		0.0484	0.0485	0.1313	0.1138	1.27
SPBC106.06	cct4	0.0477	0.0474	0.2824	0.1855	1.70
SPBC106.09	cut4	0.0504	0.0496	0.2363	0.1651	1.61
SPBC106.14c	sda1	0.0503	0.0507	0.1930	0.1555	1.36
SPBC106.15	idi1	0.0464	0.0478	0.1651	0.1277	1.49
SPBC106.16	pre6	0.0500	0.0495	0.1960	0.1654	1.26
SPBC106.18	rpl2501	0.0469	0.0463	0.1429	0.0993	1.81
SPBC1105.03c	mrpl16	0.0505	0.0471	0.1472	0.0960	1.98
SPBC1105.06	pmc4	0.0520	0.0496	0.2024	0.1415	1.64
SPBC1105.07c		0.0476	0.0493	0.1787	0.1749	1.04
SPBC1105.16c	rpr2	0.0460	0.0480	0.1991	0.1313	1.84
SPBC1105.17	cnp1	0.0461	0.0459	0.1909	0.1306	1.71
SPBC115.01c	rrp46	0.0478	0.0473	0.2287	0.1512	1.74
SPBC119.01	rpn3	0.0500	0.0508	0.2188	0.1540	1.64
SPBC119.02	ubc4	0.0482	0.0476	0.2368	0.1712	1.53
SPBC119.09c		0.0512	0.0498	0.1557	0.1056	1.87
SPBC119.11c	pac1	0.0502	0.0480	0.2242	0.2095	1.08
SPBC119.13c	prp31	0.0488	0.0490	0.2294	0.1896	1.28
SPBC119.15	npa3	0.0489	0.0490	0.1899	0.1585	1.29
SPBC119.17		0.0451	0.0459	0.2379	0.1604	1.68

SPBC119.18		0.0464	0.0461	0.1560	0.1264	1.36
SPBC1198.04c	zas1	0.0467	0.0460	0.1473	0.1092	1.59
SPBC1198.05		0.0483	0.0490	0.1787	0.1284	1.64
SPBC1198.10c	slm5	0.0479	0.0474	0.2055	0.1415	1.67
SPBC1198.11c	reb1	0.0495	0.0490	0.2007	0.1342	1.77
SPBC1198.13c	tfg2	0.0486	0.0457	0.2646	0.1695	1.74
SPBC11B10.01	alg2	0.0473	0.0473	0.2149	0.1707	1.36
SPBC11B10.03	cog8	0.0498	0.0483	0.2059	0.1638	1.35
SPBC11B10.04c	mrps28	0.0509	0.0513	0.1596	0.1131	1.76
SPBC11B10.09	cdc2	0.0507	0.0525	0.1821	0.1303	1.69
SPBC11C11.03	ndc80	0.0517	0.0500	0.2117	0.1395	1.79
SPBC11C11.04c	alp1	0.0484	0.0491	0.1913	0.1806	1.09
SPBC11C11.05		0.0466	0.0468	0.2240	0.1504	1.71
SPBC11G11.04	trs20	0.0456	0.0457	0.1647	0.1289	1.43
SPBC11G11.06c	sme1	0.0484	0.0472	0.2195	0.1425	1.80
SPBC11G11.07	mtr10	0.0466	0.0463	0.2341	0.1320	2.19
SPBC1215.02c	naa25	0.0464	0.0461	0.1728	0.1571	1.14
SPBC1271.02	stt3	0.0526	0.0551	0.2092	0.1818	1.24
SPBC1271.04c		0.0459	0.0454	0.1484	0.1239	1.31
SPBC1271.13	mrpl8	0.0500	0.0480	0.1394	0.1256	1.15
SPBC1271.15c		0.0472	0.0465	0.2148	0.1432	1.73
SPBC1289.02c	uap2	0.0507	0.0514	0.2112	0.1820	1.23
SPBC1289.03c	spi1	0.0549	0.0519	0.1569	0.1241	1.41
SPBC1289.04c	pob1	0.0463	0.0482	0.1895	0.1564	1.32
SPBC1289.05c	vma10	0.0491	0.0461	0.2573	0.1422	2.17
SPBC1289.07c	rpc40	0.0477	0.0486	0.1891	0.1595	1.28
SPBC1289.08	uap1	0.0479	0.0468	0.2156	0.1364	1.87
SPBC1289.12	usp109	0.0471	0.0478	0.1621	0.1344	1.33
SPBC12C2.06	dbp5	0.0487	0.0478	0.1830	0.1150	2.00
SPBC12C2.10c	pst1	0.0484	0.0459	0.2886	0.1497	2.31
SPBC12C2.11		0.0481	0.0537	0.1835	0.1407	1.56
SPBC12D12.01	sad1	0.0495	0.0496	0.2039	0.1368	1.77
SPBC12D12.03	cct1	0.0458	0.0467	0.2456	0.1891	1.40
SPBC12D12.08c	ned8	0.0517	0.0506	0.2082	0.1373	1.81
SPBC1306.01c		0.0498	0.0488	0.1879	0.1442	1.45
SPBC1347.04	tim54	0.0530	0.0517	0.1894	0.1205	1.98
SPBC1347.05c		0.0480	0.0474	0.1611	0.1133	1.72
SPBC1347.10	cdc23	0.0465	0.0479	0.1907	0.1307	1.74
SPBC13A2.01c	cbc2	0.0459	0.0470	0.2165	0.1416	1.80
SPBC13A2.03		0.0497	0.0474	0.2144	0.1493	1.62
SPBC13E7.01	cwf22	0.0471	0.0491	0.2115	0.1865	1.20
SPBC13E7.02	cwf24	0.0470	0.0490	0.2003	0.1670	1.30
SPBC13E7.05	gpi14	0.0459	0.0472	0.2315	0.1328	2.17
SPBC13E7.10c	brf1	0.0486	0.0485	0.2285	0.1747	1.43
SPBC13G1.01c	nam9	0.0478	0.0474	0.1466	0.1024	1.80
SPBC13G1.06c	isd11	0.0462	0.0469	0.2507	0.1668	1.71
SPBC13G1.07	swf1	0.0465	0.0464	0.1451	0.0985	1.89
SPBC13G1.09		0.0482	0.0495	0.2012	0.1364	1.76
SPBC13G1.11	ykt6	0.0472	0.0483	0.2020	0.1357	1.77
SPBC146.01	med15	0.0479	0.0480	0.2397	0.1434	2.01
SPBC146.03c	cut3	0.0475	0.0491	0.2043	0.1372	1.78
SPBC146.05c	cwf25	0.0476	0.0452	0.2645	0.1620	1.86
SPBC146.07	prp2	0.0502	0.0492	0.1766	0.1125	2.00

SPBC146.14c	sec26	0.0489	0.0501	0.1827	0.1202	1.91
SPBC14C8.01c	cut2	0.0470	0.0461	0.2274	0.1554	1.65
SPBC14C8.02	tim44	0.0504	0.0500	0.2038	0.1461	1.60
SPBC14C8.06	arc1	0.0521	0.0506	0.1919	0.1216	1.97
SPBC14C8.07c	cdc18	0.0478	0.0496	0.2361	0.2073	1.19
SPBC14C8.10	mrpl24	0.0476	0.0478	0.1954	0.1336	1.72
SPBC14C8.12	rpb8	0.0488	0.0468	0.1837	0.1210	1.82
SPBC14C8.14c	pol5	0.0463	0.0465	0.1788	0.1724	1.05
SPBC14C8.16c	bot1	0.0462	0.0467	0.2419	0.1665	1.63
SPBC14F5.02	trs65	0.0476	0.0456	0.2116	0.1619	1.41
SPBC14F5.04c	pgk1	0.0504	0.0496	0.1991	0.1637	1.30
SPBC14F5.05c	sam1	0.0478	0.0464	0.2086	0.1928	1.10
SPBC14F5.06	rl11	0.0493	0.0492	0.1744	0.1144	1.92
SPBC14F5.08	med7	0.0434	0.0445	0.1460	0.1302	1.20
SPBC1539.01c	mrp15	0.0478	0.0473	0.1599	0.1055	1.93
SPBC1539.05	cog3	0.0486	0.0474	0.2122	0.1622	1.43
SPBC1539.09c	trp1	0.0493	0.0498	0.2116	0.1650	1.41
SPBC15C4.03		0.0459	0.0473	0.1828	0.1392	1.49
SPBC15D4.04	gpt2	0.0508	0.0514	0.2097	0.1340	1.92
SPBC15D4.11c	mam33	0.0464	0.0504	0.2113	0.1816	1.26
SPBC15D4.14	taf73	0.0454	0.0464	0.1973	0.1378	1.66
SPBC1604.05	pgi1	0.0470	0.0494	0.1959	0.1839	1.11
SPBC1604.06c	nok4	0.0478	0.0460	0.2836	0.1351	2.65
SPBC1604.10	srb7	0.0511	0.0618	0.1499	0.1139	1.90
SPBC1604.13c	mrpl32	0.0495	0.0505	0.1876	0.1330	1.67
SPBC1604.14c	shk1	0.0516	0.0503	0.2316	0.1613	1.62
SPBC1604.15	gpi16	0.0536	0.0550	0.1697	0.1024	2.45
SPBC1604.17c	tti2	0.0504	0.0466	0.2405	0.1523	1.80
SPBC1604.21c	ptr3	0.0455	0.0465	0.2372	0.1617	1.66
SPBC1677.02	dpm3	0.0526	0.0504	0.2201	0.1460	1.75
SPBC1677.03c	tda1	0.0483	0.0473	0.2166	0.2116	1.02
SPBC1685.03	sec11	0.0472	0.0473	0.2058	0.1475	1.58
SPBC1685.16	vma9	0.0465	0.0451	0.1580	0.1293	1.32
SPBC16A3.04	rsm25	0.0494	0.0463	0.2818	0.1654	1.95
SPBC16A3.05c	rae1	0.0470	0.0482	0.2415	0.1426	2.06
SPBC16A3.09c	ufd1	0.0467	0.0454	0.2333	0.1456	1.86
SPBC16A3.11	eso1	0.0490	0.0497	0.1918	0.1905	1.01
SPBC16A3.15c	nda2	0.0510	0.0489	0.2945	0.1878	1.75
SPBC16C6.07c	rpt1	0.0470	0.0462	0.1590	0.0952	2.29
SPBC16C6.12c	las1	0.0497	0.0540	0.1960	0.1771	1.19
SPBC16C6.13c	sec27	0.0466	0.0466	0.1192	0.0869	1.80
SPBC16D10.04c	dna2	0.0454	0.0454	0.1567	0.1529	1.04
SPBC16D10.09	pcn1	0.0455	0.0466	0.1269	0.0942	1.71
SPBC16D10.10	tad2	0.0466	0.0475	0.1783	0.1165	1.91
SPBC16E9.05	erg6	0.0495	0.0472	0.2348	0.1958	1.25
SPBC16E9.10c	rix7	0.0471	0.0467	0.2487	0.1517	1.92
SPBC16G5.01	rpn12	0.0470	0.0471	0.1530	0.1150	1.56
SPBC16G5.04	mrpl23	0.0499	0.0484	0.2329	0.1298	2.25
SPBC16G5.08	trp4	0.0477	0.0468	0.2201	0.1681	1.42
SPBC16G5.10	rrp42	0.0486	0.0479	0.2467	0.1592	1.78
SPBC16G5.12c	top3	0.0486	0.0491	0.2091	0.1492	1.60
SPBC16G5.14c	rps3	0.0481	0.0478	0.1385	0.0996	1.75
SPBC16G5.18	erg24	0.0465	0.0472	0.1526	0.1056	1.82

SPBC16H5.10c	prp43	0.0544	0.0520	0.1603	0.1082	1.88
SPBC16H5.15		0.0484	0.0475	0.1343	0.0688	4.03
SPBC1703.01c	pop4	0.0492	0.0479	0.2138	0.1382	1.82
SPBC1703.02	rsc9	0.0449	0.0447	0.1853	0.1299	1.65
SPBC1703.05	rio2	0.0473	0.0455	0.1858	0.1563	1.25
SPBC1703.10	ypt1	0.0500	0.0485	0.1897	0.1560	1.30
SPBC1709.02c	vrs1	0.0469	0.0487	0.2227	0.1502	1.73
SPBC1709.07	erg27	0.0468	0.0467	0.2040	0.1732	1.24
SPBC1709.08	cft1	0.0460	0.0482	0.1900	0.1514	1.40
SPBC1709.15c	cft2	0.0475	0.0499	0.1937	0.1661	1.26
SPBC1709.17		0.0499	0.0477	0.1854	0.1267	1.72
SPBC1709.19c	nfu1	0.0487	0.0476	0.1792	0.1001	2.49
SPBC1709.20	pop8	0.0480	0.0460	0.1416	0.1076	1.52
SPBC1711.07	rrb1	0.0462	0.0474	0.2375	0.1194	2.66
SPBC1711.10c	npl4	0.0473	0.0483	0.1511	0.1101	1.68
SPBC1711.16	pwp1	0.0507	0.0491	0.2108	0.1958	1.09
SPBC1711.17	prp16	0.0461	0.0452	0.2247	0.1214	2.34
SPBC1718.04		0.0455	0.0458	0.2363	0.1800	1.42
SPBC1718.05	trs31	0.0466	0.0462	0.1751	0.1385	1.39
SPBC1734.01c	esf1	0.0531	0.0486	0.2681	0.1698	1.77
SPBC1734.02c	cdc27	0.0486	0.0498	0.1958	0.1382	1.67
SPBC1734.03		0.0497	0.0483	0.1697	0.1525	1.15
SPBC1734.10c		0.0474	0.0494	0.2216	0.2009	1.15
SPBC1734.14c	suc1	0.0473	0.0491	0.1855	0.1374	1.57
SPBC1734.16c	pst3	0.0477	0.0483	0.1685	0.1375	1.35
SPBC1773.07c	sbp1	0.0494	0.0486	0.1634	0.1046	2.04
SPBC1773.10c	nrs1	0.0477	0.0470	0.2302	0.1418	1.93
SPBC1773.11c	mug89	0.0469	0.0476	0.2331	0.1342	2.15
SPBC1778.08c	arc3	0.0478	0.0484	0.2456	0.1585	1.80
SPBC17A3.01c	tim50	0.0466	0.0475	0.1788	0.1598	1.18
SPBC17A3.04c	rar1	0.0490	0.0493	0.1535	0.1169	1.55
SPBC17A3.07	pgr1	0.0484	0.0470	0.2187	0.1721	1.36
SPBC17D1.01		0.0484	0.0530	0.2592	0.1653	1.88
SPBC17D1.03c	rrp43	0.0485	0.0484	0.2164	0.1327	1.99
SPBC17D1.04	acr1	0.0477	0.0487	0.1538	0.1171	1.55
SPBC17D11.05	tif32	0.0463	0.0470	0.2071	0.1226	2.13
SPBC17D11.06	spp2	0.0457	0.0511	0.2301	0.1584	1.72
SPBC17D11.07c	rpn2	0.0507	0.0504	0.2425	0.1546	1.84
SPBC17F3.02	nak1	0.0497	0.0502	0.2444	0.2074	1.24
SPBC17G9.03c	krs1	0.0460	0.0461	0.2562	0.1599	1.85
SPBC17G9.04c	nup85	0.0475	0.0488	0.2035	0.1685	1.30
SPBC17G9.09	tif213	0.0510	0.0483	0.1568	0.0911	2.47
SPBC17G9.11c	pyr1	0.0459	0.0466	0.1812	0.1583	1.21
SPBC17G9.13c		0.0454	0.0473	0.3188	0.1657	2.31
SPBC1826.01c	mot1	0.0470	0.0463	0.2451	0.1284	2.41
SPBC1861.04c	prp24	0.0483	0.0479	0.1338	0.1278	1.07
SPBC1861.08c	lea1	0.0457	0.0456	0.2150	0.1465	1.68
SPBC18E5.02c		0.0501	0.0497	0.1604	0.1408	1.21
SPBC18E5.03c	sim4	0.0499	0.0505	0.2103	0.1737	1.30
SPBC18E5.06	rps21	0.0470	0.0469	0.1827	0.1043	2.36
SPBC18E5.12c	mas2	0.0498	0.0499	0.1629	0.1151	1.73
SPBC18H10.03	tif35	0.0485	0.0469	0.2043	0.1609	1.37
SPBC18H10.12c	rpl701	0.0486	0.0495	0.2043	0.1559	1.46

