



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Maestría y Doctorado en Ciencias Bioquímicas

Análisis de la actividad biodegradativa de proteínas codificadas por genes sobre-expresados durante el crecimiento del hongo *Cladosporium tenuissimum* A3.I.1 en poliuretano

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
Maestra en Ciencias

PRESENTA:

Ana Paulina García Bernal

TUTOR PRINCIPAL

Dra. Herminia de Jesús Loza Tavera
Facultad de Química, UNAM

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR

Dr. Adrián Ochoa Leyva
Dr. José Utrilla Carreri

Instituto de Biotecnología, UNAM
Centro de Ciencias Genómicas, UNAM

Ciudad Universitaria, CD. MX. Febrero, 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por la beca proporcionada para la realización de mi proyecto de la Maestría en Ciencias Bioquímicas, desde agosto 2020 hasta julio 2022.

Al apoyo brindado por DGAPA PAPIIT-UNAM (IN223317 y IN227620), al Programa de Apoyo a la Investigación y Posgrado PAIP de la Facultad de Química UNAM (5000-9117) y al programa CONACYT FORDECYT-PRONACES (101737), otorgados a la Dra. Herminia Loza Tavera.

Al Departamento de Bioquímica de la Facultad de Química, UNAM por haberme abierto las puertas a la investigación.

A la Dra. Herminia Loza Tavera por permitirme realizar este proyecto, acompañarme y guiarme a lo largo del programa.

Al Dr. Martín Vargas Suárez por su apoyo y sus consejos para la realización del proyecto.

Al Dr. Adrián Ochoa Leyva y al Dr. José Utrilla Carreri, miembros de mi comité tutorial, por su apoyo, aportes y sugerencias durante la realización de este trabajo.

A la M.C. Itzayana Chavarría Quintanilla por la generación del transcriptoma de *Cladosporium tenuissimum* A3.I.1 en condiciones diferenciales de crecimiento.

Al Dr. Adrián Ochoa Leyva y al M.C. Luigui Gallardo Becerra del Instituto de Biotecnología, UNAM por su apoyo en el análisis de datos crudos y en el análisis estadístico del transcriptoma de *Cladosporium tenuissimum* A3.I.1.

A la M.C. Arely Lechuga Jiménez por su apoyo en el análisis bioinformático del transcriptoma de *Cladosporium tenuissimum* A3.I.1.

A todos los miembros de mi jurado de examen por la aportación de sus conocimientos y por su apoyo en contribuir a la mejora de esta tesis.

DEDICATORIAS

A mis papás, por brindarme su apoyo, sus consejos y por tenerme tanta paciencia durante este periodo de tiempo.

A mi abuelo, por siempre estar orgulloso de mí y por animarme a continuar.

Al resto de mi familia, por creer en mí.

A mi novio, por estar conmigo en las buenas y en las malas e impulsarme en mi carrera.

A mis amigos IBT, por siempre estar presentes y ayudarme cuando lo necesito.

A mis amigos del laboratorio 105, por hacer de este proyecto algo más ameno, sin importar la situación.

ÍNDICE

1. Resumen	5
2. Introducción	8
3. Antecedentes	12
4. Hipótesis	17
5. Objetivos	
5.1 Objetivo general	17
5.2 Objetivos particulares	17
6. Estrategia experimental	18
7. Materiales y Métodos	
7.1 Análisis de la expresión diferencial de la cepa A3.I.1	19
7.2 Identificación de las proteínas codificadas por los transcritos sobre-expresados de la cepa A3.I.1 a las dos semanas del cultivo en Impranil®	19
7.3 Inferencia de la función de algunas proteínas sobre-expresadas sin identificar por BlastKOALA	20
7.4 Búsqueda de genes codificantes utilizando el criterio de sobre-expresión $\log_2FC > 1$	22
7.5 Reconstrucción y análisis de vías metabólicas	22
7.6 Confirmación de la existencia de los genes codificantes a proteínas pertenecientes a vías de interés	22
7.7 Asociación de las funciones de algunas de las proteínas sobre-expresadas al proceso degradativo del PU	23
8. Resultados y discusión	
8.1 Identificación de las proteínas codificadas por los transcritos sobre-expresados de la cepa A3.I.1 a las dos semanas del cultivo en Impranil®	24
8.2 Inferencia de la función de algunas proteínas sobre-expresadas sin identificar por BlastKOALA	28
8.3 Búsqueda de genes codificantes utilizando el criterio de sobre-expresión $\log_2FC > 1$	31
8.4 Reconstrucción y análisis de vías metabólicas	33
8.5 Adición de asignaciones candidatas a vías metabólicas de interés	59
8.6 Confirmación de la existencia de los genes codificantes de proteínas pertenecientes a vías de interés	61
8.7 Asociación de las funciones de algunas de las proteínas sobre-expresadas al proceso degradativo del PU	61
9. Conclusiones	96
10. Perspectivas	96
11. Referencias	98
12. Anexos	107

ABREVIATURAS

A3.I.1 - *Cladosporium tenuissimum* cepa A3.I.1

BLASTp - Herramienta básica de búsqueda de alineación local para proteínas

BRENDA - Base de datos de enzimas Braunschweig

CoA - Coenzima A

eggNOG - Genealogía evolutiva de los genes: Grupos ortólogos no supervisados

GC-MS - Cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas

HMMR - Modelos ocultos de Markov

KEGG - Enciclopedia de Kioto de Genes y Genomas

KO - Identificadores de ortología KEGG

KOALA - Asignación de números K de KEGG GENES usando el cálculo SSEARCH

Kofam - Asignación de ortólogos de KEGG basada en perfiles HMM y umbral adaptativo

log₂FC - Veces de cambio en la expresión génica

M5NR - Base de datos no redundante

MG-RAST - Anotación rápida de metagenómica utilizando tecnología de subsistemas

NCBI - Centro nacional de información biotecnológica

ORF - Marcos abiertos de lectura

PET - Tereftalato de polietileno

PS - Poliéster

PS-PU - Poliéster poliuretano

PU - Poliuretano

RNA-Seq - Secuenciación de RNA

SNF1 - Proteína no fermentadora de sacarosa

TPO1 - Transportador de poliaminas

TrEMBL - Traducción de la base de datos de secuencias de nucleótidos EMBL

1. RESUMEN

El plástico contamina todos los lugares del planeta, incluyendo el hielo marino ártico y las profundidades oceánicas. En 2020 se produjeron 55 millones de toneladas de plástico en Europa, de las cuales 7.8% fue poliuretano (PU). La estructura química del PU le otorga gran versatilidad, estabilidad y resistencia a la degradación. Aunque existen algunas técnicas de reciclaje, no son eficientes, por lo que la gran mayoría de sus desechos termina en tiraderos de basura o se incinera, generando un grave problema ambiental. La biodegradación podría ser una alternativa al tratamiento de estos desechos. En nuestro laboratorio, Álvarez-Barragán aisló a la cepa A3.I.1 del hongo filamentoso *Cladosporium tenuissimum*, capaz de crecer en el barniz de poliéster (PS)-PU, Impranil[®], como única fuente de carbono (Álvarez-Barragán *et al.* 2016). Dicha cepa escinde los grupos funcionales del PU del barniz, degradándolo. Para revelar los procesos metabólicos relacionados con la biodegradación de este polímero, Chavarría-Quintanilla analizó con RNA-Seq la expresión de genes durante el crecimiento de la cepa A3.I.1 en el barniz y en dextrosa después de dos semanas de cultivo, tiempo en el que se observó la mayor degradación del barniz (Chavarría-Quintanilla, 2020). Posteriormente, el M.C. Luigui Gallardo, alineó las lecturas resultantes del RNA-Seq con el genoma de la cepa A3.I.1 y utilizó el algoritmo DESeq2 para realizar el análisis estadístico de expresión diferencial en ambas condiciones. Los datos resultantes de esos análisis fueron utilizados en este trabajo para anotar las proteínas codificadas por los genes sobre-expresados utilizando programas como BlastKOALA, Kofam y otras bases de datos. La reconstrucción de las vías metabólicas se realizó con KEGG Mapper para obtener una representación visual de las vías activas en el hongo en condiciones diferenciales. Múltiples genes de las vías del metabolismo central tales como como la degradación de ácidos grasos, el metabolismo del piruvato, los ciclos de TCA y glioxilato, la gluconeogénesis y la fosforilación oxidativa se sobre-expresaron cuando la cepa A3.I.1 se cultivó en Impranil[®]. Las conexiones entre estas vías sugieren la manera en la que dicha cepa crece a partir de compuestos de degradación del Impranil[®], indicando que el hongo utiliza el barniz para generar energía, glucosa y derivados. También se expresaron genes que codifican

proteínas posiblemente relacionadas a las escisiones iniciales del PU y al procesamiento de metabolitos derivados del mismo. Además, se consideró información experimental obtenida por distintos grupos de investigación, la cual contiene pruebas de actividades biodegradativas y enzimáticas, análisis que permitió proponer posibles vías metabólicas relacionadas con la biodegradación de compuestos provenientes del PS-PU, tales como la hexametildiamina, el ácido adípico y el 1,6-hexanediol, las cuales podrían manipularse para mejorar la capacidad degradativa del PU.

ABSTRACT

Polyurethane (PU), a plastic commonly used in thermal insulation and mattresses, can now be found polluting every place on Earth. In 2020, 55 million tons of plastic were produced in Europe, and 7.8% were PU. The chemical structure of PU gives it great versatility, stability, and resistance to degradation. Although some recycling techniques have been developed, the vast majority of the waste ends up in garbage dumps or incinerated, generating severe environmental problems. Therefore, biodegradation could be an alternative to PU waste treatment. In our laboratory, Álvarez-Barragán isolated the A3.I.1 strain of the filamentous fungus *Cladosporium tenuissimum*, capable of growing on the polyester (PS)-PU varnish, Impranil[®], as the only carbon source (Álvarez-Barragán *et al.* 2016). Said strain cleaves the functional groups of the PU of the varnish, degrading it. To reveal the metabolic processes related to the biodegradation of this polymer, Chavarría-Quintanilla analyzed gene expression with RNA-Seq during the growth of the A3.I.1 strain in Impranil[®] and in dextrose after two weeks of cultivation, time in which the greatest degradation of the varnish was observed (Chavarría-Quintanilla, 2020). Subsequently, Luigui Gallardo M. Sc., aligned the readings resulting from the RNA-Seq with the A3.I.1 strain genome and used the DESeq2 algorithm to perform a differential expression statistical analysis in both conditions. The data resulting from these analyses were used in this work to annotate the proteins encoded by the over-expressed genes using programs such as BlastKOALA, Kofam, and other databases. The reconstruction of the metabolic

pathways was performed with KEGG Mapper to obtain a visual representation of the active pathways in the fungus under differential conditions. Multiple genes of central metabolic pathways such as fatty acid degradation, pyruvate metabolism, TCA and glyoxylate cycles, gluconeogenesis, and oxidative phosphorylation were overexpressed when strain A3.I.1 was grown in Impranil[®]. The connections between these pathways suggest how this strain grows from Impranil[®] degradation compounds, indicating that the fungus uses the varnish to generate energy, glucose, and derivatives. Genes encoding proteins possibly related to the initial cleavages of the PU and the processing of metabolites derived from it were also expressed. In addition, experimental information obtained by different research groups was considered, which contained evidence of biodegradative and enzymatic activities. Such analysis allowed the proposal of metabolic pathways related to the biodegradation of compounds from PS-PU, such as hexamethylenediamine, adipic acid, and 1,6-hexanediol, which could be manipulated to improve the degradative capacity of PU.

2. INTRODUCCIÓN

Al día de hoy, el plástico contamina todos los lugares del planeta, incluyendo el hielo marino ártico y las profundidades oceánicas. En 2020, se produjeron 367 millones de toneladas de plástico a nivel mundial, de las cuales, Europa produjo 55 millones de toneladas y solamente el 34.6% fue reciclado. Del total producido en Europa, el 7.8% o bien, 4.29 millones de toneladas fueron poliuretano (PU) (Plastics Europe, 2021).

La demanda de materiales resistentes y versátiles ha ido en aumento a lo largo del tiempo debido a la necesidad de su utilización en múltiples ámbitos médicos e industriales (García-Gareta, 2019). A finales de los años 30s, durante la Segunda Guerra Mundial, se requirió del desarrollo de materiales para reemplazar al caucho. De este modo, se comenzaron a sintetizar las primeras fibras de lo que hoy se conoce como PU (Lasky, 2020). El PU es sintetizado a través de una reacción de condensación entre isocianatos y polioles (Fig. 1). Con base en su composición química, los poliuretanos pueden ser de tipo poliéster (PS-PU) o poliéter (PE-PU) dependiendo del poliol utilizado en su síntesis. Para hidrolizar el enlace éter del PE-PU se requiere de mayor energía, por lo que es más recalcitrante que el PS-PU (Russell *et al.*, 2011; Mahajan y Gupta, 2015). La estructura química del PU, le otorga gran estabilidad y resistencia a la degradación, por lo que la acumulación de sus desechos es un grave problema ambiental, tomando decenas o hasta cientos de años para que se lleve a cabo (Lasky, 2020). Por ejemplo, las consecuencias visibles de la degradación en espumas de PU pueden aparecer después de 20 a 30 años de degradación natural (Harini, 2018).

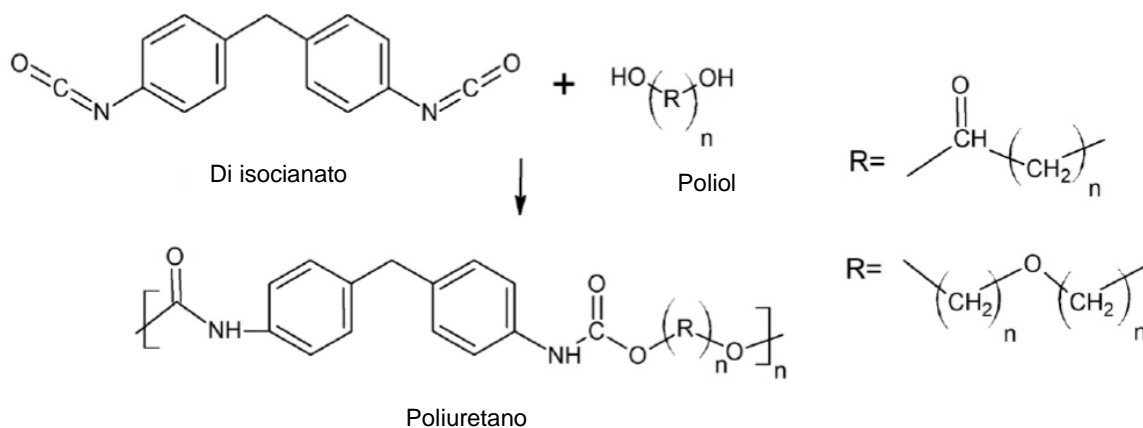


Fig. 1. Síntesis de un poliuretano simple. A la derecha se muestran los tipos de polioles que pueden componer al polímero: poliéster (arriba) o poliéter (abajo) (Modificado de Kemonia y Piotrowska, 2020).

México es el cuarto consumidor de PU a nivel global, detrás de China, Estados Unidos y Alemania, además de ser el que presenta el más rápido crecimiento con un 3% anual. Las industrias automotrices, de construcción, de muebles y de refrigeración son los sectores de mayor demanda de PU en México. Solamente la industria automotriz representa el 6% del PIB, por lo que es un ingreso económico relevante (Amour, 2019).

A pesar de ser un material muy útil y que aporta de gran manera a la economía, el PU es un contaminante debido a su incapacidad de ser degradado rápidamente y a su baja posibilidad de reciclarlo. La cantidad de PU producido anualmente es alarmante e invita a realizar investigaciones relacionadas al manejo de sus residuos. Una alternativa al tratamiento de los residuos de PU es la biodegradación, la cual se define como el proceso de descomposición de una sustancia mediante la acción de organismos vivos (Kemonia y Piotrowska, 2020).

Diversos estudios demuestran que existen microorganismos capaces de degradar diferentes tipos de plástico, incluido el PU. No obstante, la biodegradación de este polímero sigue siendo un desafío debido a su versatilidad y a su recalcitrancia. Se han identificado bacterias y hongos capaces de degradar PU (Kemonia y Piotrowska, 2020). Entre las bacterias que lo atacan se encuentran *Acinetobacter*

garnei (Howard *et al.* 2012), *Bacillus subtilis* (Rowe *et al.* 2002; Nakkabi *et al.* 2015), *Commamonas acidovorans* (Allen *et al.* 1999), *Staphylococcus epidermidis* (Jansen *et al.* 1991), varias *Pseudomonas sp.* (El-Sayed *et al.* 1996), varias *Arthrobacter sp.* (Shah *et al.* 2008) y *Alicyclophilus sp.* BQ1, BQ5 y BQ8, estas últimas aisladas en nuestro laboratorio (Oceguera-Cervantes *et al.*, 2007).

Asimismo, algunos hongos han sido reportados como degradadores de PU. Entre ellos se encuentran *Cladosporium herbarum* (Filip, 1979), *Gliocladium roseum* (Shuttleworth y Seal, 1986), *Aureobasidium pullulans*, *Cladosporium sp.*, *Curvularia senegalensis*, *Fusarium solani* (Crabbe *et al.*, 1994), *Pestalotiopsis microspore* (Russell *et al.* 2011), *Chaetomium globosum* (Oprea *et al.* 2016), *Penicillium sp.*, varios *Alternaria sp.* y *Aspergillus sp.* (Matsumiya *et al.* 2010; Mathur y Prasad, 2012; Magnin *et al.* 2018). Algunos han sido identificados en nuestro laboratorio, entre ellos, varios *Cladosporium* del complejo *cladosporioides* como: *C. pseudocladosporioides*, *C. tenuissimum*, *C. montecillanum* y *C. asperulatum* (Álvarez-Barragán *et al.*, 2016). Dentro de ese complejo se encuentra el hongo filamentoso *Cladosporium tenuissimum*, del cual se aisló una cepa denominada A3.I.1 que mostró alta degradación de PS-PU (Álvarez-Barragán *et al.*, 2016).

Las áreas genómicas y moleculares han ampliado el conocimiento de microorganismos que degradan PU, lo que ha brindado diferentes maneras de poder estudiar los procesos bioquímicos involucrados en la degradación. Una manera de estudiar estos procesos es utilizando la información genética de los microorganismos, la cual es posible conocer a través de distintas técnicas de secuenciación. La secuenciación consiste en determinar el orden de los nucleótidos en genomas y transcriptomas completos o en regiones específicas de DNA y RNA (Lewis, 2013). A lo largo del tiempo se han desarrollado diversas tecnologías para secuenciar; sin embargo, la complejidad de los estudios genómicos actuales requiere de una profundidad que supera la capacidad de aquellas tecnologías de secuenciación de DNA tradicionales (Illumina, 2022). Asimismo, con la bioinformática se ha logrado mejorar el manejo de enormes y diversas cantidades de datos biológicos generados por tecnologías de secuenciación de siguiente generación (NGS, Next Generation

Sequencing), las cuales involucran técnicas de alto rendimiento y velocidad para la secuenciación masiva en paralelo. Los componentes de la bioinformática que han permitido esto son principalmente herramientas en continuo desarrollo, como softwares y algoritmos para realizar análisis e interpretar datos (Zhang *et al.*, 2013).

En este proyecto se buscó conocer la expresión génica del hongo *Cladosporium tenuissimum* cepa A3.I.1, durante su crecimiento en el barniz de PS-PU Impranil® como única fuente de carbono, analizando *in silico* los datos obtenidos por Chavarría-Quintanilla al secuenciar su transcriptoma (Chavarría-Quintanilla, 2020). Esto permitió observar la sobre-expresión de genes participantes en las vías del metabolismo central en la condición diferencial de Impranil®, lo que sugiere que el hongo utiliza al barniz para crecer y generar energía. También se observó la expresión de genes posiblemente relacionados a las escisiones iniciales de PU y al procesamiento de metabolitos derivados de PU. Se consideró información experimental obtenida por distintos grupos de investigación, la cual contiene pruebas de actividades biodegradativas y enzimáticas. Con esta información, presente de manera libre en diversas bases de datos, se generaron propuestas de vías metabólicas en las que se degradan ciertos compuestos provenientes del barniz.

3. ANTECEDENTES

La sobreproducción de PU genera un exceso de residuos que no se destruyen a la misma velocidad a la que son producidos y esto provoca su acumulación. Es por ello que es importante realizar investigaciones relacionadas al manejo y tratamiento de residuos plásticos a través de la biodegradación. Desde hace más de 40 años, se han reportado hongos capaces de atacar a diversos tipos de PU (Tabla 1). No obstante, su biodegradación sigue siendo un desafío debido al limitado conocimiento del potencial degradativo que tienen los microorganismos estudiados y de los mecanismos bioquímicos que los microorganismos despliegan para lograrlo.

Tabla 1. Algunos hongos degradadores poliuretano (Modificada de Kemono y Piotrowzka, 2020).

Tipo de Poliuretano	Microorganismo	
	Hongo	
Recubrimientos de poliéster PU (incluyendo Impranil®)	<i>Aureobasidium pullulans, Cladosporium sp., Curvularia senegalensis, Fusarium solani</i>	Crabbe <i>et al.</i> 1994
	<i>Pestalotiopsis microspore</i>	Russell <i>et al.</i> 2011
	<i>Cladosporium asperulatum, Cladosporium montecillanum, Cladosporium pseudocladosporoides, Cladosporium tenuissimum.</i>	Álvarez-Barragán <i>et al.</i> 2016
Poliéster PU termoplástico	<i>Gliocladium roseum</i>	Shuttleworth y Seal, 1986
	<i>Alternaria solani</i>	Ibrahim <i>et al.</i> 2009
	<i>Aspergillus flavus</i>	Mathur y Prasad, 2012
	<i>Chaetomium globosum</i>	Oprea <i>et al.</i> 2016
	<i>Aspergillus tubigensis</i>	Khan <i>et al.</i> 2017
	<i>Alternaria sp., Aspergillus section flavi, Penicillium sp.</i>	Magnin <i>et al.</i> 2018
	<i>Aspergillus fumigatus</i>	Osman <i>et al.</i> 2018
Espumas de poliéster PU	<i>Cladosporium herbarum</i>	Filip, 1979
	<i>Alternaria sp.</i>	Matsumiya <i>et al.</i> 2010
	<i>Cladosporium asperulatum, Cladosporium montecillanum, Cladosporium pseudocladosporoides, Cladosporium tenuissimum.</i>	Álvarez-Barragán <i>et al.</i> 2016

Estudios genómicos y análisis de actividades enzimáticas han demostrado que algunas esterasas, lipasas y proteasas participan en la biodegradación de distintos tipos de PS-PU (Tabla 2). Estas son enzimas capaces de hidrolizar diferentes polímeros y ésteres solubles e insolubles en agua (Chen *et al.*, 2013). Esto muestra el potencial degradativo que se puede alcanzar e indica una manera de asociar los procesos biodegradativos de un microorganismo a su genoma.

Un barniz comercial que ha sido utilizado como modelo en estudios previos, así como en este trabajo, es el Impranil®. Se trata de un recubrimiento de PS-PU de cadenas alifáticas. La fórmula precisa de un polímero comercial no es información pública. Es por ello que, según información proporcionada por el productor, datos previamente publicados (Howard *et al.*, 2012) y análisis por cromatografía de gases acoplados a espectrometría de masas (GC-MS) realizados en nuestro laboratorio, se propuso una estructura idealizada del PS-PU presente en el barniz (Fuentes *et al.*, 2022).

Por otro lado, se ha propuesto una vía de degradación de 2,4-diaminotolueno, un intermediario en la fabricación de poliuretanos, por *Pseudomonas sp.* TDA1 utilizando la vía del benzoato, la cual está involucrada en la biodegradación de PU aromáticos (Cárdenas *et al.*, 2020). También se ha reportado una vía metabólica que degrada Nylon-6, el cual contiene poliamidas alifáticas y deriva en la conversión a ácido adípico (Takehara *et al.*, 2017). A pesar de los estudios realizados, no se han reportado vías metabólicas que directamente degraden PU, PS-PU o el barniz Impranil®, por lo que existe la posibilidad de aportar información en este ámbito.

Tabla 2. Enzimas degradadoras de diferentes tipos de poliuretano (Modificada de Kemono y Piotrowzka, 2020).

Tipo de Poliuretano	Enzimas degradadoras	
Poliéster PU (Impranil®)	Esterasa	Rowe <i>et al.</i> 2002; Allen <i>et al.</i> 1999;
		Biffinger <i>et al.</i> 2015; Magnin <i>et al.</i> 2019
	Lipasa	Howard <i>et al.</i> 2001; Ruiz y Howard, 1999;
		Gautam <i>et al.</i> 2007; Biffinger <i>et al.</i> 2015
	Proteasa	Biffinger <i>et al.</i> 2015
Cutinasa	Schmidt <i>et al.</i> 2017	
Poliéster PU termoplástico	Lipasa	Do Canto <i>et al.</i> 2019; Takamoto <i>et al.</i> 2020
	Esterasa	Akutsu <i>et al.</i> 1998
	Pancreatina	Zhang <i>et al.</i> 1994
	Poliamidasa	Gamerith <i>et al.</i> 2016
	Proteasa	Zhang <i>et al.</i> 1994; Smith <i>et al.</i> 1987
Poliéter PU termoplástico	Esterasa	Smith <i>et al.</i> 1987; Ratner <i>et al.</i> 1988
	Quimotripsina	Smith <i>et al.</i> 1987; Ratner <i>et al.</i> 1988;
		Ferris <i>et al.</i> 2010
	Proteasa	Smith <i>et al.</i> 1987; Ratner <i>et al.</i> 1988;
Ferris <i>et al.</i> 2010; Mendoza <i>et al.</i> 2013		
Policarbonato PU termoplástico	Colesterol esterasa	Tang <i>et al.</i> 2011, 2003
Poli (éster/éter) PU termoplástico	Quimotripsina	Ciardelli <i>et al.</i> 2004
Poli (éster/urea) PU termoplástico	Lipasa	Fang <i>et al.</i> 2014
	Colesterol esterasa	Santerre <i>et al.</i> 1993,1994; Wang <i>et al.</i> 1997
Poli (éter/urea) PU termoplástico	Colesterol esterasa	Santerre <i>et al.</i> 1994
	Elastasa	Labow <i>et al.</i> 1996
	Papaína	Zhao <i>et al.</i> 1987
Recubrimiento de poliéster PU	Lipasa	Pilch-Pitera, 2013
Recubrimiento de poliacril PU	Pancreatina	Rafiei <i>et al.</i> 2016

En nuestro laboratorio se aisló un hongo filamentoso identificado como *Cladosporium tenuissimum* cepa A3.I.1, a partir de una muestra medioambiental. Este organismo es capaz de crecer en el barniz de PS-PU, Impranil®, como única fuente de carbono (Álvarez-Barragán *et al.*, 2013). En la cepa A3.I.1 se identificó una hidrolasa de tipo cutinasa involucrada en la degradación del Impranil® (Álvarez-Barragán, 2016). Se realizaron análisis de diversos genomas fúngicos en donde se observó que las cutinasas están codificadas en familias multigénicas, y considerando que la cepa A3.I.1 es muy activa en la degradación de PU, se decidió secuenciar su genoma con el propósito de identificar el gen completo de la cutinasa que ataca al PU, de lo cual ya se tiene una propuesta (Chavarría-Quintanilla, 2020). Posteriormente, se decidió conocer la expresión génica del hongo durante su crecimiento en PU como única fuente de carbono, para lo cual se realizó un análisis transcriptómico.

El RNA-Seq es una técnica que sirve para elaborar perfiles de transcripción utilizando secuenciación profunda. Proporciona una medición muy precisa de los niveles transcripcionales e isoformas presentes. Para llevar a cabo este procedimiento se requiere de RNA mensajero fraccionado el cual es convertido a una biblioteca de fragmentos de DNA complementario (DNAC) con adaptadores en los extremos. Estas moléculas son entonces secuenciadas y las lecturas resultantes son alineadas contra un genoma de referencia. Esto permite obtener un mapa transcripcional y de expresión génica (Wang *et al.*, 2009). Posteriormente, para realizar los análisis de expresión diferencial luego del ensamblado del transcriptoma, se consideran parámetros estadísticos como el \log_2 FoldChange (\log_2 FC), una tasa de cambio entre el valor de la condición control y la condición experimental. El análisis del \log_2 FC es en realidad un método muy intuitivo para identificar genes expresados diferencialmente. En el análisis de \log_2 FC a menudo se usa 2 o 1.5 como *cut off* para elegir los genes expresados diferencialmente, mientras el resto de los parámetros estadísticos sean significativos (Zhao *et al.*, 2018).

En nuestro laboratorio, Chavarría-Quintanilla realizó un RNA-Seq de *Cladosporium tenuissimum* cepa A3.I.1 cultivado en Impranil® y en dextrosa. Para ese análisis, estableció condiciones de cultivo para tener un crecimiento equivalente del hongo en

ambas condiciones (Chavarría-Quintanilla, 2020). El tiempo de crecimiento equivalente en ambos cultivos, seleccionado para medir la expresión, fue de dos semanas, ya que fue cuando se observó la degradación de la mayor cantidad de Impranil® en la condición experimental y no se observó actividad enzimática de cutinasa en la condición control de dextrosa. Para ese trabajo se utilizó micelio obtenido de cultivos en MM-Impranil® (0.5%) y MM-dextrosa (0.13 mM) que fueron inoculados con 10 millones de conidias germinadas, cada uno (Chavarría-Quintanilla, 2020). Las lecturas crudas obtenidas de ese RNA-seq fueron posteriormente analizadas por el M.C. Luigui Gallardo en el laboratorio del Dr. Adrián Ochoa del IBT, lo que resultó en genes expresados diferencialmente en la condición experimental de Impranil® sobre la condición control de dextrosa, así como en un análisis estadístico de esos resultados.

A partir de esos datos, se planteó y se realizó este trabajo, comenzando por la identificación de los genes que codifican proteínas relacionadas con la capacidad del hongo de desarrollarse en Impranil®, y así se buscó asociarlos a posibles mecanismos de degradación del PU, logrando proponer posibles vías metabólicas a través de las cuales se metabolizarían fragmentos del polímero.

4. HIPÓTESIS

Durante el crecimiento de *Cladosporium tenuissimum* cepa A3.I.1 en Impranil®, como única fuente de carbono, el hongo expresa genes que codifican proteínas involucradas en la biodegradación de poliuretano, lo que permitirá identificar a las vías metabólicas que se activan para degradar este polímero.

5. OBJETIVOS

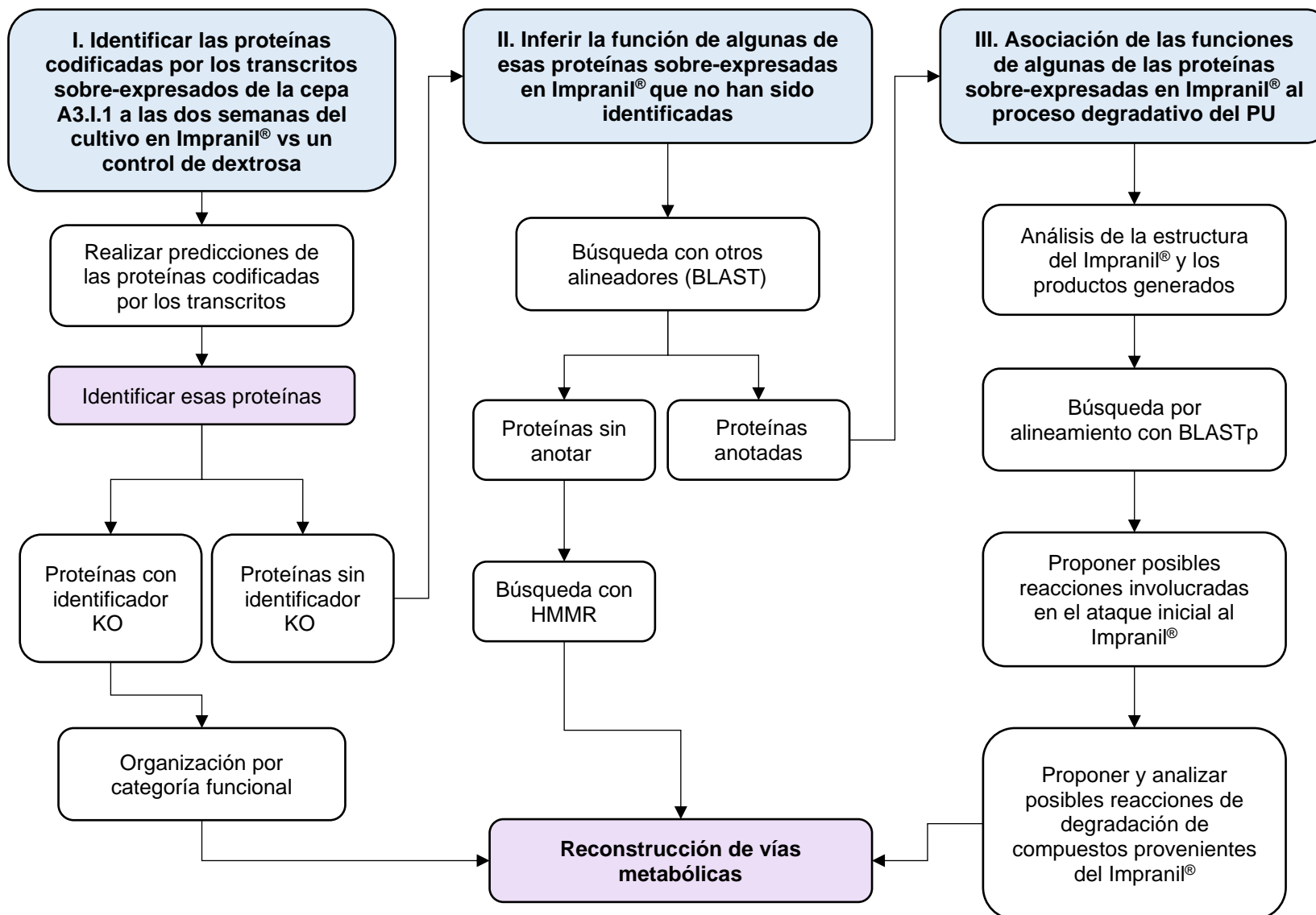
5.1. Objetivo general

Identificar los genes sobre-expresados durante el crecimiento de *Cladosporium tenuissimum* cepa A3.I.1 en Impranil®, como única fuente de carbono, e inferir las funciones de algunos de ellos en el contexto de la degradación del poliuretano.