SPBC18H10.17c		0.0474	0.0459	0.2309	0.1597	1.61
SPBC1921.02	rad60	0.0475	0.0453	0.2130	0.1230	2.13
SPBC19C2.01	cdc28	0.0499	0.0524	0.1913	0.1697	1.21
SPBC19C2.03	rpc10	0.0472	0.0489	0.2156	0.1307	2.06
SPBC19C2.05	ran1	0.0477	0.0491	0.2106	0.1393	1.81
SPBC19C2.07	fba1	0.0507	0.0466	0.2801	0.1621	1.99
SPBC19C2.08	prp38	0.0467	0.0478	0.2301	0.1829	1.36
SPBC19C2.11c	mdm34	0.0501	0.0493	0.1658	0.0984	2.36
SPBC19C2.12	mrpl51	0.0466	0.0480	0.2156	0.1686	1.40
SPBC19C2.15c	phs1	0.0455	0.0463	0.2205	0.1315	2.05
SPBC19C7.06	prs1	0.0479	0.0488	0.2089	0.1681	1.35
SPBC19C7.07c	sen34	0.0511	0.0533	0.2312	0.1492	1.88
SPBC19F5.02c	utp4	0.0487	0.0515	0.1828	0.1368	1.57
SPBC19F5.03	sac11	0.0483	0.0481	0.2224	0.1579	1.59
SPBC19F5.04		0.0470	0.0465	0.2736	0.1890	1.59
SPBC19F5.05c	ppp1	0.0527	0.0532	0.1951	0.1791	1.13
SPBC19F8.05		0.0479	0.0481	0.1483	0.0998	1.94
SPBC19F8.07	mcs6	0.0483	0.0485	0.1844	0.1217	1.86
SPBC19G7.05c	bgs1	0.0466	0.0484	0.2275	0.1219	2.46
SPBC19G7.13	tbf1	0.0459	0.0459	0.2085	0.1097	2.55
SPBC19G7.14c	cog5	0.0469	0.0463	0.1651	0.1063	1.97
SPBC19G7.15	nup44	0.0471	0.0457	0.2169	0.1177	2.36
SPBC1A4.01	apc10	0.0462	0.0489	0.2305	0.1730	1.49
SPBC1A4.04		0.0481	0.0478	0.1400	0.1043	1.63
SPBC1A4.06c	tam41	0.0476	0.0468	0.2156	0.1150	2.46
SPBC1A4.07c	sof1	0.0479	0.0470	0.2210	0.1159	2.51
SPBC1A4.08c	cct3	0.0480	0.0458	0.3374	0.2006	1.87
SPBC1A4.10c	pmc1	0.0480	0.0481	0.1709	0.1634	1.07
SPBC1A4.11c		0.0481	0.0467	0.1955	0.1230	1.93
SPBC20F10.01	gar1	0.0470	0.0476	0.2525	0.1678	1.71
SPBC20F10.04c	nse4	0.0473	0.0451	0.1562	0.1140	1.58
SPBC20F10.08c	rtp1	0.0487	0.0501	0.1297	0.1089	1.38
SPBC20F10.09	lsm5	0.0460	0.0463	0.1656	0.1294	1.44
SPBC21.01	mis17	0.0478	0.0477	0.2091	0.1677	1.34
SPBC21.04	med8	0.0490	0.0483	0.2420	0.1575	1.77
SPBC21.06c	cdc7	0.0484	0.0502	0.2110	0.1705	1.35
SPBC211.01	rsm10	0.0451	0.0461	0.1429	0.1144	1.43
SPBC211.02c	cwf3	0.0477	0.0496	0.1978	0.1656	1.29
SPBC211.03c	gea1	0.0488	0.0478	0.2312	0.1522	1.75
SPBC211.04c	mcm6	0.0460	0.0456	0.1509	0.1462	1.04
SPBC211.08c	mtr3	0.0465	0.0473	0.2203	0.1197	2.40
SPBC215.09c	erg10	0.0462	0.0464	0.2369	0.1669	1.58
SPBC215.12	cwf10	0.0448	0.0453	0.1913	0.1111	2.23
SPBC216.07c	tor2	0.0456	0.0463	0.2564	0.1934	1.43
SPBC21B10.11	dpm2	0.0459	0.0459	0.2441	0.1694	1.60
SPBC21C3.04c		0.0455	0.0466	0.2085	0.1298	1.96
SPBC21C3.05	sap62	0.0456	0.0483	0.1989	0.1741	1.22
SPBC21C3.10c		0.0448	0.0462	0.2139	0.1296	2.03
SPBC21D10.05c	ucp3	0.0463	0.0462	0.2387	0.1374	2.11
SPBC21D10.11c	nfs1	0.0485	0.0471	0.2438	0.1317	2.31
SPBC21H7.02	taf10	0.0469	0.0472	0.2253	0.1253	2.28
SPBC21H7.05	sfc6	0.0474	0.0486	0.2193	0.1265	2.21
SPBC23E6.04c	utp10	0.0460	0.0464	0.1727	0.1578	1.14

SPBC23E6.06c	rib3	0.0534	0.0516	0.1640	0.1229	1.55
SPBC23E6.07c	rfc1	0.0457	0.0468	0.1785	0.1568	1.21
SPBC23G7.05	sui1	0.0459	0.0457	0.1647	0.1442	1.21
SPBC244.01c	sid4	0.0466	0.0459	0.1921	0.1259	1.82
SPBC244.02c	utp6	0.0470	0.0473	0.1949	0.1452	1.51
SPBC24C6.02		0.0494	0.0492	0.2249	0.1332	2.09
SPBC24C6.03		0.0469	0.0463	0.2838	0.2096	1.45
SPBC24C6.07	cdc14	0.0500	0.0488	0.2256	0.1416	1.89
SPBC25B2.05	mis3	0.0473	0.0481	0.1427	0.1189	1.35
SPBC25B2.09c	mrs1	0.0468	0.0470	0.2205	0.1565	1.59
SPBC25D12.03c	mcm7	0.0481	0.0484	0.1954	0.1689	1.22
SPBC25D12.04	suc22	0.0474	0.0499	0.1866	0.1348	1.64
SPBC25H2.02	trs1	0.0491	0.0493	0.2052	0.1656	1.34
SPBC25H2.04c	tim22	0.0472	0.0473	0.2361	0.1353	2.15
SPBC25H2.06c	hrf1	0.0551	0.0534	0.1875	0.1002	2.83
SPBC25H2.07	tif11	0.0496	0.0478	0.1934	0.1496	1.41
SPBC25H2.12c	cct7	0.0472	0.0465	0.2723	0.1786	1.70
SPBC25H2.13c	cdc20	0.0478	0.0475	0.2615	0.1511	2.06
SPBC26H8.02c	sec9	0.0459	0.0474	0.1621	0.1578	1.05
SPBC26H8.06	grx4	0.0467	0.0456	0.2286	0.1528	1.70
SPBC26H8.07c	nda3	0.0530	0.0551	0.1364	0.1041	1.70
SPBC26H8.08c	grn1	0.0482	0.0487	0.2464	0.1637	1.72
SPBC26H8.10	dis3	0.0497	0.0498	0.2434	0.1524	1.89
SPBC27.01c	pga2	0.0486	0.0486	0.2312	0.1430	1.93
SPBC27B12.01c	mmm1	0.0496	0.0472	0.2181	0.1291	2.06
SPBC27B12.02	mis19	0.0454	0.0459	0.2107	0.1183	2.28
SPBC27B12.06	gpi13	0.0476	0.0473	0.1960	0.1446	1.53
SPBC27B12.12c		0.0485	0.0486	0.1920	0.1441	1.50
SPBC27B12.13	tom40	0.0460	0.0465	0.1411	0.1142	1.40
SPBC28E12.01c	apc13	0.0454	0.0467	0.2089	0.1292	1.98
SPBC28E12.05	esf2	0.0477	0.0478	0.1518	0.1185	1.47
SPBC28F2.04c	cwf7	0.0518	0.0526	0.2114	0.1691	1.37
SPBC28F2.06c	mdm12	0.0475	0.0476	0.1455	0.0996	1.88
SPBC28F2.09	toa1	0.0477	0.0465	0.2264	0.1659	1.50
SPBC28F2.12	rpb1	0.0478	0.0484	0.1614	0.1194	1.60
SPBC29A10.04	psm1	0.0482	0.0500	0.1722	0.1726	1.01
SPBC29A10.15	orc1	0.0453	0.0452	0.2186	0.1709	1.38
SPBC29A3.04	rpl8	0.0491	0.0482	0.1396	0.0940	1.98
SPBC29A3.06	utp18	0.0473	0.0484	0.1649	0.1299	1.44
SPBC29A3.15c	rsm23	0.0486	0.0502	0.2155	0.1534	1.62
SPBC29A3.16	rrs1	0.0460	0.0470	0.2059	0.1272	1.99
SPBC2A9.08c	sec22	0.0480	0.0485	0.2544	0.2057	1.31
SPBC2A9.09	plp2	0.0460	0.0459	0.1278	0.1167	1.16
SPBC2A9.10		0.0459	0.0463	0.1582	0.1332	1.29
SPBC2A9.12	orc6	0.0465	0.0447	0.1692	0.1393	1.30
SPBC2D10.08c		0.0461	0.0473	0.2473	0.1566	1.84
SPBC2F12.02c	mrpl7	0.0468	0.0459	0.2296	0.1525	1.71
SPBC2F12.08c	ceg1	0.0472	0.0467	0.2306	0.1407	1.95
SPBC2F12.10		0.0471	0.0464	0.2494	0.1668	1.68
SPBC2F12.14c	gua1	0.0456	0.0459	0.1540	0.1248	1.37
SPBC2G2.04c	mmf1	0.0469	0.0458	0.2268	0.1510	1.71
SPBC2G2.11	myr1	0.0476	0.0482	0.2400	0.1544	1.81
SPBC2G2.12	hrs1	0.0486	0.0498	0.2489	0.1539	1.92

SPBC2G2.16		0.0512	0.0486	0.1964	0.1280	1.83
SPBC2G5.05		0.0460	0.0469	0.1846	0.1617	1.21
SPBC2G5.07c	rpc25	0.0541	0.0517	0.1809	0.1215	1.82
SPBC30B4.05	kap109	0.0508	0.0482	0.2551	0.1644	1.76
SPBC30B4.07c	tfb4	0.0485	0.0498	0.1691	0.1314	1.48
SPBC30D10.02	ncb2	0.0453	0.0474	0.2209	0.1489	1.73
SPBC30D10.06	lsm4	0.0483	0.0495	0.1577	0.1033	2.03
SPBC30D10.07c		0.0495	0.0481	0.2047	0.1959	1.05
SPBC30D10.08	mgm101	0.0463	0.0465	0.1549	0.1175	1.53
SPBC30D10.11	gpi1	0.0543	0.0500	0.1650	0.1079	1.91
SPBC30D10.12c	rsm27	0.0458	0.0459	0.1372	0.1047	1.55
SPBC30D10.15		0.0495	0.0492	0.1626	0.1232	1.53
SPBC30D10.17c	smi1	0.0513	0.0504	0.1658	0.1918	0.81
SPBC31E1.03	hub1	0.0458	0.0498	0.2185	0.1417	1.88
SPBC31E1.04	pep12	0.0496	0.0474	0.1803	0.1553	1.21
SPBC31E1.05	gle1	0.0458	0.0482	0.1940	0.1164	2.17
SPBC31E1.06	bms1	0.0472	0.0462	0.2209	0.1450	1.76
SPBC31F10.04c	srb4	0.0489	0.0485	0.1872	0.1569	1.28
SPBC31F10.06c	sar1	0.0471	0.0471	0.2587	0.1428	2.21
SPBC31F10.11c	cwf4	0.0479	0.0501	0.1794	0.1596	1.20
SPBC32C12.02	ste11	0.0468	0.0469	0.2046	0.1129	2.39
SPBC32F12.01c	css1	0.0468	0.0481	0.2086	0.1482	1.62
SPBC32F12.04	gtb1	0.0483	0.0486	0.2367	0.1493	1.87
SPBC32F12.10		0.0540	0.0519	0.1635	0.1077	1.96
SPBC32H8.04c		0.0459	0.0454	0.2000	0.1287	1.85
SPBC32H8.10	cdk9	0.0471	0.0464	0.1889	0.1556	1.30
SPBC32H8.12c	act1	0.0493	0.0509	0.2644	0.1643	1.90
SPBC336.02		0.0459	0.0457	0.1545	0.1281	1.32
SPBC336.04	cdc6	0.0496	0.0503	0.2450	0.1474	2.01
SPBC336.07	sfc3	0.0452	0.0475	0.1967	0.1463	1.53
SPBC336.08	spc24	0.0474	0.0489	0.2252	0.1735	1.43
SPBC336.09c	rrn7	0.0485	0.0501	0.1614	0.1118	1.83
SPBC336.11	vps52	0.0480	0.0488	0.1803	0.1289	1.65
SPBC336.12c	cdc10	0.0464	0.0490	0.1705	0.1425	1.33
SPBC336.15	pic1	0.0456	0.0455	0.2267	0.1569	1.63
SPBC337.05c	cct8	0.0481	0.0483	0.1990	0.1759	1.18
SPBC337.06c	cwf15	0.0465	0.0464	0.1462	0.0560	10.39
SPBC337.12	red5	0.0446	0.0461	0.1891	0.1158	2.07
SPBC337.14	rpb4	0.0471	0.0455	0.2362	0.1436	1.93
SPBC342.02	qrs1	0.0479	0.0483	0.2008	0.1209	2.11
SPBC354.02c	sec61	0.0468	0.0477	0.2185	0.1666	1.44
SPBC354.06	mrps16	0.0471	0.0474	0.2229	0.1460	1.78
SPBC359.02	alr2	0.0505	0.0529	0.2225	0.1284	2.28
SPBC36.05c	clr6	0.0554	0.0526	0.1468	0.0791	3.45
SPBC36.08c	cog2	0.0496	0.0523	0.1759	0.1426	1.40
SPBC36.09	sap61	0.0489	0.0476	0.1930	0.1085	2.37
SPBC36.12c	git7	0.0456	0.0460	0.1484	0.1362	1.14
SPBC365.09c	kin17	0.0494	0.0496	0.1629	0.1400	1.26
SPBC365.15	alp4	0.0478	0.0480	0.1785	0.1667	1.10
SPBC36B7.07	tlg1	0.0468	0.0475	0.2149	0.1687	1.39
SPBC36B7.09	gcn2	0.0504	0.0482	0.2337	0.1599	1.64
SPBC3B8.01c	arh1	0.0475	0.0467	0.1883	0.1186	1.96
SPBC3B8.09	utp3	0.0478	0.0496	0.2013	0.1933	1.07

SPBC3B8.11	rrn6	0.0460	0.0467	0.1498	0.1239	1.34
SPBC3B9.01	fes1	0.0482	0.0491	0.2378	0.1537	1.81
SPBC3B9.02c	cwf28	0.0504	0.0523	0.1697	0.1677	1.03
SPBC3B9.03	srp101	0.0485	0.0483	0.2038	0.1610	1.38
SPBC3B9.07c	rpa43	0.0503	0.0508	0.2391	0.1270	2.48
SPBC3B9.10	vti1	0.0466	0.0473	0.1844	0.1533	1.30
SPBC3B9.12	trs23	0.0464	0.0488	0.1939	0.1547	1.39
SPBC3B9.14c	mrpl3	0.0475	0.0496	0.2173	0.1803	1.30
SPBC3B9.16c	nup120	0.0511	0.0513	0.1446	0.1181	1.40
SPBC3B9.17	isa2	0.0498	0.0489	0.2402	0.1497	1.89
SPBC3B9.18c	vma7	0.0480	0.0476	0.2077	0.1671	1.34
SPBC3B9.19	mge1	0.0452	0.0478	0.2143	0.1502	1.65
SPBC3B9.21	dcp1	0.0458	0.0470	0.2214	0.1760	1.36
SPBC3D6.03c	trz2	0.0464	0.0467	0.1403	0.1256	1.19
SPBC3D6.07	gpi3	0.0472	0.0468	0.1839	0.1328	1.59
SPBC3D6.11c	slx8	0.0468	0.0451	0.1548	0.1217	1.41
SPBC3D6.12	dip2	0.0458	0.0466	0.2125	0.1412	1.76
SPBC3E7.13c	syf2	0.0495	0.0474	0.1465	0.0949	2.04
SPBC3E7.14	smf1	0.0467	0.0465	0.2212	0.1495	1.69
SPBC3F6.02c		0.0531	0.0574	0.1537	0.1012	2.30
SPBC3F6.04c	nop14	0.0473	0.0479	0.2461	0.1595	1.78
SPBC3H7.01	spo14	0.0487	0.0488	0.1729	0.1304	1.52
SPBC3H7.04		0.0472	0.0487	0.2180	0.1428	1.82
SPBC4.03c		0.0483	0.0491	0.1731	0.1297	1.55
SPBC4.04c	mcm2	0.0479	0.0496	0.1824	0.1447	1.41
SPBC4.07c	rpt2	0.0473	0.0473	0.1490	0.1199	1.40
SPBC409.04c	mis12	0.0485	0.0468	0.1652	0.1247	1.50
SPBC409.05	skp1	0.0481	0.0496	0.2450	0.1528	1.91
SPBC409.09c	mis13	0.0450	0.0458	0.1950	0.1168	2.11
SPBC409.12c	stn1	0.0539	0.0538	0.1680	0.1148	1.87
SPBC409.13	rib4	0.0463	0.0459	0.1483	0.1191	1.39
SPBC409.14c	mrps17	0.0467	0.0459	0.2267	0.1443	1.83
SPBC409.15	tsr2	0.0462	0.0447	0.1638	0.1405	1.23
SPBC409.21	sec66	0.0485	0.0521	0.1355	0.1112	1.47
SPBC428.01c	nup107	0.0478	0.0465	0.2431	0.1315	2.30
SPBC428.13c	mob1	0.0485	0.0489	0.1588	0.1122	1.74
SPBC428.16c	rhb1	0.0460	0.0447	0.1604	0.1346	1.27
SPBC428.18	cdt1	0.0504	0.0509	0.2397	0.1578	1.77
SPBC428.19c	utp15	0.0491	0.0495	0.2317	0.1386	2.05
SPBC428.20c	alp6	0.0448	0.0455	0.1719	0.1663	1.05
SPBC4B4.01c	ptk1	0.0488	0.0490	0.1819	0.1771	1.04
SPBC4B4.05	smg1	0.0459	0.0455	0.1459	0.1273	1.22
SPBC4B4.09	usp105	0.0464	0.0451	0.2130	0.1505	1.58
SPBC4C3.03	thr1	0.0487	0.0508	0.1786	0.1379	1.49
SPBC4C3.05c	nuc1	0.0463	0.0480	0.2449	0.1651	1.70
SPBC4C3.07	eif6	0.0482	0.0473	0.1022	0.0683	2.57
SPBC4C3.10c	pre3	0.0460	0.0464	0.1574	0.1347	1.26
SPBC4F6.07c		0.0469	0.0475	0.2314	0.1628	1.60
SPBC4F6.13c	erb1	0.0471	0.0468	0.2036	0.1308	1.86
SPBC4F6.14	nop4	0.0473	0.0475	0.2236	0.1499	1.72
SPBC4F6.17c		0.0471	0.0480	0.2309	0.1563	1.70
SPBC4F6.18c	arf1	0.0444	0.0457	0.2136	0.1580	1.51
SPBC530.12c	pdf1	0.0531	0.0539	0.1814	0.1177	2.01

SPBC543.04	npr3	0.0478	0.0480	0.2254	0.1591	1.60
SPBC543.06c	dbp8	0.0487	0.0486	0.2349	0.1548	1.75
SPBC557.03c	pim1	0.0475	0.0480	0.1887	0.1416	1.51
SPBC56F2.04	utp20	0.0498	0.0500	0.2370	0.1738	1.51
SPBC56F2.07c		0.0473	0.0474	0.2411	0.1745	1.52
SPBC577.07	ubp10	0.0453	0.0455	0.1989	0.1381	1.66
SPBC577.09	ckn1	0.0489	0.0473	0.1791	0.1127	1.99
SPBC577.10	pre4	0.0445	0.0456	0.2045	0.1220	2.09
SPBC582.03	cdc13	0.0512	0.0486	0.1194	0.1039	1.23
SPBC582.07c	rpn7	0.0483	0.0480	0.1752	0.1137	1.93
SPBC609.01		0.0484	0.0477	0.2662	0.1746	1.72
SPBC646.03	her2	0.0454	0.0464	0.1898	0.1463	1.45
SPBC646.04	pla1	0.0472	0.0474	0.2547	0.1799	1.57
SPBC646.05c	erg9	0.0488	0.0493	0.2297	0.2002	1.20
SPBC646.07c	tsc13	0.0469	0.0462	0.2654	0.1687	1.78
SPBC646.10c	nop56	0.0489	0.0499	0.2333	0.1505	1.83
SPBC646.11	cct6	0.0468	0.0476	0.2075	0.1911	1.12
SPBC646.14c	orc5	0.0464	0.0460	0.1729	0.1566	1.14
SPBC646.16	scl1	0.0521	0.0537	0.2791	0.1559	2.22
SPBC649.05	cut12	0.0488	0.0481	0.2011	0.1207	2.10
SPBC651.01c	nog1	0.0533	0.0488	0.1732	0.1323	1.44
SPBC651.08c	rpc1	0.0498	0.0507	0.2518	0.1733	1.65
SPBC660.13c	ssb1	0.0483	0.0494	0.1935	0.1550	1.38
SPBC660.15		0.0468	0.0483	0.2047	0.1182	2.26
SPBC660.16		0.0445	0.0454	0.2542	0.1760	1.61
SPBC685.05	gpi15	0.0461	0.0476	0.2343	0.1968	1.26
SPBC685.09	orc2	0.0482	0.0501	0.1802	0.2058	0.85
SPBC691.02c	drp1	0.0483	0.0487	0.1772	0.1483	1.29
SPBC6B1.07	ppr1	0.0450	0.0460	0.2626	0.1657	1.82
SPBC713.04c	pwp2	0.0485	0.0500	0.1785	0.1275	1.68
SPBC713.10	tim16	0.0468	0.0468	0.1486	0.1231	1.33
SPBC713.12	erg1	0.0470	0.0493	0.1776	0.1827	0.98
SPBC725.08	pir2	0.0468	0.0495	0.1686	0.1689	1.02
SPBC725.13c	psf2	0.0449	0.0464	0.2712	0.1402	2.41
SPBC725.17c	rrn11	0.0494	0.0493	0.1369	0.1082	1.49
SPBC776.07		0.0476	0.0467	0.1916	0.1722	1.15
SPBC776.08c	utp22	0.0464	0.0487	0.2243	0.2010	1.17
SPBC776.10c	cog6	0.0457	0.0464	0.2010	0.1606	1.36
SPBC776.12c	hsk1	0.0494	0.0483	0.2456	0.1340	2.29
SPBC776.13	cnd1	0.0486	0.0495	0.1849	0.1850	1.01
SPBC776.18c	pmh1	0.0515	0.0497	0.1571	0.1147	1.62
SPBC800.06	brx1	0.0463	0.0465	0.1469	0.0993	1.91
SPBC800.09	sum2	0.0475	0.0475	0.1920	0.1389	1.58
SPBC800.13	cnp20	0.0492	0.0506	0.1628	0.1272	1.48
SPBC83.06c		0.0463	0.0474	0.1965	0.1759	1.17
SPBC83.07	jmj3	0.0475	0.0483	0.1716	0.1597	1.11
SPBC83.08	rvb2	0.0485	0.0493	0.1457	0.1218	1.34
SPBC83.14c	rfc5	0.0530	0.0487	0.2000	0.1308	1.79
SPBC83.15		0.0475	0.0473	0.2260	0.1813	1.33
SPBC839.08c	its8	0.0480	0.0530	0.1780	0.1639	1.17
SPBC839.09c	mrp21	0.0513	0.0483	0.2429	0.1613	1.70
SPBC839.10	usp107	0.0465	0.0463	0.2106	0.1257	2.07
SPBC839.12	rpc31	0.0507	0.0482	0.2933	0.1352	2.79

SPBC839.17c	fkh1	0.0474	0.0463	0.1494	0.1072	1.67
SPBC887.03c	noc3	0.0481	0.0473	0.1713	0.1654	1.04
SPBC887.07	mrpl38	0.0521	0.0477	0.1775	0.1786	0.96
SPBC887.09c	sog2	0.0468	0.0482	0.1890	0.1752	1.12
SPBC887.12		0.0465	0.0485	0.1745	0.1754	1.01
SPBC887.13c		0.0473	0.0457	0.2659	0.1634	1.86
SPBC887.14c	pfh1	0.0478	0.0492	0.1816	0.1595	1.21
SPBC887.19	rft1	0.0495	0.0481	0.2248	0.1599	1.57
SPBC8D2.05c	sfi1	0.0454	0.0458	0.2147	0.1441	1.72
SPBC8D2.06	irs1	0.0466	0.0475	0.1972	0.1808	1.13
SPBC8D2.07c	sfc9	0.0469	0.0479	0.1884	0.1405	1.53
SPBC8D2.09c	msl1	0.0474	0.0500	0.1608	0.1243	1.53
SPBC8D2.13	shq1	0.0488	0.0484	0.2048	0.1476	1.57
SPBC8D2.14c	sed5	0.0463	0.0447	0.2390	0.1577	1.71
SPBC8D2.15	lip5	0.0544	0.0525	0.1667	0.1159	1.77
SPBC947.07		0.0456	0.0484	0.1973	0.1812	1.14
SPBC947.12	kms2	0.0484	0.0496	0.2323	0.2014	1.21
SPBC9B6.04c	tuf1	0.0490	0.0509	0.2185	0.2015	1.13
SPBC9B6.05c	lsm3	0.0498	0.0458	0.2544	0.1262	2.54
SPBC9B6.06	mrpl10	0.0479	0.0473	0.1822	0.1763	1.04
SPBC9B6.08	clc1	0.0485	0.0481	0.1396	0.0942	1.98
SPBC9B6.10	cdc37	0.0465	0.0471	0.1736	0.1644	1.08
SPBP16F5.02	mcs2	0.0513	0.0512	0.2081	0.1419	1.73
SPBP16F5.06	nop8	0.0478	0.0504	0.1785	0.1342	1.56
SPBP18G5.02		0.0501	0.0491	0.2324	0.1193	2.60
SPBP19A11.01	gcv3	0.0488	0.0468	0.1782	0.1688	1.06
SPBP19A11.03c	mts4	0.0477	0.0481	0.2223	0.1518	1.68
SPBP19A11.04c	mor2	0.0466	0.0489	0.1588	0.1383	1.26
SPBP19A11.06	lid2	0.0484	0.0497	0.2080	0.1532	1.54
SPBP22H7.02c	mrd1	0.0465	0.0481	0.1829	0.1807	1.03
SPBP22H7.03		0.0488	0.0475	0.1965	0.1355	1.68
SPBP22H7.07	prp5	0.0458	0.0459	0.1701	0.1677	1.02
SPBP22H7.09c	mis15	0.0461	0.0487	0.1912	0.1580	1.33
SPBP23A10.04	apc2	0.0481	0.0455	0.2219	0.1647	1.46
SPBP23A10.06	mtm1	0.0485	0.0474	0.1834	0.1620	1.18
SPBP23A10.07	rpa2	0.0472	0.0471	0.1936	0.1756	1.14
SPBP23A10.08	alp5	0.0476	0.0486	0.1716	0.1461	1.27
SPBP23A10.09	psf1	0.0498	0.0478	0.2368	0.1554	1.74
SPBP23A10.13	orc4	0.0542	0.0506	0.1516	0.1040	1.82
SPBP23A10.15c	qcr1	0.0500	0.0504	0.1767	0.1599	1.16
SPBP35G2.09	usp103	0.0467	0.0472	0.1459	0.1300	1.20
SPBP4H10.06c	cut14	0.0455	0.0460	0.1660	0.1600	1.06
SPBP4H10.15		0.0463	0.0463	0.1658	0.1566	1.08
SPBP4H10.21c	sld5	0.0496	0.0491	0.1603	0.1080	1.88
SPBP8B7.01c	pop7	0.0509	0.0483	0.2214	0.1760	1.34
SPBP8B7.03c	rpl402	0.0467	0.0478	0.1712	0.1594	1.12
SPBP8B7.12c	fta3	0.0470	0.0478	0.1639	0.1030	2.12
SPBP8B7.14c	dpb2	0.0474	0.0486	0.1477	0.1151	1.51
SPBP8B7.15c	mpe1	0.0494	0.0503	0.2021	0.1607	1.38
SPBP8B7.16c	dbp2	0.0444	0.0459	0.2083	0.1507	1.56
SPBP8B7.17c		0.0497	0.0497	0.2195	0.1592	1.55
SPBP8B7.19	spt16	0.0482	0.0468	0.1842	0.2039	0.87
SPBP8B7.20c	nop2	0.0465	0.0488	0.2013	0.2037	1.00