5.2. Objetivos particulares

- I. Identificar las proteínas codificadas por los transcritos sobre-expresados de la cepa A3.I.1 a las dos semanas del cultivo en Impranil®.
- II. Inferir la función de algunas de esas proteínas sobre-expresadas que no han sido identificadas.
- III. Asociar las funciones de algunas de las proteínas sobre-expresadas con el proceso degradativo del PU.

6. ESTRATEGIA EXPERIMENTAL



7. MATERIALES Y MÉTODOS

7.1 Análisis de la expresión diferencial de la cepa A3.I.1

El análisis bioinformático inicial, es decir, el análisis de las lecturas crudas provenientes del RNA-Seq de la cepa A3.I.1 realizado por Chavarría-Quintanilla, en dextrosa e Impranil® a las dos semanas (Chavarría-Quintanilla, 2020), fue realizado por el M. en C. Luigui Gallardo Becerra, alumno del Dr. Adrián Ochoa Leyva, IBT-UNAM. Primeramente, para el filtrado de calidad de los datos crudos utilizó el programa Trimmomatic (Bolger *et al.*, 2014) con una calidad promedio por lectura $> Q20$, removi6 las N's y los adaptadores y seleccion6 una longitud m6nima de 100 bases. Posteriormente realine6 cada muestra contra el genoma de referencia de la cepa A3.I.1 utilizando el programa STAR (Dobin *et al.*, 2013) con los par6metros sugeridos. Para el an6lisis inicial de expresi6n diferencial en ambas condiciones utiliz6 el algoritmo de DESeq2 (Love *et al.*, 2014) y mantuvo los valores estad6sticamente significativos, un \log_2FC a partir de 1 y una p ajustada < 0.05 . Dado que el inter6s de este trabajo era conocer la expresi6n gen6tica de la cepa A3.I.1 en Impranil®, se utiliza el t6rmino “sobre-expresi6n” para describir la expresi6n gen6tica en Impranil® compar6ndola con la expresi6n en dextrosa. Todos los transcritos con un \log_2FC negativo a partir de -1, se consideran como sobre-expresados en Impranil®, datos presentados como valores absolutos a lo largo del trabajo. Mientras que aquellos que tienen un \log_2FC positivo a partir de 1, se consideran como sobre-expresados en el control de dextrosa.

7.2 Identificaci6n de las prote6nas codificadas por los transcritos sobre-expresados por la cepa A3.I.1 a las dos semanas del cultivo en Impranil®

7.2.1 Predicci6n de los posibles marcos abiertos de lectura

Como parte inicial de este trabajo, los posibles marcos de lectura (ORF) fueron obtenidos a partir del programa TransDecoder–GalaxyEurope 5.5.0+galaxy0 para aquellos transcritos con un $\log_2FC > 1$. A continuaci6n, se muestran los par6metros que se ingresaron en Galaxy (Haas *et al.*, 2013).

- Genetic Code: Universal
- Minimum protein length: 100

- Predict coding regions: Yes
- Select mode to retain long ORFs: Dynamic
- Retain only the single best ORF per transcript: Yes

7.2.2 Identificación de las proteínas codificadas y asignación de KO

El servidor web BlastKOALA - Automatic annotation and KEGG mapping service (Kanehisa *et al.*, 2016) fue utilizado en este trabajo para obtener la identificación inicial de las proteínas predichas provenientes de los transcritos sobre-expresados en dextrosa y en Impranil® con $\log_2FC > 1.5$, así como para asignar identificadores de función molecular por ortología (KO). Esto se realizó de la siguiente manera:

1. Introducción de las secuencias de proteínas predichas en formato FASTA, el servidor web permite un máximo de 500 datos de consulta.
2. Selección del grupo de taxonomía del genoma: “Fungi”.
3. Selección del archivo de base de datos KEGG GENES: “family_eukaryotes + genus_prokaryotes”. Esta opción permite ampliar la búsqueda y el query limitado del servidor.
4. Envío al servidor de las secuencias para alineamiento por homología con BlastKOALA.
5. Obtención de la lista de las proteínas con funciones moleculares asociadas a un KO.

7.2.3 Obtención de definiciones de las proteínas identificadas

Las definiciones o anotaciones de las proteínas fueron obtenidas a partir de la base de datos KO - KEGG ORTHOLOGY (Kanehisa *et al.*, 2016) ingresando los identificadores KO. La organización por categoría funcional y nivel jerárquico de las definiciones de las proteínas identificadas fue realizada en Microsoft Excel utilizando la versión de la base de datos del KEGG del año 2021.

7.3 Inferencia de la función de algunas proteínas codificadas sobre-expresadas sin identificar por BlastKOALA

7.3.1 Búsqueda con otros alineadores tipo BLAST

La anotación de las proteínas sin identificar por BlastKOALA se realizó con el programa DIAMOND (Buchfink *et al.*, 2015) en conjunto con la base de datos M5NR (Wilke *et*

al., 2012) para condiciones de crecimiento en dextrosa e Impranil® con un $\log_2FC > 1.5$. Primero se realizó una anotación automática con los siguientes parámetros para obtener la lista de identificadores de cada proteína: 20 hits por proteína, porcentaje de identidad mínimo del 30%, query cover mínimo del 70% y un E-value de $1E-5$. Parámetros convencionalmente utilizados para la obtención de alineamientos válidos (Pearson, 2013). Para anotar los identificadores de cada proteína se utilizó la herramienta m5nr-tools del repositorio de scripts MG-RAST-Tools (Keegan *et al.*, 2016). Las bases de datos sugeridas para utilizar con m5nr-tools fueron: evolutionary genealogy of genes: Non-supervised Orthologous Groups (Huerta-Cepas *et al.*, 2016), TrEMBL UniProt Knowledgebase y SwissProt UniProt Knowledgebase (The UniProt Consortium, 2019).

7.3.2 Búsqueda con otros alineadores basados en modelos ocultos de Markov (HMMR)

Otra aproximación para anotar las proteínas que no fueron identificadas por BlastKOALA se realizó con el servidor web KofamKOALA (Aramaki *et al.*, 2019). Este servidor les asigna identificadores KO a las secuencias de aminoácidos ingresadas utilizando perfiles de modelos ocultos de Markov y BLAST. El programa tiene un criterio extra, además del E-value, llamado umbral adaptativo. Este valor es una puntuación otorgada a cada modelo proteico generado, también llamado perfil de familia de proteínas, el cual es específico para cada perfil ya que está asociado a la calidad y certeza de los resultados de búsqueda. De esta manera, a cada query se le asigna un valor de umbral. Si el valor asignado está por debajo, se les denomina asignaciones candidatas y si está por encima, asignaciones verdaderas. La diferencia con las asignaciones verdaderas es que las candidatas no sobrepasan el valor predefinido del umbral adaptativo, pero sí se encuentran por debajo de los valores de *cut off* del E-value del programa y que son definidos por el usuario, en este caso $1E-05$. La búsqueda se realizó para ambas condiciones de crecimiento, en dextrosa e Impranil®, considerando un $\log_2FC > 1.5$, un E-value de $1E-05$ y los valores del umbral adaptativo. Para identificar nuevas reacciones que participen en diversas rutas metabólicas de interés, se hizo uso de las asignaciones candidatas provenientes de

KofamKOALA. Estas asignaciones corresponden a las anotaciones de las proteínas codificadas sobre-expresadas por la cepa A3.I.1, creciendo en dextrosa e Impranil®.

7.4 Búsqueda de genes codificantes utilizando el criterio de sobre-expresión $\log_2FC > 1$

Se seleccionaron las proteínas codificadas no detectadas con el criterio de sobre-expresión $\log_2FC > 1.5$, contenidas en las vías metabólicas de interés. Este análisis se llevó a cabo con el programa BLASTp (NCBI, 1988), utilizando como base de datos la lista de secuencias de genes sobre-expresados en Impranil® por la cepa A3.I.1 con \log_2FC a partir de 1. Como query se usaron secuencias FASTA de hongos obtenidas de NCBI (NCBI, 1988), correspondientes a las proteínas codificadas seleccionadas. Se analizaron los datos estadísticos de la matriz de expresión diferencial en dextrosa e Impranil® con valor mínimo \log_2FC de 1 y sin valor mínimo de \log_2FC . Finalmente, se ingresaron las secuencias con \log_2FC desde 1 a BlastKOALA y a KofamKOALA para considerar todos los datos de sobre-expresión. De los resultados obtenidos se realizó un filtrado para descartar bajos puntajes (scores) y E-values superiores a $1E-05$, y se buscó el valor \log_2FC de los genes resultantes en la lista de \log_2FC proveniente del análisis de expresión diferencial.

7.5 Reconstrucción y análisis de vías metabólicas

Se utilizó el servidor web KEGG Mapper - Reconstruct Pathway (Kanehisa *et al.*, 2021) donde se ingresó el conjunto de KO de las asignaciones originales y candidatas obtenidas por BlastKOALA y por KofamKOALA, correspondientes a ambas condiciones de crecimiento en dextrosa e Impranil® y considerando un \log_2FC a partir de 1.5. También se agregaron algunos transcritos con \log_2FC desde 1, incluyendo homólogos obtenidos por alineamientos con BLASTp y KEGG.

7.6 Confirmación de la existencia de los genes codificantes a proteínas pertenecientes a vías de interés

Para confirmar la existencia en el genoma de las proteínas codificadas que forman parte de las vías metabólicas sobre-expresadas, en este trabajo se utilizó la predicción de proteínas contenidas en el genoma de la cepa A3.I.1. Esta predicción fue realizada

por Chavarría-Quintanilla (2020) en Augustus (Stanke y Morgenstern, 2005) y fue analizada en KEGG Mapper.

7.7 Asociación de las funciones de algunas de las proteínas sobre-expresadas al proceso degradativo del PU

7.7.1 Análisis de las proteínas sobre-expresadas posiblemente relacionadas al proceso inicial de degradación del PS-PU presente en el barniz Impranil®

Considerando una de las más recientes estructuras propuestas del Impranil® y sus productos de degradación (Álvarez-Barragán *et al.*, 2016 y Fuentes *et al.*, 2022) como punto de partida, se propusieron reacciones posiblemente involucradas en el ataque inicial al Impranil® y se realizaron búsquedas bibliográficas de las enzimas responsables de esas reacciones utilizando la base de datos BRENDA Enzymes (Chang *et al.*, 2021). Posteriormente, se buscaron estas enzimas en las listas de asignación de funciones y de asignaciones candidatas (Anexos 1 - 4), así como su posible asociación al proceso de degradación del PS-PU de acuerdo con lo reportado en la literatura.

7.7.2 Búsqueda de resultados experimentales demostrados para proponer vías de degradación de compuestos derivados del Impranil®

Para encontrar reacciones probadas experimentalmente que transformen a los compuestos que proponemos se generan de las reacciones iniciales de ruptura del polímero del Impranil® en otros metabolitos, en este proyecto se emplearon la base de datos BRENDA Enzymes (Chang *et al.*, 2021) y la base de datos de proteínas de NCBI (NCBI, 1988). Esta última contiene secuencias de varias fuentes anotadas en GenBank, RefSeq y TPA, así como registros de SwissProt, PIR, PRF y PDB. Además, para comprobar que las enzimas propuestas están siendo expresadas en *Cladosporium tenuissimum* A3.I.1 creciendo en Impranil®, se obtuvieron las secuencias de aminoácidos de las enzimas propuestas, preferentemente de hongo, del NCBI y posteriormente se realizaron alineamientos con BLASTp (NCBI, 1988) contra las proteínas expresadas en Impranil® $\log_2FC > 1$. Esta estrategia de búsqueda fue utilizada posteriormente, manteniendo los parámetros aquí mencionados, en

propuestas de rutas metabólicas, rutas de degradación de PS-PU y en análisis de otros genes que posiblemente sean de interés.

8. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

8.1 Identificación de las proteínas codificadas por los transcritos sobre-expresados de la cepa A3.I.1 a las dos semanas del cultivo en Impranil®

Para identificar las proteínas codificadas por los transcritos sobre-expresados por el hongo *Cladosporium tenuissimum* A3.I.1 se llevaron a cabo diversos análisis bioinformáticos. Los datos analizados en este trabajo corresponden al transcriptoma realizado por la M. en C. Itzayana Chavarría Quintanilla con la técnica de RNA-Seq, a partir de micelio del hongo cultivado en Impranil® y en un control de dextrosa a las dos semanas de incubación (Chavarría-Quintanilla, 2020). El análisis de los datos crudos fue realizado por el M. en C. Luigui Gallardo Becerra alumno del Dr. Adrián Ochoa Leyva, en el Instituto de Biotecnología de la UNAM, a partir de los cuales se desarrolló el presente proyecto de investigación.

8.1.1 Predicción de los posibles marcos abiertos de lectura

Se consideraron distintos valores de \log_2FC , para dextrosa e Impranil®, según el propósito de cada análisis realizado. Inicialmente, se utilizó un \log_2FC desde 2 para conjuntar y anotar los genes transcritos de la cepa A3.I.1 con mayor sobre-expresión según se reporta en los artículos científicos. Sin embargo, dado que se observaron pocos resultados que no permitían detectar las vías metabólicas alteradas al cultivar al hongo en Impranil®, se decidió incluir transcritos con \log_2FC a partir de 1.5 en los análisis, con base en lo reportado (Zhao *et al.*, 2018). Al disminuir el criterio de sobre-expresión, la cantidad de resultados observables aumentó considerablemente lo que permitió reconstruir vías metabólicas que aumentaban en el crecimiento del hongo en Impranil®, por lo que este criterio fue seleccionado para la anotación masiva de los transcritos. Además, con el propósito de analizar todos los transcritos sobre-expresados estadísticamente significativos, se consideraron los genes con \log_2FC a partir de 1 para anotaciones específicas. Esto permitió observar una mayor cantidad de genes involucrados en las vías reconstruidas con base en el KEGG y en las vías propuestas.

Con base en lo anterior, se detectaron 982 genes expresados en la condición de dextrosa con un $\log_2FC > 2$, de los cuales se predijeron 972 proteínas codificadas. En la condición de Impranil® y $\log_2FC > 2$, de 746 genes sobre-expresados se predijeron 736 proteínas codificadas. La diferencia observada entre los genes sobre-expresados y las proteínas codificadas puede deberse a los parámetros empleados por el programa TransDecoder, el cuál considera como mínimo estándar secuencias mayores a 100 aminoácidos como correspondientes a polipéptidos válidos en eucariontes, por lo que selecciona ORFs a partir de esa longitud mínima. Por otro lado, a partir de los posibles marcos de lectura con un $\log_2FC > 1.5$, se predijeron 1,457 proteínas codificadas por los transcritos sobre-expresados en la condición de dextrosa y 1,232 en la condición de Impranil®.

8.1.2 Identificación de las proteínas codificadas y asignación de KO

Las proteínas codificadas identificadas con el servidor web BlastKOALA a partir de un $\log_2FC > 1.5$ fueron 227 de la condición de dextrosa (15.58% del total de las proteínas codificadas) y 470 de la condición de Impranil® (38.15% del total de las proteínas codificadas). A estas proteínas se les asignó una función molecular KEGG Ortholog (KO).

8.1.3 Obtención de definiciones de las proteínas identificadas

Las rutas metabólicas más representadas por el número de funciones moleculares obtenidas en ambas condiciones fueron las de carbohidratos, aminoácidos, lípidos y energía (Tabla 3). La categoría “Otros” contiene al resto de las funciones relacionadas al procesamiento de la información genética y otros procesos celulares de menor relevancia para este análisis de expresión diferencial (Fig. 2).

Tabla 3. Número de funciones moleculares (KO) sobre-expresadas ($\log_2FC > 1.5$) por la cepa A3.I.1 en dextrosa e Impranil®.

Metabolismo	Dextrosa	Impranil®	Funciones iguales entre las dos condiciones codificadas por genes distintos
Carbohidratos	52	101	11
Aminoácidos	20	55	0
Degradación de xenobióticos	12	7	1
Lípidos	10	33	5
Energía	5	24	0

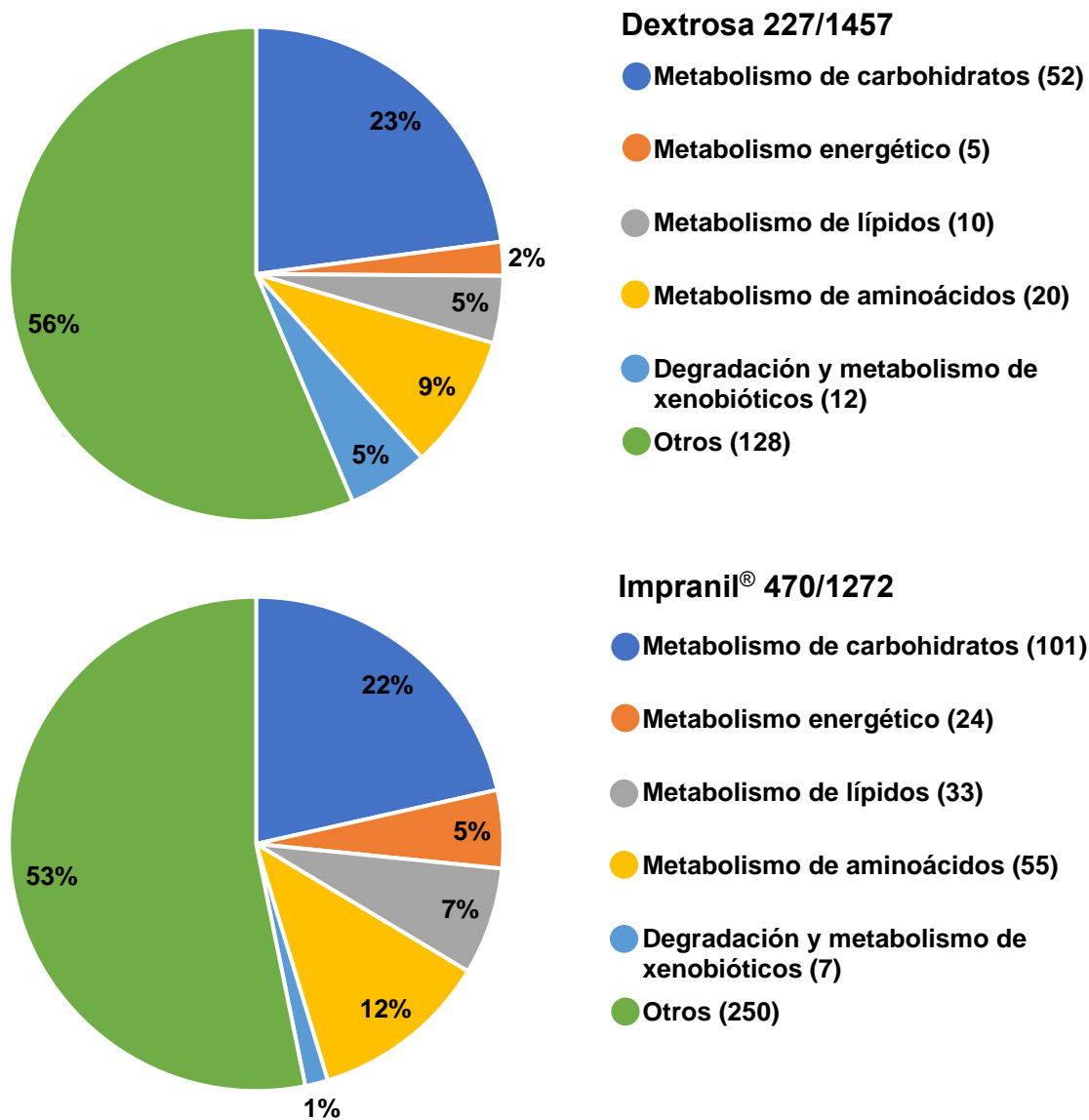


Fig. 2. Proteínas codificadas por transcritos sobre-expresados en dextrosa e Impranil® identificadas por BlastKOALA con un $\log_2FC > 1.5$. Las proteínas identificadas se muestran junto a cada condición (Núm. de proteínas identificadas/Núm. de proteínas codificadas). En paréntesis se presenta el número de funciones moleculares KO identificadas.

Los resultados de las anotaciones funcionales realizadas con BlastKOALA para dextrosa e Impranil® a partir de un $\log_2FC > 1.5$ se encuentran en el Anexo 1. A continuación se presentará el análisis inicial de los resultados correspondientes a esas anotaciones. En la condición de dextrosa, el metabolismo de carbohidratos desplegó diez funciones sobre-expresadas involucradas en el metabolismo de la galactosa y seis en las interconversiones entre pentosa y glucuronato, mientras que en la condición de Impranil® hay once funciones relacionadas al metabolismo del piruvato, doce al ciclo del ácido cítrico, nueve al metabolismo del butanoato y quince al de glioxilato. En el metabolismo de lípidos, en la condición de dextrosa se encontraron dos funciones relacionadas a la elongación de ácidos grasos, mientras que en Impranil® se sobre-expresaron seis funciones involucradas en la degradación de ácidos grasos y siete en la biosíntesis de esteroides. Para la degradación de xenobióticos, en dextrosa se encontró una función relacionada a la degradación de caprolactama y una a la de nitrotolueno, mientras que en la condición de Impranil® hubo una función sobre-expresada involucrada en la degradación del aminobenzoato y una en el metabolismo de drogas. Finalmente, en el metabolismo energético se encontraron siete funciones relacionadas a la fosforilación oxidativa y cuatro relacionadas a la fijación del carbono que se sobre-expresaron en la condición de Impranil®. Adicionalmente, se observó que varias funciones moleculares (KO) son iguales entre las condiciones de dextrosa e Impranil®, pero los genes que codifican estas funciones son distintos, lo que sugiere una regulación genética diferencial (Tabla 3).

8.2 Inferencia de la función de algunas proteínas codificadas sobre-expresadas sin identificar por BlastKOALA

8.2.1 Búsqueda con otros alineadores tipo BLAST

Los parámetros seleccionados para la anotación con DIAMOND-M5NR fueron seleccionados ya que son comúnmente utilizados por la comunidad científica debido a que brindan los mejores resultados en la identificación de proteínas (Geourjon, 2001). El primer paso de la anotación dio como resultado listas de identificadores que corresponden a las anotaciones de una proteína en distintas bases de datos. Para anotar estos identificadores, se utilizó la herramienta m5nr-tools (Keegan *et al.*, 2016)

del repositorio de scripts MG-RAST-Tools, la cual permite buscar a los identificadores en bases de datos seleccionadas. Las bases de datos utilizadas, debido al mayor número de anotaciones proteicas obtenidas sin repeticiones, fueron: eggNOG, TrEMBL UniProt y Swiss-Prot UniProt.

Todas las proteínas anotadas con m5nr-tools para dextrosa e Impranil® a partir de un $\log_2FC > 1.5$ se encuentran en el Anexo 2. Estos resultados fueron filtrados por E-value, después de realizar las anotaciones, para eliminar repeticiones entre las bases de datos y entre anotaciones realizadas más adelante. Cabe mencionar que las anotaciones obtenidas con este método no fueron consideradas para la reconstrucción automática de vías metabólicas por no tener asignado un KO, pero fueron empleadas para asociar algunas de ellas a la degradación del PS-PU, así como para buscar actividades enzimáticas relevantes.

8.2.2 Búsqueda con otros alineadores basados en modelos ocultos de Markov (HMMR)

Para asignar identificadores KO a aquellas proteínas codificadas sin identificar en BlastKOALA y facilitar la reconstrucción automática de vías metabólicas con la herramienta KEGG Mapper, se utilizó el servidor web KofamKOALA simultáneamente al uso de DIAMOND-M5NR.

Dentro de las proteínas anotadas con KofamKOALA se encontraron varias proteínas que no lograron ser anotadas anteriormente con DIAMOND, las cuales son mayormente transportadores. Cabe mencionar que las asignaciones candidatas obtenidas fueron utilizadas únicamente con el propósito de observar complitud en las vías metabólicas reconstruidas automáticamente, considerando sus limitaciones. Todas las proteínas anotadas con KofamKOALA para dextrosa e Impranil® a partir de un $\log_2FC > 1.5$ se encuentran en el Anexo 3 y las asignaciones candidatas se encuentran en el Anexo 4. La siguiente tabla muestra la cantidad total de proteínas sobre-expresadas por la cepa A3.I.1 creciendo en dextrosa e Impranil® a las que se asignaron funciones moleculares por distintos programas. Esto se llevó a cabo en ambas condiciones para comparar la expresión. Se utilizó primero BlastKOALA, y

aquellas proteínas que no se encontraron, se ingresaron simultáneamente en DIAMOND y KofamKOALA (Tabla 4).

Tabla 4. Cantidad de proteínas codificadas sobre-expresadas por la cepa A3.I.1 con sus respectivas funciones moleculares asignadas por distintos programas utilizando $\log_2FC > 1.5$.

Condición	Número de proteínas codificadas sobre-expresadas	Programa	Número de proteínas con función molecular asignada
Dextrosa	1457	BlastKOALA	227
		DIAMOND-M5NR (E-value < 1E-05)	65
		Kofam (E-value < 1E-05)	81
		Kofam asignaciones candidatas (E-value < 1E-05)	527
		Proteínas sin función asignada y con E-value > 1E-05	557
		Total de proteínas con función molecular asignada	900/1457 (61.77%)
Impranil®	1232	BlastKOALA	470
		DIAMOND-M5NR (E-value < 1E-05)	40
		Kofam (E-value < 1E-05)	85
		Kofam asignaciones candidatas (E-value < 1E-05)	394
		Proteínas sin función asignada y con E-value > 1E-05	243
		Total de proteínas con función molecular asignada	989/1232 (80.27%)

8.3 Búsqueda de genes codificantes utilizando el criterio de sobre-expresión $\log_2FC > 1$

Se realizó una búsqueda puntual de proteínas codificadas no detectadas previamente en Impranil[®], con el criterio de sobre-expresión $\log_2FC > 1.5$, para considerar todos los transcritos sobre-expresados estadísticamente significativos y minimizar la exclusión de genes de interés. Para ello se utilizaron las bases de datos del KEGG, así como el programa BLASTp en conjunto con la lista de secuencias de genes sobre-expresados en Impranil[®] por la cepa A3.I.1 con \log_2FC a partir de 1, como base de datos, y secuencias FASTA de hongos obtenidas de NCBI correspondientes a las proteínas codificadas seleccionadas, como query.

En el análisis de la matriz de expresión diferencial en dextrosa e Impranil[®], se encontró que aquellos genes expresados por debajo del valor mínimo de \log_2FC de 1 no son estadísticamente significativos, pues los valores de p ajustada están por encima de $\alpha = 0.05$. Es por ello que se consideraron únicamente valores a partir de 1. A continuación, se muestran las enzimas codificantes detectadas por debajo del criterio de sobre-expresión $\log_2FC > 1.5$, su número E.C., los metabolismos a los cuales pertenecen y las proteínas codificadas de la lista de genes sobre-expresados por la cepa A3.I.1 en Impranil[®] que fueron anotadas con BLASTp y KEGG (Tabla 5).

Tabla 5. Proteínas codificadas, reportadas por su número E.C., detectadas en Impranil® por BLASTp y BlastKOALA con el criterio de sobre-expresión $\log_2FC > 1$.

Metabolismo	Proteínas codificadas no detectadas $\log_2FC > 1.5$	Proteínas anotadas en BLASTp con queries de hongo $\log_2FC > 1$	Proteínas anotadas en BlastKOALA $\log_2FC > 1$
Ácidos grasos	6.2.1.3, 1.1.1.35	1.1.1.35	6.2.1.3
Ciclo TCA y Glioxilato	4.2.1.3, 1.2.4.2, 2.3.1.61	4.2.1.3	4.2.1.3, 1.2.4.2, 2.3.1.61
Fosforilación Oxidativa	7.1.1.2, 7.1.1.8	-	7.1.1.2, 7.1.1.8
Glucólisis y Gluconeogénesis	2.7.1.1, 5.3.1.9, 4.1.2.13, 5.3.1.1, 2.7.1.40	4.1.2.13	2.7.1.1, 5.3.1.9, 4.1.2.13, 5.3.1.1, 2.7.1.40
Vía de las Pentosas Fosfato	5.3.1.9	-	5.3.1.9
Glutación	3.4.19.13, 6.3.2.2	3.4.19.13	3.4.19.13, 6.3.2.2
Biosíntesis de Esteroides	1.3.1.70 ,5.4.99.7, 1.1.1.170, 1.1.1.270, 1.3.1.21, 1.3.1.72, ERG4	1.3.1.70	1.3.1.70 ,5.4.99.7

A continuación, se muestran los resultados de la búsqueda en BLASTp de proteínas codificadas no detectadas con el criterio de sobre-expresión $\log_2FC > 1.5$ (Tabla 6). Cabe mencionar que todos estos genes anotados tienen valores de \log_2FC en un rango de >1 a 2. Es posible que aquellos con \log_2FC desde 1.5 no fueran encontrados anteriormente en la búsqueda por KEGG o KofamKOALA debido a los parámetros restringidos de esos programas. Los resultados obtenidos se agregaron a las figuras anteriores correspondientes a los metabolismos de KEGG Mapper.

Tabla 6. Resultados de la búsqueda en BLASTp de proteínas codificadas detectadas en Impraniil® con el criterio de sobre-expresión $\log_2FC > 1$.

Metabolismo	Número E.C. de la consulta (query)	Accesion Number NCBI (query) y origen	Gene ID	\log_2FC	Puntaje (Score*)	E-value	% Identidad
Degradación de ácidos grasos	1.1.1.35	CAG7853946.1 Hongo	gene_01320	1.84	215	4E-64	47.79
TCA	1.2.7.3	AFJ73516.1 Hongo	gene_10433	2.40	289	2E-93	47.54
	4.2.1.3	AAA34389.1 Levadura	gene_11301	1.41	1129	0	70.6
Glucólisis	4.1.2.13	KAG9192718.1 Hongo	gene_05359	1.09	545	0	76.42
Glutación	3.4.19.13	NP_013402.1 Levadura	gene_10632	1.15	247	9E-75	33.58
Biosíntesis de esteroides	1.3.1.70	KAG9195534.1 Hongo	gene_00085	1.19	635	0	60.71

*Se seleccionó un score (puntaje) mínimo de 50 y una identidad mínima del 30% para considerar válidos los alineamientos por BLASTp (Pearson, 2013).

8.4 Reconstrucción y análisis de vías metabólicas

Se utilizó la herramienta de mapeo de KEGG Mapper para obtener una representación visual de las vías metabólicas posiblemente activas cuando el hongo se cultiva en Impraniil®, en las cuales estarían involucradas las proteínas codificadas sobre-expresadas. Inicialmente, se consideraron los transcritos con un \log_2FC desde 1.5 para reconstruir las rutas metabólicas. Posteriormente, se agregaron algunos transcritos puntuales con \log_2FC desde 1 para evitar excluir genes relevantes en las vías, incluyendo homólogos obtenidos por alineamientos con BLASTp. Se seleccionaron las vías con mayor número de enzimas en reacciones consecutivas, las cuales debían tener sobre-expresados la mayoría de los genes que codifican a las enzimas pertenecientes al centro del metabolismo estudiado. Todas las proteínas codificadas utilizadas para la generación de las figuras se encuentran en los Anexos 3 y 4. Dada la complejidad de los resultados obtenidos, el orden de presentación es el siguiente: rutas metabólicas comunes, genes que codifican a enzimas posiblemente relacionadas a la degradación inicial del PS-PU y propuestas de nuevas rutas

metabólicas que podrían estar relacionadas a la degradación del PS-PU contenido en el barniz Impranil®.

Degradación de Ácidos grasos

La degradación de los ácidos grasos es un ciclo de cuatro reacciones que se repiten resultando en acortamientos de dos carbonos de la cadena principal de ácidos grasos por ciclo, acompañada por la liberación de una molécula de acetil Coenzima A (CoA) (Ledesma-Amaro *et al.*, 2016). Se asume que la oxidación de ácidos grasos ocurre en hongos de la misma forma que ocurre en eucariontes más complejos, teniendo oxidación de tipo alfa, beta y omega. La función primaria de la beta-oxidación (β -oxidación) es producir ATP a partir de ácidos grasos y ocurre en los glioxisomas o peroxisomas del hongo, siendo el inverso de la elongación de ácidos grasos (Chopra, 2008). En hongos hay una abundancia de ácidos grasos de 16 y 18 carbonos, así como de ácidos oleico y linoleico (Chopra, 2008). La degradación de ácidos grasos a acetil-CoA permite que este compuesto entre en el ciclo del ácido cítrico para la producción de energía en forma de ATP (Litwack, 2018). Este metabolismo es interesante pues está completamente sobre-expresado desde $\log_2FC > 1$ en la cepa A3.I.1 cultivado en la condición de Impranil®, mientras que no se observó sobre-expresión de la vía en dextrosa según el criterio de selección. Los ácidos grasos, desde cuatro hasta catorce carbonos, producen acetil-CoA, el cual será utilizado en otros metabolismos como el Ciclo del Glioxilato y el Ciclo TCA (Fig. 3).