SPBP8B7.29	abz1	0.0459	0.0471	0.1831	0.1482	1.36
SPBPJ4664.04	cop1	0.0480	0.0473	0.1317	0.1088	1.36
SPCC1020.02	spc7	0.0476	0.0484	0.1774	0.1539	1.23
SPCC1020.04c	rpb6	0.0467	0.0481	0.1589	0.1379	1.25
SPCC10H11.01	prp11	0.0469	0.0493	0.1969	0.1881	1.08
SPCC10H11.02	cwf23	0.0470	0.0499	0.1948	0.1399	1.64
SPCC1183.01	sec15	0.0455	0.0452	0.2709	0.1479	2.19
SPCC1183.03c	fxn1	0.0494	0.0473	0.2371	0.1330	2.19
SPCC1183.07	rrp5	0.0493	0.0484	0.1738	0.1405	1.35
SPCC1183.08c	rpl101	0.0461	0.0455	0.2212	0.1391	1.87
SPCC11E10.02c	gpi8	0.0494	0.0494	0.1508	0.1014	1.95
SPCC1223.07c	drs1	0.0473	0.0482	0.1842	0.1590	1.24
SPCC1223.08c	dfr1	0.0509	0.0481	0.2063	0.1744	1.23
SPCC1223.14		0.0522	0.0537	0.1471	0.1021	1.96
SPCC1235.07	fta7	0.0462	0.0455	0.2113	0.1813	1.22
SPCC1235.10c	sec6	0.0486	0.0496	0.1971	0.1942	1.03
SPCC1259.06	taf8	0.0460	0.0480	0.2148	0.1311	2.03
SPCC1259.15c	ubc11	0.0478	0.0474	0.1451	0.1086	1.59
SPCC126.05c	mrpl17	0.0540	0.0530	0.1625	0.0988	2.37
SPCC126.14	prp18	0.0473	0.0469	0.1633	0.1327	1.35
SPCC1281.01	ags1	0.0453	0.0472	0.2199	0.1649	1.48
SPCC1281.02c	spf30	0.0490	0.0495	0.1671	0.1841	0.88
SPCC1281.05	rsc7	0.0470	0.0462	0.1240	0.0959	1.55
SPCC1281.06c		0.0470	0.0477	0.1746	0.1033	2.29
SPCC1322.04	fyu1	0.0482	0.0500	0.1752	0.1299	1.59
SPCC1322.11	rpl2302	0.0481	0.0479	0.1938	0.1251	1.89
SPCC1393.04	fta4	0.0464	0.0461	0.1504	0.1337	1.19
SPCC1393.06c	ipi1	0.0472	0.0481	0.1948	0.1459	1.51
SPCC1393.11	mrpl20	0.0495	0.0475	0.2124	0.1187	2.29
SPCC1442.06	pre8	0.0465	0.0441	0.1403	0.1108	1.41
SPCC1442.09	trp3	0.0478	0.0461	0.2070	0.1600	1.40
SPCC1442.10c	rpb3	0.0545	0.0561	0.1664	0.1061	2.24
SPCC1442.12	pps1	0.0473	0.0453	0.2185	0.1829	1.24
SPCC1450.04	tef5	0.0466	0.0455	0.1322	0.1096	1.34
SPCC1450.10c		0.0476	0.0473	0.1919	0.1845	1.05
SPCC1450.13c		0.0488	0.0478	0.1532	0.0965	2.14
SPCC1450.14c	ero12	0.0535	0.0544	0.1674	0.1200	1.74
SPCC1450.15		0.0490	0.0486	0.2299	0.1912	1.27
SPCC1494.02c	taf13	0.0490	0.0512	0.1541	0.1040	1.99
SPCC14G10.01	cab5	0.0459	0.0459	0.1254	0.1079	1.28
SPCC14G10.02	urb1	0.0445	0.0468	0.2599	0.1826	1.59
SPCC162.07	ent1	0.0477	0.0471	0.1756	0.1881	0.91
SPCC162.08c	nup211	0.0463	0.0473	0.1974	0.1548	1.41
SPCC162.09c	hmg1	0.0458	0.0480	0.1724	0.1597	1.13
SPCC162.01c	lsm2	0.0456	0.0444	0.2004	0.1388	1.64
SPCC162.05		0.0455	0.0459	0.1908	0.1282	1.77
SPCC162.06c		0.0468	0.0490	0.1934	0.1691	1.22
SPCC162.09c	tfg1	0.0477	0.0492	0.2266	0.2090	1.12
SPCC162.10	cwf26	0.0466	0.0467	0.1653	0.1158	1.72
SPCC162.11	nup97	0.0449	0.0457	0.2961	0.1938	1.70
SPCC1672.01		0.0482	0.0479	0.1440	0.1345	1.11
SPCC1672.02c	sap1	0.0492	0.0506	0.2359	0.1898	1.34
SPCC1672.05c	yrs1	0.0491	0.0484	0.1582	0.1048	1.93

SPCC1672.07		0.0459	0.0450	0.2626	0.1797	1.61
SPCC1672.08c	tfa2	0.0496	0.0479	0.1593	0.1073	1.85
SPCC1672.10	mis16	0.0483	0.0500	0.1846	0.1506	1.35
SPCC1682.02c	mcm3	0.0462	0.0477	0.1593	0.1486	1.12
SPCC1682.03c	mug174	0.0466	0.0473	0.1947	0.1715	1.19
SPCC1682.04	cdc31	0.0472	0.0493	0.1777	0.1550	1.23
SPCC1682.07	ssl1	0.0493	0.0468	0.1769	0.1646	1.08
SPCC1682.09c	ggc1	0.0474	0.0476	0.1711	0.1785	0.94
SPCC1682.10	rpn8	0.0484	0.0480	0.1966	0.1474	1.49
SPCC16A11.02	utp13	0.0459	0.0457	0.2109	0.1456	1.65
SPCC16A11.05c	dim1	0.0491	0.0488	0.1560	0.1023	2.00
SPCC16A11.06c	gpi10	0.0491	0.0496	0.1816	0.1408	1.45
SPCC16A11.09c	tim23	0.0451	0.0444	0.1795	0.1376	1.44
SPCC16A11.11	mrpl31	0.0489	0.0506	0.1820	0.1542	1.28
SPCC16A11.13	luc7	0.0444	0.0460	0.2256	0.1616	1.57
SPCC16A11.14	sfh1	0.0480	0.0466	0.1796	0.1863	0.94
SPCC16A11.17	mcm4	0.0474	0.0517	0.1908	0.2031	0.95
SPCC16C4.02c		0.0489	0.0495	0.1946	0.1462	1.51
SPCC16C4.05	pop23	0.0472	0.0475	0.2051	0.1421	1.67
SPCC16C4.08c	skb15	0.0488	0.0511	0.2440	0.2386	1.04
SPCC16C4.15	rml2	0.0476	0.0480	0.1671	0.1825	0.89
SPCC16C4.18c	taf6	0.0485	0.0509	0.1403	0.1415	1.01
SPCC16C4.19	rpp21	0.0461	0.0472	0.2764	0.1489	2.26
SPCC1739.02c	mrpl22	0.0468	0.0470	0.1580	0.1247	1.43
SPCC1739.11c	cdc11	0.0479	0.0482	0.1781	0.1561	1.21
SPCC1753.01c	ssb2	0.0491	0.0501	0.2245	0.1437	1.87
SPCC1753.04	tol1	0.0474	0.0476	0.1537	0.1159	1.56
SPCC1795.04c	pre10	0.0468	0.0476	0.2325	0.1519	1.78
SPCC1795.05c		0.0496	0.0481	0.1504	0.1101	1.63
SPCC1795.07		0.0492	0.0467	0.1446	0.1074	1.57
SPCC1795.08c	vid21	0.0453	0.0453	0.2118	0.1332	1.89
SPCC1795.11	sum3	0.0498	0.0481	0.1491	0.1085	1.64
SPCC18.04	pof6	0.0493	0.0474	0.1654	0.1442	1.20
SPCC18.05c		0.0479	0.0471	0.1450	0.1258	1.23
SPCC18.07	rpc53	0.0452	0.0477	0.1958	0.1879	1.07
SPCC18.08		0.0484	0.0497	0.2008	0.1711	1.26
SPCC18.12c	utp23	0.0471	0.0494	0.1704	0.1678	1.04
SPCC18.14c	rpp0	0.0505	0.0491	0.1471	0.1155	1.45
SPCC18.16c	fmn1	0.0487	0.0480	0.1703	0.1269	1.54
SPCC1827.01c	utp25	0.0471	0.0485	0.1827	0.1632	1.18
SPCC1827.05c		0.0482	0.0478	0.1965	0.1858	1.07
SPCC1827.06c		0.0456	0.0452	0.2172	0.1380	1.85
SPCC1840.01c	mog1	0.0488	0.0469	0.1741	0.1723	1.00
SPCC1840.10	lsm8	0.0496	0.0503	0.2060	0.2114	0.97
SPCC188.03	cnd3	0.0476	0.0462	0.2327	0.1571	1.67
SPCC188.04c	spc25	0.0510	0.0500	0.1628	0.1036	2.09
SPCC188.06c	srp54	0.0480	0.0495	0.1912	0.1738	1.15
SPCC188.11	prp45	0.0494	0.0487	0.2094	0.1645	1.38
SPCC18B5.04	rsm18	0.0457	0.0471	0.1852	0.1948	0.94
SPCC18B5.08c	ism1	0.0469	0.0483	0.1916	0.1637	1.25
SPCC1906.01	mpg1	0.0460	0.0468	0.2214	0.2104	1.07
SPCC191.02c	acs1	0.0536	0.0516	0.1618	0.1129	1.77
SPCC191.08		0.0461	0.0478	0.2505	0.1820	1.52

SPCC1919.02		0.0482	0.0492	0.1851	0.1771	1.07
SPCC1919.08c	mrpl33	0.0476	0.0486	0.2156	0.1734	1.35
SPCC1919.14c	bdp1	0.0487	0.0481	0.2120	0.2008	1.07
SPCC24B10.05	tim9	0.0468	0.0476	0.1812	0.1961	0.91
SPCC285.03		0.0463	0.0461	0.1776	0.1592	1.16
SPCC285.08	ret2	0.0482	0.0460	0.1178	0.0931	1.48
SPCC285.12	lsm7	0.0550	0.0517	0.1557	0.1104	1.72
SPCC285.14	trs130	0.0446	0.0460	0.2092	0.1249	2.09
SPCC290.02	rpc34	0.0468	0.0483	0.1556	0.1632	0.95
SPCC290.03c	nup186	0.0465	0.0473	0.1481	0.1612	0.89
SPCC2H8.04		0.0483	0.0475	0.2200	0.1297	2.09
SPCC306.03c	cnd2	0.0494	0.0517	0.2575	0.1867	1.54
SPCC306.06c	big1	0.0526	0.0515	0.1784	0.1244	1.73
SPCC31H12.07	sec231	0.0473	0.0467	0.2286	0.1539	1.69
SPCC320.09	hem15	0.0520	0.0501	0.1713	0.1047	2.18
SPCC320.10	srp72	0.0470	0.0480	0.1640	0.1546	1.10
SPCC320.11c	nip7	0.0489	0.0475	0.1793	0.1707	1.06
SPCC320.13c	ark1	0.0458	0.0468	0.1939	0.1544	1.38
SPCC330.04c	mug135	0.0496	0.0503	0.2078	0.1263	2.08
SPCC330.08	alg11	0.0483	0.0481	0.1906	0.1421	1.51
SPCC330.09	enp2	0.0467	0.0472	0.2013	0.1638	1.33
SPCC330.10	pcm1	0.0468	0.0462	0.1389	0.1320	1.07
SPCC330.13	rpc37	0.0485	0.0467	0.1807	0.1815	0.98
SPCC338.13	cog4	0.0475	0.0480	0.2106	0.1757	1.28
SPCC338.15	wbp1	0.0492	0.0479	0.2026	0.1594	1.38
SPCC338.17c	rad21	0.0483	0.0490	0.1907	0.1947	0.98
SPCC417.08	tef3	0.0460	0.0472	0.1865	0.1966	0.94
SPCC4B3.09c	mrpl12	0.0481	0.0483	0.2061	0.2145	0.95
SPCC4B3.14	cwf20	0.0485	0.0481	0.1602	0.1119	1.75
SPCC4B3.18	ppc1	0.0485	0.0465	0.1421	0.1008	1.72
SPCC4G3.06c	mrpl4	0.0460	0.0457	0.2274	0.1762	1.39
SPCC4G3.07c	phf1	0.0488	0.0499	0.1636	0.1675	0.98
SPCC4G3.14	mdj1	0.0476	0.0497	0.2214	0.1954	1.19
SPCC4G3.16		0.0514	0.0539	0.1518	0.1016	2.10
SPCC4G3.18	rix1	0.0522	0.0570	0.1593	0.1122	1.94
SPCC550.02c	cwf5	0.0511	0.0502	0.1517	0.1044	1.86
SPCC550.04c	gpi2	0.0476	0.0492	0.1505	0.1105	1.68
SPCC550.05	nse1	0.0477	0.0475	0.1375	0.1062	1.53
SPCC550.06c	hsp10	0.0455	0.0453	0.2610	0.1321	2.48
SPCC550.13	dfp1	0.0476	0.0507	0.1914	0.1654	1.25
SPCC553.02	qns1	0.0519	0.0497	0.1774	0.1060	2.23
SPCC553.06	swp1	0.0483	0.0455	0.3145	0.2130	1.59
SPCC553.09c	spb70	0.0514	0.0469	0.2081	0.1891	1.10
SPCC553.11c	toa2	0.0472	0.0475	0.1858	0.1963	0.93
SPCC576.03c	tpx1	0.0499	0.0473	0.1473	0.1097	1.56
SPCC576.05	sac3	0.0473	0.0486	0.1576	0.1546	1.04
SPCC576.06c		0.0494	0.0505	0.1532	0.1545	1.00
SPCC576.07	ret3	0.0530	0.0513	0.1292	0.0863	2.18
SPCC576.08c	rps2	0.0470	0.0459	0.1214	0.1057	1.24
SPCC576.10c	rpt3	0.0539	0.0518	0.1428	0.1030	1.74
SPCC576.12c	mhf2	0.0485	0.0464	0.1356	0.1180	1.22
SPCC576.15c	ksg1	0.0478	0.0479	0.1577	0.1126	1.70
SPCC584.04	sup35	0.0466	0.0469	0.1963	0.2065	0.94

SPCC584.05	sec1	0.0465	0.0456	0.2337	0.1390	2.00
SPCC584.14	mug160	0.0475	0.0454	0.1394	0.1143	1.33
SPCC5E4.03c	taf5	0.0472	0.0478	0.1636	0.1458	1.19
SPCC5E4.04	cut1	0.0483	0.0477	0.1268	0.1095	1.27
SPCC5E4.06	smc6	0.0473	0.0486	0.1796	0.1928	0.92
SPCC61.01c	str2	0.0493	0.0479	0.2169	0.2295	0.92
SPCC61.04c		0.0532	0.0494	0.2727	0.1329	2.63
SPCC613.04c	rng3	0.0478	0.0489	0.1733	0.1337	1.48
SPCC613.05c	rpl35	0.0484	0.0459	0.2524	0.1533	1.90
SPCC613.09	sen54	0.0481	0.0473	0.1962	0.2020	0.96
SPCC622.09	htb1	0.0517	0.0485	0.2496	0.1133	3.05
SPCC622.10c	sec5	0.0537	0.0541	0.1769	0.0984	2.78
SPCC622.13c	tti1	0.0443	0.0453	0.1368	0.1377	1.00
SPCC63.05	tap42	0.0488	0.0492	0.1881	0.1584	1.28
SPCC63.07	thg1	0.0504	0.0500	0.1658	0.1233	1.57
SPCC63.10c	sec59	0.0486	0.0462	0.2394	0.1358	2.13
SPCC63.11	prp28	0.0494	0.0509	0.1590	0.1153	1.70
SPCC63.12c	pup3	0.0585	0.0519	0.1642	0.0975	2.32
SPCC645.03c	isa1	0.0459	0.0472	0.2344	0.1269	2.37
SPCC645.04	nse3	0.0485	0.0483	0.1630	0.1092	1.88
SPCC645.05c	myo2	0.0460	0.0477	0.1816	0.1474	1.36
SPCC645.06c	rgf3	0.0471	0.0508	0.1923	0.2048	0.94
SPCC645.09	mrpl37	0.0498	0.0469	0.1726	0.1706	0.99
SPCC645.10	cca2	0.0482	0.0482	0.2081	0.1396	1.75
SPCC663.05c	cia1	0.0483	0.0470	0.1637	0.1077	1.90
SPCC70.05c	nnk1	0.0468	0.0480	0.1714	0.1447	1.29
SPCC70.07c	tmp1	0.0463	0.0461	0.1918	0.1108	2.25
SPCC736.03c	msf1	0.0474	0.0492	0.1856	0.1450	1.44
SPCC736.10c	mrps8	0.0457	0.0457	0.2392	0.1477	1.90
SPCC736.12c	mmi1	0.0486	0.0500	0.1516	0.1005	2.04
SPCC737.08		0.0473	0.0487	0.1588	0.1630	0.98
SPCC74.01	sly1	0.0466	0.0458	0.2561	0.1816	1.54
SPCC757.08	rrp45	0.0497	0.0494	0.2111	0.1519	1.57
SPCC757.10	vph2	0.0465	0.0472	0.1337	0.1060	1.48
SPCC777.04		0.0470	0.0473	0.1872	0.2041	0.89
SPCC777.05	gtr2	0.0464	0.0479	0.1572	0.1336	1.29
SPCC777.07	omh3	0.0457	0.0503	0.1785	0.1841	0.99
SPCC777.11	gtf1	0.0451	0.0469	0.2276	0.1582	1.64
SPCC777.14	prp4	0.0459	0.0464	0.2124	0.1434	1.72
SPCC790.02	pep3	0.0461	0.0467	0.2514	0.1572	1.86
SPCC825.03c	psy1	0.0491	0.0480	0.1730	0.1273	1.56
SPCC830.03	grc3	0.0463	0.0460	0.2284	0.1503	1.75
SPCC830.05c	epl1	0.0478	0.0483	0.1880	0.1622	1.23
SPCC830.09c	pop5	0.0468	0.0476	0.1916	0.1835	1.07
SPCC830.11c	fap7	0.0469	0.0468	0.1732	0.1578	1.14
SPCC895.03c	sua5	0.0464	0.0504	0.2002	0.1954	1.06
SPCC895.04c	ufe1	0.0490	0.0478	0.1768	0.1655	1.09
SPCC962.02c	bir1	0.0491	0.0456	0.2035	0.2008	0.99
SPCC962.03c	cut15	0.0474	0.0494	0.2031	0.1863	1.14
SPCC962.06c	bpb1	0.0481	0.0490	0.1589	0.1648	0.96
SPCC965.03	vma8	0.0495	0.0481	0.2375	0.1875	1.35
SPCC970.03	cbr1	0.0476	0.0474	0.1567	0.1171	1.57
SPCC970.04c	mob2	0.0453	0.0478	0.1992	0.1613	1.36

SPCC970.08		0.0485	0.0487	0.1862	0.1532	1.32
SPCC970.09	sec8	0.0454	0.0463	0.1896	0.1513	1.37
SPCC970.12	mis18	0.0512	0.0505	0.2397	0.1401	2.10
SPCP1E11.08	nsa2	0.0473	0.0477	0.2316	0.1298	2.24
SPCP25A2.03		0.0444	0.0476	0.2136	0.1301	2.05
SPCP31B10.08c	rpl35a	0.0467	0.0461	0.1224	0.1056	1.27

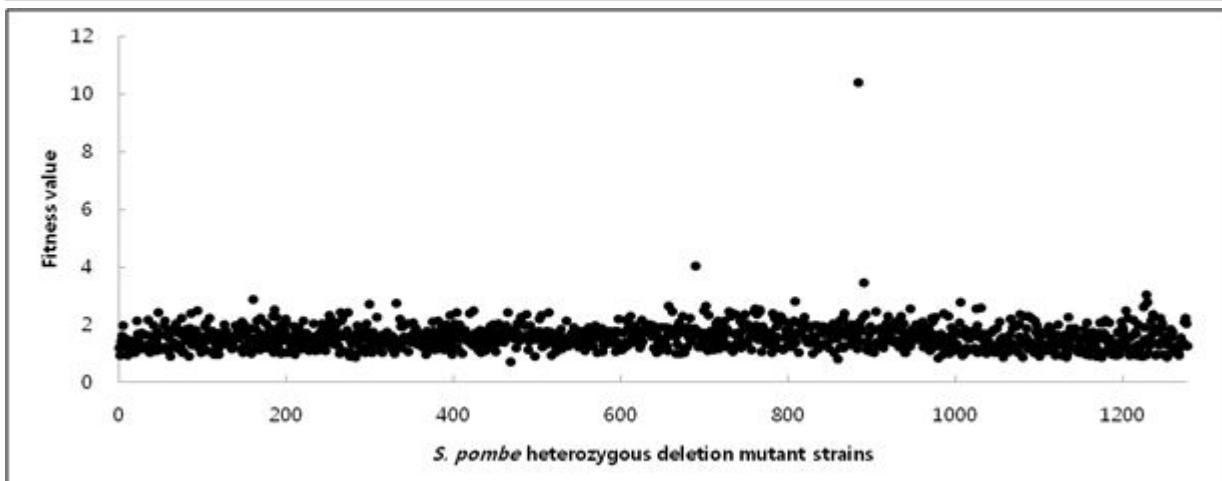


Figure 27. Essential genes GPScreen plot pattern

(3) 2차 GPScreen

상위 10%의 유전자 144종을 대상으로 2차 GPScreen을 진행하였다. (표 3, 그림 28) Ramalin의 타겟을 정확히 탐색하고자 2차 스크리닝을 진행하였으며, 20uM 농도로 15시간 Ramalin을 처리 후에 각각의 mutant의 생존율을 확인하였다. 이 단계에서 false positive들을 줄이기 위하여 세포의 density condition을 확인하여 보다 제한적인 screening을 수행 하였다. 이를 통하여 28개의 target candidates를 발굴 할 수 있었다.

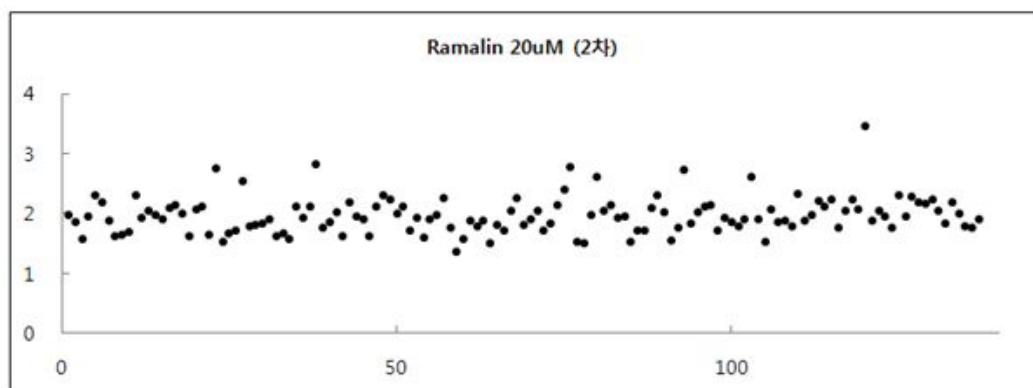


Figure 28. 2nd GPScreen plot pattern (upper 144 chemicals)

Table 3. 2nd result of GPScreen

		Initial absorbance		Final absorbance		
<i>S. pombe</i> SystemicID	<i>S. pombe</i> Genename	D.W. only	Drug treated	D.W. only	Drug treated	Fitness value
SPAC11E3.07	vma4	0.0492	0.0465	0.1419	0.0939	1.96
SPAC13G7.10	teb1	0.0483	0.0466	0.1236	0.0873	1.85
SPAC144.10c	gwt1	0.0512	0.0492	0.1349	0.1032	1.55
SPAC1687.11	spb1	0.0501	0.0488	0.1213	0.0853	1.95
SPAC16E8.15	tif45	0.0513	0.0508	0.1412	0.0900	2.29
SPAC17A2.03c	vma6	0.0517	0.0491	0.1527	0.0956	2.17
SPAC17C9.03	tif471	0.0488	0.0496	0.1417	0.0996	1.86
SPAC1805.17	crm1	0.0480	0.0471	0.1440	0.1071	1.60
SPAC1952.13	ned1	0.0494	0.0467	0.1468	0.1061	1.64
SPAC19B12.03	bgs3	0.0465	0.0483	0.1086	0.0854	1.67
SPAC19G12.07c	rsd1	0.0476	0.0510	0.1471	0.0943	2.30
SPAC1B1.01	deb1	0.0502	0.0484	0.1108	0.0800	1.92
SPAC1B2.05	mcm5	0.0532	0.0489	0.1273	0.0854	2.03
SPAC1B3.14	vma3	0.0472	0.0456	0.1261	0.0859	1.96
SPAC1F5.02	pdi1	0.0535	0.0535	0.1557	0.1072	1.90
SPAC1F7.05	cdc22	0.0492	0.0494	0.1362	0.0911	2.09
SPAC20G8.01	cdc17	0.0570	0.0495	0.1218	0.0801	2.12
SPAC20G8.05c	cdc15	0.0496	0.0507	0.1718	0.1120	1.99
SPAC222.03c	tim10	0.0503	0.0473	0.1411	0.1036	1.61
SPAC227.02c	rrp15	0.0490	0.0489	0.1435	0.0948	2.06
SPAC227.08c	yth1	0.0526	0.0487	0.1328	0.0867	2.11
SPAC22A12.13	mug84	0.0493	0.0478	0.1525	0.1108	1.64
SPAC22F8.08	sec24	0.0545	0.0512	0.1480	0.0854	2.73
SPAC22G7.09c	nup45	0.0467	0.0467	0.1281	0.1006	1.51
SPAC23C4.13	bet1	0.0489	0.0485	0.1515	0.1105	1.65
SPAC23C4.14	alg1	0.0494	0.0479	0.1575	0.1114	1.70
SPAC23C4.19	spt5	0.0517	0.0505	0.1633	0.0945	2.54
SPAC23D3.07	pup1	0.0480	0.0483	0.1535	0.1079	1.77
SPAC23G3.06	nop58	0.0469	0.0476	0.1341	0.0958	1.81
SPAC23H4.07c	srp102	0.0576	0.0525	0.1580	0.1073	1.83
SPAC24B11.09	mpc2	0.0463	0.0485	0.1402	0.0981	1.89
SPAC24C9.13c	mrp10	0.0514	0.0490	0.1436	0.1066	1.60
SPAC26A3.05	chc1	0.0511	0.0485	0.1477	0.1072	1.65
SPAC27E2.05	cdc1	0.0474	0.0469	0.1262	0.0970	1.57
SPAC27F1.02c	cdc8	0.0538	0.0513	0.1386	0.0916	2.10
SPAC29A4.10	rrn5	0.0481	0.0474	0.1305	0.0903	1.92
SPAC2F3.17c	lsm6	0.0490	0.0488	0.1477	0.0959	2.10
SPAC31A2.04c	pre1	0.0522	0.0517	0.1386	0.0824	2.81
SPAC323.06c	uba5	0.0522	0.0494	0.1546	0.1079	1.75
SPAC3A12.07	rpb11	0.0464	0.0481	0.1507	0.1045	1.85
SPAC3G9.06	frs2	0.0471	0.0470	0.1284	0.0874	2.01
SPAC3G9.14	sak1	0.0542	0.0524	0.1598	0.1178	1.61
SPAC4A8.08c	vrs2	0.0534	0.0560	0.2210	0.1334	2.17
SPAC4A8.11c	fas2	0.0497	0.0501	0.1506	0.1022	1.94
SPAC4A8.12c	sds22	0.0501	0.0514	0.1409	0.0991	1.90
SPAC4D7.05	sum1	0.0502	0.0480	0.1379	0.1025	1.61
SPAC4F10.12	fta1	0.0473	0.0488	0.1303	0.0883	2.10