Degradación de ácidos grasos en Impranil®

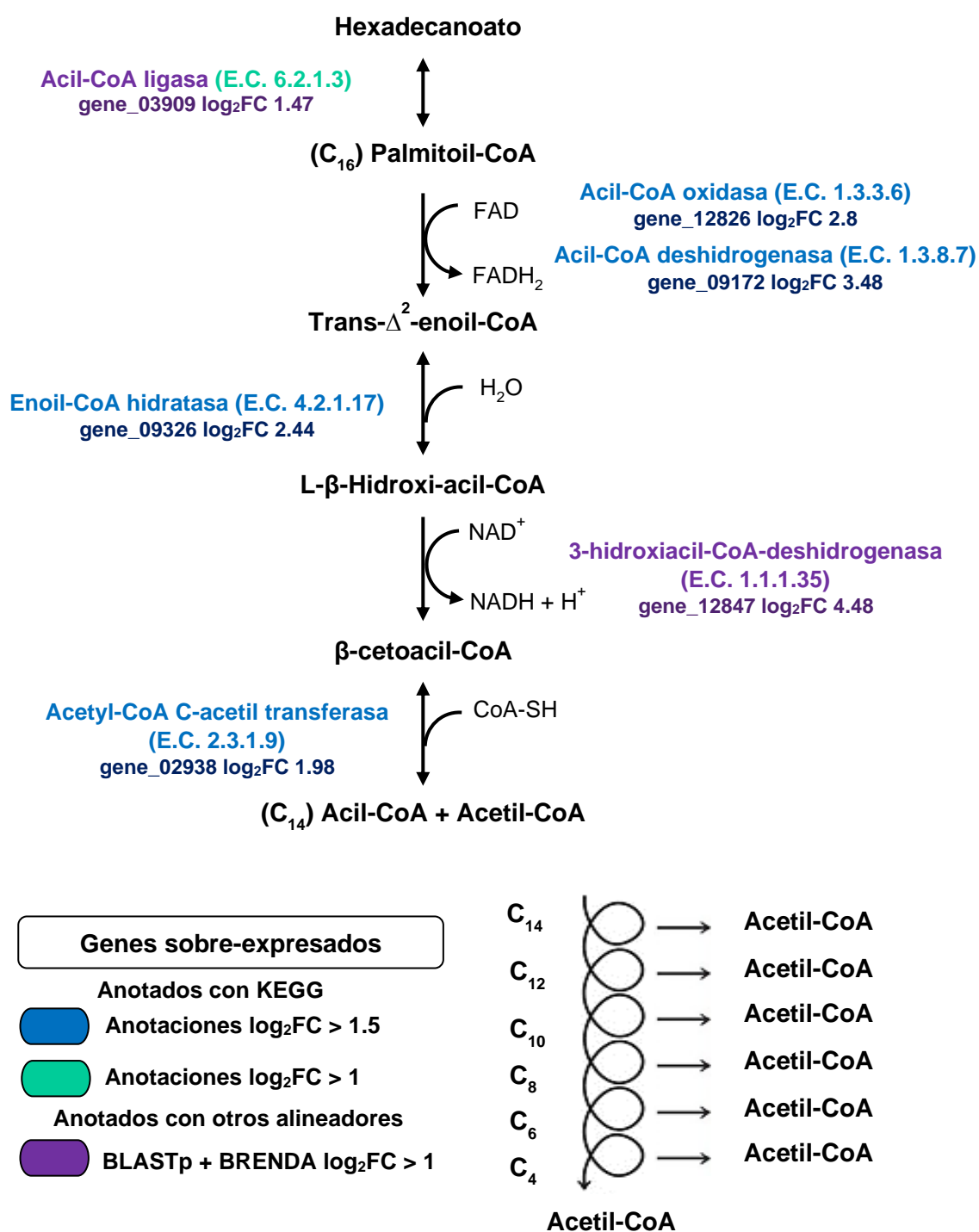


Fig. 3. Metabolismo de degradación de ácidos grasos mostrando los genes sobre-expresados en la condición de crecimiento de la cepa A3.I.1 en Impranil® con un log₂FC > 1 (Modificada de KEGG Mapper, 2022).

Metabolismo del Piruvato

El piruvato es el producto final de la glucólisis y tiene como destino final ser transportado a la mitocondria para ser utilizado como el combustible principal que sustenta el flujo de carbono del ciclo del ácido cítrico. Esta molécula impulsa la producción de ATP mediante la fosforilación oxidativa y distintas vías biosintéticas que intersectan con el ciclo del ácido cítrico. El metabolismo del piruvato está regulado por varias enzimas como la piruvato carboxilasa y la piruvato deshidrogenasa, las cuales modulan el flujo de carbono del piruvato (Gray *et al.*, 2013). Se observó, únicamente en la condición de Impranil[®], sobre-expresión de las enzimas codificadas responsables de la conversión del piruvato a acetil-CoA desde $\log_2FC > 1.5$ (Fig. 4). Este acetil-CoA puede ser utilizado en otras vías metabólicas, tales como el Ciclo del Glioxilato y el Ciclo TCA.

Metabolismo del Piruvato en Impranil[®]

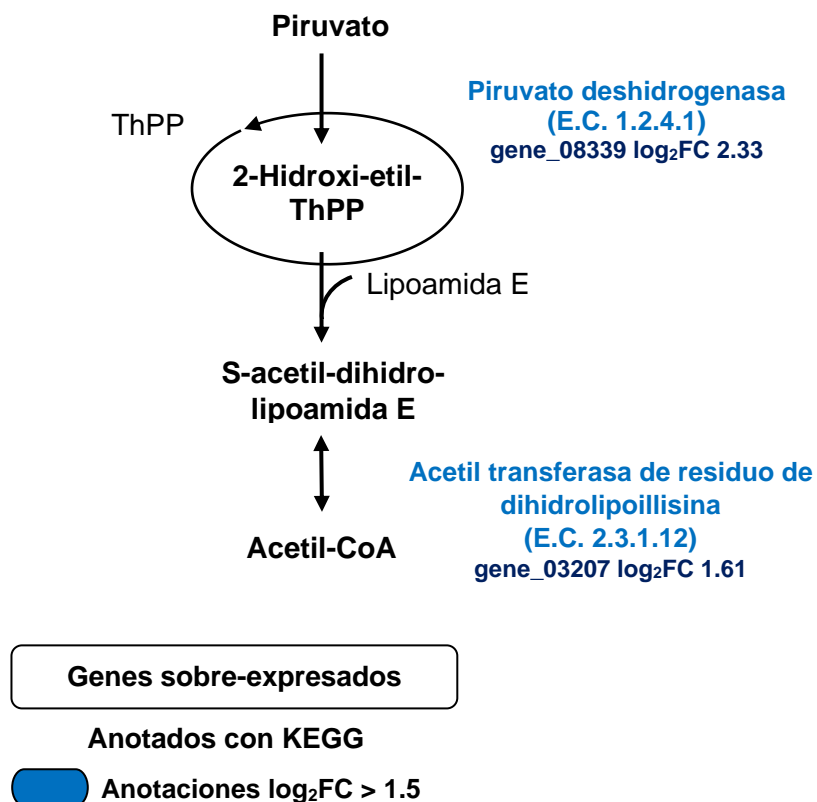


Fig. 4. Vía del piruvato conteniendo los genes sobre-expresados en la condición de crecimiento de la cepa A3.I.1 en Impranil[®] con un $\log_2FC > 1.5$. La flecha circular representa la regeneración del ThPP (Modificada de KEGG Mapper, 2022).

Ciclo TCA

El ciclo del ácido cítrico, de Krebs o de los ácidos tricarboxílicos (TCA) es considerado el eje metabólico central de la célula. Este ciclo es el inicio de cualquier metabolismo aeróbico de una molécula que pueda transformarse en un grupo acetilo o ácido dicarboxílico. También es una fuente importante de precursores para el almacenamiento de combustibles y para la obtención de componentes básicos de otras moléculas como aminoácidos, nucleótidos y colesterol. Este ciclo lleva a cabo reacciones de óxido-reducción que resultan en la oxidación de un grupo acetilo a dos moléculas de dióxido de carbono (Berg *et al.*, 2002). De manera general, el oxaloacetato se condensa con una unidad de acetilo de dos carbonos para producir un citrato. Este citrato se descarboxila oxidativamente a un isómero llamado α -cetoglutarato. Este compuesto posteriormente se descarboxila oxidativamente para producir un succinato y, a partir de este, regenerar al oxalacetato. En este ciclo se da también la transferencia de iones hidronio, por lo que la función de la vía es la recolección de electrones de alta energía a partir de combustibles de carbono. Este metabolismo, en conjunto con la fosforilación oxidativa, proporciona la gran mayoría de la energía utilizada por las células con metabolismo aeróbico (Berg *et al.*, 2002).

El ciclo del citrato se encuentra sobre-expresado en Impranil® desde $\log_2FC > 1$, mientras que en dextrosa solo un gen codificante a la enzima aconitato hidratasa (E.C. 4.2.1.3) está sobre-expresado. Estas diferencias en expresión, según la condición de estudio, pueden estar fundamentadas en que la aconitato hidratasa es una proteína multifunción. Como se mencionó con anterioridad, para llevar a cabo este ciclo es importante la entrada de acetil-CoA que se unirá con el oxalacetato, molécula que se regenera en el mismo ciclo. En esta condición también se observó la ausencia de sobre-expresión a partir de $\log_2FC 1.5$ de los genes codificantes a las enzimas encargadas de la conversión de oxo-glutarato a succinil Coenzima A (Fig. 5), lo cual sugiere la posibilidad de que la conversión a succinato se complemente por un metabolismo alternativo, tentativamente el metabolismo del glioxilato, el cual permite brindar al ciclo del TCA con los metabolitos necesarios para continuar su adecuado funcionamiento.

Ciclo TCA en Impranil®

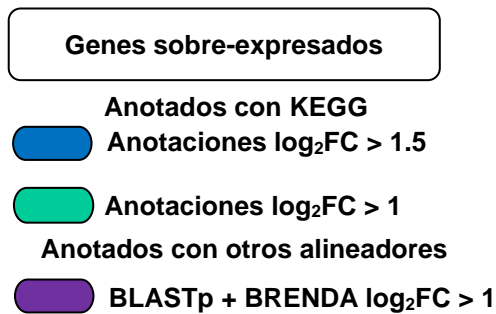
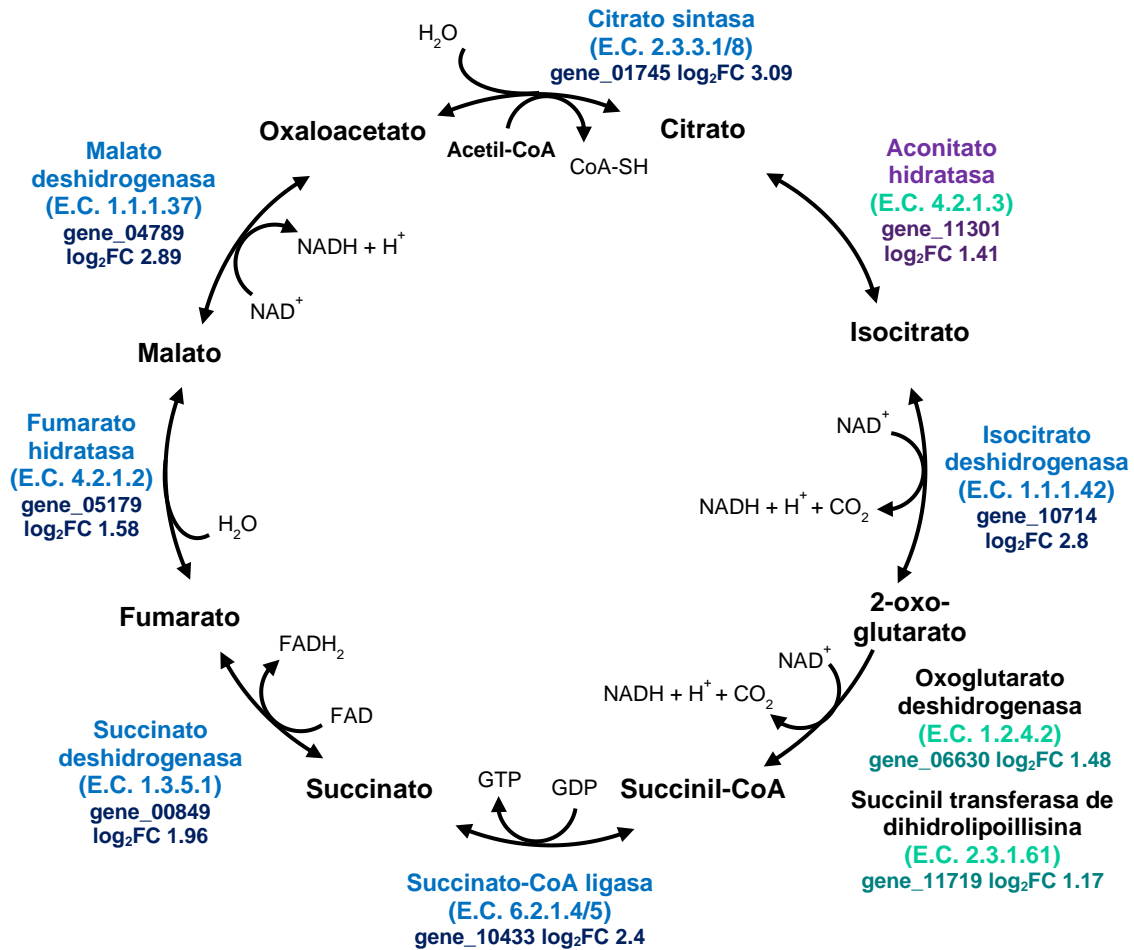


Fig. 5. Ciclo del citrato conteniendo los genes sobre-expresados en la condición de crecimiento de la cepa A3.I.1 en Impranil® con un log₂FC > 1 (Modificada de KEGG Mapper, 2022).

Ciclo del Glioxilato

Algunas plantas y bacterias hacen uso de una vía metabólica, ausente en otros organismos, la cual convierte unidades de acetilo de dos carbonos en unidades de cuatro carbonos para la biosíntesis y la producción de energía. Esta vía conocida como el ciclo de glioxilato, pasa por alto los dos pasos de descarboxilación del ciclo del ácido cítrico y les permite a los organismos subsistir con acetato u otros compuestos que producen acetil-CoA (Berg *et al.*, 2002). El metabolismo del glioxilato comienza con la condensación de acetil-CoA y oxalacetato para formar citrato, que luego se isomeriza a isocitrato. En lugar de descarboxilarse en el ciclo de Krebs, el isocitrato es escindido por la isocitrato liasa en succinato y glioxilato. Los siguientes pasos regeneran el oxalacetato a partir del glioxilato. La acetil-CoA se condensa con el glioxilato para formar malato en una reacción catalizada por la malato sintasa, que se asemeja a la citrato sintasa. Finalmente, el malato se oxida a oxalacetato, como en el ciclo del ácido cítrico (Berg *et al.*, 2002).

Este ciclo es una variante anaplerótica del ciclo TCA. En hongos, su función principal es permitir el crecimiento en ausencia de glucosa y en presencia de compuestos de dos carbonos como el acetato o el etanol. Las enzimas más importantes del ciclo son la isocitrato liasa y la malato sintasa (Chew *et al.*, 2019), cuyos genes codificantes están sobre-expresados en Impranil[®]. La vía es regulada por proteínas con un cluster de zinc que son específicas de hongo como la SNF1 cinasa, que está presente en el genoma de la cepa A3.1.1 (gen 05962), aunque no se sobre-expresa sobre 1.5 en Impranil[®].

Un análisis realizado por Armitt *et al.* utilizando al hongo saprofito *Aspergillus nidulans*, reveló que el acetato podría ser metabolizado por el ciclo del glioxilato. Esto se comprobó a través de distintas mutantes de *A. nidulans* denominadas “acu”, las cuales eran incapaces de metabolizar al acetato, utilizado como inductor. En estas mutantes se produjeron lesiones enzimáticas que afectaron al ciclo del glioxilato. Las enzimas afectadas fueron la acetil-CoA sintasa, la isocitrato liasa, la malato sintasa, la fosfoenolpiruvato carboxicinasa, la fructosa 1,6-difosfatasa y la enzima málica; todas ellas con mutaciones en los loci “acu”. Estos loci han sido mapeados y están

distribuidos en el genoma de *A. nidulans*. Al inducir las enzimas del ciclo del glioxilato, en mutantes sin acetil-CoA sintasa, se produjo una falla que demostró que el acetato puede convertirse en un verdadero inductor para la formación de nuevas enzimas, posiblemente acetil-CoA (Armitt *et al.*, 1976). Con base en este trabajo, se podría sugerir que compuestos similares al acetato podrían ser asimilados y transformados en acetil-CoA por otros hongos como *C. tenuissimum* A3.I.1.

En la condición de crecimiento en Impranil[®], el ciclo del glioxilato está completamente sobre-expresado desde $\log_2FC > 1$ (Fig. 6), mientras que en dextrosa solo un gen codificante a la enzima aconitato hidratasa (E.C. 4.2.1.3) está sobre-expresado. La presencia de proteínas sobre-expresadas relacionadas a esta vía puede ser un indicio del metabolismo del sustrato para generar energía y posibilitar el crecimiento del hongo en Impranil[®] como única fuente de carbono.

Ciclo del Glioxilato en Impranil®

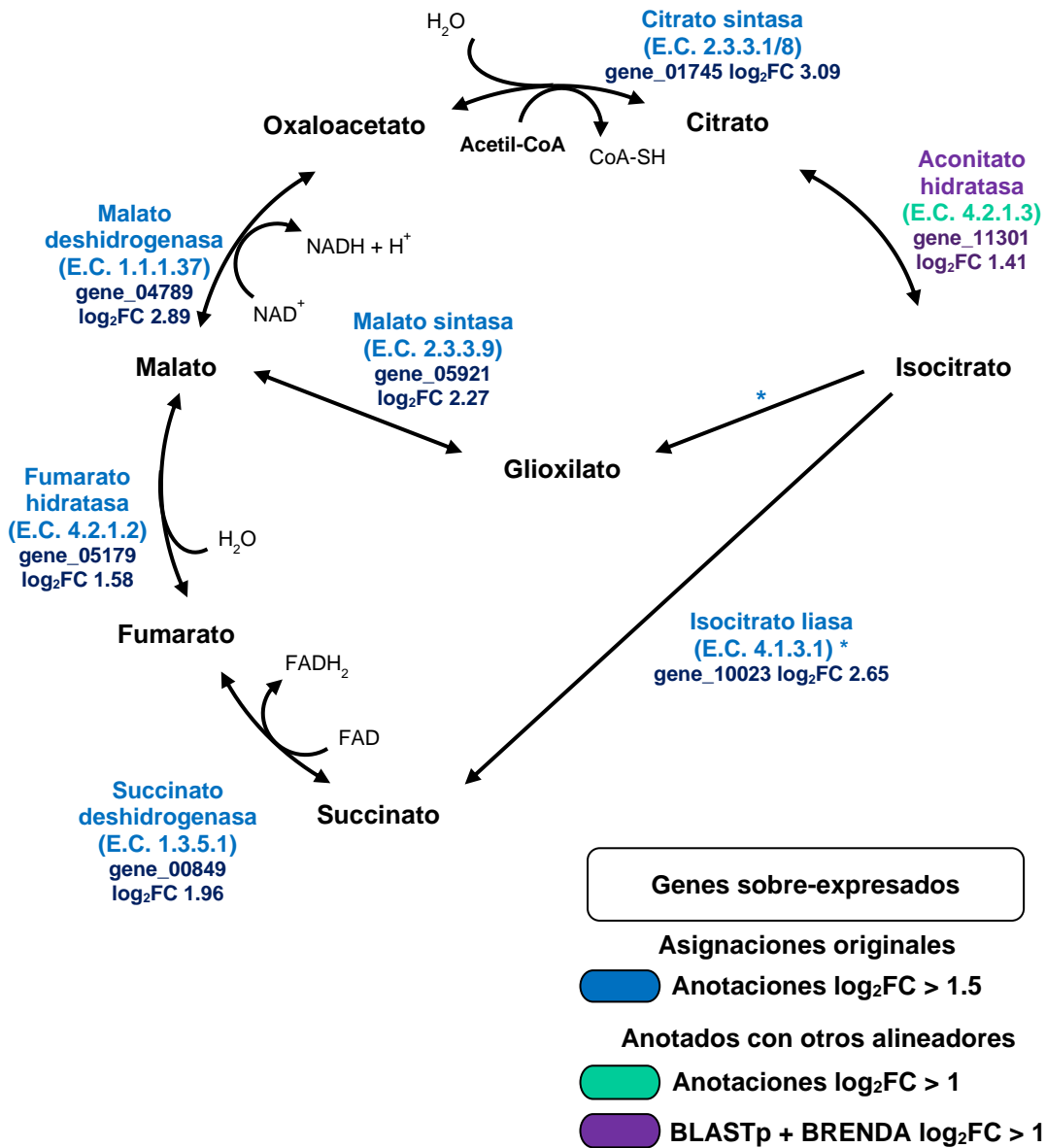


Fig. 6. Ciclo del glioxilato conteniendo los genes sobre-expresados en la condición de crecimiento de la cepa A3.I.1 en Impranil® con un log₂FC > 1. El asterisco a lado de la flecha representa a la enzima E.C. 4.1.3.1, previamente nombrada en esta figura (Modificada de KEGG Mapper, 2022).

Fosforilación Oxidativa

La fosforilación oxidativa es la vía primaria de producción de energía en organismos aeróbicos. Acopla la energía obtenida de la oxidación de algunos sustratos metabólicos a la fosforilación del ADP para producir ATP mediante un proceso de transferencia de electrones. Los portadores de electrones se agrupan en cuatro complejos de proteínas de membrana denominados Complejo I a Complejo IV, los cuales forman la cadena de transporte de electrones. Algunos complejos de esta cadena utilizan la energía liberada para bombear protones a través de la membrana y generar un gradiente de protones. La energía obtenida de este gradiente es utilizada por la ATP-sintasa, o Complejo V, para sintetizar ATP (Marcet-Houben *et al.*, 2009). En Impranil®, todos los genes codificantes para el metabolismo de la fosforilación oxidativa (Fig. 7) se sobre-expresan desde $\log_2FC > 1$, mientras que no se observó sobre-expresión alguna de la vía en dextrosa. Las proteínas codificadas sobre-expresadas incluyen complejos proteicos completos, como el de la succinato deshidrogenasa eucarionte, que convierte succinato en fumarato para generar poder reductor. Esta conversión se lleva a cabo en el Complejo II. Se propone que el succinato proviene de su sobreproducción por el metabolismo del glioxilato. En este mismo metabolismo, se sobre-expresan otras proteínas codificadas tipo eucarionte del complejo IV de la citocromo oxidasa, así como varias proteínas codificadas pertenecientes a la subunidad gamma y beta de una ATPasa tipo F de eucariontes. Estas subunidades forman parte de la sección más importante de la ATPasa, la cual se encarga de generar ATP, por lo que su sobre-expresión sugiere un aumento en la necesidad o en la eficiencia en la producción de energía para la célula.

Fosforilación Oxidativa en Impranil®

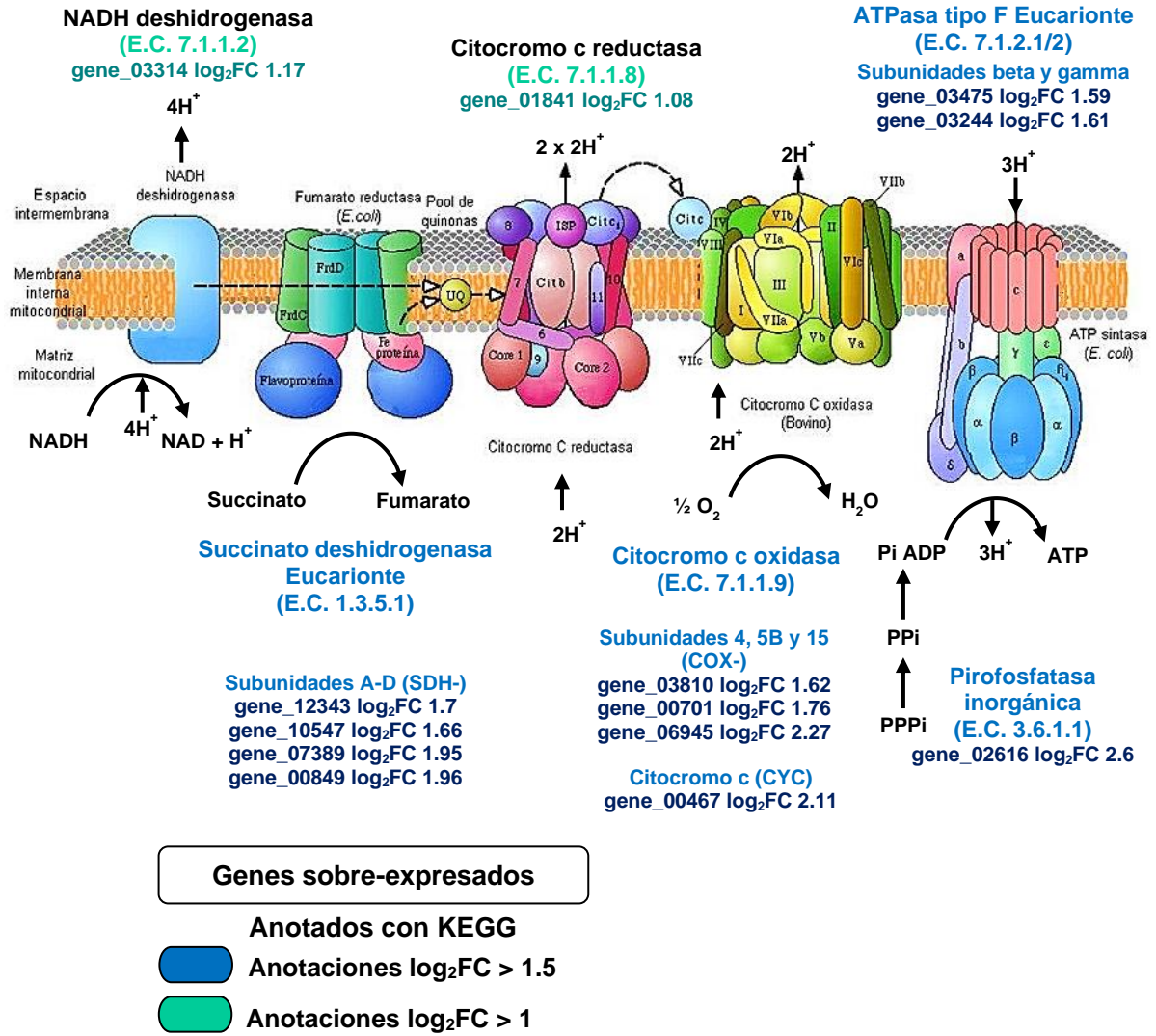


Fig. 7. Fosforilación oxidativa mostrando los genes sobre-expresados en la condición de crecimiento de la cepa A3.I.1 en Impranil® y con un log₂FC > 1 (Modificada de KEGG Mapper, 2022).

Glucólisis y Gluconeogénesis

La glucólisis es una vía metabólica presente en la mayoría de los organismos. Es una fuente de energía que funge como el primer paso en la respiración celular. Aunque hay excepciones, la mayoría de las células prefieren la glucosa. Esta molécula es consumida en esta vía para producir ATP, NADH y piruvato que pueden ser utilizados en el ciclo del ácido cítrico o servir como precursor de otras reacciones (Chaudhry *et al.*, 2021). La gluconeogénesis es una vía metabólica que genera glucosa a partir de algunos sustratos de carbono que no son carbohidratos. Esta vía es altamente endergónica hasta que se acopla a la hidrólisis de ATP, volviendo exergónico al proceso. Estos ATP requeridos provienen del catabolismo de ácidos grasos a través de la beta-oxidación (Rodwell *et al.*, 2015). En múltiples microorganismos, las células pueden degradar o sintetizar glucosa dependiendo de la disponibilidad de los carbohidratos (Nelson *et al.*, 2005).

En la cepa A3.I.1, en la condición de exposición a dextrosa, se observó un mayor número de proteínas codificadas correspondientes al uso de azúcares simples como sustrato, lo cual muestra una dirección de la vía hacia el catabolismo de glucosa o glucólisis (Fig. 8). Mientras que en la condición de Impranil® se observó un mayor número de proteínas codificadas correspondientes al anabolismo de glucosa (Fig. 9). Las enzimas exclusivas de la gluconeogénesis son la piruvato carboxilasa, la fosfoenolpiruvato carboxicinasas y la fructosa 1,6-bisfosfatasa I (Melkonian *et al.*, 2022), las cuales se encontraron sobre-expresadas únicamente en Impranil® desde un $\log_2FC > 1$ (Fig. 9). La presencia de estas proteínas creciendo en el barniz es esencial para la activación de la vía de la glucosa en dirección anabólica, por lo que se podría estar llevando a cabo la gluconeogénesis a partir de la vía del glioxilato.

Glucólisis en Dextrosa

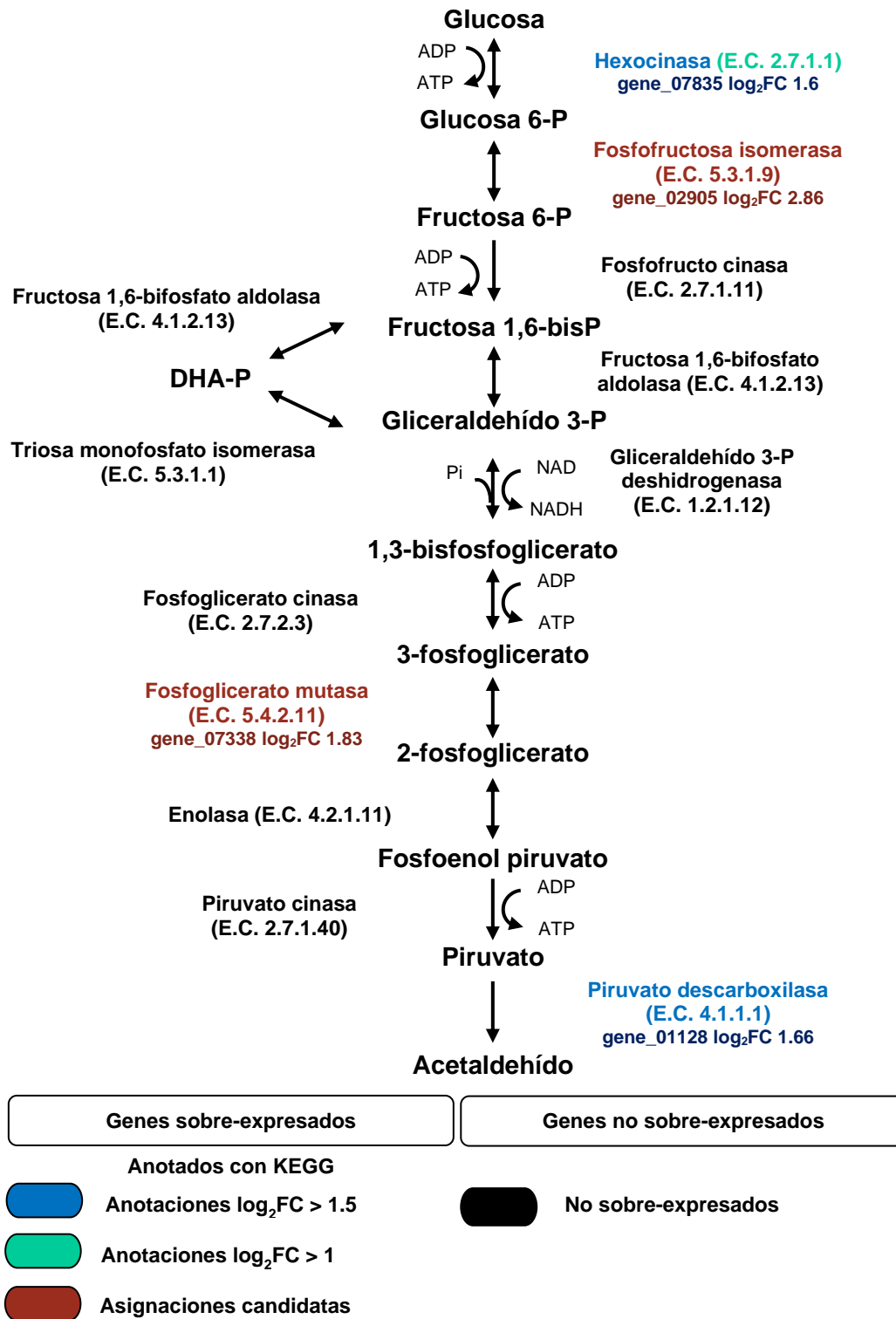


Fig. 8. Vía de la glucólisis mostrando los genes sobre-expresados en la condición de crecimiento de la cepa A3.I.1 en dextrosa con un log₂FC > 1 (Modificada de KEGG Mapper, 2022).

Gluconeogénesis en Impranil®

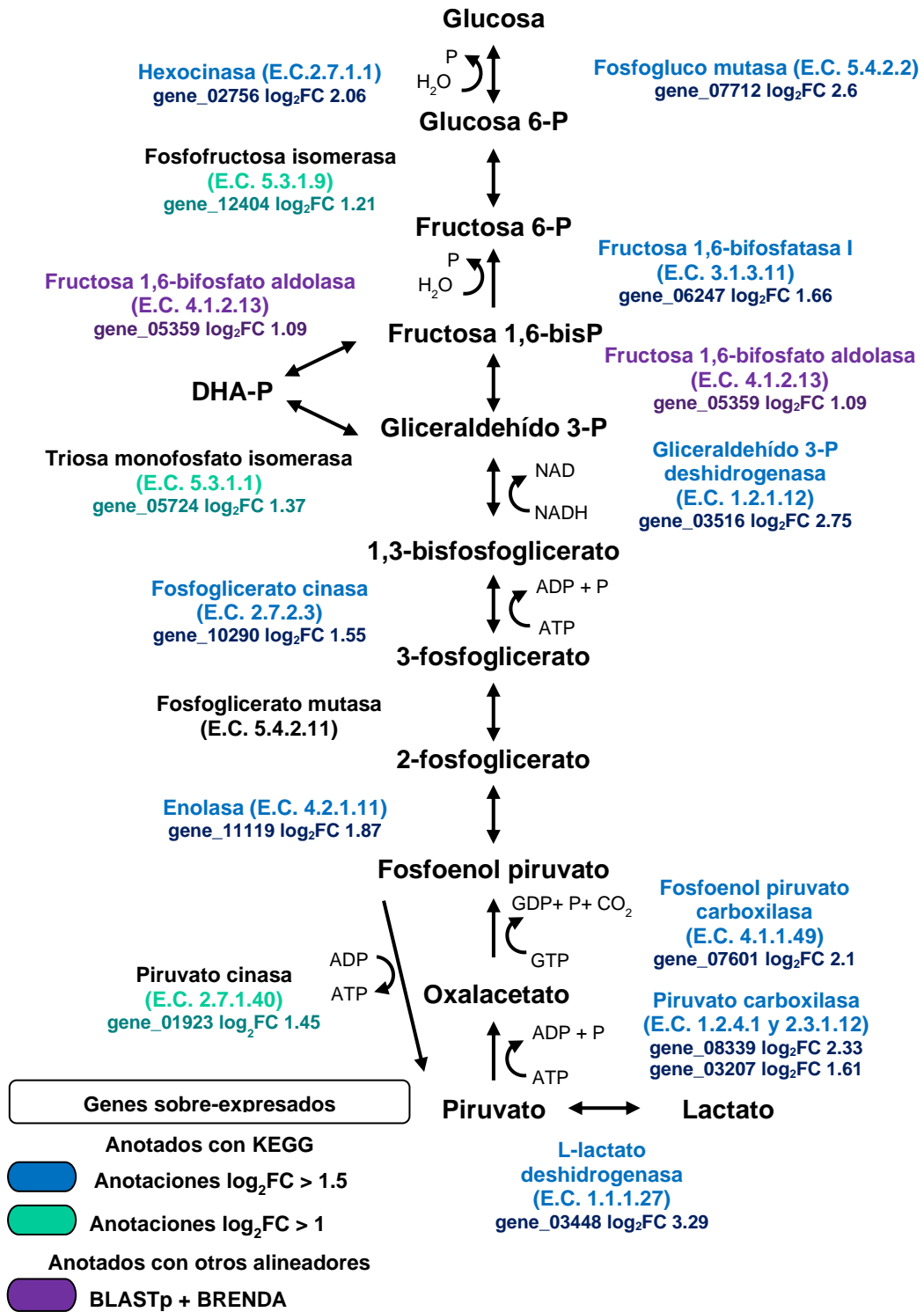


Fig. 9. Vía de la gluconeogénesis mostrando los genes sobre-expresados en la condición de crecimiento de la cepa A3.I.1 en Impranil® con un log₂FC > 1 (Modificada de KEGG Mapper, 2022).