SPAC4F8.07c	hxk2	0.0515	0.0519	0.1517	0.0958	2.28
SPAC4G8.02c	sss1	0.0498	0.0475	0.1655	0.0995	2.23
SPAC4H3.11c	ppc89	0.0502	0.0523	0.1474	0.1010	2.00
SPAC637.05c	vma2	0.0522	0.0541	0.1567	0.1040	2.09
SPAC6F12.07	tom20	0.0478	0.0476	0.1420	0.1030	1.70
SPAC6F12.14	cut23	0.0476	0.0487	0.1498	0.1022	1.91
SPAC6F12.16c	mtr4	0.0484	0.0471	0.1474	0.1092	1.59
SPAC6F6.08c	cdc16	0.0523	0.0490	0.1452	0.0983	1.88
SPAC806.05		0.0491	0.0478	0.1574	0.1027	1.97
SPAC824.05	vps16	0.0500	0.0500	0.1296	0.0854	2.25
SPAC890.04c		0.0515	0.0480	0.1171	0.0855	1.75
SPAC890.08	rpl31	0.0485	0.0469	0.1413	0.1153	1.36
SPBC106.18	rpl2501	0.0475	0.0468	0.1658	0.1222	1.57
SPBC12C2.06	dbp5	0.0491	0.0492	0.1475	0.1021	1.86
SPBC146.03c	cut3	0.0475	0.0479	0.1433	0.1016	1.78
SPBC146.07	prp2	0.0516	0.0486	0.1525	0.1027	1.87
SPBC146.14c	sec26	0.0482	0.0501	0.1078	0.0900	1.49
SPBC1539.01c	mrp15	0.0519	0.0494	0.1546	0.1065	1.80
SPBC1604.06c	nok4	0.0499	0.0474	0.1592	0.1119	1.69
SPBC1604.15	gpi16	0.0524	0.0495	0.1655	0.1049	2.04
SPBC16C6.07c	rpt1	0.0505	0.0514	0.1545	0.0978	2.24
SPBC16D10.09	pcn1	0.0555	0.0538	0.1387	0.1001	1.80
SPBC16D10.10	tad2	0.0469	0.0466	0.1259	0.0881	1.90
SPBC16H5.15		0.0517	0.0489	0.1496	0.0970	2.04
SPBC1709.19c	nfu1	0.0491	0.0454	0.1487	0.1042	1.69
SPBC1711.07	rrb1	0.0486	0.0474	0.1456	0.1004	1.83
SPBC1734.02c	cdc27	0.0520	0.0490	0.1404	0.0907	2.12
SPBC17D11.07c	rpn2	0.0518	0.0525	0.1543	0.0956	2.38
SPBC17G9.09	tif213	0.0461	0.0481	0.1014	0.0681	2.77
SPBC1826.01c	mot1	0.0455	0.0466	0.1380	0.1081	1.50
SPBC18E5.06	rps21	0.0487	0.0476	0.1252	0.0988	1.49
SPBC1921.02	rad60	0.0481	0.0474	0.1312	0.0896	1.97
SPBC19C2.11c	mdm34	0.0482	0.0459	0.1408	0.0815	2.60
SPBC19C7.07c	sen34	0.0527	0.0491	0.1479	0.0961	2.03
SPBC19F8.07	mcs6	0.0462	0.0461	0.1341	0.0872	2.14
SPBC19G7.05c	bgs1	0.0536	0.0486	0.1391	0.0934	1.91
SPBC19G7.13	tbf1	0.0508	0.0495	0.1708	0.1116	1.93
SPBC19G7.15	nup44	0.0497	0.0476	0.1402	0.1070	1.52
SPBC21A4.06c	tam41	0.0482	0.0462	0.1463	0.1039	1.70
SPBC21A4.07c	sof1	0.0469	0.0468	0.1396	0.1016	1.69
SPBC211.08c	mtr3	0.0474	0.0497	0.1441	0.0964	2.07
SPBC25H2.06c	hrf1	0.0494	0.0471	0.1634	0.0970	2.28
SPBC27B12.02	mis19	0.0506	0.0486	0.1462	0.0961	2.01
SPBC29A3.04	rpl8	0.0494	0.0488	0.1137	0.0905	1.54
SPBC32C12.02	ste11	0.0580	0.0490	0.1496	0.1015	1.74
SPBC337.06c	cwf15	0.0521	0.0515	0.1539	0.0890	2.71
SPBC36.05c	clr6	0.0490	0.0469	0.1247	0.0885	1.82
SPBC36.09	sap61	0.0561	0.0489	0.1271	0.0844	2.00
SPBC3B8.01c	arh1	0.0521	0.0506	0.1291	0.0871	2.11
SPBC3B9.07c	rpa43	0.0476	0.0498	0.1427	0.0946	2.12
SPBC3E7.13c	syf2	0.0486	0.0476	0.1413	0.1017	1.71
SPBC3F6.02c		0.0488	0.0484	0.1437	0.0981	1.91
SPBC428.13c	mob1	0.0469	0.0469	0.1285	0.0909	1.85

SPBC4C3.07	eif6	0.0494	0.0474	0.1086	0.0807	1.78
SPBC530.12c	pdf1	0.0498	0.0478	0.1318	0.0909	1.90
SPBC660.15		0.0546	0.0506	0.1359	0.0818	2.61
SPBC713.04c	pwp2	0.0482	0.0480	0.1338	0.0935	1.88
SPBC83.08	rvb2	0.0506	0.0492	0.1343	0.1047	1.51
SPBC839.12	rpc31	0.0541	0.0489	0.1514	0.0963	2.05
SPBC887.19	rft1	0.0459	0.0456	0.1277	0.0897	1.85
SPBC8D2.07c	sfc9	0.0471	0.0470	0.1311	0.0921	1.86
SPBC8D2.09c	msl1	0.0471	0.0472	0.1345	0.0963	1.78
SPBC9B6.05c	lsm3	0.0517	0.0500	0.1371	0.0870	2.31
SPBC9B6.08	clc1	0.0518	0.0484	0.1403	0.0956	1.88
SPBP16F5.06	nop8	0.0485	0.0488	0.1499	0.1003	1.97
SPBP18G5.02		0.0478	0.0470	0.1205	0.0802	2.19
SPBP19A11.03c	mts4	0.0511	0.0510	0.1516	0.0986	2.11
SPBP19A11.06	lid2	0.0494	0.0545	0.1784	0.1123	2.23
SPBP22H7.09c	mis15	0.0541	0.0481	0.1376	0.0958	1.75
SPBP8B7.12c	fta3	0.0505	0.0491	0.1643	0.1048	2.04
SPCC1183.07	rrp5	0.0487	0.0492	0.1518	0.0957	2.22
SPCC126.05c	mrpl17	0.0485	0.0462	0.1288	0.0852	2.06
SPCC1281.06c		0.0481	0.0492	0.1510	0.0791	3.44
SPCC1393.06c	ipi1	0.0505	0.0499	0.1576	0.1073	1.87
SPCC1442.10c	rpb3	0.0522	0.0477	0.1554	0.0983	2.04
SPCC1672.10	mis16	0.0502	0.0492	0.1432	0.0972	1.94
SPCC16A11.11	mrpl31	0.0475	0.0471	0.1483	0.1050	1.74
SPCC16C4.19	rpp21	0.0525	0.0497	0.1602	0.0966	2.30
SPCC330.08	alg11	0.0489	0.0490	0.1444	0.0982	1.94
SPCC550.06c	hsp10	0.0495	0.0504	0.1432	0.0917	2.27
SPCC576.15c	ksg1	0.0511	0.0479	0.1193	0.0793	2.17
SPCC61.04c		0.0488	0.0490	0.1597	0.1004	2.16
SPCC622.09	htb1	0.0529	0.0499	0.1471	0.0924	2.22
SPCC622.10c	sec5	0.0486	0.0476	0.1456	0.0954	2.03
SPCC63.05	tap42	0.0511	0.0491	0.1250	0.0898	1.82
SPCC63.12c	pup3	0.0493	0.0495	0.1381	0.0904	2.17
SPCC645.03c	isa1	0.0490	0.0498	0.1419	0.0966	1.99
SPCC645.04	nse3	0.0509	0.0533	0.1398	0.1035	1.77
SPCC70.05c	nnk1	0.0471	0.0491	0.1445	0.1049	1.75
SPCP1E11.08	nsa2	0.0488	0.0474	0.1188	0.0845	1.89

(4) promising한 drug target 선정을 위한 유전정보 확인

2차 GPScreen을 통하여 144개의 mutant를 선정 하였다. 이를 통하여 28개의 작용점 후보를 확보하고, 이에 따른 human ortholog 및 functional classification DB를 작성하였다. (표 4)

Table 4. Human ortholog and functional classification DB

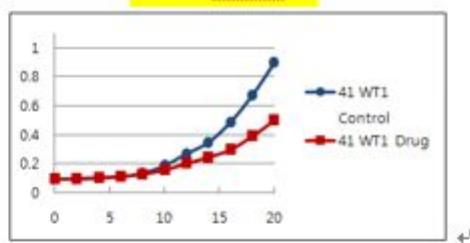
<i>S. pombe</i> Genename	Human ortholog gene name	Human ortholog gene description	
	SCD5 SCD	Stearoyl-CoA desaturase 5 Stearoyl-CoAdesaturase(delta-9-desaturase)	
pre1	PSMB2	Proteasome (prosome, macropain) subunit, beta type, 2	
tif213	EIF2S3L EIF2S3	Putative eukaryotic translation initiation factor 2 subunit 3-like protein Eukaryotictranslationinitiationfactor2,subunit3gamma,52kDa	
sec24	SEC24A SEC24B	SEC24 family member A SEC24familymemberB	
cwf15	CWC15	CWC15 spliceosome-associated protein	
	MSI1 DAZAP1 MSI2	Musashi RNA-binding protein 1 DAZassociatedprotein1 MusashiRNA-bindingprotein2	
mdm34	-	-	
spt5	SUPT5H	Suppressor of Ty 5 homolog (S. cerevisiae)	
rpn2	PSMD1	Proteasome (prosome, macropain) 26S subunit, non-ATPase, 1	
lsm3	LSM3	LSM3 homolog, U6 small nuclear RNA associated (S. cerevisiae)	
rsd1	RBM39 RBM23	RNA binding motif protein 39 RNAbindingmotifprotein23	
rpp21	RPP21	Ribonuclease P/MRP 21kDa subunit	
tif45	EIF4E EIF4E1B	Eukaryotic translation initiation factor 4E Eukaryotictranslationinitiationfactor4Efamilymember1B	
hrf1	YIF1A YIF1B	Yip1 interacting factor homolog A (S. cerevisiae) Yip1interactingfactorhomologB(S.cerevisiae)	
hxk2	GCK HK2 HK1 HK3	Glucokinase (hexokinase 4) Hexokinase2 Hexokinase1 Hexokinase3(whitecell)	
hsp10	HSPE1	Heat shock 10kDa protein 1	
vps16	VPS16	Vacuolar protein sorting 16 homolog (S. cerevisiae)	
rpt1	PSMC2	Proteasome (prosome, macropain) 26S subunit, ATPase, 2	
lid2	KDM5B KDM5D KDM5C KDM5A	Lysine (K)-specific demethylase 5B Lysine(K)-specificdemethylase5D Lysine(K)-specificdemethylase5C Lysine(K)-specificdemethylase5A	
sss1	SEC61G	Sec61 gamma subunit	
rrp5	PDCD11	Programmed cell death 11	
htb1	HIST1H2 BL H2BFM HIST1H2 BK HIST1H2 BH HIST1H2 BJ HIST2H2 BE HIST1H2 BD	Histone cluster 1, H2bl H2Bhistonefamily,memberM Histonecluster1,H2bk Histonecluster1,H2bk Histonecluster1,H2bj Histonecluster2,H2be Histonecluster1,H2bd Histonecluster1,H2bf Histonecluster1,H2bm Histonecluster1,H2bn Histonecluster1,H2bi Histonecluster1,H2ba Histonecluster1,H2bc	

	HIST2H2 BF HIST1H2 BM HIST1H2 BN HIST1H2 BI HIST1H2 BA HIST1H2 BC HIST1H2 BG HIST3H2 BB HIST1H2 BF H2BFWT HIST1H2 BO HIST1H2 BB	Histonecluster1,H2bg Histonecluster3,H2bb Histonecluster1,H2bf H2Bhistonefamily,memberW,testis-specific Histonecluster1,H2bo Histonecluster1,H2bb
	PGS1	Phosphatidylglycerophosphate synthase 1
vma6	ATP6V0 D1 ATP6V0 D2	ATPase, H ⁺ transporting, lysosomal 38kDa, V0 subunit d1 ATPase,H+transporting,lysosomal38kDa,V0subunitd2
ksg1	PDPK1	3-phosphoinositide dependent protein kinase 1
pup3	PSMB1	Proteasome (prosome, macropain) subunit, beta type, 1
vrs2	VARS	Valyl-tRNA synthetase
	YIPF7 YIPF5	Yip1 domain family, member 7 Yip1domainfamily,member5
mcs6	CDK7	Cyclin-dependent kinase 7
rpa43	TWISTN B	TWIST neighbor

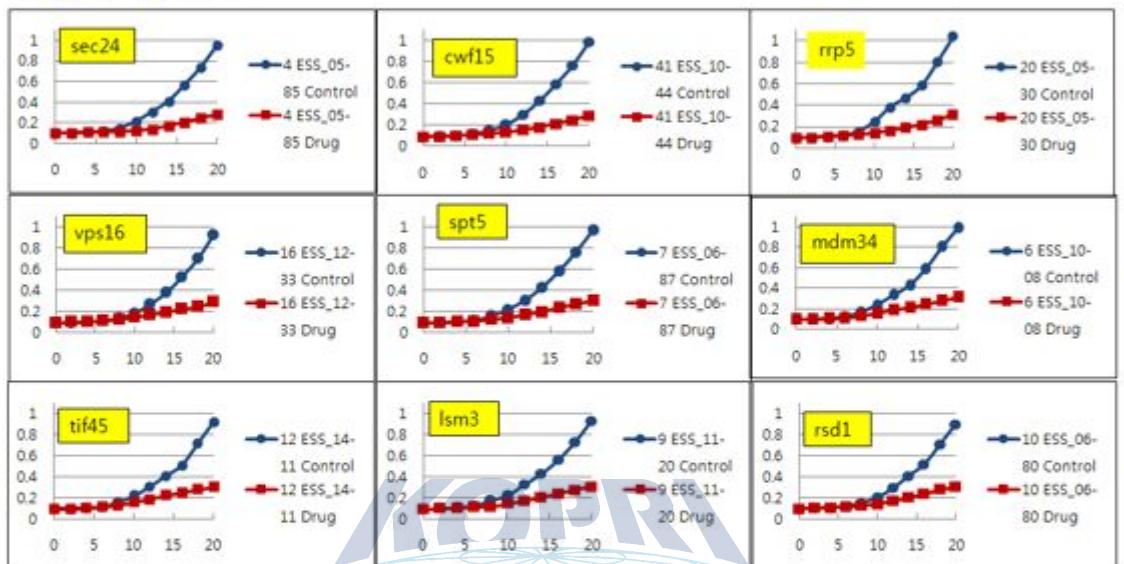
(5) 최종 Target validation

상위 28개의 mutant들을 이용하여 time-course DIH 확인 실험을 진행하였다. 이를 통해 모든 유전자가 유의성 있는 DIH를 나타냄을 확인 할 수 있었다. (그림 29) 이중 우수한 DIH를 가지는 15종의 유전자를 선정할 수 있었다. (표 5) 15개의 화합물은