Metabolismo de la Galactosa

La galactosa es capaz de entrar en la vía de la glucólisis al ser convertida en glucosa-1-fosfato a través de la vía de Leloir. Esta molécula tiene dos formas estereoisoméricas diferentes: α -D-galactosa y β -D-galactosa, donde la forma α es metabolizada en la vía de Leloir. La primera reacción de esta vía es la fosforilación de α -D-galactosa por una galactocinasa para producir galactosa-1-fosfato. Para que esta molécula se epimerice a glucosa-1-fosfato requiere de la transferencia de UDP proveniente de la UDP-glucosa, reacción catalizada por la galactosa-1-fosfato uridililtransferasa. La UDP-galactosa se epimeriza a UDP-glucosa por la UDP-galactosa-4 epimerasa. La sección UDP se intercambia por fosfato, lo que genera glucosa-1-fosfato, que luego se convierte en glucosa-6-fosfato por la acción de la fosfogluco mutasa (Foundational Biochemistry, 2020). Este metabolismo fue analizado debido a su expresión diferencial en presencia de azúcares simples, como la dextrosa, por lo que puede ser útil para demostrar que la sobre-expresión no solo se da en Impranil® y que es dependiente de la fuente de carbono.

Vía de las Pentosas Fosfato

La vía de las pentosas fosfato (PPP) es conocida por ser la principal fuente de NADPH. En hongos contribuye a la producción de compuestos de interés como polioles, carotenoides, antibióticos y biocombustibles (Masi *et al.*, 2021). En Impranil® se observó que dos de las proteínas codificadas que se sobre-expresaron desde un $\log_2FC > 1.5$, tienen un papel crítico en la obtención de NADPH (Tong *et al.*, 2020), estas son la 6-fosfogluconato deshidrogenasa (E.C. 1.1.1.44) y la glucosa-6-fosfato 1-deshidrogenasa (E.C. 1.1.1.49) (Fig. 10).

Vía de las Pentosas Fosfato en Impranil®

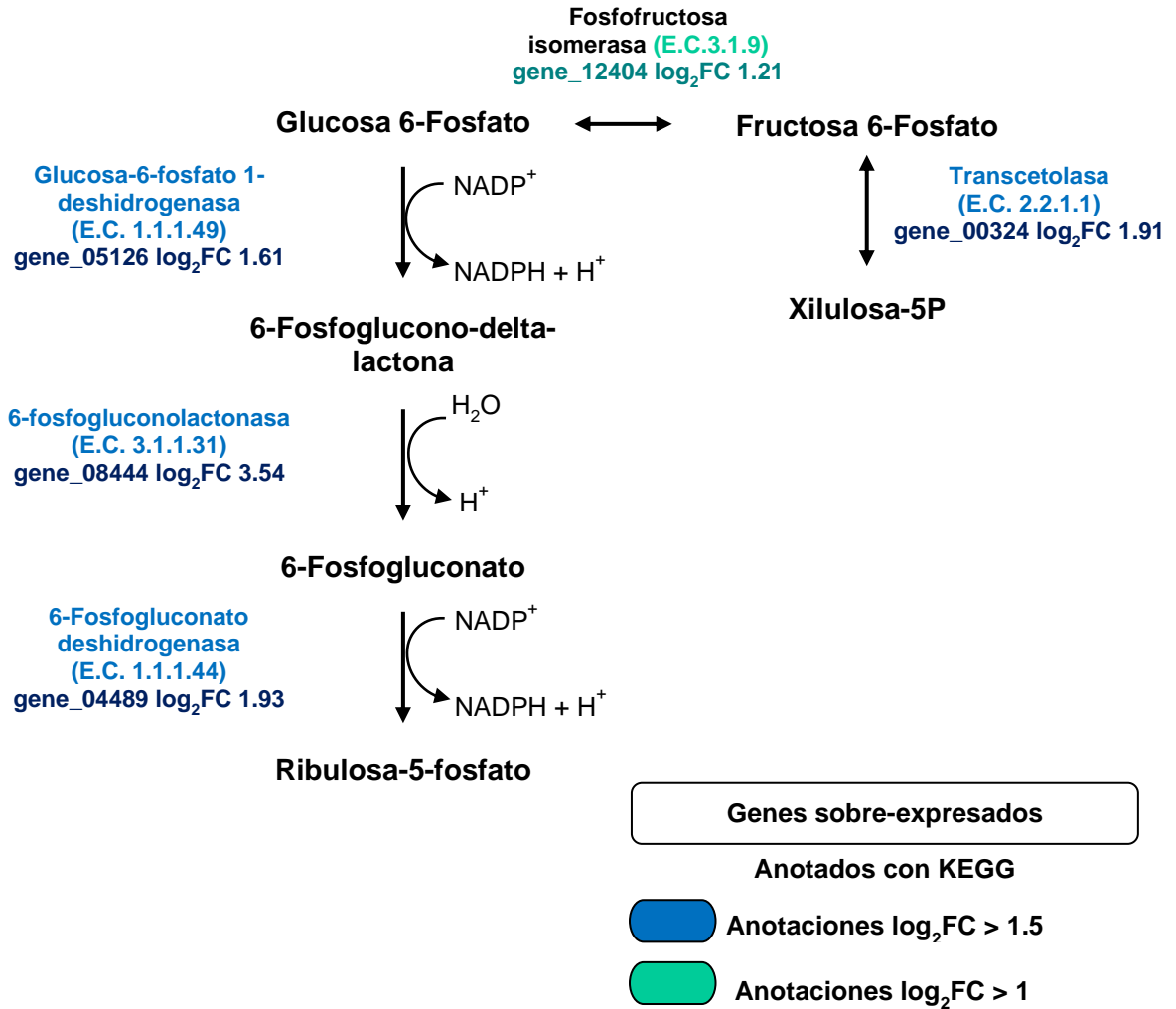


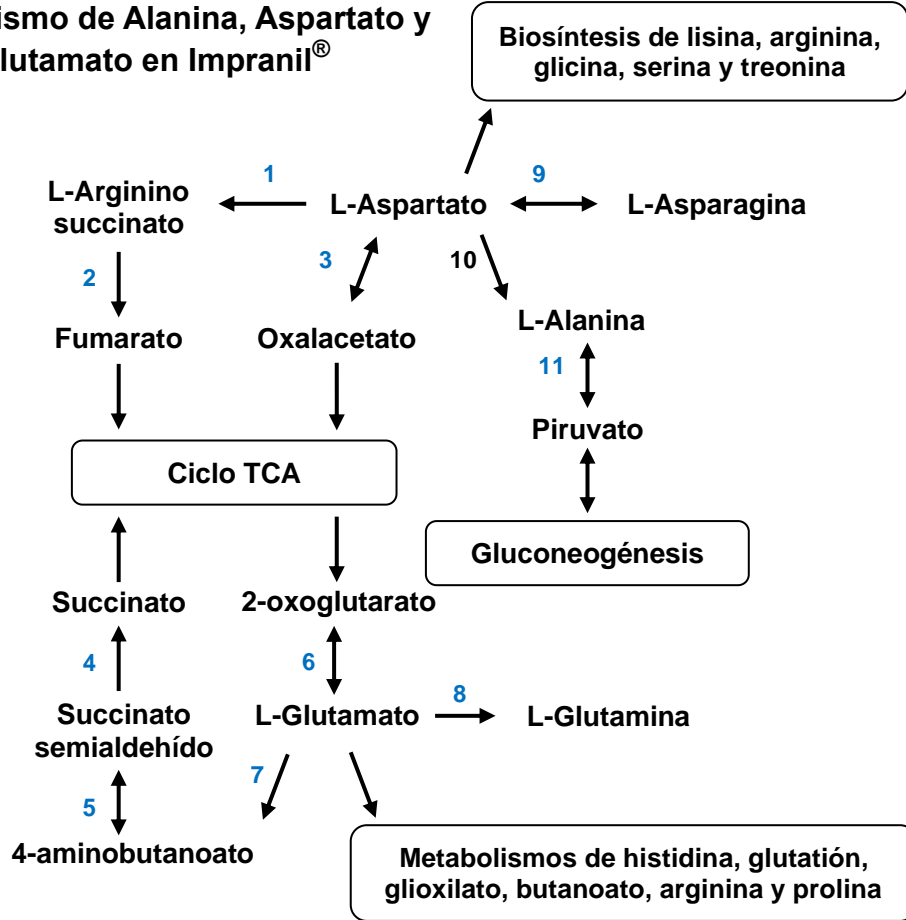
Fig. 10. Vía de las pentosas fosfato mostrando los genes sobre-expresados en la condición de crecimiento de la cepa A3.I.1 en Impranil® con un log₂FC > 1 (Modificada de KEGG Mapper, 2022).

Metabolismo de Aminoácidos

El metabolismo de los aminoácidos contiene una serie de procesos con función auxiliar en diversas reacciones biológicas. Los hongos filamentosos pueden sintetizar aminoácidos proteínogénicos, incluyendo al glutamato, al aspartato, a la alanina y a la glutamina (Jastrzebowska & Gabriel, 2015). El glutamato es uno de los aminoácidos más utilizados por los organismos al tener un papel central en la degradación de aminoácidos. Tiene una estructura similar al 2-oxoglutarato, un intermediario en el ciclo de Krebs, con el cual existe en equilibrio. En Impranil[®], este intermediario podría acumularse al no estar sobre-expresadas enzimas necesarias para su conversión a succinato. El 2-oxoglutarato y el glutamato pueden transformarse entre sí a través de una reacción de transaminación. Esta reacción reversible involucra la conversión de un aminoácido al cetoácido correspondiente (TMBP, 2022).

En Impranil[®] se observó que, debido a los compuestos utilizados para la síntesis de aminoácidos y a los compuestos obtenidos tras su degradación, como el Acetil-CoA, la mayoría de estas vías metabólicas están interconectadas por los ciclos TCA y Glioxilato. Las reacciones sobre-expresadas sobre \log_2FC 1.5 en esta condición se llevan principalmente a cabo por acción de aminotransferasas (E.C. 2.6.1.-) y oxidorreductasas tipo aldehído deshidrogenasas (E.C. 1.2.1.-). El metabolismo que parece tener el mayor número de conexiones con la síntesis de lisina, glicina, treonina, serina, arginina e histidina, es el metabolismo de alanina, aspartato y glutamato. En la condición de Impranil[®], estos metabolismos convergen en el ciclo del TCA a partir del 2-oxoglutarato y pueden ingresar convertidos a succinato o fumarato (Fig. 11). Otro metabolismo interesante es el metabolismo de Arginina y Prolina, el cual contiene mayormente sobre-expresadas reacciones de degradación de aminoácidos.

Metabolismo de Alanina, Aspartato y Glutamato en Impranil®



1. Argininosuccinato sintasa (E.C. 6.3.4.5) gene_08104 log₂FC 1.62
2. Argininosuccinato liasa (E.C. 4.3.2.1) gene_12880 log₂FC 1.56
3. Aspartato aminotransferasa (E.C. 2.6.1.1) gene_12045 log₂FC 2.71
4. Succinato-semialdehído deshidrogenasa / glutarato-semialdehído deshidrogenasa (E.C. 1.2.1.16/79) gene_12106 log₂FC 2.62
5. 4-Aminobutirato aminotransferasa (E.C. 2.6.1.19) gene_11758 log₂FC 5.67
6. Glutamato deshidrogenasa (E.C. 1.4.1.4) gene_12639 log₂FC 4.73
7. Glutamato descarboxilasa (E.C. 4.1.1.15) gene_05294 log₂FC 3.94
8. Glutamina sintetasa (E.C. 6.3.1.2) gene_05260 log₂FC 1.7
9. Asparagina sintasa (E.C. 6.3.5.4) gene_00750 log₂FC 2.54
10. Aspartato 4-descarboxilasa (E.C. 4.1.1.12)
11. Alanina transaminasa (E.C. 2.6.1.2) gene_07188 log₂FC 1.52

Genes sobre-expresados

 Anotados con KEGG
Anotaciones log₂FC > 1.5

Fig. 11. Metabolismo de alanina, aspartato y glutamato mostrando los genes sobre-expresados en la condición de crecimiento de la cepa A3.I.1 en Impranil® con un log₂FC > 1 (Modificada de KEGG Mapper, 2022).

Con base en los resultados anteriormente descritos, se propone que la actividad de algunas de las vías metabólicas sobre-expresadas en Impranil® están integradas, con el objetivo de poder utilizar acetyl-CoA o acetato para producir glucosa y energía en forma de ATP (Fig. 12). Esta propuesta comprende los metabolismos energéticos comúnmente utilizados por algunos microorganismos para producir ATP y generar bloques de construcción para obtener otras moléculas necesarias. Cabe mencionar que, debido al parámetro seleccionado para considerar sobre-expresión en las vías reconstruidas de manera automática, esta propuesta de integración considera únicamente la sobre-expresión desde el valor \log_2FC de 1.5 para relacionar los metabolismos.

Metabolismos integrados sobre-expresados en Impranil[®] $\log_2FC > 1.5$

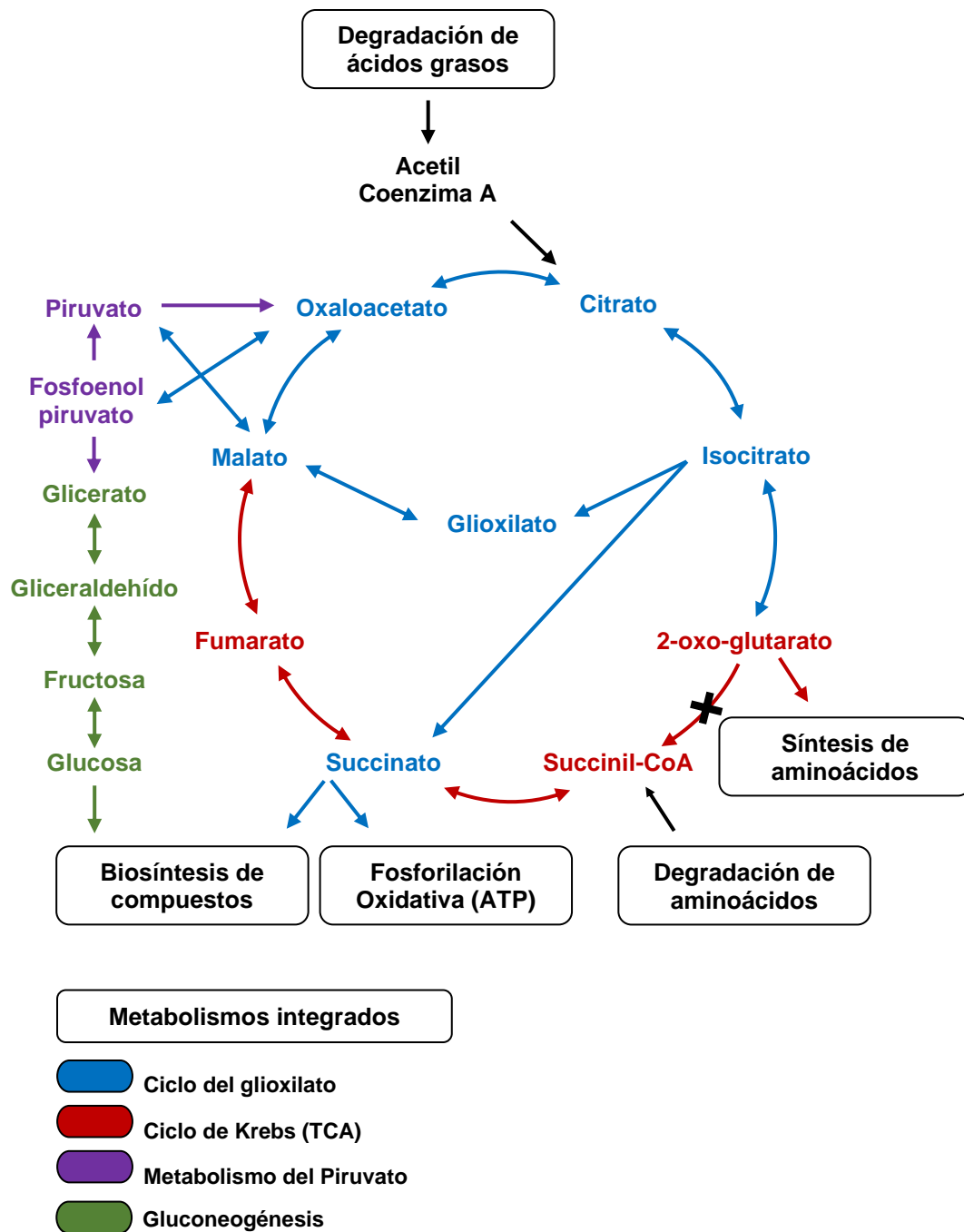


Fig. 12. Relación entre las distintas vías del metabolismo central sobre-expresadas en Impranil[®]. Las flechas bidireccionales representan las reacciones reversibles y la cruz representa las reacciones que no se sobre-expresan en la vía desde $\log_2FC > 1.5$.

Como fuente de carbono para el metabolismo del hongo creciendo en Impranil®, se propone que el acetil-CoA, proveniente de la degradación de ácidos grasos, alimenta al ciclo del glioxilato y al metabolismo del piruvato. El ciclo del glioxilato tendría el papel de vía anaplerótica que brinda metabolitos al ciclo TCA. Por otro lado, los metabolismos de degradación de aminoácidos serían fuente de compuestos que podrían ingresar al ciclo del TCA, mientras que los metabolismos de síntesis de aminoácidos y fosforilación oxidativa podrían utilizar compuestos provenientes del ciclo. Se observó que el metabolismo del piruvato también está relacionado a la fuente de carbono utilizada. Este metabolismo, además de generar metabolitos necesarios para la gluconeogénesis, trabaja en conjunto con el ciclo del glioxilato para aumentar la producción de oxalacetato. Se propone que la producción de fosfoenol piruvato tiene la finalidad de alimentar vías metabólicas que necesiten glucosa cuando ésta no se encuentra disponible como principal fuente de carbono, retroalimentando así las vías anapleróticas para continuar la producción de los requerimientos nutricionales del microorganismo. De esta manera, los metabolitos generados de la gluconeogénesis y del ciclo TCA-glioxilato, podrían ser utilizados en metabolismos de biosíntesis de compuestos. A continuación, se describirá el análisis de expresión diferencial de metabolismos no interconectados directamente, posiblemente relacionados al crecimiento y la detoxificación celular.

Metabolismo del Glutati3n

El glutati3n juega un papel importante en el metabolismo y las funciones celulares. Las tensiones ambientales afectan al estado redox de la c3lula, lo que desencadena cascadas de se1alizacion que alteran su fisiolog3a. El buffer redox de glutati3n/disulfuro de glutati3n celular proporciona homeostasis al mantener el estado redox de otros compuestos evitando su oxidaci3n innecesaria y dej3ndolos en su estado reducido. El metabolismo del glutati3n es fundamental para la detoxificaci3n de xenobi3ticos, el secuestro de metales pesados y otros procesos involucrados en la tolerancia al estr3s ambiental (Gong *et al.*, 2018). Se observ3 que casi todas las prote3nas codificadas necesarias para llevar a cabo estas transformaciones est3n sobre-expresadas durante el crecimiento de la cepa A3.I.1 en Impranil® desde un $\log_2FC > 1$ (Fig. 13), mientras que no hay sobre-expresi3n de esta v3a en dextrosa, lo que sugiere un papel importante en la supervivencia del hongo en el barniz ya que el glutati3n se encarga de la detoxificaci3n de las c3lulas.

Metabolismo del Glutatión en Impranil®

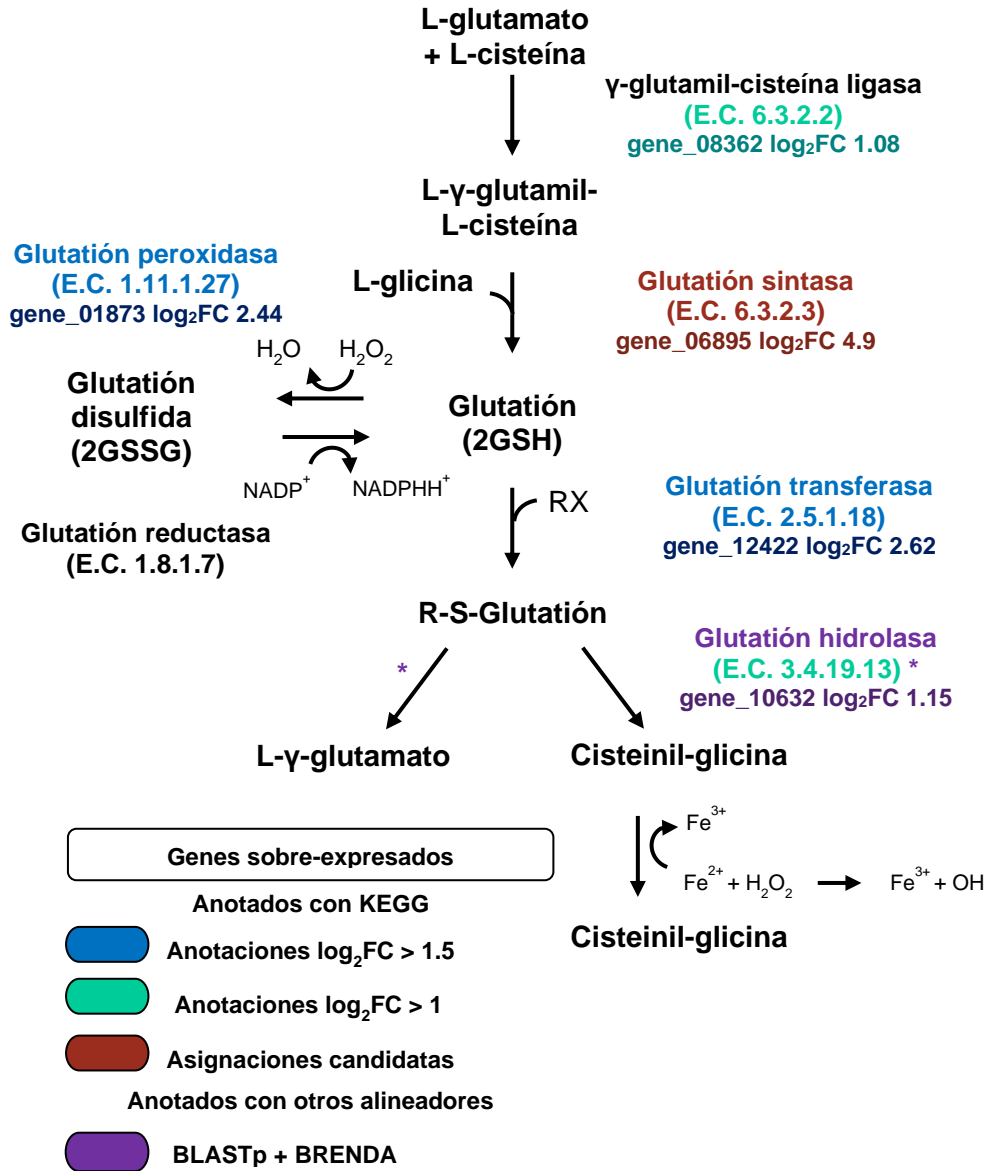


Fig. 13. Metabolismo del glutatión mostrando los genes sobre-expresados en la condición de crecimiento de la cepa A3.I.1 en Impranil® con un log₂FC > 1. Los asteriscos a lado de las flechas representan a las enzimas previamente nombradas en esta figura (Modificada de KEGG Mapper, 2022).

Biosíntesis de Esteroides

Esta vía tiene como fin generar vitamina D, esteroides y otras moléculas posiblemente relacionadas al crecimiento y a la estructuración de la pared celular (Fakih *et al.*, 2018). Los esteroides son moléculas esenciales para la función membranal de los hongos, ya que determinan la permeabilidad de la membrana, cuanto más esteroide haya, ésta será más hidrofóbica. El ergosterol es un tipo de esteroide que proviene del acetato y se encuentra en hongos. Existe evidencia de que la formación de hifas en *Candida albicans* depende de la disponibilidad de ergosterol (Chopra, 2008). De manera interesante, ya que esta vía se activa en la condición de crecimiento en Impranil® desde un $\log_2FC > 1$ (Fig. 14) y no en dextrosa, puede estar involucrada en la supervivencia y el crecimiento del hongo en esta condición. Además, se sabe que el acetil-CoA es un precursor del escualeno y por lo tanto de los esteroides (Lepesheva *et al.*, 2018).

Adicionalmente, se analizaron en ambas condiciones de estudio, los metabolismos de nucleótidos. Dentro de estas vías, destacó el metabolismo de las purinas (Fig. 15), pues casi no tiene genes sobre-expresados en dextrosa y tiene una gran cantidad de enzimas codificadas de tipo hidrolasa sobre-expresadas en Impranil® desde un $\log_2FC > 1.5$. Algunas de esas enzimas codificadas pertenecen a la familia de las hidrolasas que actúan sobre enlaces éster, por lo que podría ser interesante analizarlas en estudios posteriores.

Biosíntesis de esteroides en Impranil®

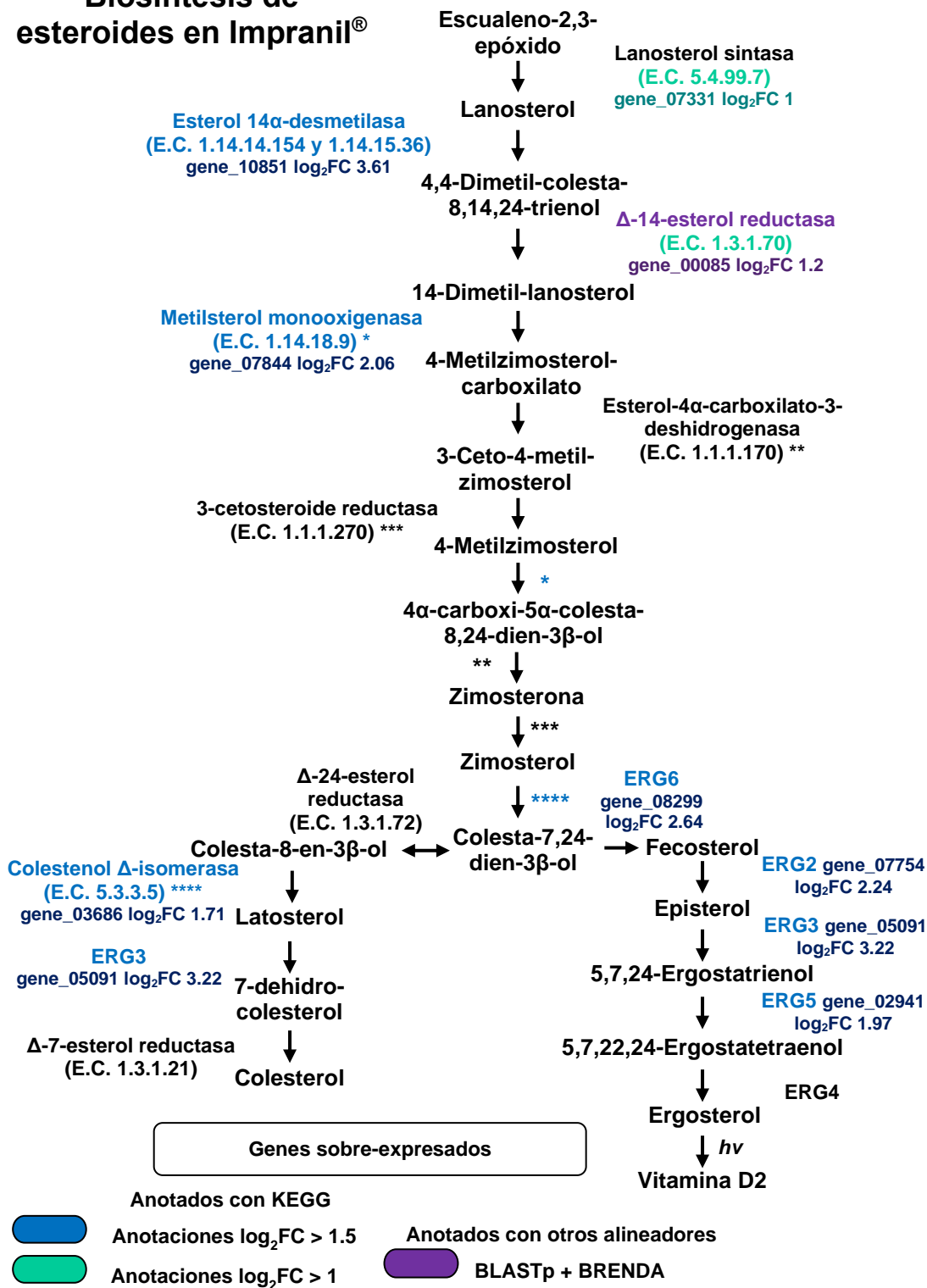


Fig. 14. Síntesis de esteroides mostrando los genes sobre-expresados en la condición de crecimiento de la cepa A3.I.1 en Impranil® con un $\log_2FC > 1$ Los asteriscos a lado de las flechas representan a las enzimas previamente nombradas en esta figura (Modificada de KEGG Mapper, 2022).

Metabolismo de purinas en Impranil®

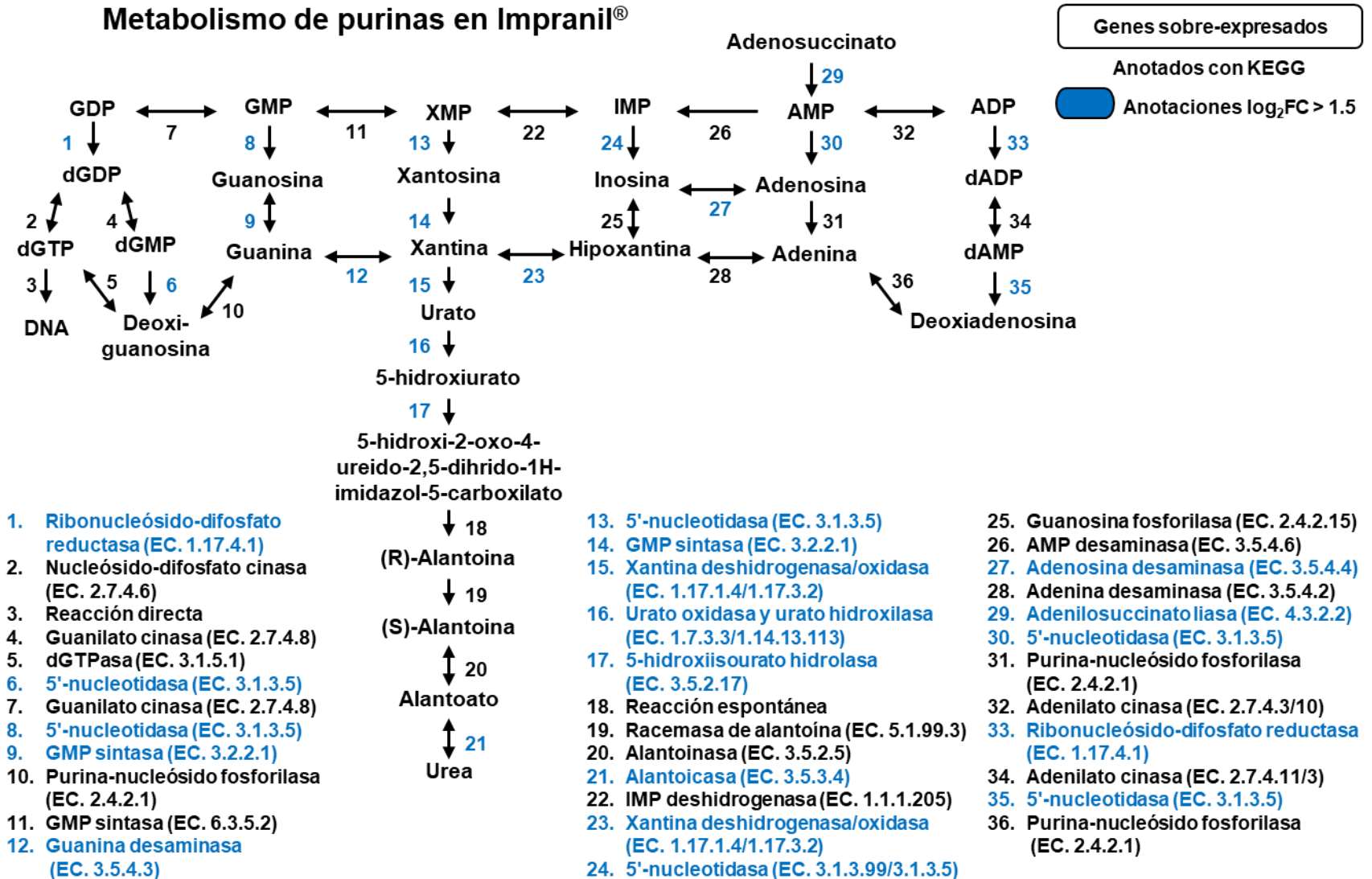


Fig. 15. Metabolismo de las purinas mostrando los genes sobre-expresados en la condición de crecimiento de la cepa A3.I.1 en Impranil® con un log₂FC > 1.5 (Modificada de KEGG Mapper, 2022).

8.5 Adición de asignaciones candidatas a vías metabólicas de interés

Al considerar las asignaciones candidatas obtenidas con el KofamKOALA con un $\log_2FC > 1.5$ (Anexo 4) en las vías metabólicas anteriormente analizadas, se identificaron nuevas reacciones. Principalmente se observó un aumento en el número de enzimas codificadas del metabolismo de aminoácidos en la condición de dextrosa (Tabla 7), con especial cambio en el metabolismo de glicina, serina y treonina.

Tabla 7. Cambios en el metabolismo de aminoácidos en dextrosa $\log_2FC > 1.5$ después de la adición de asignaciones candidatas provenientes del KofamKOALA.

Vía metabólica	Número de funciones moleculares sin candidatas	Número de funciones moleculares con candidatas
Alanina, aspartato y glutamato	1	4
Glicina, serina y treonina	6	11
Cisteína y metionina	2	6
Degradación de valina, leucina e isoleucina	2	4
Biosíntesis de valina, leucina e isoleucina	3	3
Biosíntesis de lisina	1	1
Degradación de lisina	0	1
Biosíntesis de arginina	1	2
Arginina y prolina	2	6
Histidina	0	2
Tirosina	5	8
Fenilalanina	3	8
Triptófano	4	8
Biosíntesis de fenilalanina, tirosina y triptófano	2	5

También se observó un aumento en el número de enzimas codificadas del metabolismo de xenobióticos en Impranil® (Tabla 8), con especial cambio en el metabolismo de degradación del benzoato. En ambas condiciones, ningún aumento en el número de enzimas codificadas fue suficiente para considerar nuevas vías completas que requieran ser mencionadas de manera específica, además de que no seguían los criterios establecidos anteriormente para considerar una vía de interés. Sin embargo, algunas enzimas codificadas sí ayudaron a completar vías metabólicas previamente identificadas y se encuentran incluidas en las figuras 8 y 11, enunciando cuales son las asignaciones candidatas.

Tabla 8. Cambios en los metabolismos de xenobióticos en Impranil® $\log_2FC > 1.5$ después de la adición de asignaciones candidatas provenientes del KofamKOALA.

Vía metabólica	Número de funciones moleculares sin candidatas	Número de funciones moleculares con candidatas
Degradación de benzoato	5	10
Degradación de aminobenzoato	7	11
Degradación de fluorobenzoato	1	2
Degradación de cloroalcanos y cloroalquenos	2	4
Degradación de clorociclohexano y clorobenceno	1	4
Degradación de tolueno	3	4
Degradación de xileno	0	1
Degradación de estireno	2	3
Degradación de atrazina	0	1
Degradación de caprolactama	2	3
Degradación de bisfenol	0	1
Degradación de dioxinas	0	1
Degradación de naftaleno	1	2
Degradación de hidrocarburos aromáticos policíclicos	1	1
Metabolismo de xenobióticos por citocromo P450	3	4
Metabolismo de drogas - citocromo P450	2	3
Metabolismo de drogas – otras enzimas	5	5

8.6 Confirmación de la existencia de los genes codificantes de proteínas pertenecientes a vías de interés

Para confirmar la existencia en el genoma de las proteínas codificadas que forman parte de las vías metabólicas sobre-expresadas, se utilizó la predicción de proteínas contenidas en el genoma de la cepa A3.I.1 (Chavarría-Quintanilla, 2020), la cual fue analizada en KEGG Mapper. Se encontraron 787 vías metabólicas codificadas en el genoma del hongo y todas las vías previamente descritas se encontraron completas.

8.7 Asociación de las funciones de algunas de las proteínas sobre-expresadas al proceso degradativo del PU

Con el propósito de asociar las funciones de algunos de los genes sobre-expresados en *C. tenuissimum* al proceso degradativo del PU, se emplearon diversas estrategias que permitieron utilizar la más reciente estructura propuesta del Impranil® y sus productos de degradación (Álvarez-Barragán *et al.*, 2016; Fuentes-Jaime *et al.*, 2022) como punto de partida. Como primera estrategia, se tomaron como base esos productos, se buscaron reacciones que pudieran estar involucradas en el ataque inicial al Impranil® en la base de datos BRENDA Enzymes y se indagó sobre la función de las enzimas responsables de las reacciones sugeridas. Posteriormente, se buscaron por nombre y número E.C. a las enzimas responsables de esas reacciones en las listas de asignación de funciones y de asignaciones candidatas (Anexos 1 - 4) y se analizó su posible asociación al proceso de degradación del PS-PU según lo encontrado en la literatura. Aquellas no anotadas previamente, se buscaron utilizando BLASTp, BRENDA y NCBI.

8.7.1 Estructura del Impranil® y sus productos de degradación

Debido a que la fórmula precisa de un polímero comercial no es información pública, con base en información proporcionada por el productor, datos previamente publicados (Howard *et al.*, 2012; Biffinger *et al.*, 2015) y en el análisis por cromatografía de gases acoplado a espectrometría de masas (GC-MS) realizado en nuestro laboratorio, se propuso una estructura idealizada del PS-PU presente en el barniz comercial Impranil® (Fuentes-Jaime *et al.*, 2022) (Fig. 16). Esta propuesta muestra las estructuras más probables, que los componentes del polímero: neopentilglicol, 1,6-hexanediol, ácido

adípico y hexameten diisocianato, pueden adquirir durante el proceso de polimerización aleatoria por el cual se sintetiza este material.

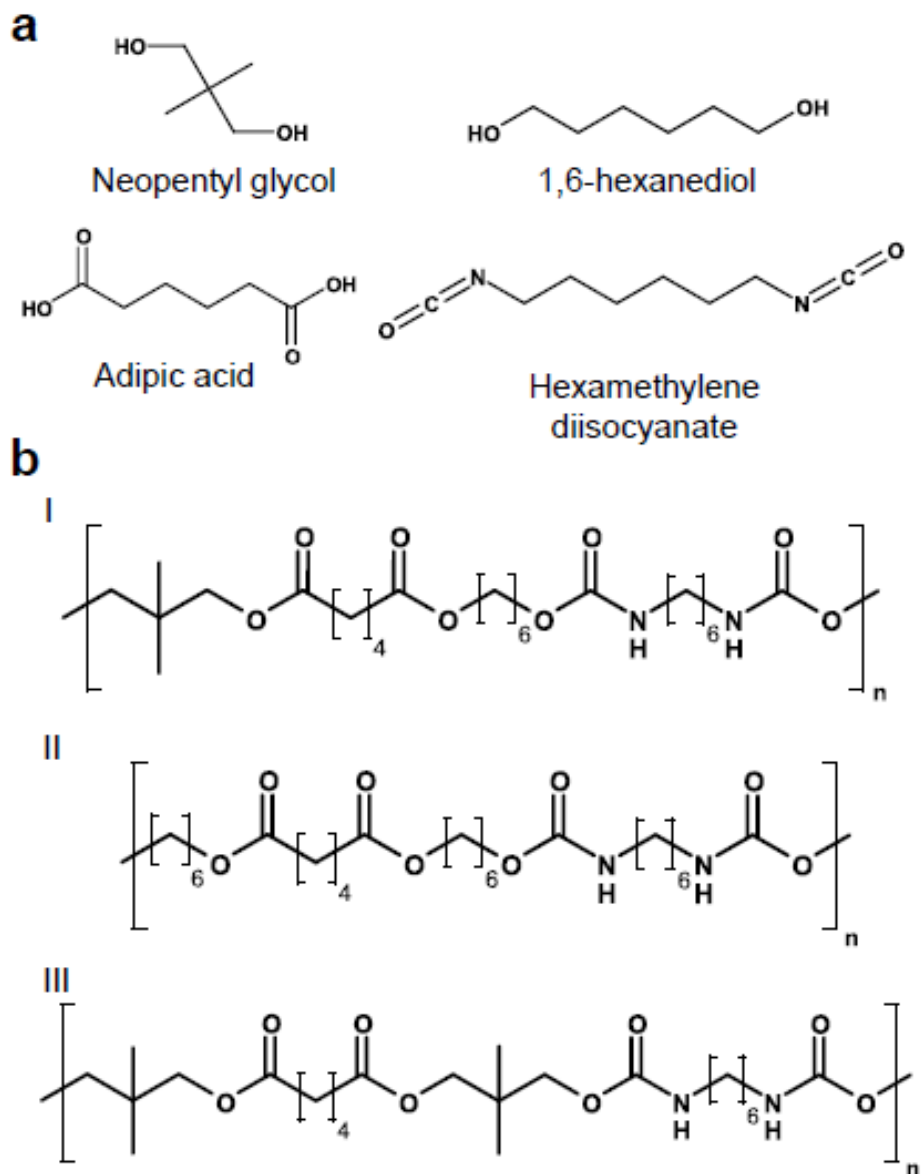


Fig. 16. Precursores y estructuras químicas propuestas para Impranil® (a, b, c), con base en la composición informada por Howard *et al.* (2012) y los compuestos identificados por GC-MS en el barniz sin biodegradar, en el trabajo de Fuentes-Jaime *et al.* (2022).

Asimismo, en ese trabajo también se analizaron por GC-MS los compuestos presentes en un medio de cultivo con el barniz Impranil®, a diferentes tiempos de incubación con la bacteria *Alicyclophilus denitrificans* BQ1 capaz de biodegradar PU (Fig. 17).

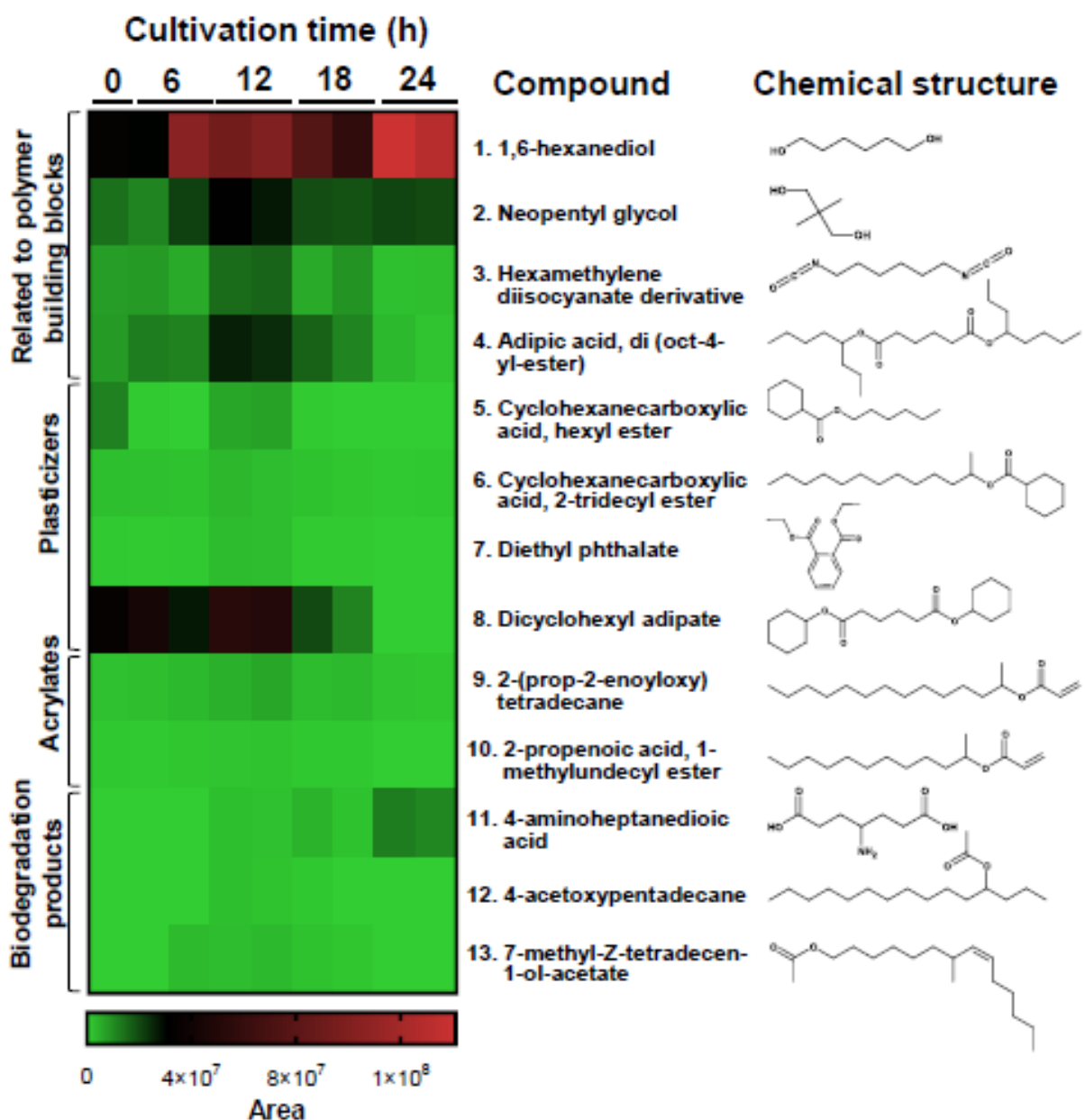


Fig. 17. Cambios en los compuestos del Impranil® según el tiempo de cultivo de *Alicyclophilus denitrificans* BQ1 (Tomado de Fuentes-Jaime *et al.*, 2022).

8.7.2 Análisis de las proteínas sobre-expresadas posiblemente relacionadas al proceso inicial de degradación del PS-PU presente en el barniz Impranil®

Con base en la estructura propuesta del Impranil® y en las de sus componentes (Fig. 16), así como en los cambios observados a través del tiempo en los compuestos del Impranil® sujeto a biodegradación (Fig. 17), se consideró estudiar las posibles reacciones que involucraran solamente a los sustratos del polímero y a los productos de biodegradación del mismo. Además, en otro estudio de biodegradación de Impranil® con *Cladosporium pseudocladosporioides* T1.PL.1, se detectaron por GC-MS, algunos de los compuestos ya mencionados, por lo que podrían ser de interés para este trabajo: hexano-1,6-diol, hexano 1,6-diisocianato y un compuesto relacionado al ácido adípico di (oct-4-il éster) (Álvarez-Barragán *et al.*, 2016).

Para realizar este análisis, primero se buscó el compuesto de interés en la base de datos BRENDA Enzymes. Después, se seleccionaron reacciones en las que los compuestos de interés fueran utilizados como sustrato o que fueran generados como producto, con la finalidad de involucrar al mayor número de enzimas relacionadas al proceso de transformación de estos compuestos. De los compuestos buscados, solamente dos fueron inicialmente encontrados en la base de datos: ácido adípico, y hexametileno diisocianato. El ácido adípico es uno de los compuestos más interesantes de los que se encontró información relacionada con su degradación. Según lo encontrado en BRENDA Enzymes, varias enzimas de tipo esterasa pueden utilizarlo como sustrato: triacilglicerol lipasas, cutinasas y amidasas (Tabla 9).

Las cutinasas (E.C. 3.1.1.74) son esterasas que pertenecen a la superfamilia de las α/β -hidrolasas. Se descubrieron inicialmente en hongos que las secretan para hidrolizar los enlaces éster del polímero vegetal cutina. Se ha demostrado que estas enzimas son capaces de catalizar la hidrólisis de diferentes polímeros como triacilgliceroles insolubles y ésteres solubles de bajo peso molecular. Además, pueden catalizar reacciones de esterificación y transesterificación (Chen *et al.*, 2013). *Cladosporium tenuissimum* A3.I.1 es uno de los hongos que secretan este tipo de enzimas, es de los hongos más degradadores de Impranil® y expresa una cutinasa que muestra una alta actividad específica sobre ese barniz de PS-PU (Álvarez-Barragán, 2016).

Las amidasas (E.C. 3.5.1.-) son enzimas ubicuas cuyas funciones biológicas varían ampliamente. En general, hidrolizan distintos tipos de amidas como las α -hidroxiamidas, α -aminoamidas, arilamidas, amidas de cadena corta y amidas de cadena media. Se ha observado que comparten el plegamiento típico de las hidrolasas tipo α/β y están relacionadas evolutivamente con las proteinasas aspárticas. Además, se pueden agrupar en función de su sitio catalítico y sustrato preferido (Sharma *et al.*, 2019). Diversos estudios muestran un efecto sinérgico entre enzimas de tipo esterasas y amidasas en la degradación de PU termoplástico a base de polioles de policaprolactona (Revisado en Magnin *et al.*, 2019), por lo que la expresión de estas enzimas por la cepa A3.I.1 creciendo en Impranil® podría sugerir un efecto similar en la degradación del polímero contenido en el barniz.

Ocho genes sobre-expresados con un $\log_2FC > 1.5$ por la cepa A3.I.1 creciendo en Impranil® podrían ser asociados al proceso de transformación del ácido adípico ya que codifican para las enzimas encontradas en BRENDA Enzymes (Tabla 9). Además, se han realizado varios estudios donde se menciona la posible utilización del ácido adípico como sustrato en la beta-oxidación. En uno de estos estudios se menciona que el ácido adípico es absorbido y metabolizado en ratas. La presencia de ácido beta-cetoadípico proporcionó evidencia de que el ácido adípico es metabolizado por la beta-oxidación de manera muy similar a los ácidos grasos (Rusoff *et al.*, 1960). Otro estudio mostró cómo la enzima Acil-CoA ligasa ingresa el ácido adípico a la vía de la beta-oxidación en *Penicillium chrysogenum* para su catabolización y así mejorar una vía semisintética de biosíntesis de cefalosporina (Veiga *et al.*, 2012). El estudio más reciente al respecto trata de la degradación de poliéster poliuretano por *Bacillus subtilis* MZA-75 aislado del suelo. En él se observó, según análisis por GC-MS, la producción de 1,4-butanediol y monómeros de ácido adípico como productos de la biodegradación del PS-PU. El crecimiento de la cepa MZA-75 en presencia de esos metabolitos indicó la mineralización de los productos de hidrólisis del éster en CO₂ y H₂O (Shah *et al.*, 2013).

En relación a los otros compuestos presentes en el PU del Impranil®, se encontró que el hexametilen diisocianato podría ser utilizado por la enzima E.C. 3.4.19.13 como sustrato. Esta enzima es una gamma-glutamato hidrolasa que

pertenece al metabolismo del glutatión, el encargado de la detoxificación de las células (Gong *et al.*, 2018). Existe la posibilidad de que esta enzima esté involucrada en algún proceso de detoxificación de la cepa A3.I.1 en relación al hexametilén diisocianato. Al analizar las anotaciones de los genes de la cepa A3.I.1 sobre-expresados en Impranil® con $\log_2FC > 1.5$, no se encontró ninguno que posiblemente codifique para la enzima E.C. 3.4.19.13. Para evitar descartar genes sobre-expresados por debajo del valor predefinido de \log_2FC , se realizó un BLASTp en la base de datos de los genes de la cepa A3.I.1 sobre-expresados en Impranil® con $\log_2FC > 1$ empleando como secuencias query de hongo del NCBI codificantes de la enzima glutatión gamma-glutamato hidrolasa (E.C. 3.4.19.13). Se encontró al gene_10632 con \log_2FC de 1.15, score de 247 e identidad del 33.58% (Tablas 8 y 9). Debido a que el hexametilén diisocianato posiblemente no es estable en soluciones acuosas, se sugiere que este compuesto más bien podría tratarse de la hexametildiamina, un derivado del hexametilén diisocianato que se generaría por la hidrólisis del enlace carbamato (Fuentes-Jaime *et al.*, 2022).

Por otro lado, el neopentil glicol y los tres compuestos provenientes de la biodegradación del PS-PU presente en el Impranil® son muy complejos y específicos (Fig. 17), no se encontraron, ni en la literatura o en las bases de datos consultadas, reacciones enzimáticas que los utilizaran como sustratos, por lo que no fue posible hacer búsquedas como las anteriormente descritas para estos compuestos.

Tabla 9. Sobre-expresión en Impranil® de los genes de la cepa A3.I.1 que codifican a enzimas procesadoras de compuestos constituyentes del PS-PU en el barniz Impranil®, de acuerdo a la información encontrada en BRENDA Enzymes.

Compuesto constituyente del Impranil®	Enzima (E.C.) Query de hongos	Relación química con la enzima conforme a BRENDA Enzymes	Gene de la cepa A3.I1 sobre-expresado en Impranil®	Nivel de expresión diferencial (Log ₂ FC)
Ácido adípico	3.1.1.3 - triacilglicerol lipasa	Sustrato	gene_09690 (AC) ¹	3.65
	3.1.1.74 - cutinasa	Sustrato	gene_00520 y gene_07317 (BK) ² gene_06816 y gene_08471 (AC)	2.6, 3.11, 2.29, 5.35
	3.5.1.4 – amidasa	Producto	gene_02958 y gene_03584 (BK) gene_09260 (AC)	3.84, 1.85, 2.46
Hexameten diisocianato	3.4.19.13 - glutatión gamma-glutamato hidrolasa	Sustrato y Producto	gene_10632 (BLASTp*)	1.15

¹ AC, identificado como asignación candidata. ²BK, identificado por BlastKOALA. *Se seleccionó un score mínimo de 50 y una identidad mínima del 30% para considerar válidos los alineamientos por BLASTp (Pearson, 2013).

8.7.3 Búsqueda de resultados experimentales demostrados para proponer vías de degradación de compuestos derivados del Impranil®

Como se mencionó anteriormente, el hexametileno diisocianato no puede ser estable en solución, por lo que se propone que un compuesto derivado del corte enzimático de los grupos carbamato, posiblemente por amidasas o esterasas, podría ser el producto metabolizable. El derivado propuesto es la hexametildiamina o 1,6-diaminohexano, que es una diamina de seis carbonos con estructura similar a la putrescina (Bitrián *et al.*, 2012). Las reacciones hidrolíticas iniciales también generarían 1,6-hexanediol, un compuesto de seis carbonos que fue encontrado en el análisis por GC-MS del proceso de biodegradación del Impranil® (Álvarez-Barragán *et al.*, 2016; Fuentes-Jaime *et al.*, 2022) (Fig. 18).

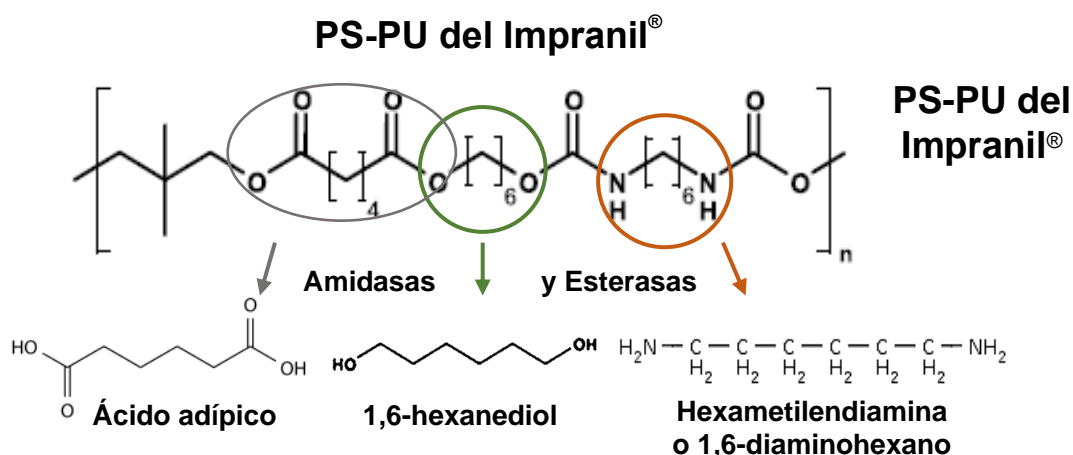


Fig. 18. Compuestos que se obtendrían a partir del rompimiento inicial de los enlaces de uno de los isómeros propuestos para el PS-PU del Impranil® por la acción de diversas amidasas y esterasas.

La hexametildiamina como posible intermediario de degradación del PS-PU del Impranil[®], tiene una estructura similar a las poliaminas putrescina y la espermidina (Fig. 19). Las poliaminas son compuestos necesarios para la supervivencia celular y funcionan en la protección contra el estrés en plantas (Bitrián *et al.*, 2012). Por lo que, para encontrar reacciones de degradación de este compuesto, se buscaron vías metabólicas relacionadas a la síntesis o degradación de estos compuestos en los metabolismos sobre-expresados analizados en el KEGG Mapper $\log_2FC > 1.5$.

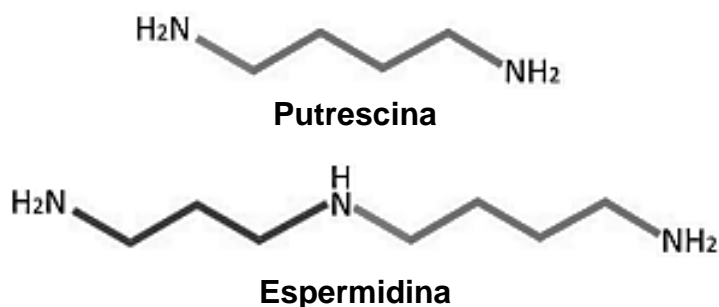


Fig. 19. Estructuras químicas de la putrescina y la espermidina (Modificada de Bitrián *et al.*, 2012).

La vía de las poliaminas se encontró sobre-expresada en el metabolismo de los aminoácidos Arginina y Prolina en la condición de Impranil® $\log_2FC > 1.5$ (Fig. 20). Consta de tres actividades enzimáticas, de las cuales, las dos primeras corresponden a la misma proteína que convierte a la poliamina espermina o a la espermidina a 4-amino-butanal. La vía de las poliaminas se conecta con el metabolismo del Butanoato a partir del 4-amino-butanoato (Fig. 20). En este metabolismo también se encontraron varias deshidrogenasas sobre-expresadas que transforman butanodiolos, por lo que se tomaron como base para buscar las posibles enzimas que pudieran estar transformando al 1,6-hexanediol proveniente del Impranil®. Con base en los resultados encontrados en estas vías, se propone que las enzimas que podrían llevar a cabo las transformaciones de compuestos de degradación del PS-PU contenido en el barniz Impranil®, son similares a las reportadas en KEGG Mapper para estos metabolismos, aunque podrían ser proteínas con actividades enzimáticas específicas para cada sustrato. Estudios posteriores de comparaciones de secuencias y filogenia de estas proteínas serán de interés en este aspecto.

Vía de las Poliaminas del metabolismo de Arginina y Prolina y el metabolismo del Butanoato en Impranil®

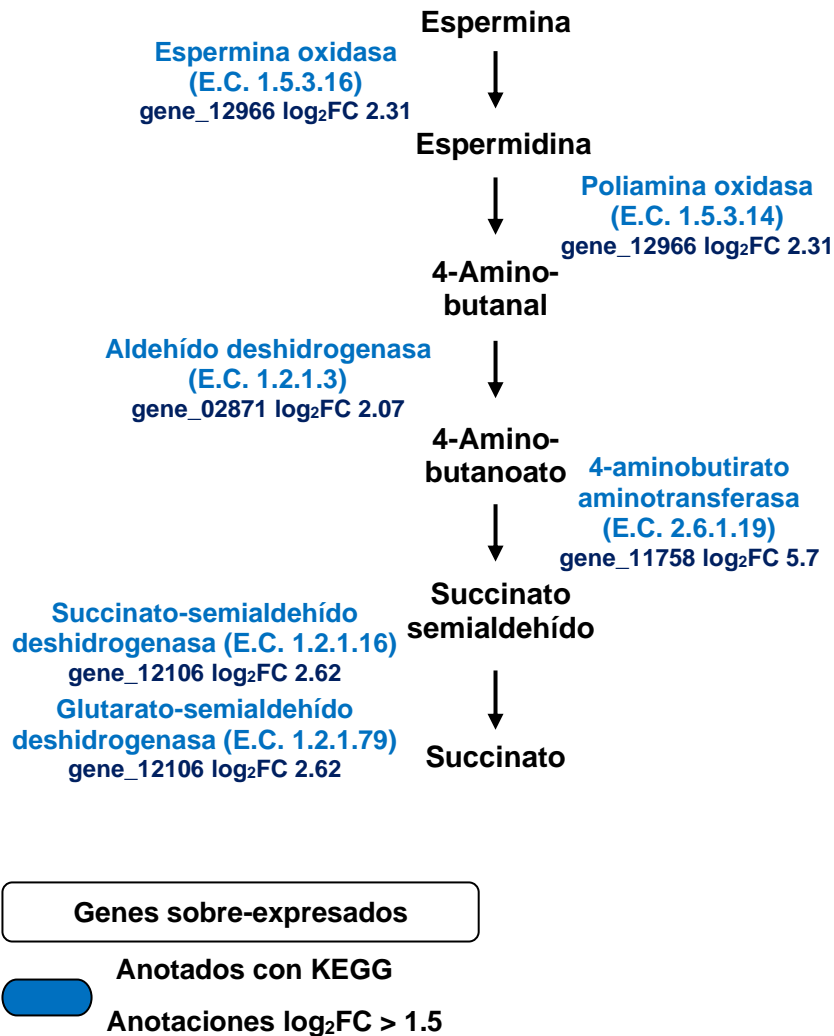


Fig. 20. Relación entre la vía de las poliaminas, derivada del metabolismo de arginina y prolina, y el metabolismo del butanoato conteniendo los genes sobre-expresados en la condición de crecimiento de la cepa A3.I.1 en Impranil® con un log₂FC > 1.5 (Modificada de KEGG Mapper, 2022).

Para proponer vías de degradación de los compuestos hexametildiamina y 1,6-hexanediol, se utilizó la base de datos BRENDA Enzymes en conjunto con la página del NCBI. La búsqueda en BRENDA del compuesto inicial propuesto, proveniente del Impranil[®], permitió encontrar reacciones reportadas y probadas experimentalmente que transforman al compuesto en algún metabolito por acción de enzimas con actividades sustrato-específicas. Esta búsqueda se realizó para la hexametildiamina y para el 1,6-hexanediol, así como para cada uno de los metabolitos generados en cada reacción intermedia. Esta estrategia de búsqueda permitió generar propuestas de vías metabólicas degradadoras de compuestos provenientes del Impranil[®] con base biológica y con evidencia experimental.

Además, para comprobar que las enzimas propuestas están expresadas o sobre-expresadas en *Cladosporium tenuissimum* A3.I.1 creciendo en Impranil[®], se obtuvieron secuencias de aminoácidos a partir del NCBI de las enzimas propuestas, preferiblemente de hongo, y posteriormente se realizaron alineamientos con BLASTp contra las proteínas expresadas en Impranil[®] $\log_2FC > 1$. Se decidió utilizar este valor de corte para conocer el grado de expresión de las proteínas que podrían realizar estas reacciones, además de que a partir de ese valor la expresión es estadísticamente significativa.

8.7.4 Posibles vías de degradación de 1,6-diaminohexano o hexametildiamina

Primera propuesta

A continuación, se muestra la propuesta de vías de degradación de la hexametildiamina o 1,6-diaminohexano (Fig. 21). Con BRENDA se encontró que tanto una putrescina oxidasa (E.C. 1.4.3.10), como una putrescina-piruvato transaminasa (E.C. 2.6.1.113) pueden utilizar a la hexametildiamina como sustrato. La putrescina oxidasa (E.C. 1.4.3.10) tendría la función de retirar una amina de un extremo del compuesto inicial y dejar un aldehído en su lugar, dando como resultado un 6-aminohexanal. Este compuesto es similar al 4-aminobutanal encontrado en la vía de las poliaminas sobre-expresada en KEGG Mapper, por lo que se considerarán como base de estudio el metabolismo de arginina y prolina y el metabolismo del butanoato.

Al alinear con BLASTp la secuencia reportada de la actividad enzimática de interés contra el transcriptoma de la cepa A3.I.1, se encontró un solo gen que podría codificar para esta actividad enzimática con un score variando entre 162-219 según el query utilizado, una identidad de más del 30% y un \log_2FC de 1.29. Todos los datos y parámetros del alineamiento con BLASTp de cada actividad enzimática propuesta, así como los genes aquí mencionados se encuentran en la Tabla 10.

Posibles vías de degradación de 1,6-diaminohexano o hexametilendiamina

Estructura propuesta del Impranil®

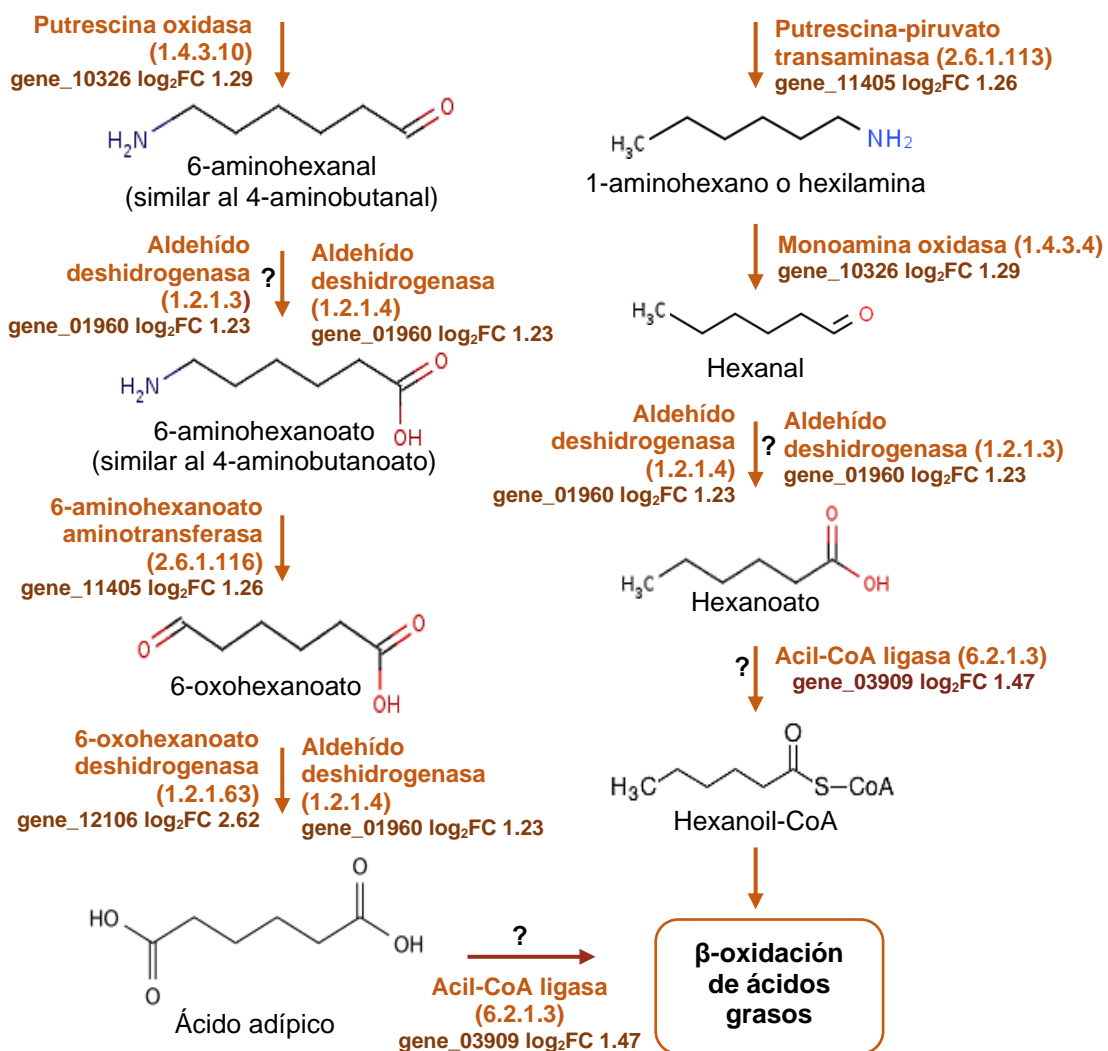
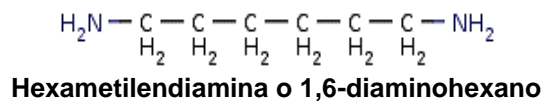
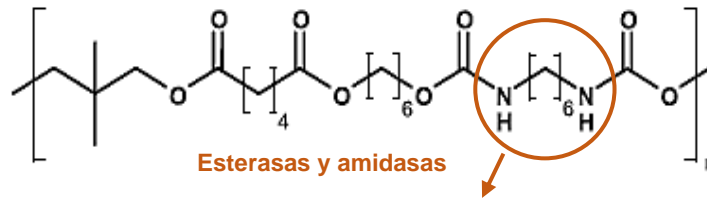


Fig. 21. Propuestas de vías de degradación de hexametilendiamina o 1,6-diaminohexano. Las líneas completas representan reacciones encontradas en BRENDA con evidencia experimental. Los signos de interrogación representan una reacción que no fue encontrada en BRENDA o en la literatura, pero que fue inferida según las reacciones químicas canónicas (BRENDA Enzymes, 2022).