WT *S. pombe*



DIH 우수 그룹-1



DIH 우수 그룹-2

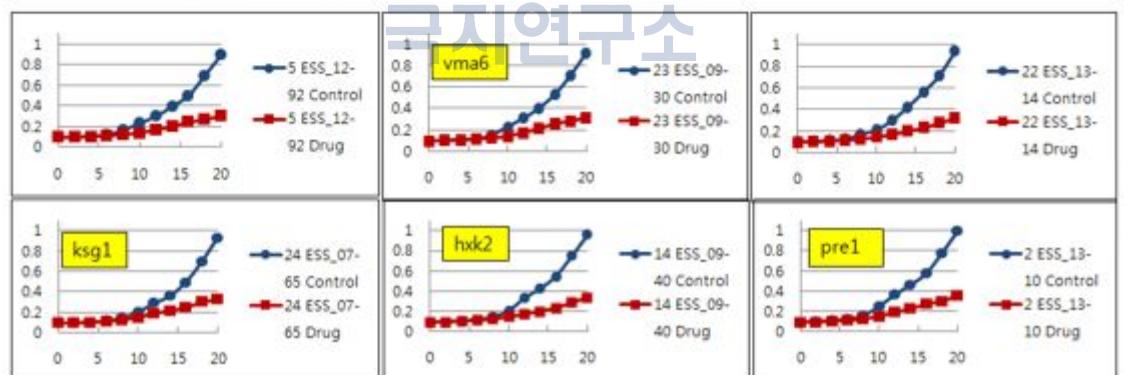


Figure 29. Target Validation in Time Course

Table 5. Finally confirmed Ramalin target candidate 15 genes and human orthologs list

Rank	Fitness score	S. pombe gene name	Human ortholog Ensembl ID	Human ortholog gene name	Human ortholog gene description
1	4.7	sec24	ENSG00000113615 ENSG00000138802	SEC24A SEC24B	SEC24 family member A SEC24 family member B
2	4.6	cwf15	ENSG00000150316	CWC15	CWC15 spliceosome-associated protein
3	4.3	rrp5	ENSG00000148843	PDCD11	Programmed cell death 11
4	4.2	vps16	ENSG00000215305	VPS16	Vacuolar protein sorting 16 homolog (S. cerevisiae)
5	4.19	spt5	ENSG00000196235	SUPT5H	Suppressor of Ty 5 homolog (S. cerevisiae)
6	4.16	mdm34	-	-	-
7	4.0	tif45	ENSG00000151247 ENSG00000175766	EIF4E EIF4E1B	Eukaryotic translation initiation factor 4E Eukaryotic translation initiation factor 4E family member 1B
8	3.95	lsm3	ENSG00000170860	LSM3	LSM3 homolog, U6 small nuclear RNA associated (S. cerevisiae)
9	3.85	rsd1	ENSG00000131051 ENSG00000100461	RBM39 RBM23	RNA binding motif protein 39 RNA binding motif protein 23
10	3.8		ENSG00000135097 ENSG00000071626 ENSG00000153944	MSI1 DAZAP1 MSI2	Musashi RNA-binding protein 1 DAZ associated protein 1 Musashi RNA-binding protein 2
11	3.75	vma6	ENSG00000159720 ENSG00000147614	ATP6V0D1 ATP6V0D2	ATPase, H ⁺ transporting, lysosomal 38kDa, V0 subunit d1 ATPase, H ⁺ transporting, lysosomal 38kDa, V0 subunit d2
12	3.72		ENSG00000087157	PGS1	Phosphatidylglycerophosphate synthase 1
13	3.6	ksg1	ENSG00000140992 ENSG00000106633	PDPK1 GCK	3-phosphoinositide dependent protein kinase 1 Glucokinase (hexokinase 4)
14	3.5	hxk2	ENSG00000159399 ENSG00000156515 ENSG00000160883	HK2 HK1 HK3	Hexokinase 2 Hexokinase 1 Hexokinase 3 (white cell)
15	3.4	pre1	ENSG0000012606 7	PSMB2	Proteasome (prosome, macropain) subunit, beta type, 2

(6) 최종 유전자 15종에 대한 기능조사

1) sec24: coat protein II (COPII)-coated vesicle의 한 구성 성분임. ER에서 매개되어지며, mutation이 생겼을 경우 neural tube defects가 생긴다는 보고가 있다. 아직 연구가 많이 안 이루어진 target이다. 현재 mitochondria등의 movement 향상을 통하여 항치매효과를 확인하는 경우가 있는 점을 고려해 볼 때, sec24의 과발현이나 sec24의 저해를 유도한 후 Ramalin에 대한 효과를 vesicle transport등으로 확인하는 연구가 필요하다고 판단된다.

2) CWC15: 젖소의 품종 중 하나인 Jersey cattle에서 mutation이 발견된 적이 있는 유전자임. missense mutation에 의해 불임이 일어난 결과가 있음. 분자생물학적 연구가 적은 탓으로 CDC5와 결합하여 splicing에 관여하는 것으로 알려져 있음. exom sequencing을 통하여 세포내 mRNA의 정확성을 Ramalin 처리 후 확인하는 연구가 필요하다고 사료된다. 혹은 BACE mRNA의 정확성을 확인하는 것도 추후에 필요하다고 판단된다.

3) PDCD11: RRP5의 human ortholog로 Program Cell Death 11으로 불리기도 하고, NFκB

binding protein이라 불리기도 하지만 현재는 Protein RRP5 homolog로 명명되고 있다. 18S rRNA의 processing에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. Ramalin의 BACE 단백질 조절능력에 관여 할지 확인이 필요한 타겟이라고 판단된다.

4) VPS16: 세포내 각 기관에 vesicle을 옮기는데 중요한 역할을 하는 vacuolar protein sorting (VPS) 의 하나로서 late endosome이나 lysosome에 주로 결합되어 있다. 여러 단백질의 분해에 관여 할 것으로 판단된다. Ramalin의 면역 조절 기능에서 여러 단백질의 down-regulation이 일어나는 현상에 관여할 가능성이 있다고 판단된다.

5) SUPT5H: RNA polymerase II에 영향을 미치는 단백질로 mRNA processing 및 transcriptional elongation에 관여하는 단백질이다. 이 단백질의 영향으로 transcriptional pausing이 발생하기도 하고 그때 nuclease activity에 의해 RNA의 절단하기도 하는 단백질이다. 또한 NF κ B와의 binding을 통하여 mRNA의 negative feedback을 유도하기도 한다. Ramalin의 BACE-1 protein 혹은 COX-2, iNOS 단백질 발현 저하에 관련될 가능성이 있고 또한 NF κ B mediated 면역조절에도 관여 할 수 있다고 판단된다.

극지연구소

6) mdm34: ERMES/MDM complex에 한 component로 ER과 mitochondria의 결합에 영향을 주는 단백질이다. 또한 mitochondrial shape에 영향을 주며 biogenesis에 관여할 것으로 보이는 단백질이다. Ramalin의 치매 개선 능력이 mitochondria의 활성의 증가로 발생할 가능성을 배제 할수 없기에 추후 Ramalin의 mitochondria movement, fission/fusion능 등의 평가 지표를 확인 할 필요가 있다고 판단된다.

7) EIF4E: mRNA의 stability에 영향을 주는 5'end capping에 관여하는 단백질이다. Ramalin이 영향을 주는 단백질들이 mRNA에 영향을 주는 것들이 많은 것으로 보인다. 이 단백질에 영향을 주어 BACE mRNA의 stability에 영향을 주는지 확인 실험이 필요하다고 판단된다.

8) LSM3: SM like protein의 일종인 LSM3의 경우 tri-snRNP와 결합하여 pre-mRNA의 splicing에 관여하는 단백질이다. CWC15에 영향을 미치는 것과 LSM3에 영향을 미칠 때

splicing의 변화를 Ramalin 처리하에 조사해 보는 것이 중요해 보인다.

- 9) RBM23, 39: U2AF-like family로 RNA binding protein이다. steroid nuclear receptor에 주로 결합하여 steroid response를 조절하는 역할을 한다. 또한 alternative splicing을 일으키기도 한다. Ramalin이 steroid receptor에 작용점이 있는지 확인이 필요하다고 판단된다. 몇몇 steroid 계통의 약물은 항염증 억제 효과가 있어 실상에서 사용하고 있다.
- 10) MSI1, MSI2, DAZAP1: RNA binding protein으로 post-transcriptional gene regulation에 중요한 역할을 하는 단백질들이다. proliferation과 migration에 영향을 주는 것으로 알려져 있어 암의 발생 및 증가에 영향을 준다. Ramalin의 면역조절에 관련되어 이러한 단백질의 조절 능력을 확인 할 수 있다면, 추후 항암면역 분야의 접목도 가능할 것으로 판단된다.
- 11) ATP6V0D1, 2: 세포내 pH 조절등에 중요한 역할을 하는 V-ATPase의 중요 component인 D1, D2 단백질은 vacuolar type의 V-ATPase pump이다. 에너지 조절에도 중요한 역할을 한다. Ramalin의 작용점면으로 볼 때 신경세포에서 그 활성 증가가 이루어 질 수 있는지, 신경세포의 acidification에 영향을 주는지 연구를 추가할 수 있을것으로 보인다.
- 12) PGS1: Phosphatidylglycerolphosphate synthase 1으로 metabolism과 glycerophospholipid biosynthesis에 관련된다. 최근 AD의 GWAS 연구에서도 발견된 효소이기도 하다. 연구가 많이 수행되지 않은 단백질로, Ramalin에 의해 어떤 순기능을 작용하는지 연구가 필요하다고 판단된다.
- 13) PDPK1: AGC kinase의 일종으로 growth factor signaling, insulin signaling에 의해 활성화 된다. knockout mice의 경우 체중감소를 확인 할 수 있으며, mild한 glucose intolerance를 보인다. Ramalin의 활성이 PDPK1의 활성 조절 여부를 확인 할 필요가 있다고 판단된다. 치매의 경우 몇몇 당뇨 연구자들은 제 3형 당뇨라고 불릴정도로 당뇨와 치매의 관계가 재조명 되고 있다. PDPK1의 저해는 암 발생을 저해 시키는 효과도 확인 되었다.

14) hexokinase I, II, III, IV: glucose를 포함하는 6탄당을 인산화 하는 효소군이다. 에너지 대사에 중요한 효소이며, glycolysis 의 첫 단계를 이 효소에 의해 이루어진다. AMPK의 활성 증가에 의해서도 활성이 증가한다. 따라서 autophagic effect를 가지는 Ramalin의 효능을 볼 때 hexokinase의 활성 확인을 통하여 에너지 대사능 확인이 필요하다고 판단된다.

15) PSMB2 :Proteasome subunit beta type-2는 20S proteasome subunit beta-4 로도 알려져 있는 단백질이다. 20S proteasome complex의 주요 단백질이며, class I MHC peptide의 생성에 관여되어 있다. Ramalin의 여러 유해 단백질 제거 작용에 관여 할 수 있는 타겟으로 여겨지며, 추후 ubiquitin mediated autophagy pathway의 확인이 필요할 것으로 보인다.

다. 고찰

본 실험은 전체 4,840개의 *S. pombe* genome mutants 중 1,267개의 essential genes에 한정하여 스크리닝 한 결과로서, Ramalin의 *S. pombe* cell에서의 강한 세포 성장 효과 (GI_{50} : 20uM)를 고려했을 때, 전체 genome을 대상으로 스크리닝 시, 추가적인 Ramalin 타겟도 규명 가능하리라 사료된다. 본 실험의 요약하자면 15종의 유전자를 최종적으로 선별하였다. 15개의 유전자를 분석했을 때 Ramalin의 on-target으로 작용할 수 있는 가능성성이 높다. 많은 수의 on-target candidates가 mRNA의 stability, modify에 관련된 유전자였다. 이는 BACE-1 단백질 생성에 있어 mRNA의 stability를 조절하거나 promoter에 결합하는 단백질들을 조절 할 수 있는 가능성을 보였다. 이를 중심으로 추가 적인 연구를 통하여 Ramalin의 on-target를 찾고, 또한 이 유전자들의 신경질환에서의 기능에 대하여 추가 연구를 통하여 새로운 target의 검증이 필요하다고 판단된다.

연 구 내 용	연 구 결 과(우수성)
<p>극지 생물 유래 천연 활성 물질인 Ramalin의 on-target 탐색을 위한 GPScreen</p>	<p><i>S. pombe</i> mutant library를 이용하여 스크리닝을 진행하였고, 3회에 걸친 단계적 탐색을 통하여 최종 15종의 후보군을 검색 할 수 있었다. 이 후보들은 잠재적인 Ramalin의 타겟 단백질이며, 신규 타겟으로서의 가능성을 나타낸다.</p>



제4장 목표달성도 및 관련분야에의 기여도

제 1 절 연구개발목표 및 달성도

1. 연도별 연구목표 및 평가착안점

성과목표	세부목표		결과 주요내용
1. AD 동물모델을 이용한 BACE1 발현조절 물질의 치료효과 검증	1-1	AD 동물모델을 이용한 학습기억능력 효능 검증	- Ramalin을 AD 동물모델에 장기 경구 투여 결과 학습기억 능력 향상을 확인.
	1-2	AD 동물모델을 이용한 항염증 및 BACE1 발현조절 효능 검증	- Ramalin 투여 종료 후 뇌조직학적 분석을 통하여 약물 효능 입증
2. 극지유래 활성물질의 항치매 조절 기전 규명	2-1	HDACs 활성 저해 효과 확인	
	2-2	GPScreen system을 이용한 on target 탐색	

2. 연구개발 목표 및 달성도

□ 5차년도

세부연구목 표	연구내용	평가의 착안점 및 척도	검증방법	가중 치 (%)
AD 동물모델 을 이용한 학습기억 능력 효능 검증	후보 생리활성물질의 장기투여를 통한 AD 동물모델의 passive avoidance test, Morris water maze test를 이용한 신경행동학적 학습력과 기억능력 향상 연구		행동학 적 연구	
AD 동물모델 을 이용한 항염증 및 BACE1 발현조절 효능 검증	후보 생리활성물질의 장기투여에 의한 AD 동물모델의 항염증 및 BACE1 발현조절을 통한 뇌조직학적 효능 연구	1. 기초 분석 및 해석 능력 2. 연구결과의 적용가능성	조직학 적 연구	100
HDACs 활성 저해 효과 확인	Ramalin의 HDACs inhibitor로 써의 HDAC 효소활성 억제 확인		분자생 물학적 연구	100
GPScreen system을 이용한 on target 탐색	3차에 걸친 screening을 통해 promising한 15종의 target candidate 발굴	1. 기초 분석 및 해석 능력 1. 연구결과의 적용가능성	분자생 물학적 연구	100

제 2 절 대외기여도

1. 학술적 파급효과

- 알츠하이머질환에서 A β 생성 secretase들의 활성 및 발현 조절 기전을 분자 및 세포 수준에서 규명.
- Secretase 조절물질의 검색/발굴 및 작용기전 연구를 통한 알츠하이머병의 기초이론 확대 및 치료 분자타겟 확보.
- Secretase 조절물질 발굴을 통한 알츠하이머병 치료기술 개발의 근거 마련.