Tabla 10. Identificación de posibles genes de la cepa A3.I.1 correspondientes a las proteínas con actividades enzimáticas propuestas en vías de degradación de 1,6-diaminohexano o hexametilendiamina, utilizando BLASTp y $\log_2FC > 1$ en Impranil®.

Nombre de la enzima	E.C. Number	Accesion Number NCBI (query) y origen	Gen la cepa A3.I.1	\log_2FC	Puntaje*	% Query Cover	% Identidad
Putrescina-piruvato transaminasa	2.6.1.113	CAI2286966.1 Arquea	11405	1.26	151	91	30.14
		UXE45305.1 Bacteria	11405	1.26	172	78	33.88
Monoamina oxidasa	1.4.3.4	XP_748331.1 Hongo	10326	1.29	157	71	31.25
Putrescina oxidasa	1.4.3.10	CAH0188518.1 Bacteria	10326	1.29	219	97	30.66
		CAH0197332.1 Bacteria	10326	1.29	201	92	30.43
		CKY21487.1 Bacteria	10326	1.29	253	96	35.24
		GBC71366.1 Arquea	10326	1.29	162	95	37.69
6-aminohexanoato aminotransferasa	2.6.1.116	NylD1 Bacteria	11405	1.26	248	93	35.48
6-oxohexanoato deshidrogenasa	1.2.1.63	AWV21099.1 Bacteria	12106	2.62	309	98	37.08
			02871	2.07	290	97	35.29
			01960	1.23	282	97	34.54
			01661	1.39	280	97	33.8
			08087	1.17	230	93	32.03
			00683	1.44	214	97	31.22

*Se seleccionó un score mínimo de 50 y una identidad mínima del 30% para considerar válidos los alineamientos por BLASTp (Pearson, 2013).

Continuando con la reacción iniciada por la oxidasa, se propone que por acción de una aldehído deshidrogenasa, el aldehído del 6-aminohexanal se podría transformar en un ácido produciendo 6-aminohexanoato, equivalente al 4-aminobutanoato. La actividad realizada por la aldehído deshidrogenasa sobre ese sustrato no pudo ser encontrada en BRENDA o en la literatura, pero fue inferida según las secuencias de reacciones químicas canónicas y la secuencia de reacciones de KEGG Mapper en la que está basado este análisis. Esta propuesta para esta actividad, se repite en otros pasos de las vías propuestas. Se encontraron dos actividades (E.C. 1.2.1.3 y E.C. 1.2.1.4) que podrían llevar a cabo las reacciones mencionadas. Según los alineamientos realizados, se encontró que ambas enzimas estarían codificadas por los mismos genes de la cepa A3.I.1 expresados en Impraniil[®], algunos son: 01960, 01661 y 02871. Ambas enzimas codificadas tienen scores altos y $\log_2FC > 1$, la diferencia radica en que la enzima E.C. 1.2.1.4 utiliza NADP y es más específica para sustratos de seis carbonos, mientras que la E.C. 1.2.1.3 utiliza NAD y es capaz de emplear diversos sustratos. Además, con base en los alineamientos se observó que los parámetros de la enzima E.C. 1.2.1.4 son mayores en relación a las secuencias de la cepa A3.I.1, por lo que es una mejor candidata para llevar a cabo la reacción (Tabla 11).

Tabla 11. Identificación de posibles genes de la cepa A3.I.1 correspondientes a las proteínas con actividades enzimáticas propuestas en vías de degradación de hexametildiamina y 1,6-hexanediol, utilizando BLASTp y $\log_2FC > 1$ en Impranil®.

Nombre de la enzima	E.C. Number	Accesion Number NCBI (query) y origen	Gen	\log_2FC	Puntaje*	% Query Cover	% Identidad
Aldehído deshidrogenasa	1.2.1.3	UNI16365.1 Hongo	01960	1.23	426	95	45
			01661	1.39	395	99	43.89
			02871	2.07	381	98	41.77
			08087	1.17	258	94	34.76
			12106	2.62	236	93	33.19
			00683	1.44	232	94	34.52
			03261	1.07	201	94	32.51
Aldehído deshidrogenasa	1.2.1.4	P54115.4 Hongo	01960	1.23	514	97	49.28
			01661	1.39	441	97	45.62
			02871	2.07	431	97	44.35
			12106	2.62	260	91	34.04
			08087	1.17	248	98	31.9
			00683	1.44	213	94	31.34
			03261	1.07	204	87	30.63
Acil-CoA ligasa	6.2.1.3	UNI20346.1 Hongo	03909	1.47	799	97	57.39

*Se seleccionó un score mínimo de 50 y una identidad mínima del 30% para considerar válidos los alineamientos por BLASTp (Pearson, 2013).

Siguiendo la vía iniciada por la putrescina oxidasa (E.C. 1.4.3.10) (Fig. 21), el 6-aminohexanoato sería transformado a 6-oxohexanoato por acción de la enzima 6-aminohexanoato aminotransferasa (E.C. 2.6.1.116), actividad para la que se encontró un posible gen codificante: 11405, con score de 248, identidad de 35.48% y \log_2FC de 1.26 (Tabla 10). El 6-oxohexanoato sería convertido entonces a ácido adípico por acción de la 6-oxohexanoato deshidrogenasa (E.C. 1.2.1.63), actividad para la que se encontraron seis posibles genes codificantes con scores superiores a 200, identidad desde 31.22% y \log_2FC desde 1.23 (Tabla 10). Como se mencionó anteriormente, la enzima aldehído deshidrogenasa (E.C. 1.2.1.4) es más específica para sustratos de seis carbonos, por lo que también podría convertir al 6-oxohexanoato en ácido adípico. Esta actividad específica tiene evidencia experimental y scores más altos que la 6-oxohexanoato deshidrogenasa (E.C. 1.2.1.63) para cuatro genes (Tabla 11). Estos genes: 01960, 01661, 02871, y 08087 se encontraron como posibles codificantes a ambas actividades enzimáticas con parámetros de identidad válidos, por lo que es posible que se pueda codificar para ambos genes.

Finalmente, en esta primera propuesta, el ácido adípico sería ingresado a la beta-oxidación de ácidos grasos por acción de una acil-CoA ligasa (E.C. 6.2.1.3). Esta reacción es una propuesta basada en varios artículos publicados (Rusoff *et al.*, 1960; Shah *et al.*, 2013; Veiga *et al.*, 2012) donde se menciona que el ácido adípico puede ser metabolizado por la beta-oxidación. Por otro lado, se encontró una vía metabólica reportada que degrada Nylon-6, un poliéster, la cual tiene similitud a las reacciones y enzimas aquí propuestas a partir del 6-aminohexanoato y deriva en la conversión a ácido adípico (Takehara *et al.*, 2017). Se encontró un gen: 03909, con score de 799, identidad de 57.39% y \log_2FC de 1.47 que puede codificar para la acil-CoA ligasa (E.C. 6.2.1.3) (Tabla 11).

Segunda propuesta

En esta otra opción, se propone que la hexametildiamina estaría siendo transformada por la putrescina-piruvato transaminasa (E.C. 2.6.1.113), la cual intercambiaría el grupo amino por un grupo metilo en una de las aminas del compuesto inicial, dando como resultado el 1-aminohexano. Se encontró un posible gen

codificante para esta actividad: 11405, con \log_2FC de 1.26, scores de 151 y 172 e identidades de 30.1 y 33.8% según el query utilizado (Tabla 10). El siguiente paso en esta vía sería convertir al 1-aminohexano en hexanal por acción de una monoamina oxidasa (E.C. 1.4.3.4). Se encontró un solo gen: 10326, con score de 157, identidad de 31.25% y \log_2FC de 1.29 que puede codificar esta actividad. A continuación, el hexanal se transformaría en hexanoato por acción de alguna de las aldehído deshidrogenasas (E.C. 1.2.1.3 y E.C. 1.2.1.4) anteriormente mencionadas (Tabla 11).

Finalmente, se propone que el hexanoato se convertiría a hexanoil-CoA (Stout *et al.*, 2012). En BRENDA se encontró con evidencia experimental, que esta reacción puede ser llevada a cabo por distintas acil-CoA ligasas (E.C. 6.2.1.-). Por medio del alineamiento con BLASTp, se observó que la enzima con capacidad de llevar a cabo la reacción mencionada, es la ya reportada acil-CoA ligasa (E.C. 6.2.1.3) posiblemente codificada por el un gen 03909, con score de 799, identidad de 57.39% y \log_2FC de 1.47. El hexanoil-CoA es un metabolito que ingresaría directamente a la vía de degradación de ácidos grasos reportada en KEGG Mapper (Tabla 11).

Cabe mencionar que los posibles genes codificantes para algunas actividades propuestas en esta vía son los mismos. El gen 11405 podría codificar a la enzima putrescina-piruvato transaminasa (E.C. 2.6.1.113) o a la enzima 6-aminohexanoato aminotransferasa (E.C. 2.6.1.116). Mientras que el gen 10326 podría codificar a la enzima putrescina oxidasa (E.C. 1.4.3.10) y a la enzima monoamina oxidasa (E.C. 1.4.3.4). Esto puede deberse a que ambos genes podrían codificar actividades pertenecientes a la misma familia de proteínas. Con base en los parámetros estadísticos del BLASTp, se plantea que la primera propuesta de vía de degradación de hexametildiamina contiene los genes codificantes más apegados a la función molecular de cada reacción.

8.7.5 Análisis de las propuestas de vías de degradación de 1,6-hexanediol

A continuación, se muestra la propuesta de vías de degradación del compuesto 1,6-hexanediol (Fig. 22). Con BRENDA se encontró que tanto una ciclohexanol deshidrogenasa (E.C. 1.1.1.245), como una alcohol deshidrogenasa (E.C. 1.1.1.2) pueden utilizar al 1,6-hexanediol como sustrato. La ciclohexanol deshidrogenasa (E.C. 1.1.1.245) tendría la función de deshidrogenar ambos alcoholes del compuesto inicial, dando como resultado al hexanedial. Se encontraron por alineamiento con BLASTp, tres genes con scores a partir de 78.6, identidad desde 30.53% y \log_2FC a partir de 1.98 que pueden codificar la actividad enzimática. Uno de los genes, el 09519, tuvo un score de 155 y una identidad de 34.41%, los parámetros más altos de los tres genes, por lo que es posible que esta reacción en la degradación del 1,6-hexanediol sea la que la cepa A3.I.1 utilice (Tabla 12).

Tabla 12. Identificación de posibles genes de la cepa A3.I.1 correspondientes a las proteínas con actividades enzimáticas propuestas en vías de degradación de 1,6-hexanediol, utilizando BLASTp y $\log_2FC > 1$ en Impranil®.

Nombre de la enzima	E.C. Number	Accesion Number NCBI (query) y origen	Gen	\log_2FC	Puntaje*	% Query Cover	% Identidad
Ciclohexanol deshidrogenasa	1.1.1.245	CAK45086.1 Hongo	08844	4.27	96.3	85	31.44
			09519	1.98	155	85	34.41
			08730	4.46	78.6	83	30.53
Alcohol deshidrogenasa [NAD(P)+]	1.1.1.2	UNI19593.1 Hongo	00029	1.04	424	99	57.07
			00228	4.42	61.6	46	32.98
			03011	1.17	60.8	49	30

*Se seleccionó un score mínimo de 50 y una identidad mínima del 30% para considerar válidos los alineamientos por BLASTp (Pearson, 2013).

Posibles vías de degradación de 1,6-hexanediol

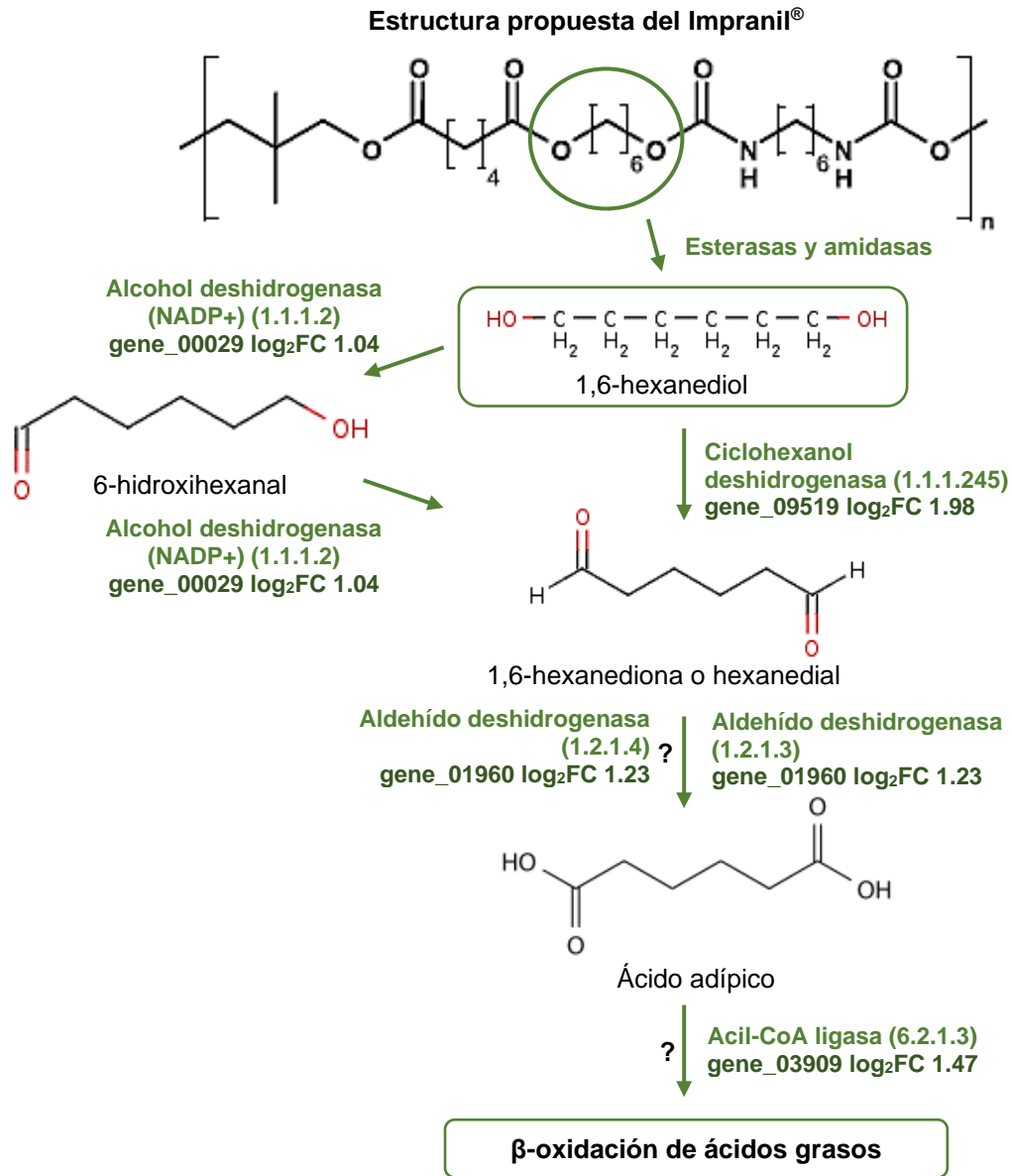


Fig. 22. Propuestas de vías de degradación del 1,6-hexanediol. Las líneas completas representan reacciones encontradas en BRENDA con evidencia experimental. Los signos de interrogación representan una reacción que no fue encontrada en BRENDA o en la literatura, pero que fue inferida según las reacciones químicas canónicas (BRENDA Enzymes, 2022).

Continuando con la reacción iniciada por la ciclohexanol deshidrogenasa (E.C. 1.1.1.245), se propone que por medio de una aldehído deshidrogenasa se transforman los aldehídos del hexanedial del paso anterior, dando como resultado el ácido adípico. Esta actividad realizada por la aldehído deshidrogenasa no pudo ser encontrada en BRENDA o en la literatura, por lo que es una propuesta con base en las secuencias químicas usuales. En este caso, se observa nuevamente que existen dos posibles actividades (E.C. 1.2.1.3 y E.C. 1.2.1.4) que podrían llevar a cabo la reacción. Ambas enzimas estarían codificadas por los genes de la cepa A3.I.1 anteriormente mencionados y tendrían los mismos parámetros (Tabla 11). El último paso en esta primera dirección de la propuesta, es el ingreso del ácido adípico a la beta-oxidación de ácidos grasos por acción de una acil-CoA ligasa (E.C. 6.2.1.3), anteriormente mencionada (Tabla 11). Esto con base en una vía metabólica reportada que degrada Nylon-6 y que deriva en la conversión a ácido adípico (Takehara *et al.*, 2017).

Por otro lado, una alcohol deshidrogenasa (E.C. 1.1.1.2) también podría utilizar al 1,6-hexanediol como sustrato, con la diferencia de que se requerirían dos pasos llevados a cabo por la misma actividad enzimática para que el 1,6-hexanediol derive en hexanedial. Estos dos pasos son necesarios ya que la alcohol deshidrogenasa (E.C. 1.1.1.2) solo puede deshidrogenar un alcohol por reacción, en contraste con la ciclohexanol deshidrogenasa (E.C. 1.1.1.245). Se encontraron tres genes con scores desde 60.8 e identidad desde 30%, que podrían codificar para esta actividad. Uno de esos genes: 00029, tuvo un score de 424, una identidad de 57.07% y un \log_2FC de 1.04, por lo que es el más factible para codificar a esta actividad. Como se observa, la enzima alcohol deshidrogenasa no se encuentra tan sobre-expresada como la ciclohexanol deshidrogenasa, por lo que es menos probable que se lleve a cabo esta reacción (Tabla 12).

Posteriormente se realizó una integración de ambas vías propuestas para la degradación de hexametildiamina y 1,6-hexanediol con el propósito de observar similitudes entre ambas (Tabla 11) como la conversión de ácido adípico a partir de los compuestos iniciales provenientes del Impranil® (Fig. 23). El ácido adípico, por acción de la acil-CoA ligasa (E.C. 6.2.1.3), podría ser procesado por la beta-oxidación.

Posibles vías de degradación del PS- PU presente en el Impranil®

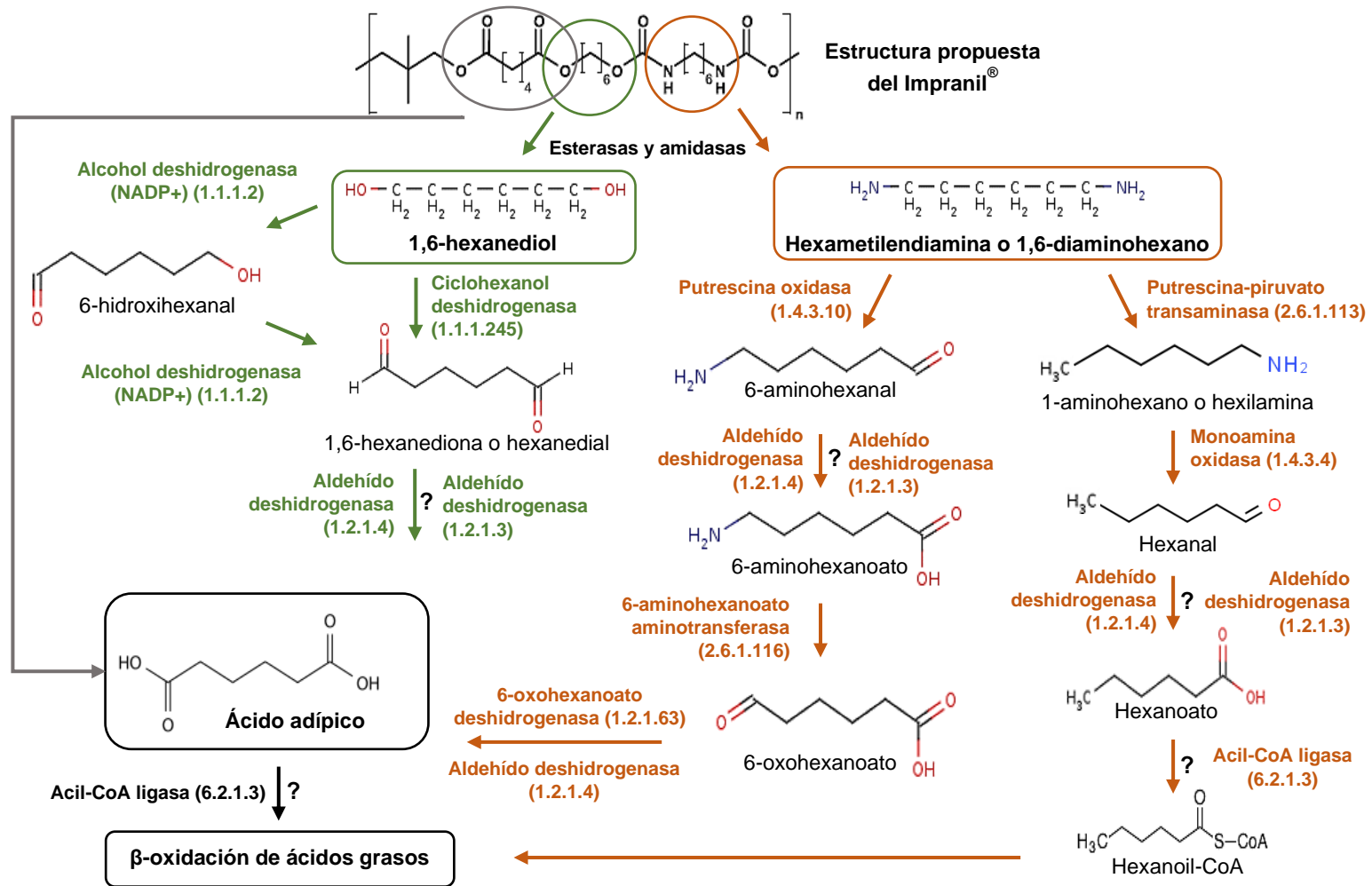


Fig. 23. Integración de las propuestas de vías de degradación del 1,6-diaminohexano y del 1,6-hexanediol. Las líneas completas representan reacciones encontradas en BRENDA con evidencia experimental. Los signos de interrogación representan una reacción que no fue encontrada en BRENDA o en la literatura, pero que fue inferida según las reacciones químicas canónicas (BRENDA Enzymes, 2022).

Adicionalmente, se buscaron los parámetros cinéticos de las enzimas pertenecientes a las vías propuestas de degradación de 1,6-diaminohexano y 1,6-hexanediol (Tabla 13). Aunque se consideraron todos los metabolitos de las vías propuestas, en la siguiente tabla solo se reportan aquellos con suficiente información relevante. Los sustratos sin valores numéricos (K_m/K_{cat}) no tienen información cuantificable y solo se colocaron para comparar a las enzimas que procesan el mismo compuesto. En general, no se encontró la suficiente información experimental para elegir entre las múltiples enzimas propuestas pertenecientes una sola vía, por lo que cualquiera de ellas podría ser responsable de las reacciones de degradación del polímero. La información experimental mostrada a continuación puede ser utilizada para medir actividades enzimáticas o realizar estudios de fluxómica que aporten pruebas tangibles al trabajo bioinformático realizado.

Tabla 13. Parámetros cinéticos de las enzimas por los compuestos sugeridos como parte de las vías de degradación propuestas para el PS-PU del Impraniil®.

Substratos (metabolitos de las vías de degradación)	E.C. de la enzima	Nombre de la enzima	Condiciones experimentales para la caracterización/producción de la enzima	Organismo	Km (mM)	Kcat (1/s)	Referencia
1,6-diaminohexano	2.6.1.113	Putrescina-piruvato transaminasa	87% de actividad con beta-alanina como inductor	<i>Pseudomonas sp.</i>	-	-	Yonaha <i>et al.</i> , 1979
	1.4.3.10	Putrescina oxidasa	Proteína wild type, pH 8	<i>Rhodococcus erythropolis</i>	0.17	0.37	Van Hellemond <i>et al.</i> , 2008
1,6-hexanediol	1.1.1.2	Alcohol deshidrogenasa (NADP+)	-	-	-	-	-
	1.1.1.245	Ciclohexanol deshidrogenasa	Isoenzima II de 1,2-hexanediol, pH 7.6	<i>Rhodococcus sp.</i>	0.0135	-	Tae-Kang <i>et al.</i> , 2002
Hexanal	1.2.1.3	Aldehído deshidrogenasa	Proteína tipo 2, pH 9.5	<i>Homo sapiens</i>	0.00003	28.5	Klyosov <i>et al.</i> , 1996
	1.2.1.4	Aldehído deshidrogenasa	-	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0.25	-	Vandecasteele <i>et al.</i> , 1982
Hexanoato	6.2.1.3	Acil-CoA ligasa (cadenas largas)	-	-	0.0112	-	Kameda <i>et al.</i> , 1989
	6.2.1.2	Acil-CoA ligasa (cadenas medias)	-	-	-	-	-

Una vez realizadas y analizadas las propuestas de vías degradativas de posibles compuestos, productos de degradación provenientes del Impraniil[®], se analizó la vía de degradación de caprolactama presente en KEGG Mapper ya que es una vía que involucra compuestos derivados del Nylon-6, que es un poliéster y que podría tener relación con la degradación del PS-PU. Utilizando todos los datos del transcriptoma realizado a la cepa A3.I.1, sin ningún valor de corte de \log_2FC , se observó que solamente algunas reacciones de la vía se expresaron diferencialmente en Impraniil[®]. Dos de esas reacciones forman parte de una vía ya reportada (Takehara *et al.*, 2017). Estas reacciones convergen con la vía propuesta de degradación de hexametildiamina a partir del 6-aminohexanoato (Fig. 24). También se encontró sobre-expresada la enzima alcohol deshidrogenasa (E.C. 1.1.1.2), propuesta en la vía de degradación del 1,6-hexanediol, vía que deriva en la producción de ácido adípico. Además, la sobre-expresión de la alcohol deshidrogenasa (E.C. 1.1.1.2) en esta vía, mostraría que la enzima es capaz de utilizar sustratos de seis carbonos como el 6-Hidroxihexanoato (KEGG Mapper, 2022). Finalmente, se observó sobre-expresada a la enzima enoil-CoA hidratasa (E.C. 4.2.1.17), la cual participa en la beta-oxidación de ácidos grasos. Esto sugiere que este tipo de compuestos, ya transformados en ácido adípico, pueden ser utilizados en la beta-oxidación.

Metabolismo de la Caprolactama en Impranil®

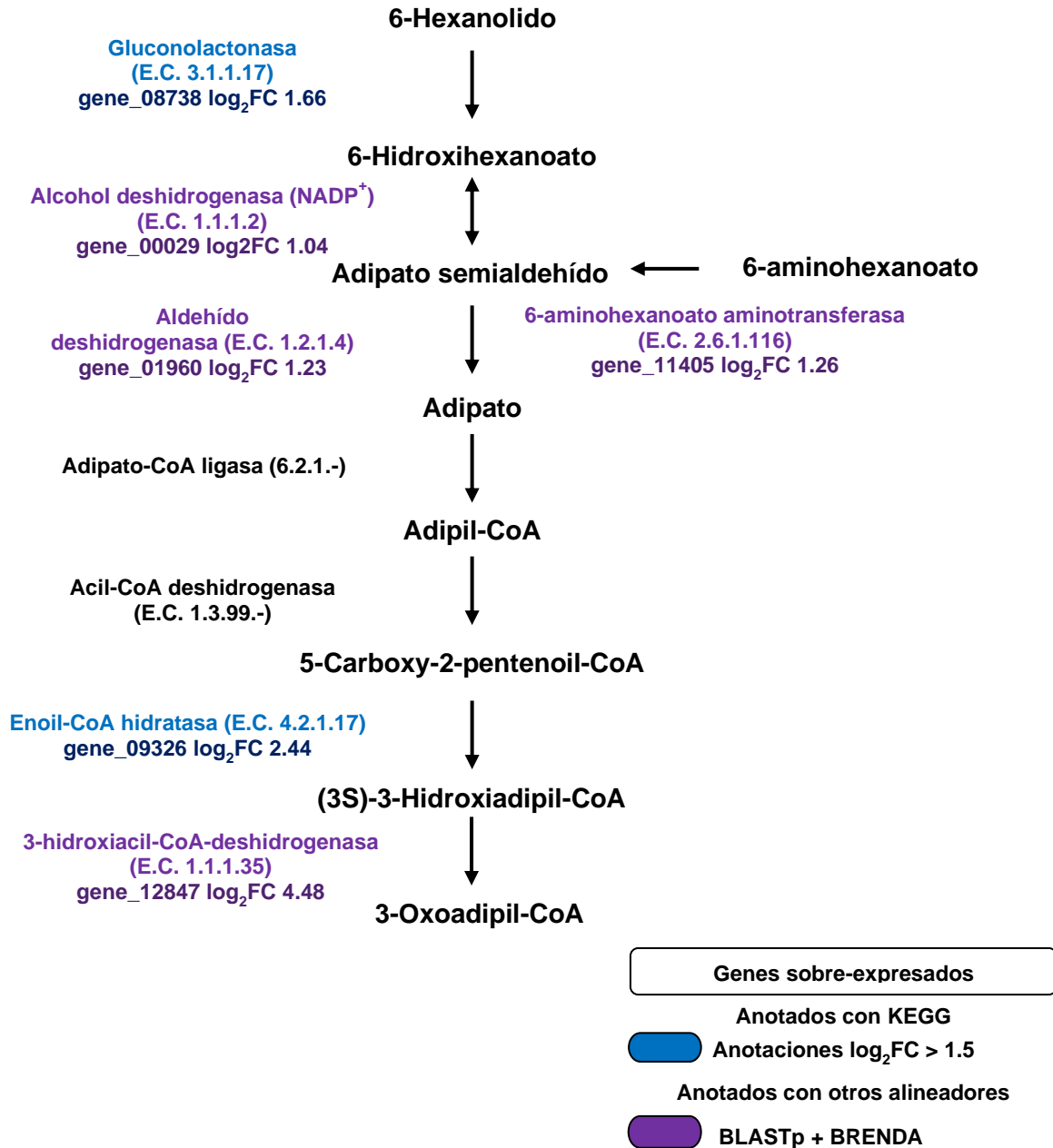


Fig. 24. Metabolismo de la caprolactama mostrando los genes sobre-expresados en la condición de crecimiento de la cepa A3.I.1 en Impranil® con un log₂FC > 1 (Modificada de KEGG Mapper, 2022).

8.7.6 Propuesta del uso del ácido adípico como sustrato en la beta-oxidación de ácidos grasos

Hay varios estudios en donde se comprueba el uso del ácido adípico como sustrato en la beta-oxidación. Uno de los más recientes propone a la enzima acil-CoA ligasa como aquella que ingresa el ácido adípico a la vía de la beta-oxidación en *Penicillium chrysogenum* para ser catabolizado (Veiga *et al.*, 2012). Parte del análisis realizado en este trabajo se basa en la descripción general de la beta-oxidación en *P. chrysogenum*, así como en los genes involucrados en el catabolismo del ácido adípico por beta-oxidación y su ubicación putativa en el metabolismo de ese organismo. En ese trabajo hay ocho genes que codifican funciones comprobadas pertenecientes a la beta-oxidación. Estas funciones también están reportadas en KEGG Mapper, por lo que se realizó una búsqueda de todos los genes sobre-expresados de la cepa A3.I.1 creciendo en Impranil® que codifican a estas funciones para comprobar su expresión en el hongo. En la siguiente tabla se muestran cinco de los ocho números KO pertenecientes a la vía reportada en *P. chrysogenum*, cuyos genes codificantes están sobre-expresados en la cepa A3.I.1 con $\log_2FC > 1.5$ (Tabla 14) y fueron anotados por los programas del KEGG.

Tabla 14. Genes sobre-expresados en Impranil® $\log_2FC > 1.5$ pertenecientes a la vía de degradación de ácidos grasos reportada en KEGG Mapper y Veiga *et al.*, 2012.

Gene ID	\log_2FC	Número KO	Nombre y (Número E.C.)
gene_12826	2.78	K00232	Acil-CoA oxidasa (E.C. 1.3.3.6)
gene_01313 gene_05066 gene_09172	2.21 3.25 3.48	K00249	Acil-CoA deshidrogenasa (E.C. 1.3.8.7)
gene_04571	1.89	K00252	Glutaril-CoA deshidrogenasa (E.C. 1.3.8.6)
gene_02938 gene_03247	1.98 1.73	K00626	Acetil-CoA C-acetiltransferasa (E.C. 2.3.1.9)
gene_09326	2.44	K01692	Enoil-CoA hidratasa (E.C. 4.2.1.17)

Para analizar por completo la expresión de la vía correspondiente a la beta-oxidación y así confirmar la posibilidad del ingreso del ácido adípico y otros compuestos provenientes de la degradación del Impranil® a este metabolismo, se siguió la estrategia anterior, utilizando BRENDA Enzymes y alineamientos en BLASTp con secuencias query provenientes de hongo. Se identificaron los tres genes no encontrados inicialmente en la vía metabólica del KEGG y la vía reportada en *P. chrysogenum*, los cuales se expresan en la cepa A3.I.1 con $\log_2FC > 1$ (Tabla 15).

Tabla 15. Genes sobre-expresados en Impranil® $\log_2FC > 1$ pertenecientes a la vía de degradación de ácidos grasos reportada en KEGG Mapper y Veiga *et al.*, 2012.

Gene ID	\log_2FC	Número KO relacionado	Nombre y (Número E.C.)	Puntaje*	% Query Cover	% Identidad
gene_03909	1.47	K01897	acil-CoA ligasa (E.C. 6.2.1.3)	799	97	57.39
gene_12847	4.47	K00022	3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa (E.C. 1.1.1.35)	96.7	88	30.49
gene_03247 gene_00719	1.73 1.77	K00632	3-cetoacil CoA tiolasa (E.C. 2.3.1.16)	177 40.8	91 17	31.63 30.77

*Se seleccionó un score mínimo de 50 y una identidad mínima del 30% para considerar válidos los alineamientos por BLASTp (Pearson, 2013).

La siguiente figura integra los pasos de la beta-oxidación comprobados en *P. chrysogenum*, los genes codificantes a estas funciones anotados en la cepa A3.I.1 creciendo en Impranil®, la expresión de esos genes y sus parámetros estadísticos (Fig. 25).

Identificación de proteínas codificadas de A3.I.1 homólogas a las reportadas para la beta oxidación en *P. chrysogenum*

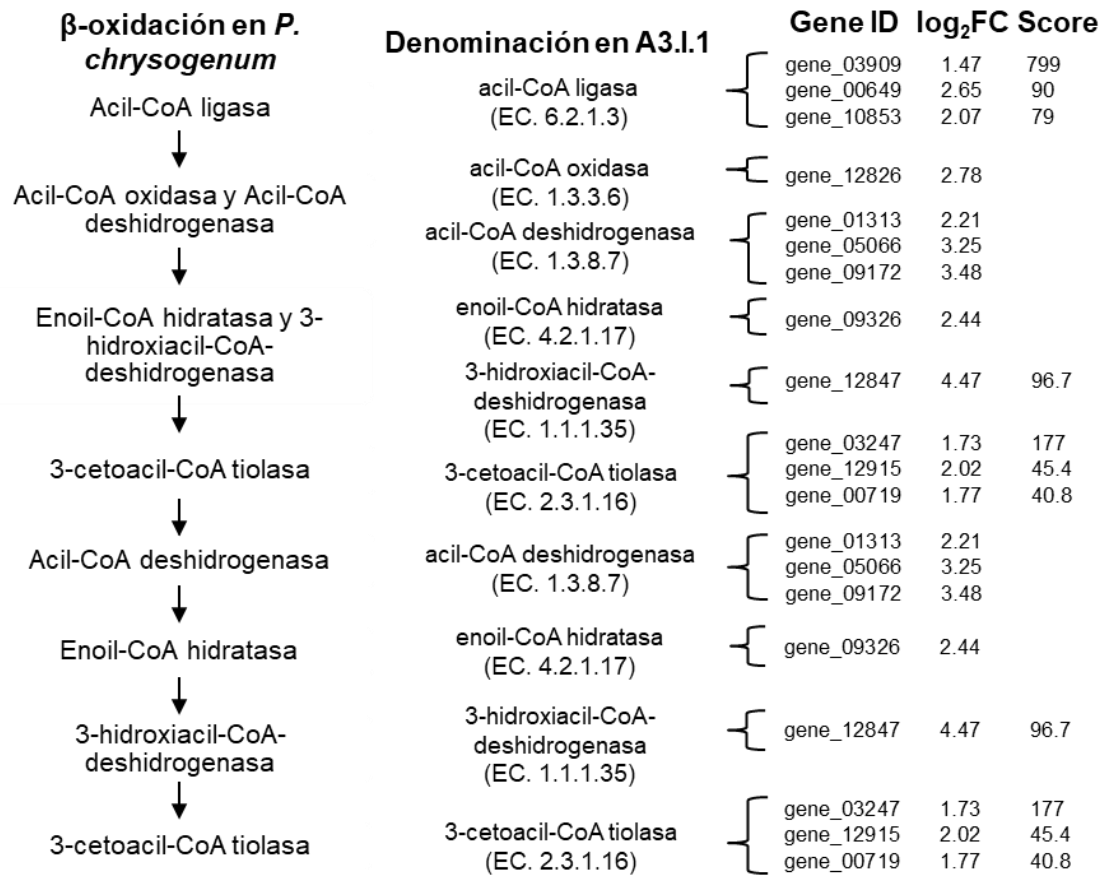


Fig. 25. Denominaciones y parámetros de los genes sobre-expresados de la cepa A3.I.1, creciendo en Impranil® desde \log_2 FC > 1, correspondientes al metabolismo de degradación de ácidos grasos y su comparación con los pasos de la beta-oxidación en *P. chrysogenum* (Veiga *et al.*, 2012).

Con base en este análisis se concluye que la vía de la beta-oxidación está completamente expresada en la cepa A3.I.1 a las dos semanas de crecimiento en Impranil®. Por lo que, según la propuesta anterior y los artículos mencionados, el ácido adípico podría ser degradado a través de esta vía central.

8.7.7 Otros genes sobre-expresados en Impranil® que codifican a proteínas de interés posiblemente relacionadas a la degradación del PS-PU del barniz

Se realizó un análisis general de los transportadores anotados en ambas condiciones, dextrosa e Impranil®, con la finalidad de observar cuáles de ellos podrían estar participando en diversos procesos de internalización de los compuestos que se propone derivarían del barniz. Al encontrar transportadores sobre-expresados, únicamente en la condición de Impranil®, se podría inferir que estos están relacionados al transporte de compuestos provenientes de la degradación del enlace PS-PU contenido en la estructura propuesta del barniz. Los resultados se muestran en la Tabla 16, donde se observan algunos transportadores SLC pertenecientes a la familia de transportadores de solutos, algunos transportadores TMEM63/CSC1 asociados al canal catiónico permeable al estrés de calcio, así como una gran cantidad de transportadores MFS de la familia de la proteína de resistencia a múltiples fármacos DHA1. Este último tipo de transportadores cuenta con el identificador de función molecular K08157, el cual está asociado al transportador de poliaminas en eucariontes conocido como TPO1.

El sistema de transporte de poliaminas al interior de células bacterianas es catalizado por una proteína que media la absorción y la excreción de putrescina (PotE). La captación de putrescina depende de la membrana, mientras que la excreción implica un intercambio entre putrescina y ornitina. En el caso de células eucariontes, en *Saccharomyces cerevisiae*, se ha identificado el gen de una proteína transportadora de poliaminas (TPO1) en la membrana vacuolar, cuyas propiedades son similares a las de PotE (Igarashi y Kashiwagi, 1999).

Tabla 16. Transportadores sobre-expresados en Impranil® con un $\log_2FC > 1.5$.

Programa	Gen ID	\log_2FC	Identificador y definición
BlastKOALA	gene_09749	2.31	K08157 TPO1; Transportador MFS, familia DHA1, proteína de resistencia a múltiples fármacos
	gene_11858	1.81	K08157 TPO1; Transportador MFS, familia DHA1, proteína de resistencia a múltiples fármacos
	gene_12134	2.82	K08157 TPO1; Transportador MFS, familia DHA1, proteína de resistencia a múltiples fármacos
	gene_05443	1.76	K14347 SLC10A7, P7; familia de transportadores de solutos 10 (cotransportador de sodio/ácidos biliares), miembro 7
	gene_04897	1.72	K15102 SLC25A3, PHC, PIC; familia de transportadores de solutos 25 (transportador de fosfato mitocondrial), miembro 3
	gene_07578	1.62	K15104 SLC25A11, OGC; familia de transportadores de solutos 25 (transportador de oxoglutarato mitocondrial), miembro 11
	gene_12519	1.65	K15115 SLC25A32, MFT; familia de transportadores de solutos 25 (transportador de folato mitocondrial), miembro 32
	gene_11381	1.87	K15119 SLC25A39_40; portador de soluto familia 25, miembro 39/40
	gene_00405	1.5	K21989 TMEM63, CSC1; canal catiónico permeable al estrés de calcio
	gene_10790	2.14	K21989 TMEM63, CSC1; canal catiónico permeable al estrés de calcio
KofamKOALA (asignaciones verdaderas)	gene_00437	7.7	K08157 Transportador MFS, familia DHA1, proteína de resistencia a múltiples fármacos
	gene_03159	1.81	K08157 Transportador MFS, familia DHA1, proteína de resistencia a múltiples fármacos
	gene_07883	1.61	K08157 Transportador MFS, familia DHA1, proteína de resistencia a múltiples fármacos
	gene_10489	3.01	K08157 Transportador MFS, familia DHA1, proteína de resistencia a múltiples fármacos

Al encontrarse algunos genes sobre-expresados en Impranil® que codifican para TPO1 con un $\log_2FC > 1.5$, se decidió realizar una búsqueda más profunda de este tipo de transportadores en el transcriptoma de la cepa A3.I.1 expresados diferencialmente en Impranil® a partir de un \log_2FC de 1. Este valor mínimo de corte fue seleccionado ya que los valores de expresión son estadísticamente significativos a partir del mismo y podrían encontrarse más genes que codifiquen para TPO1, incluso por debajo del valor de corte inicial. Las secuencias de aminoácidos de TPO1 se obtuvieron a partir del NCBI (*Saccharomyces cerevisiae* S288C) y posteriormente se realizaron alineamientos con BLASTp contra los aminoácidos expresados en Impranil®. Los resultados se encuentran en la Tabla 17, donde se puede observar que los genes 00437, 03159, 07883, 09749, 10489 y 12134 fueron igualmente anotados como codificantes al transportador de poliaminas por los programas BlastKOALA y KofamKOALA. Al haber un gran número de genes codificantes de TPO1 sobre-expresados en la cepa A3.I.1 creciendo en Impranil®, se piensa que este tipo de transportadores podrían introducir a la célula los compuestos similares a poliaminas, como la hexametildiamina, que provengan de los cortes iniciales del PS-PU del barniz puesto que los cortes ocurrirían extracelularmente.

Tabla 17. Posibles genes codificantes del transportador de poliaminas en eucariontes (TPO1) o transportadores similares, sobre-expresados en Impranil® $\log_2FC > 1$.

Gen	\log_2FC	Puntaje* (Bits)	E-value	% Identidad
gene_12118	1.04	424	4.00E-142	44
gene_12134	2.82	390	8.00E-131	41
gene_09749	2.31	289	2.00E-91	37
gene_03159	1.81	317	1.00E-102	36
gene_10489	3.01	319	3.00E-102	35
gene_00437	7.7	285	7.00E-90	34
gene_07883	1.61	290	7.00E-92	34
gene_03003	1.21	275	5.00E-86	33
gene_07006	2.05	258	2.00E-79	32
gene_01928	2.5	241	1.00E-73	31

*Se seleccionó un score mínimo de 50 y una identidad mínima del 30% para considerar válidos los alineamientos por BLASTp (Pearson, 2013).

Otras proteínas codificadas interesantes que se sobre-expresaron en Impranil® fueron las hidrofobinas, las lacasas y las peroxigenasas aromáticas (Tabla 18). Las lacasas (E.C. 1.10.3.2) son parte de un grupo de enzimas conocidas como polifenol oxidasas. Estas enzimas contienen átomos de cobre en su centro catalítico, por lo que también se denominan oxidasas multicobre. En hongos, estas enzimas tienen un alto potencial redox y tienen varias aplicaciones biotecnológicas como la degradación de lignina (Brijwani *et al.*, 2010). Las peroxigenasas son un tipo de enzimas que llevan a cabo reacciones de oxifuncionalización sin un cofactor, a diferencia de las monooxigenasas P450 (Hobisch *et al.*, 2021). Recientemente, se ha descubierto un nuevo grupo de peroxidasas fúngicas conocidas como peroxigenasas aromáticas. Estas enzimas pueden llevar a cabo reacciones como la peroxigenación de tolueno o naftaleno, originalmente atribuidas a las monooxigenasas del citocromo P450 (Pecyna *et al.*, 2009).

Las hidrofobinas son proteínas de superficie producidas por hongos filamentosos. Tienen un papel como componente estructural en su crecimiento y en la interacción con su entorno. Se sabe que son de importancia para el crecimiento aerobio de hongos y para su unión a soportes sólidos. Estas proteínas hacen que las esporas del hongo sean hidrofóbicas, de ahí su nombre. Tienen una alta actividad superficial, una fuerte adhesión y forman diversas estructuras auto ensambladas (Linder *et al.*, 2005). Hay estudios recientes donde se ha relacionado la presencia de estas proteínas con la degradación de plásticos. En uno de ellos, la hidrólisis de PET por cutinasas aumenta significativamente mediante la fusión con hidrofobinas. Se sugiere que el aumento ocurre debido a la unión de las hidrofobinas a las cutinasas, produciendo cambios en la conformación de su centro activo (Ribitsch *et al.*, 2015). En otro trabajo se demostró que el pretratamiento con hidrofobinas de clase I estimula a la enzima PETasa para hidrolizar monómeros a partir de desechos de PET (Puspitasari *et al.*, 2021). Estos estudios pueden ser tomados como base para inferir el papel que podrían tener las hidrofobinas sobre-expresadas en la cepa A3.1.1 creciendo en Impranil®. Se piensa que podrían hacer al hongo más hidrofóbico para permitir su crecimiento en el barniz. Múltiples análisis de actividad enzimática podrían comprobar

la función de estas proteínas codificadas y confirmar su relación a la degradación del PS-PU del Impranil®.

Tabla 18. Otras proteínas codificadas sobre-expresadas en Impranil® $\log_2FC > 1$.

Proteína codificada	Gen ID	Log ₂ FC	E-value	% Identidad*	Accesion Number NCBI (query) y origen
Hidrofobinas Tipo 1	gene_00829	4.46	1.50E-42	81.9	<i>Cladosporium herbarum</i> (<i>Davidiella tassiana</i>) Q8NIN9
	gene_02238	5.06	1.20E-39	76.2	
	gene_02564	5	6.70E-38	72.4	
	gene_07841	4.86	1.60E-36	75.2	
Lacasas u oxidasas multicobre (E.C. 1.10.3.2)	gene_00025	1.23	2E-96	34	<i>Botrytis cinerea</i> sp. Q12570.3
	gene_06846	2.31	4E-136	42	
	gene_07587	2.26	1E-55	30	
	gene_08895	1.81	2E-119	38	
	gene_12136	5.41	5E-138	44	
Peroxigenasas aromáticas	gene_07687	3.36	2.00E-39	37	<i>Marasmius rotula</i> 7ZBP_1
	gene_10254	1.17	2.00E-29	33	
	gene_01712	2.18	4.00E-20	31	
	gene_01717	2.14	1.00E-23	33	<i>Agrocybe aegerita</i> 5OXU_1

*Se seleccionó un score mínimo de 50 y una identidad mínima del 30% para considerar válidos los alineamientos por BLASTp (Pearson, 2013).

9. CONCLUSIONES

Las vías del metabolismo central, donde se genera energía y glucosa, se sobre-expresaron cuando la cepa A3.I.1 creció en Impranil®. Estos metabolismos incluyen la vía de degradación de ácidos grasos, el metabolismo del piruvato, los ciclos de TCA y glioxilato, la gluconeogénesis y la fosforilación oxidativa. Las conexiones entre estas vías indican la manera en la que la cepa A3.I.1 crece a partir de compuestos de degradación del Impranil®, lo cual sugiere que el hongo utiliza al barniz para generar energía, glucosa y derivados. Además, se encontraron sobre-expresados, genes que codifican proteínas posiblemente relacionadas a las escisiones iniciales de PU y al procesamiento de metabolitos derivados de PU. Con base en ello, se generaron propuestas de posibles nuevas vías metabólicas en las que se degradan algunos compuestos provenientes del barniz de PS-PU Impranil®, como la hexametildiamina, el ácido adípico y el 1,6-hexanediol. Este último análisis permitió observar que la vía de la beta-oxidación está completamente expresada en la cepa A3.I.1 a las dos semanas de crecimiento en Impranil® y sugiere que el ácido adípico se degrada a través de esta ruta metabólica.

10. PERSPECTIVAS

- Medir la actividad enzimática de las proteínas cuyos genes están sobre-expresados en Impranil® o que se mencionan en las vías de degradación propuestas para los diferentes compuestos que podrían ser intermediarios en la biodegradación de PU por la actividad del hongo *C. tenuissimum* cepa A3.I.1.
- Utilizar técnicas analíticas, como HPLC, para comprobar la presencia de los compuestos que se podrían obtener luego de la escisión inicial del Impranil® por acción de la cepa A3.I.1.
- Producir de manera recombinante cutinasas y amidasas sobre-expresadas en la cepa A3.I.1 con posible actividad degradativa sobre el PU u otros poliésteres sintéticos, con el fin de caracterizarlas bioquímicamente y comprobar su actividad enzimática.

- Para comprobar la participación de ciertos genes en la degradación y asimilación del Impranil[®], se podrían generar mutantes *knock out* en la cepa A3.I.1 de los genes que codifican a las proteínas encargadas de realizar los cortes iniciales en el polímero y a las proteínas que forman parte de las vías propuestas de degradación de la hexametildiamina y de degradación del hexanediol, así como en los genes codificantes a proteínas relacionadas a la asimilación del ácido adípico: 6-oxohexanoato deshidrogenasa (E.C. 1.2.1.63), aldehído deshidrogenasa específica para 6 carbonos (E. C. 1.2.1.4) y Acil-CoA ligasa (E. C. 6.2.1.3).
- Comprobar la participación de las hidrofobinas y la actividad enzimática de las lacasas y oxigenasas, pues todas estas proteínas podrían formar parte de la degradación del PS-PU del Impranil[®] y se encontraron codificadas por los genes sobre-expresados en esa condición.
- Comprobar la actividad del transportador eucarionte de poliaminas (TPO1) en presencia del compuesto hexametildiamina, propuesto como producto de la escisión inicial del Impranil[®].

11. REFERENCIAS

- Akutsu Y, Nakajima Kambe T, Nomura N, Nakahara T. 1998. Purification and properties of a polyester polyurethane-degrading enzyme from *Comamonas acidovorans* TB-35. *Appl. Environ. Microbiol.* 64: 62–67.
- Allen A, Hilliard N, Howard G. 1999. Purification and characterization of a soluble polyurethane degrading enzyme from *Comamonas acidovorans*. *Int. Biodeterior. Biodegrad.* 43: 37–41.
- Almagro J, Kaae-Sønderby C, Kaae-Sønderby S, Nielsen H, Winther O. 2017. DeepLoc: prediction of protein subcellular localization using deep learning. *Bioinf.* 3387–3395.
- Álvarez-Barragán J, Domínguez-Malfavón L, Vargas-Suárez M, González-Hernández R, Aguilar-Osorio G, Loza-Tavera H. 2016. Biodegradative activities of selected environmental fungi on a polyester polyurethane varnish and polyether polyurethane foams. *Appl. Environ. Microbiol.* 82: 5225–5235.
- Álvarez-Barragán J. 2016. Caracterización de la biodegradación de poliuretano por hongos filamentosos e identificación de la enzima extracelular responsable. Tesis de MC. Posgrado en C. Bioquímicas, UNAM.
- Amour P. 2019. Presentación de UTECH Las Américas. Consultado el 29 de noviembre de 2021. Tomado de: <https://www.vanguardia-industrial.net/mexico-cuarto-consumidor-global-de-poliuretano/>
- Aramaki T, Blanc-Mathieu R, Endo H, Ohkubo K, Kanehisa M, Goto S, Ogata H. 2019. KofamKOALA: KEGG ortholog assignment based on profile HMM and adaptive score threshold. *Bioinf.* <https://www.genome.jp/tools/Kofamkoala/>
- Armitt S, McCullough W, Roberts C. 1976. Analysis of Acetate Non-utilizing (acu) Mutants in *Aspergillus nidulans*. *Microbiology Society.* 92.2: 263-282.
- Berg J. 2002. *Biochemistry*. 5th edition. WH Freeman. New York. Chapter 17. The citric acid cycle. Tomado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21163/>
- Berg J. 2002. *Biochemistry*. 5th edition. WH Freeman. New York. Section 17.4. The glyoxylate cycle enables plants and bacteria to grow on acetate. Tomado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK22383/>
- Biffinger J, Barlow D, Cockrell A, Cusick K, Hervey W, Fitzgerald L, Nadeau L, Hung C, Crookes Goodson W, Russell J. 2015. The applicability of Impraniil® DLN for gauging the biodegradation of polyurethanes. *Polym. Degrad. Stab.* 120: 178–185.
- Bitrián M, Zarza X, Altabella T, Tiburcio A, Alcázar R. 2012. Polyamines under abiotic stress: Metabolic crossroads and hormonal crosstalks in plants. *Metabolites.* 2,3: 516-528.
- Bolger A, Lohse M, Usadel B. 2014. Trimmomatic: a flexible trimmer for Illumina sequence data. *Bioinformatics.* 30, 15: 2114–2120. <https://github.com/timflutre/trimmomatic>
- Brijwani K, Rigdon A, Vadlani P. 2010. Fungal laccases: production, function, and applications in food processing. *Enzyme res.* 149748.
- Buchfink B, Xie C, Huson D. 2015. Fast and sensitive protein alignment using DIAMOND. *Nat. Methods.* 59–60. <https://github.com/bbuchfink/diamond>

- Cárdenas M, Blanco A, Schmidgall T, Atanasoff-Kardjalieff A, Kappelmeyer U, Tischler D, Pieper D, Heipieper H y Eberlein C. 2020. Toward biorecycling: isolation of a soil bacterium that grows on a polyurethane oligomer and monomer. *Front. Microbiol.* 11.
- Chang A, Jeske L, Ulbrich S, Hofmann J, Koblitz J, Schomburg I, Neumann-Schaal M, Jahn D, Schomburg D. 2021. BRENDA, the ELIXIR core data resource in 2021: new developments and updates. *Nuc. Ac. Research.* D498–D508. <https://www.brenda-enzymes.org/>
- Chaudhry R y Varacallo M. 2021. Biochemistry, glycolysis. Tomado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482303/>
- Chavarría-Quintanilla I. 2020. Identificación de los genes que codifican las cutinasas con posible actividad degradativa sobre el poliuretano en el hongo *Cladosporium tenuissimum* cepa A3.I.1. Tesis de M.C. Posgrado en C. Bioquímicas, UNAM. <http://132.248.9.195/ptd2020/noviembre/0805035/Index.html>
- Chen S, Su L, Chen J, Wu J. 2013. Cutinase: Characteristics, preparation, and application. *Biotechnol. Adv.* 31: 1754-1767.
- Chew S, Chee W, Than L. 2019. The glyoxylate cycle and alternative carbon metabolism as metabolic adaptation strategies of *Candida glabrata*: perspectives from *Candida albicans* and *Saccharomyces cerevisiae*. *J. Biomed. Sci.*
- Chopra A. 1984. Lipid metabolism in fungi. *Crit. Rev. Microbiol.* 209-271.
- Ciardelli G, Rechichi A, Cerrai P, Tricoli M, Barbani N, Giusti P. 2004. Segmented polyurethanes for medical applications: Synthesis, characterization and *in vitro* enzymatic degradation studies. *Macromol. Symp.* 218: 261–272.
- Crabbe J, Campbell J, Thompson L, Walz S, Schultz W. 1994. Biodegradation of a colloidal ester-based polyurethane by soil fungi. *Int. Biodeterior. Biodegrad.* 33: 103–113.
- Do Canto V, Thompson C, Netz P. 2019. Polyurethanases: Three-dimensional structures and molecular dynamics simulations of enzymes that degrade polyurethane. *J. Mol. Graph. Model.* 89: 82–95.
- Dobin A, Davis C, Schlesinger F, Drenkow J, Zaleski C, Jha S, Batut P, Chaisson M, Gingeras T. 2013. STAR: ultrafast universal RNA-seq aligner. *29, 1:* 15-21. <https://github.com/alexdobin/STAR>
- El-Sayed A, Mahmoud W, Davis E, Coughlin R. 1996. Biodegradation of polyurethane coatings by hydrocarbon-degrading bacteria. *Int. Biodeterior. Biodegrad.* 37: 69–79.
- Fakih O, Sanver D, Kane D, Thorne J. 2018. Exploring the biophysical properties of phytosterols in the plasma membrane for novel cancer prevention strategies. *Biochim.* 153: 150–161.
- Fang J, Ye S, Shankarraman V, Huang Y, Mo X, Wagner W. 2014. Biodegradable poly ester urethane urea elastomers with variable amino content for subsequent functionalization with phosphorylcholine. *Acta. Biomater.* 10: 4639–4649.
- Fernandes I, Barbosa M, Amaral J, Pinto V, Rodrigues J, Ferreira M, Barreiro M. 2016. Biobased additives as biodegradability enhancers with application in TPU-based footwear components. *J. Renew. Mater.* 4: 47–56.
- Ferris C, De Paz M, Zamora F, Galbis J. 2010. Dithiothreitol-based polyurethanes. Synthesis and degradation studies. *Polym. Degrad. Stab.* 95: 1480–1487.

- Filip Z. 1979. Polyurethane as the sole nutrient source for *Aspergillus niger* and *Cladosporium herbarum*. Eur. J. Appl. Microbiol. Biotechnol. 7: 277–280.
- Foundational Biochemistry. 2020. Galactose metabolism. The medical biochemistry page. Consultado el 29 de noviembre de 2021. Tomado de: <https://themedicalbiochemistrypage.org/galactose-metabolism/>
- Fuentes-Jaime J, Vargas-Suárez M, Cruz-Gómez J, Loza-Tavera H. 2022. Concerted action of esterase and urethanase activities during the biodegradation of the polyester polyurethane coating Impranil® DLN by *Alicyclophilus denitrificans* BQ1. Biodegradation.
- Gamerith C, Herrero E, Pellis A, Ortner A, Vielnascher R, Luschnig D, Zartl B, Haernvall K, Zitzenbacher S, Strohmeier G. 2016. Improving enzymatic polyurethane hydrolysis by tuning enzyme sorption. Polym. Degrad. Stab. 132: 69–77.
- García-Gareta E. 2019. Biomaterials for skin repair and regeneration. Woodhead Publishing. ScienceDirect. Tomado de: <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-102546-8.02001-X>.
- Gautam R, Bassi A, Yanful E, Cullen E. 2007. Biodegradation of automotive waste polyester polyurethane foam using *Pseudomonas chlororaphis* ATCC55729. Int. Biodeterior. Biodegrad. 60: 245–249.
- Gautam R, Bassi A, Yanful E. 2007. *Candida rugosa* lipase-catalyzed polyurethane degradation in aqueous medium. Biotechnol. Lett. 29: 1081–1086.
- Gaytán I, Sánchez-Reyes A, Burelo M, Vargas-Suárez M, Liachko I, Press M, Sullivan S, Cruz-Gómez M, Loza-Tavera H. 2020. Degradation of recalcitrant polyurethane and xenobiotic additives by a selected landfill microbial community and its biodegradative potential revealed by proximity ligation-based metagenomic analysis. Front. Microbiol. 10.
- Ge T, Yang J, Zhou S, Wang Y, Li Y, Tong X. 2020. The role of the pentose phosphate pathway in diabetes and cancer. Front. Endoc. 11: 365.
- Geourjon C. 2001. Identification of related proteins with weak sequence identity using secondary structure information. Prot. Sci. 10: 788–797.
- Gong B, Sun S, Yan Y, Jing X, Shi Q. 2018. Glutathione metabolism and its function in higher plants adapting to stress. Antioxidants and antioxidant enzymes in higher plants. Springer. 181–205.
- Gray L, Tompkins S, Taylor E. 2013. Regulation of pyruvate metabolism and human disease. Cell. Molec. Life Sci. 71: 2577–2604.
- Haas B, Papanicolaou A, Yassour M, Grabherr M, Blood P, Bowden J, Couger M, Eccles D, Li B, Lieber M, MacManes M, Ott M, Orvis J, Pochet N, Strozzi F, Weeks N, Westerman R, William T, Dewey C, Henschel R, LeDuc R, Friedman N, Regev A. 2013. *De novo* transcript sequence reconstruction from RNA-seq using the Trinity platform for reference generation and analysis. Nature Protocols. 8, 8: 1494–1512.
https://usegalaxy.eu/root?tool_id=toolshed.g2.bx.psu.edu/repos/iuc/transdecoder/transdecoder/
- Harini G. 2018. Recycling of polyurethane foams. Degradability of polymers. Plastics design library. William Andrew Publishing. Pp 29-44.

- Hinrikson H, Hurst S, Lott T, Warnock D, Morrison C. 2005. Assessment of ribosomal large-subunit D1-D2, internal transcribed spacer 1, and internal transcribed spacer 2 regions as targets for molecular identification of medically important *Aspergillus* species. *J. Clin. Microbiol.* 43:2092–2103.
- Hobisch M, Holtmann D, Gomez de Santos P, Alcalde M, Hollmann F, Kara S. 2021. Recent developments in the use of peroxygenases – Exploring their high potential in selective oxyfunctionalisations. *Biotech. Adv.* 51: 107615.
- Howard G, Norton W, Burks T. 2012. Growth of *Acinetobacter gernerii* P7 on polyurethane and the purification and characterization of a polyurethanase enzyme. *Biodegrad.* 23: 561–573.
- Howard G, Vicknair J, Mackie R. 2001. Sensitive plate assay for screening and detection of bacterial polyurethanase activity. *Lett. Appl. Microbiol.* 32: 211–214.
- Huerta-Cepas J, Szklarczyk D, Forslund K, Cook H, Heller D, Walter M, Rattei T, Mende D, Sunagawa S, Kuhn M, Jensen L, Von Mering C, Bork P. 2016. eggNOG 4.5: a hierarchical orthology framework with improved functional annotations for eukaryotic, prokaryotic and viral sequences. *Nucleic acids research.* 44, D1: D286–D293.<http://eggnog.embl.de>
- Ibrahim I, Maraqa A, Hameed K, Saadoun I, Maswadeh H, Nakajima Kambe T. 2009. Polyester-polyurethane biodegradation by *Alternaria solani*, isolated from northern Jordan. *Adv. Environ. Biol.* 3: 162–170.
- Igarashi K y Kashiwagi K. 1999. Polyamine transport in bacteria and yeast. *Biochem. J.* 344: 633–642.
- Illumina Inc. 2022. Next generation sequencing. Consultado el 24 de mayo de 2022. Tomado de: <https://www.illumina.com/science/technology/next-generation-sequencing.html>
- Jansen B, Schumacher Perdreau F, Peters G, Pulverer G. 1991. Evidence for degradation of synthetic polyurethanes by *Staphylococcus epidermidis*. *Zent. Bakteriol.* 276: 36–45.
- Jastrzębowska K y Gabriel I. 2015. Inhibitors of amino acids biosynthesis as antifungal agents. *Amino ac.* 47: 227–249.
- Kameda K y Nunn W. 1981. Purification and characterization of acyl coenzyme A synthetase from *Escherichia coli*. *J. Biol. Chem.* 256,11: 5702–5707.
- Kanehisa M, Sato Y, Kawashima M, Furumichi M, Tanabe M. 2016. KEGG as a reference resource for gene and protein annotation. *Nuc. Ac. Res.* D457-D462.
- Kanehisa M, Sato Y, Kawashima M. 2021. KEGG mapping tools for uncovering hidden features in biological data. *Tools for Prot. Sci.* https://www.kegg.jp/kegg/tool/map_pathway.html
- Kanehisa M, Sato Y, Morishima K. 2016. BlastKOALA and GhostKOALA: KEGG tools for functional characterization of genome and metagenome sequences. *J. Mol. Biol.* 726-731. <https://www.kegg.jp/blastkoala/> <https://www.kegg.jp/kegg/ko.html>
- Kay M, Morton L, Prince E. 1991. Bacterial degradation of polyester polyurethane. *Int. Biodeterior.* 27: 205–222.
- Keegan K, Glass E, Meyer F. 2016. MG-RAST, a Metagenomics Service for Analysis of Microbial Community Structure and Function. *Methods in molecular biology.* 1399: 207–233. <https://github.com/MG-RAST/MG-RAST-Tools/blob/master/scripts/m5nr-tools.pl>

- Kemona y Piotrowska. 2020. PU recycling and disposal: methods and prospects. *Polym.* 12: 1752.
- Khan S, Nadir S, Shah ZU, Shan AA, Karunarathana SC, Xu J, Khan A, Hasan F. 2017. Biodegradation of polyester polyurethane by *Aspergillus tubingensis*. *Environ. Pollut.* 225: 469–480.
- Klyosov A. 1996. Kinetics and specificity of human liver aldehyde dehydrogenases toward aliphatic, aromatic, and fused polycyclic aldehydes. *Biochemistry.* 35,14: 4457–4467.
- Labow R, Erfle D, Santerre J. 1996. Elastase-induced hydrolysis of synthetic solid sub & rate & poly ester-urea-urethane and poly ether-urea-urethane. *Biomat.* 17: 2381–2388.
- Lasky J. 2020. Salem Press Encyclopedia of Science. Salem Press. Consultado el 29 de noviembre de 2021. Tomado de: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=ers&AN=87324412&lang=es&site=eds-live>
- Ledesma-Amaro R y Nicaud J. 2016. *Yarrowia lipolytica* as a biotechnological chassis to produce usual and unusual fatty acids. *Prog. in Lip. Res.* 61: 40–50.
- Lewis T. 2013. Human genome project marks 10th anniversary. Consultado el 24 de mayo de 2022. Tomado de: <http://www.livescience.com/28708-human-genome-project-anniversary.html>
- Linder M, Szilvay G, Nakari-Setälä T y Penttilä M. 2005. Hydrophobins: the protein amphiphiles of filamentous fungi. *Microbiol. Revs.* 29: 877-896.
- Litwack G. 2018. Human biochemistry. Elsevier. Tomado de <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-383864-3.00032-6>
- Love M, Huber W, Anders S. 2014. Moderated estimation of fold change and dispersion for RNA-seq data with DESeq2. *Genome biology.* 15, 12: 550. <http://bioconductor.org/packages/devel/bioc/vignettes/DESeq2>
- Magnin A, Hoornaert L, Pollet E, Laurichesse S, Phalip V, Avérous L. 2018. Isolation and characterization of different promising fungi for biological waste management of polyurethanes. *Microb. Biotechnol.* 12: 544–555.
- Magnin A, Pollet E, Perrin R, Ullmann C, Persillon C, Phalip V, Avérous L. 2019. Enzymatic recycling of thermoplastic polyurethanes: Synergistic effect of an esterase and an amidase and recovery of building blocks. *Waste Manag.* 85: 141–150.
- Mahajan N y Gupta P. 2015. New insights into the microbial degradation of polyurethanes. *RSC Adv.* 5: 41839–41854.
- Marcet-Houben M, Marceddu G, Gabaldón T. 2009. Phylogenomics of the oxidative phosphorylation in fungi reveals extensive gene duplication followed by functional divergence. *BMC Evol. Biol.* 9: 295.
- Masi A, Mach R, Mach-Aigner A. 2021. The pentose phosphate pathway in industrially relevant fungi: crucial insights for bioprocessing. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 105: 4017–4031.
- Mathur G y Prasad R. 2012. Degradation of polyurethane by *Aspergillus flavus* ITCC 6051 isolated from soil. *Appl. Biochem. Biotechnol.* 167: 1595–1602.