2. 경제적 파급효과

- 신규 발굴 물질 및 기전을 이용한 특허 출원으로 지적 재산권 확보.
- 다양한 생명과학의 분야에서 고가의 연구용 소재로서 상업적으로 개발.
- 알츠하이머질환 중개 연구자 인적 물적 네트워크 구축을 통한 연구역량 강화.

- 본 연구과정을 통해 연구원은 내분비학적, 세포생물학적, 분자생물학적인 다방면의 지식과 기술을 습득.
- 이를 이용한 새로운 연구아이디어를 개발하는 훈련을 함으로써 창의성 및 독창성을 가진 독립적인 연구자로 성장.



제5장 연구개발 결과의 활용계획

고령화 사회로 가는 세계적인 추세로 인해 노화와 밀접히 연관된 알츠하이머 치매 (AD)등의 뇌질환 환자들이 급격하게 증가하고 있음. 노화와 더불어 발생되는 이러한 신경계 질환은 환자뿐만 아니라 환자를 돌보아야 하는 가족의 경제적, 정신적 고통을 수반하고 노령인구의 꾸준한 증가로 인해 사회적으로도 천문학적인 비용을 요구하고 있음. 본 연구팀의 연구결과 AD발병의 원인이 되는 A β 의 생성억제를 유도하는 BACE1 발현조절 물질 32종을 발굴하였고 그중 AD 동물모델 연구를 통해 Ramalin의 치료효능을 검증 및 그 기전을 확인하였음. 본 연구는 급격하게 증가하고 있는 노인성 치매, 특히 AD의 효율적 예방 및 치료약물 개발의 핵심 지식과 기술을 제공함으로써 국가 의약산업 및 경제 발전에 큰 이여를 할 것임.



제6장 참고문헌

- [1] A. S. Association, 2010 Alzheimer's disease facts and figures, *Alzheimer's Dement.* 6(2010) 158–194.
- [2] F. Assal,J. Cummings, Neuropsychiatric symptoms in the dementias, *Curr. Opin. Neurol.* 15 (2002) 445–450
- [3] E. Zayas, G. Grossverg, Treating the agitated Alzheimer's patient, *J. Clin. Psychiatry* 7 (57 Suppl) (1996) 46–51, discussion 52–44.
- [4] P. Tiraboschi, L.A. Hansen, L. J. Thal, J. Corey-Bloom, The importance of neuritic plazues and tangles to the development and evolttion of AD, *Neurology* 62 (2004) 1985–1989.
- [5] J. Hardy, D. Selkoe, The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease : progress and problems on the road to therapeutics, *Science* 297 (2002) 253–356.
- [6] D. Selkoe, Alzheimer's disease is aynaptic failures, *Science* 298 (2002) 789–791.
- [7] Priller C, Bauer T, Mitteregger G, Krebs B, Kretzschmar HA, Herms J (July 2006). Synapse formation and function is modulated by the amyloid precursor protein. *J. Neurosci.* 26 (27): 7212 - 21.
- [8] Turner PR, O' Connor K, Tate WP, Abraham WC (May 2003). Roles of amyloid precursor protein and its fragments in regulating neural activity, plasticity and memory. *Prog. Neurobiol.* 70 (1): 1 - 32.
- [9] Duce JA et al. (2010). Iron-Export Ferroxidase Activity of β - Amyloid Precursor Protein Is Inhibited by Zinc in Alzheimer's Disease. *Cell* 142 (6): 857 - 67.
- [10] Yoshikai S, Sasaki H, Doh-ura K, Furuya H, Sakaki Y (March 1990). Genomic organization of the human amyloid beta-protein precursor gene. *Gene* 87 (2): 257 - 63.
- [11] Lamb BT, Sisodia SS, Lawler AM, Slunt HH, Kitt CA, Kearns WG, Pearson PL, Price DL, Gearhart JD (September 1993). Introduction and expression of the 400 kilobase amyloid precursor protein gene in transgenic mice [corrected]. *Nat. Genet.* 5 (1): 22 - 30
- [12] Matsui T, Ingelsson M, Fukumoto H, Ramasamy K, Kowa H, Frosch MP, Irizarry MC, Hyman BT (August 2007). Expression of APP pathway mRNAs and proteins in Alzheimer's disease. *Brain Res.* 1161: 116 - 23.
- [13] Zheng H, Koo EH (2006). The amyloid precursor protein: beyond amyloid. *Mol*

Neurodegener 1 (1): 5.

- [14] Goate A, Chartier-Harlin MC, Mullan M, Brown J, Crawford F, Fidani L, Giuffra L, Haynes A, Irving N, James L (February 1991). Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. *Nature* 349 (6311): 704 - 6
- [15] Murrell J, Farlow M, Ghetti B, Benson MD (October 1991). A mutation in the amyloid precursor protein associated with hereditary Alzheimer's disease. *Science* 254 (5028): 97 - 9.
- [16] Chartier-Harlin MC, Crawford F, Houlden H, Warren A, Hughes D, Fidani L, Goate A, Rossor M, Roques P, Hardy J (October 1991). Early-onset Alzheimer's disease caused by mutations at codon 717 of the beta-amyloid precursor protein gene. *Nature* 353 (6347): 844 - 6
- [17] Citron M, Oltersdorf T, Haass C, McConlogue L, Hung AY, Seubert P, Vigo-Pelfrey C, Lieberburg I, Selkoe DJ (December 1992). Mutation of the beta-amyloid precursor protein in familial Alzheimer's disease increases beta-protein production. *Nature* 360 (6405): 672 - 4.
- [18] Hussain I, et al. Identification of a novel aspartic protease (Asp 2) as β -secretase. *Mol Cell Neurosci* 1999;14:419 - 27.
- [19] Vassar R, et al. β -Secretase cleavage of Alzheimer' amyloid precursor protein by the transmembrane aspartic protease BACE. *Science* 1999;286:735 - 41.
- [20] Yan R, et al. Membrane-anchored aspartyl protease with Alzheimer' disease β -secretase activity. *Nature* 1999;402:533 - 37.
- [21] Sinha S, et al. Purification and cloning of amyloid precursor protein β -secretase from human brain. *Nature* 1999;402:537 - 40.
- [22] Lin X, et al. Human aspartic protease memapsin 2 cleaves the β -secretase site of β -amyloid precursor protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:1456 - 460.
- [23] Cole SL, Vassar R. The role of amyloid precursor protein processing by BACE1, the β -secretase, inAlzheimer disease pathophysiology. *J Biol Chem* 2008;283:29621 - 9625.
- [24] I. Hussain, D. Powell, D. Howlett, D. Tew, T. Meek, C. Chapman, I. Gloger, K. Murphy, C. Southan, D. Ryan, T. Smith, D. Simmons, F. Walsh, C. Dingwall, G. Christie, Identification of a novel aspartic protease (Asp 2) as beta-secretase, *Mol. Cell. Neurosci.*

14 (1999) 419 - 27.

- [25] Lee JH, Yeon JH, Kim H, Roh W, Chae J, Park HO, Kim DM (2012) The natural anticancer agent plumbagin induces potent cytotoxicity in MCF-7 human breast cancer cells by inhibiting a PI-5 kinase for ROS generation. PLoS One 7(9):e45023
- [26] Nam M, Lee SJ, Han S, Kim D, Lee M, Kang EJ, Park HO, Lee AR, Lee S, Kim CH, Kim DU, Hoe KL. (2014) Systematic targeted gene deletion using the gene-synthesis method in fission yeast. J Microbiol Methods 106:72–7
- [27] Kim DM, Kim H, Yeon JH, Lee JH, Park HO (2016) Identification of a Mitochondrial DNA Polymerase Affecting Cardiotoxicity of Sunitinib Using a Genome-Wide Screening on *S. pombe* Deletion Library. Toxicol Sci. 149(1): 4–14.
- [28] Yang XY, Zhou XY, Wang QQ, Li H, Chen Y, Lei YP, Ma XH, Kong P, Shi Y, Jin L, Zhang T, Wang HY. (2013) Mutations in the COPII vesicle component gene SEC24B are associated with human neural tube defects. Hum Mutat. 2013 34(8):1094–101
- [29] Sonstegard TS, Cole JB, VanRaden PM, Van Tassell CP, Null DJ, Schroeder SG, Bickhart D, McClure MC. (2013) Identification of a nonsense mutation in CWC15 associated with decreased reproductive efficiency in Jersey cattle. PLoS One. 2013;8(1):e54872.
- [30] van Maldegem F, Maslen S, Johnson CM, Chandra A, Ganesh K, Skehel M, Rada C. (2015) CTNNBL1 facilitates the association of CWC15 with CDC5L and is required to maintain the abundance of the Prp19 spliceosomal complex. Nucleic Acids Res. 18;43(14):7058–69.
- [31] Sweet T, Yen W, Khalili K, Amini S. (2008) Evidence for involvement of NFBP in processing of ribosomal RNA J Cell Physiol. 214(2):381–8.
- [32] Jiang P, Nishimura T, Sakamaki Y, Itakura E, Hatta T, Natsume T, Mizushima N. (2014) The HOPS complex mediates autophagosome-lysosome fusion through interaction with syntaxin 17. Mol Biol Cell. 2014 25(8):1327–37.
- [33] Diamant G, Amir-Zilberstein L, Yamaguchi Y, Handa H, Dikstein R. (2010) DSIF restricts NF-κB signaling by coordinating elongation with mRNA processing of negative feedback genes. Cell Rep. 25;2(4):722–31.

- [34] AhYoung AP, Jiang J, Zhang J, Khoi Dang X, Loo JA, Zhou ZH, Egea PF. (2015) Conserved SMP domains of the ERMES complex bind phospholipids and mediate tether assembly. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 112(25):E3179–88.
- [35] Sonenberg N, Rupprecht KM, Hecht SM, Shatkin AJ. (1979) Eukaryotic mRNA cap binding protein: purification by affinity chromatography on sepharose-coupled m7GDP.". *Proc Natl Acad Sci U S A.* 76 (9): 4345 - 9.
- [36] Friesen WJ, Dreyfuss G. (2000) Specific sequences of the Sm and Sm-like (Lsm) proteins mediate their interaction with the spinal muscular atrophy disease gene product (SMN). *J Biol Chem.* 275(34):26370–5.
- [37] Dowhan DH, Hong EP, Auboeuf D, Dennis AP, Wilson MM, Berget SM, O'Malley BW. (2005) Steroid hormone receptor coactivation and alternative RNA splicing by U2AF65-related proteins CAPERalpha and CAPERbeta. *Mol Cell.* 2005 17(3):429–39.
- [38] Ma L, Xu YL, Ding WJ, Shao HF, Teng YC. (2015) Prognostic value of Musashi-1 in endometrioid adenocarcinoma. *Int J Clin Exp Pathol.* 8(5):4564–72.
- [39] Zhang H, Tan S, Wang J, Chen S, Quan J, Xian J, Zhang Ss, He J, Zhang L. (2014) Musashi2 modulates K562 leukemic cell proliferation and apoptosis involving the MAPK pathway. *Exp Cell Res.* 1;320(1):119–27.
- [40] Choudhury R, Roy SG, Tsai YS, Tripathy A, Graves LM, Wang Z. (2014) The splicing activator DAZAP1 integrates splicing control into MEK/Erk-regulated cell proliferation and migration. *Nat Commun.* 5:3078.
- [41] Smith AN, Francis RW, Sorrell SL, Karet FE. (2008) The d subunit plays a central role in human vacuolar H(+)-ATPases. *J Bioenerg Biomembr.* (4):371–80.
- [42] Lim H, Cheong HK, Rho JR, Hyun JK, Kim YJ. (2014) Expression, purification and characterization of human vacuolar-type H(+)-ATPase subunit d1 and d2 in Escherichia coli. *Protein Expr Purif.* 98:25–31.
- [43] Lacour A, Espinosa A, Louwersheimer E, Heilmann S, Hernández I, Wolfsgruber S, Fernández V, Wagner H, Rosende-Roca M, Mauleón A, Moreno-Grau S, Vargas L, Pijnenburg YA, Koene T, Rodríguez-Gómez O, Ortega G, Ruiz S, Holstege H, Sotolongo-Grau O, Kornhuber J, Peters O, Frölich L, Hüll M, Rüther E, Wiltfang J,

- Scherer M, Riedel-Heller S, Alegret M, Nöthen MM, Scheltens P, Wagner M, Tárraga L, Jessen F, Boada M, Maier W, van der Flier WM, Becker T, Ramirez A, Ruiz A. (2016) Genome-wide significant risk factors for Alzheimer's disease: role in progression to dementia due to Alzheimer's disease among subjects with mild cognitive impairment. Mol Psychiatry. [Epub ahead of print]
- [44] Kawasaki K, Kuge O, Chang SC, Heacock PN, Rho M, Suzuki K, Nishijima M, Dowhan W. (1999) Isolation of a chinese hamster ovary (CHO) cDNA encoding phosphatidylglycerophosphate (PGP) synthase, expression of which corrects the mitochondrial abnormalities of a PGP synthase-defective mutant of CHO-K1 cells. J Biol Chem. 274(3):1828-34.
- [45] Scortegagna M, Ruller C, Feng Y, Lazova R, Kluger H, Li JL, De SK, Rickert R, Pellecchia M, Bosenberg M, Ronai ZA (2014). Genetic inactivation or pharmacological inhibition of Pdk1 delays development and inhibits metastasis of Braf(V600E)::Pten(-/-) melanoma. Oncogene 33 (34): 4330 - 9.
- [46] Mora A, Komander D, van Aalten DM, Alessi DR (2004). PDK1, the master regulator of AGC kinase signal transduction. Semin. Cell Dev. Biol. 15 (2): 161 - 70.
- [47] Holmes BF, Kurth-Kraczek EJ, Winder WW. (1999) Chronic activation of 5'-AMP-activated protein kinase increases GLUT-4, hexokinase, and glycogen in muscle J Appl Physiol 87(5):1990-5.
- [48] Tomko RJ, Hochstrasser M (2013). Molecular architecture and assembly of the eukaryotic proteasome. Annual Review of Biochemistry 82: 415 - 45



1. 이 보고서는 극지연구소 위탁연구기관에서 수행한 연구결과보고서입니다.
2. 이 보고서 내용을 발표할 때에는 반드시 극지 연구소에서 수행한 위탁연구의 연구결과임을 밝혀야 합니다.
3. 국가과학기술 기밀유지에 필요한 내용은 대외적으로 발표 또는 공개하여서는 안됩니다.