- Matsumiya Y, Murata N, Tanabe E, Kubota K, Kubo M. 2010. Isolation and characterization of an ether-type polyurethane-degrading micro-organism and analysis of degradation mechanism by *Alternaria sp.* J. App. Microbiol. 108: 1946-1953.
- Melkonian E, Asuka E, Schury M. 2022. Physiology, Gluconeogenesis. FL. StatPearls Publishing. Tomado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541119/>
- Mendoza-Novelo B, González-García G, Mata-Mata J, Castellano L, Cuéllar-Mata P, Ávila E. 2013. A biological scaffold filled with silica and simultaneously crosslinked with polyurethane. Mater. Lett. 106: 369–372.
- Nair S y Kumar P. 2007. Molecular characterization of a lipase-producing *Bacillus pumilus* strain NMSN-1d utilizing colloidal water-dispersible polyurethane. World J. Microbiol. Biotechnol. 23: 1441–1449.
- Nakajima-Kambe T, Onuma F, Akutsu Y, Nakahara T. 1997. Determination of the polyester polyurethane breakdown products and distribution of the polyurethane degrading enzyme of *Comamonas acidovorans* strain TB-35. J. Ferment. Bioeng. 83: 456–460.
- Nakajima-Kambe T, Onuma F, Kimpura N, Nakahara T. 1995. Isolation and characterization of a bacterium which utilizes polyester polyurethane as a sole carbon and nitrogen source. FEMS. 129: 39-42.
- Nakkabi A, Sadiki M, Fahim M, Ittobane N, Ibsouda-Koraichi S, Barkai H, El abed S. 2015. Biodegradation of poly-ester urethanes by *Bacillus subtilis*. Int. J. Environ. Res. 9: 157–162.
- National Center for Biotechnology Information - NCBI. 1988. Bethesda MD: National Library of Medicine US. Consultado el 29 de noviembre de 2021. Tomado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein> <ftp://ftp.ncbi.nlm.nih.gov/blast/executables/blast+/LATEST/>
- Nelson D, Cuchillo-Foix C, Lehninger A y Cox M. 2005. Lehninger: Principios de Bioquímica. Omega.
- Oceguera-Cervantes A, Carrillo-García A, López N, Bolaños-Nuñez S, Cruz-Gómez MJ, Wachter C, Loza-Tavera H. 2007. Characterization of the polyurethanolytic activity of two *Alicyclophilus sp.* strains able to degrade polyurethane and N-methylpyrrolidone. Appl. Environ. Microbiol. 73: 6214-6223.
- Oprea S, Potolinca V, Gradinariu P, Joga A, Oprea V. 2016. Synthesis, properties, and fungal degradation of castor-oil-based polyurethane composites with different cellulose contents. Cellulose. 23: 2515–2526.
- Osman M, Satti S, Luqman A, Hasan F, Shah Z, Shah A. 2018. Degradation of polyester polyurethane by *Aspergillus sp.* strain S45 isolated from soil. J. Polym. Environ. 26: 301–310.
- Pearson W. 2013. An introduction to sequence similarity-homology searching. Curr. Protoc. Bioinformatics. 3: 3.1.
- Pecyna M, Ullrich R, Bittner B, Clemens A, Scheibner K, Schubert R, Hofrichter M. 2009. Molecular characterization of aromatic peroxygenase from *Agrocybe aegerita*. Appl. Microbiol. Biotech. 84: 885–897.
- Peng YH, Shih YH, Lai YC, Liu YZ, Liu YT, Lin NC. 2014. Degradation of polyurethane by bacterium isolated from soil and assessment of polyurethanolytic activity of a *Pseudomonas putida* strain. Environ. Sci. Pollut. Res. Int. 21: 9529-9537.

- Pérez-Lara L, Vargas-Suárez M, López-Castillo N, Cruz-Gómez M, Loza-Tavera H. 2016. Preliminary study on the biodegradation of adipate/phthalate polyester polyurethanes of commercial-type by *Alicyclophilus* sp. BQ8. *J. Appl. Polym. Sci.* 133.
- Pilch-Pitera B. 2013. Examination of the enzyme resistance of polyurethane powder coatings. *J. Polym. Environ.* 21: 215–223.
- Plastics Europe. 2021. Plastics Europe. Consultado el 18 de marzo de 2022. Tomado de: <https://www.plasticseurope.org/es/resources/market-data>
- Puspitasari N, Tsai S y Lee C. 2021. Class I hydrophobins pretreatment stimulates PETase for monomers recycling of waste PETs. *Intl. J. Biol. Macromolec.* 176: 157-164.
- Rafiei R, Mohseni M, Yari H, Mahdavi M. 2016. Evaluation of degradability of two polyurethane refinish coatings against biological materials: A case study. *Prog. Org. Coat.* 93: 1–10.
- Ratner B, Gladhill K, Horbett T. 1988. Analysis of in vitro enzymatic and oxidative degradation of polyurethanes. *J. Biomed. Mater. Res.* 22: 509–527.
- Ribitsch D, Herrero E, Przylucka A, Zitzenbacher S, Marold A, Gamerith C, Tscheließnig R, Jungbauer A, Rennhofer H, Lichtenegger H, Amenitsch H, Bonazza K, Kubicek C, Druzhinina I y Guebitz G. 2015. Enhanced cutinase-catalyzed hydrolysis of polyethylene terephthalate by covalent fusion to hydrophobins. *Appl. Microbiol.* 81:3586–3592.
- Rodwell V, Bender D, Botham K, Kennelly P y Weil P. 2015. Harper's illustrated biochemistry.
- Rowe L y Howard G. 2002. Growth of *Bacillus subtilis* on polyurethane and the purification and characterization of a polyurethanase-lipase enzyme. *Int. Biodeterior. Biodegrad.* 50: 33–40.
- Ruiz C y Howard G. 1999. Nucleotide sequencing of a polyurethanase gene *pulA* from *Pseudomonas fluorescens*. *Int. Biodeterior. Biodegrad.* 44, 127–131.
- Rusoff I, Baldwin R, Domingues F, Monder C, Ohan W, Thiessen R. 1960. Intermediary metabolism of adipic acid. *Tox. App. Pharma.* 316-330.
- Russell J, Huang J, Anand P, Kucera K, Sandoval A, Dantzler K, Strobel SA. 2011. Biodegradation of polyester polyurethane by endophytic fungi. *Appl. Environ. Microbiol.* 77: 6076-6084.
- Santerre J, Labow R, Adams G. 1993. Enzyme–biomaterial interactions: Effect of biosystems on degradation of polyurethanes. *J. Biomed. Mater. Res.* 27: 97–109.
- Santerre J, Labow R, Duguay D, Erfle D, Adams G. 1994. Biodegradation evaluation of polyether and polyester-urethanes with oxidative and hydrolytic enzymes. *J. Biomed. Mater. Res.* 28: 1187–1199.
- Schmidt J, Wei R, Oeser T, Dedavid e Silva L, Breite D, Schulze A, Zimmermann W. 2017. Degradation of polyester polyurethane by bacterial polyester hydrolases. *Polym.* 9: 65.
- Shah A, Hasan F, Akhter J, Hameed A, Ahmed S. 2008. Degradation of polyurethane by novel bacterial consortium isolated from soil. *Ann. Microbiol.* 58: 381–386.
- Shah Z, Gulzar M, Hasan F, Shah A. 2016. Degradation of polyester polyurethane by an indigenously developed consortium of *Pseudomonas* and *Bacillus* species isolated from soil. *Polym. Degrad. Stab.*134.

- Shah Z, Hasan F, Krumholz L, Atkas D, Shah A. 2013. Degradation of polyester polyurethane by newly isolated *Pseudomonas aeruginosa* strain MZA-85 and analysis of degradation products by GC-MS. *Int. Biodeterior. Biodegrad.* 77: 114–122.
- Shah Z, Krumholz L, Aktas D, Hasan F, Khattak M, Shah A. 2013. Degradation of polyester polyurethane by a newly isolated soil bacterium, *Bacillus subtilis* strain MZA-75. *Biodegrad.* 865–877.
- Sharma M, Sharma N, Bhalla T. 2009. Amidases: versatile enzymes in nature. *Rev Environ Sci Biotechnol.* 8: 343.
- Shuttleworth W y Seal K. 1986. A rapid technique for evaluating the biodeterioration potential of polyurethane elastomers. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 23: 407–409.
- Smith R, Williams D, Oliver C. 1987. The biodegradation of poly ether urethanes. *J. Biomed. Mater. Res.* 21: 1149–1166.
- Solís-González CJ. 2008. Caracterización del crecimiento de *Alicyclophilus sp.* BQ5 en poliuretano. Tesis de licenciatura. Facultad de Química, UNAM.
- Stanke M y Morgenstern B. 2005. AUGUSTUS: a web server for gene prediction in eukaryotes that allows user defined constraints. *Nuc. Ac. Res.* 33: 465–467. <https://bioinf.uni-greifswald.de/augustus/>
- Stout J, Boubakir Z, Ambrose S, Purves R, Page J. 2012. The hexanoyl-CoA precursor for cannabinoid biosynthesis is formed by an acyl-activating enzyme in *Cannabis sativa* trichomes. *The Plant Journal.* 71: 353-365.
- Tae-Kang K, Choi J, Rhee I. 2002. Purification and characterization of a cyclohexanol dehydrogenase from *Rhodococcus sp.* TK6. *J. Microbiol. Biotechnol.* 12: 39-45.
- Takamoto T, Shirasaka H, Uyama H, Kobayashi S. 2001. Lipase-catalyzed hydrolytic degradation of polyurethane in organic solvent. *Chem. Lett.* 492–493. *Polymers* 2020. 12: 1752.
- Takehara I, Fujii T, Tanimoto Y, Kato D, Takeo M, N S. 2017. Metabolic pathway of 6-aminohexanoate in the nylon oligomer-degrading bacterium *Arthrobacter sp.* KI72: identification of the enzymes responsible for the conversion of 6-aminohexanoate to adipate. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 102: 815.
- Tang Y, Labow R, Santerre J. 2001. Enzyme-induced biodegradation of polycarbonate-polyurethanes: Dependence on hard-segment chemistry. *J. Biomed. Mater. Res.* 57: 597–611.
- Tang Y, Labow R, Santerre J. 2003. Isolation of methylene dianiline and aqueous-soluble biodegradation products from polycarbonate-polyurethanes. *Biomaterials.* 24: 2805–2819.
- The Medical Biochemistry Page. 2022. Amino acid biosynthesis and catabolism. Consultado el 17 de octubre de 2022. Tomado de: <https://themedicalbiochemistrypage.org/amino-acid-biosynthesis-and-catabolism/>
- The UniProt Consortium. 2019. UniProt: a worldwide hub of protein knowledge. *Nuc. Ac. Res.* D506–D515. <http://www.uniprot.org>
- Van Hellemond E, Van Dijk M, Heuts D, Janssen D, Fraaije M. 2008. Discovery and characterization of a putrescine oxidase from *Rhodococcus erythropolis* NCIMB 11540. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 78,3: 455–463.

- Vandecasteele J y Guerrillot L. 1982. Aldehyde dehydrogenases from *Pseudomonas aeruginosa*. *Methods in enzymology*. 89: 484–490.
- Veiga T, Gombert A, Landes N, Verhoeven M, Kiel J, Krikken A, Nijland J, Touw H, Luttik M, Van der Toorn J, Driessen A, Bovenberg R, Van den Berg M, Van der Klei I, Pronk J, Daran J. 2012. Metabolic engineering of β -oxidation in *Penicillium chrysogenum* for improved semi-synthetic cephalosporin biosynthesis. *Metabol. Eng.* 437-448.
- Wang G, Labow R, Santerre J. 1997. Biodegradation of a poly ester urea-urethane by cholesterol esterase: Isolation and identification of principal biodegradation products. *J. Biomed. Mater. Res.* 36: 407–417.
- Wang Z, Gerstein M, Snyder M. 2009. RNA-Seq: a revolutionary tool for transcriptomics. *Nature reviews*. 10: 57–63.
- Wilke A, Harrison T, Wilkening J, Field D, Glass E, Kyrpides N, Mavrommatis K, Meyer F. 2012. The M5nr: a novel non-redundant database containing protein sequences and annotations from multiple sources and associated tools. *BMC Bioinf.* <https://github.com/MG-RAST/myM5NR>
- Yonaha K y Toyama S. 1979. Diamine transamination catalyzed by omega-amino acid: pyruvate aminotransferase of *Pseudomonas sp.* f-126. *Agric. Biol. Chem.* 43: 1043-1048.
- Zhang S y Liu S. 2013. Bioinformatics. *Brenner's encyclopedia of genetics*. Elsevier. 338–340 Tomado de: <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-374984-0.00155-8>
- Zhang Z, King M, Guidoin R, Therrien M, Doillon C, Diehl Jones W, Huebner E. 1994. *In vitro* exposure of a novel polyesterurethane graft to enzymes: A study of the biostability of the prosthesis. *Biomater.* 15: 1129–1144.
- Zhao B, Erwin A, Xue B. 2018. How many differentially expressed genes: A perspective from the comparison of genotypic and phenotypic distances. *Genomics*. 110: 67–73.
- Zhao Q, Marchant R, Anderson J, Hiltner A. 1987. Long term biodegradation *in vitro* of poly ether urethane urea: A mechanical property study. *Polymer*. 28: 2040–2046.

ANEXO 1. Proteínas codificadas en el transcriptoma de la cepa A3.I.1 identificadas en BlastKOALA en las condiciones de dextrosa e Impranii® log₂FC > 1.5.

Metabolismo de degradación de carbohidratos				
Condición	Metabolismo	Gen	log₂FC	Identificador y definición
Dextrosa	Almidón y sacarosa	gene_10196	3.80	K01176 AMY, amyA, malS; alpha-amylase [EC:3.2.1.1]
		gene_03676	1.66	K01179 E3.2.1.4; endoglucanase [EC:3.2.1.4]
		gene_03985	2.04	
		gene_07369	2.94	
		gene_11768	2.25	
		gene_12121	2.09	K01194 TREH, treA, treF; alpha,alpha-trehalase [EC:3.2.1.28]
		gene_11024	2.82	K01199 EGLC; glucan endo-1,3-beta-D-glucosidase [EC:3.2.1.39]
		gene_05332	1.51	K01210 E3.2.1.58; glucan 1,3-beta-glucosidase [EC:3.2.1.58]
		gene_12087	1.74	
		gene_06050	2.01	K05349 bgIX; beta-glucosidase [EC:3.2.1.21]
		gene_06180	1.62	
		gene_07535	2.17	
	gene_07822	1.86	K19668 CBH2, cbhA; cellulose 1,4-beta-cellobiosidase [EC:3.2.1.91]	
	Amino azúcar y azúcar nucleótido	gene_10382	1.89	K00326 E1.6.2.2; cytochrome-b5 reductase [EC:1.6.2.2]
		gene_01093	2.09	K01183 E3.2.1.14; chitinase [EC:3.2.1.14]
		gene_13741	1.76	
		gene_07837	2.62	K01207 nagZ; beta-N-acetylhexosaminidase [EC:3.2.1.52]
		gene_06073	1.55	K01443 nagA, AMDHD2; N-acetylglucosamine-6-phosphate deacetylase [EC:3.5.1.25]
		gene_07838	3.75	
	gene_07831	3.53	K02564 nagB, GNPDA; glucosamine-6-phosphate deaminase [EC:3.5.99.6]	
Ascorbato y aldarato	gene_08134	2.36	K00469 MIOX; inositol oxygenase [EC:1.13.99.1]	
Butanoato	gene_03001	1.71	K00109 L2HGDH; 2-hydroxyglutarate dehydrogenase [EC:1.1.99.2]	

	Ciclo TCA	gene_10318	1.51	K01681 ACO, acnA; aconitate hydratase [EC:4.2.1.3]
	Fructosa y manosa	gene_05990	1.85	K00863 DAK, TKFC; triose/dihydroxyacetone kinase / FAD-AMP lyase (cyclizing) [EC:2.7.1.28 2.7.1.29 4.6.1.15]
		gene_01191	2.24	K19355 MAN; mannan endo-1,4-beta-mannosidase [EC:3.2.1.78]
		gene_11512	2.55	
	Galactosa	gene_00305	2.75	K01182 IMA, malL; oligo-1,6-glucosidase [EC:3.2.1.10]
		gene_01280	1.76	
		gene_07988	1.58	
		gene_10089	1.85	
		gene_00559	1.71	K01187 malZ; alpha-glucosidase [EC:3.2.1.20]
		gene_00430	1.74	K07407 E3.2.1.22B, galA, rafA; alpha-galactosidase [EC:3.2.1.22]
		gene_02876	2.22	
		gene_10400	2.04	K12308 bgaB, lacA; beta-galactosidase [EC:3.2.1.23]
	Glioxilato y dicarboxilato	gene_03332	1.79	K01455 E3.5.1.49; formamidase [EC:3.5.1.49]
		gene_12024	4.23	K03781 katE, CAT, catB, srpA; catalase [EC:1.11.1.6]
		gene_06172	2.26	
		gene_12875	3.55	
	Glucólisis/Gluconeogénesis	gene_07835	1.58	K00844 HK; hexokinase [EC:2.7.1.1]
		gene_01128	1.66	K01568 PDC, pdc; pyruvate decarboxylase [EC:4.1.1.1]
		gene_07499	3.22	K13953 adhP; alcohol dehydrogenase, propanol-preferring [EC:1.1.1.1]
	Inositol fosfato	gene_05762	1.54	K19786 IPK1; inositol-pentakisphosphate 2-kinase [EC:2.7.1.158]
	Interconversiones pentosa y glucuronato	gene_11833	3.23	K00065 kduD; 2-dehydro-3-deoxy-D-gluconate 5-dehydrogenase [EC:1.1.1.127]
		gene_00304	4.96	K01213 E3.2.1.67; galacturan 1,4-alpha-galacturonidase [EC:3.2.1.67]
		gene_12745	2.57	
		gene_01291	3.30	K01728 pel; pectate lyase [EC:4.2.2.2]
		gene_01998	3.55	K22539 PLY; pectate lyase [EC:4.2.2.2]
		gene_13788	5.23	K22539 PLY; pectate lyase [EC:4.2.2.2]

	Piruvato	gene_11827	1.99	K00101 lldD; L-lactate dehydrogenase (cytochrome) [EC:1.1.2.3]
	Propanoato	gene_07189	1.97	K00166 BCKDHA, bkdA1; 2-oxoisovalerate dehydrogenase E1 component alpha subunit [EC:1.2.4.4]
	Vía de las pentosas fosfato	gene_10302	1.66	K00851 E2.7.1.12, gntK, idnK; gluconokinase [EC:2.7.1.12]
gene_10094		2.09	K01053 gnl, RGN; gluconolactonase [EC:3.1.1.17]	
Impranil®	Ácido dibásico ramificado C5	gene_01795	1.74	K18289 ict-P; itaconate CoA-transferase [EC:2.8.3.- 2.8.3.22]
		gene_04130	2.19	K00052 leuB, IMDH; 3-isopropylmalate dehydrogenase [EC:1.1.1.85]
	Almidón y sacarosa	gene_02655	3.91	K00688 PYG, glgP; glycogen phosphorylase [EC:2.4.1.1]
		gene_07175	1.85	K00693 GYS; glycogen synthase [EC:2.4.1.11]
		gene_04184	1.72	K00700 GBE1, glgB; 1,4-alpha-glucan branching enzyme [EC:2.4.1.18]
		gene_06055	3.43	K00750 GYG1, GYG2; glycogenin [EC:2.4.1.186]
		gene_06322	2.58	K01176 AMY, amyA, malS; alpha-amylase [EC:3.2.1.1]
		gene_12554	1.62	
		gene_03381	3.08	K01179 E3.2.1.4; endoglucanase [EC:3.2.1.4]
		gene_11988	2.36	K01194 TREH, treA, treF; alpha,alpha-trehalase [EC:3.2.1.28]
		gene_03566	2.51	K01210 E3.2.1.58; glucan 1,3-beta-glucosidase [EC:3.2.1.58]
		gene_06084	2.59	
		gene_05001	1.50	K05349 bglX; beta-glucosidase [EC:3.2.1.21]
		gene_08864	6.12	
	gene_09157	2.61		
	Amino azúcar y azúcar nucleótido	gene_00275	1.86	K00326 E1.6.2.2; cytochrome-b5 reductase [EC:1.6.2.2]
		gene_12848	6.75	
		gene_10045	3.02	K00698 CHS1; chitin synthase [EC:2.4.1.16]
		gene_13156	1.68	K01183 E3.2.1.14; chitinase [EC:3.2.1.14]
		gene_12658	3.18	K20844 abf1; non-reducing end alpha-L-arabinofuranosidase [EC:3.2.1.55]

	Butanoato	gene_12106	2.62	K00135 gabD; succinate-semialdehyde dehydrogenase / glutarate-semialdehyde dehydrogenase [EC:1.2.1.16 1.2.1.79 1.2.1.20]
		gene_05695	1.95	K01027 OXCT; 3-oxoacid CoA-transferase [EC:2.8.3.5]
		gene_03583	3.85	K01580 E4.1.1.15, gadB, gadA, GAD; glutamate decarboxylase [EC:4.1.1.15]
		gene_05294	3.94	
		gene_11649	1.89	K01640 E4.1.3.4, HMGCL, hmgL; hydroxymethylglutaryl-CoA lyase [EC:4.1.3.4]
		gene_07735	2.77	K01641 E2.3.3.10; hydroxymethylglutaryl-CoA synthase [EC:2.3.3.10]
		gene_08186	1.74	K01652 E2.2.1.6L, ilvB, ilvG, ilvI; acetolactate synthase I/II/III large subunit [EC:2.2.1.6]
		gene_01799	2.49	K01907 AACs, acsA; acetoacetyl-CoA synthetase [EC:6.2.1.16]
		gene_07349	3.03	
	Ciclo TCA	gene_04789	2.89	K00026 MDH2; malate dehydrogenase [EC:1.1.1.37]
		gene_10714	2.81	K00031 IDH1, IDH2, icd; isocitrate dehydrogenase [EC:1.1.1.42]
		gene_12343	1.70	K00234 SDHA, SDH1; succinate dehydrogenase (ubiquinone) flavoprotein subunit [EC:1.3.5.1]
		gene_10547	1.66	K00235 SDHB, SDH2; succinate dehydrogenase (ubiquinone) iron-sulfur subunit [EC:1.3.5.1]
		gene_07389	1.95	K00236 SDHC, SDH3; succinate dehydrogenase (ubiquinone) cytochrome b560 subunit
		gene_00849	1.96	K00237 SDHD, SDH4; succinate dehydrogenase (ubiquinone) membrane anchor subunit
		gene_04166	2.15	K01647 CS, gltA; citrate synthase [EC:2.3.3.1]
		gene_01745	3.09	K01648 ACLY; ATP citrate (pro-S)-lyase [EC:2.3.3.8]
		gene_01747	1.96	
		gene_05179	1.58	K01679 E4.2.1.2B, fumC, FH; fumarate hydratase, class II [EC:4.2.1.2]
gene_10433	2.40	K01899 LSC1; succinyl-CoA synthetase alpha subunit [EC:6.2.1.4 6.2.1.5]		
gene_10700	2.71	K01958 PC, pyc; pyruvate carboxylase [EC:6.4.1.1]		

	Fructosa y manosa	gene_10007	2.26	K00009 mtID; mannitol-1-phosphate 5-dehydrogenase [EC:1.1.1.17]
		gene_02548	2.31	K00045 E1.1.1.67, mtIK; mannitol 2-dehydrogenase [EC:1.1.1.67]
		gene_04152	2.28	K00900 E2.7.1.105, PFK; 6-phosphofructo-2-kinase [EC:2.7.1.105]
		gene_03927	4.68	K03332 fruA; fructan beta-fructosidase [EC:3.2.1.80]
		gene_00487	2.15	K12661 LRA3, rhmD; L-rhamnonate dehydratase [EC:4.2.1.90]
		gene_00779	2.08	K17742 SOU1; sorbose reductase [EC:1.1.1.289]
		gene_08730	4.46	
	gene_00476	1.58	K18339 LRA4; 2-keto-3-deoxy-L-rhamnonate aldolase [EC:4.1.2.53]	
	Galactosa	gene_06045	4.14	K01784 galE, GALE; UDP-glucose 4-epimerase [EC:5.1.3.2]
	Glioxilato y dicarboxilato	gene_09650	3.19	K00015 gyaR, GOR1; glyoxylate reductase [EC:1.1.1.26]
		gene_03421	2.29	K00122 FDH; formate dehydrogenase [EC:1.17.1.9]
		gene_11595	2.85	K00600 glyA, SHMT; glycine hydroxymethyltransferase [EC:2.1.2.1]
		gene_09808	1.99	K00605 gcvT, AMT; aminomethyltransferase [EC:2.1.2.10]
		gene_12790	1.93	K00830 AGXT; alanine-glyoxylate transaminase / serine-glyoxylate transaminase / serine-pyruvate transaminase [EC:2.6.1.44 2.6.1.45 2.6.1.51]
		gene_06049	1.53	K01433 purU; formyltetrahydrofolate deformylase [EC:3.5.1.10]
		gene_05479	1.81	K01637 E4.1.3.1, aceA; isocitrate lyase [EC:4.1.3.1]
		gene_10023	2.65	
		gene_05260	1.70	K01915 glnA, GLUL; glutamine synthetase [EC:6.3.1.2]
		gene_05870	1.58	K02437 gcvH, GCSH; glycine cleavage system H protein
		gene_01299	2.85	K11517 HAO; (S)-2-hydroxy-acid oxidase [EC:1.1.3.15]
gene_05681		4.36		
gene_09521		1.71	K15918 GLYK; D-glycerate 3-kinase [EC:2.7.1.31]	
gene_01927	2.52	K18123 HOGA1; 4-hydroxy-2-oxoglutarate aldolase [EC:4.1.3.16]		

		gene_12697	1.62	K22133 AAE3; oxalate---CoA ligase [EC:6.2.1.8]
	Glucólisis/Gluconeogénesis	gene_03448	3.30	K00016 LDH, ldh; L-lactate dehydrogenase [EC:1.1.1.27]
		gene_02871	2.07	K00128 ALDH; aldehyde dehydrogenase (NAD+) [EC:1.2.1.3]
		gene_03516	2.75	K00134 GAPDH, gapA; glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase [EC:1.2.1.12]
		gene_06708	1.65	K00161 PDHA, pdhA; pyruvate dehydrogenase E1 component alpha subunit [EC:1.2.4.1]
		gene_08339	2.33	K00162 PDHB, pdhB; pyruvate dehydrogenase E1 component beta subunit [EC:1.2.4.1]
		gene_03207	1.61	K00627 DLAT, aceF, pdhC; pyruvate dehydrogenase E2 component (dihydrolipoamide acetyltransferase) [EC:2.3.1.12]
		gene_02756	2.06	K00844 HK; hexokinase [EC:2.7.1.1]
		gene_10290	1.55	K00927 PGK, pgk; phosphoglycerate kinase [EC:2.7.2.3]
		gene_07601	2.10	K01610 E4.1.1.49, pckA; phosphoenolpyruvate carboxykinase (ATP) [EC:4.1.1.49]
		gene_11119	1.87	K01689 ENO, eno; enolase [EC:4.2.1.11]
		gene_07712	2.57	K01835 pgm; phosphoglucomutase [EC:5.4.2.2]
		gene_07859	1.70	K01895 ACSS1_2, acs; acetyl-CoA synthetase [EC:6.2.1.1]
	gene_06247	1.66	K03841 FBP, fbp; fructose-1,6-bisphosphatase I [EC:3.1.3.11]	
	Inositol fosfato	gene_08129	1.84	K00010 iolG; myo-inositol 2-dehydrogenase / D-chiro-inositol 1-dehydrogenase [EC:1.1.1.18 1.1.1.369]
		gene_10185	2.73	K01858 INO1, ISYNA1; myo-inositol-1-phosphate synthase [EC:5.5.1.4]
	Interconversiones pentosa y glucuronato	gene_07278	2.07	K01184 E3.2.1.15; polygalacturonase [EC:3.2.1.15]
		gene_00228	4.42	K05351 E1.1.1.9; D-xylulose reductase [EC:1.1.1.9]
	Piruvato	gene_02502	1.54	K00027 ME2, sfcA, maeA; malate dehydrogenase (oxaloacetate-decarboxylating) [EC:1.1.1.38]
		gene_11966	1.65	
		gene_04674	3.01	K00029 E1.1.1.40, maeB; malate dehydrogenase (oxaloacetate-decarboxylating)(NADP+) [EC:1.1.1.40]
		gene_08451	1.67	K00101 lldD; L-lactate dehydrogenase (cytochrome) [EC:1.1.2.3]
		gene_02504	3.11	K00467 E1.13.12.4; lactate 2-monooxygenase [EC:1.13.12.4]

		gene_03247	1.73	K00626 ACAT, atoB; acetyl-CoA C-acetyltransferase [EC:2.3.1.9]
		gene_06509	3.58	K00925 ackA; acetate kinase [EC:2.7.2.1]
		gene_03029	3.10	K01067 E3.1.2.1, ACH1; acetyl-CoA hydrolase [EC:3.1.2.1]
		gene_05921	2.27	K01638 aceB, glcB; malate synthase [EC:2.3.3.9]
		gene_04095	1.81	K01649 leuA, IMS; 2-isopropylmalate synthase [EC:2.3.3.13]
		gene_09968	2.11	K11262 ACACA; acetyl-CoA carboxylase / biotin carboxylase 1 [EC:6.4.1.2 6.3.4.14 2.1.3.15]
	Propanoato	gene_12826	2.79	K00232 E1.3.3.6, ACOX1, ACOX3; acyl-CoA oxidase [EC:1.3.3.6]
		gene_03506	3.22	K13524 ABAT; 4-aminobutyrate aminotransferase / (S)-3-amino-2-methylpropionate transaminase [EC:2.6.1.19 2.6.1.22]
		gene_09519	1.98	K14729 FOX2; multifunctional beta-oxidation protein [EC:4.2.1.- 1.1.1.-]
	Vía de las pentosas fosfato	gene_04489	1.93	K00033 PGD, gnd, gntZ; 6-phosphogluconate dehydrogenase [EC:1.1.1.44 1.1.1.343]
		gene_05126	1.61	K00036 G6PD, zwf; glucose-6-phosphate 1-dehydrogenase [EC:1.1.1.49 1.1.1.363]
		gene_00324	1.91	K00615 E2.2.1.1, tktA, tktB; transketolase [EC:2.2.1.1]
		gene_08738	1.66	K01053 gnl, RGN; gluconolactonase [EC:3.1.1.17]
		gene_09998	5.10	K01621 xfp, xpk; xylulose-5-phosphate/fructose-6-phosphate phosphoketolase [EC:4.1.2.9 4.1.2.22]

Metabolismo energético				
Condición	Metabolismo	Gen	log ₂ FC	Identificador y definición
Dextrosa	Azufre	gene_09780	2.15	K04091 ssuD; alkanesulfonate monooxygenase [EC:1.14.14.5]
	Nitrógeno	gene_09680	1.71	K01673 cynT, can; carbonic anhydrase [EC:4.2.1.1]
		gene_12219	1.96	K01674 cah; carbonic anhydrase [EC:4.2.1.1]
		gene_08002	3.47	K02575 NRT, narK, nrtP, nasA; MFS transporter, NNP family, nitrate/nitrite transporter
		gene_11751	3.07	
Impranil®	Azufre	gene_07638	3.08	K00380 cysJ; sulfite reductase (NADPH) flavoprotein alpha-component [EC:1.8.1.2]
		gene_01527	2.55	K00381 cysI; sulfite reductase (NADPH) hemoprotein beta-component [EC:1.8.1.2]
		gene_02773	3.40	K00387 SUOX; sulfite oxidase [EC:1.8.3.1]
		gene_08612	1.70	K00390 cysH; phosphoadenosine phosphosulfate reductase [EC:1.8.4.8 1.8.4.10]
		gene_08610	2.10	K00958 sat, met3; sulfate adenylyltransferase [EC:2.7.7.4]
		gene_11598	1.83	K01739 metB; cystathionine gamma-synthase [EC:2.5.1.48]
		gene_03907	1.66	K17069 MET17; O-acetylhomoserine/O-acetylserine sulfhydrylase [EC:2.5.1.49 2.5.1.47]
	Fijación del carbono	gene_07188	1.52	K00814 GPT, ALT; alanine transaminase [EC:2.6.1.2]
		gene_09474	2.08	K14454 GOT1; aspartate aminotransferase, cytoplasmic [EC:2.6.1.1]
		gene_12045	2.71	
		gene_08345	1.50	K14455 GOT2; aspartate aminotransferase, mitochondrial [EC:2.6.1.1]
	Fosforilación oxidativa	gene_02616	2.59	K01507 ppa; inorganic pyrophosphatase [EC:3.6.1.1]
		gene_09559	2.24	K01535 PMA1, PMA2; H ⁺ -transporting ATPase [EC:7.1.2.1]
		gene_03475	1.59	K02133 ATPeF1B, ATP5B, ATP2; F-type H ⁺ -transporting ATPase subunit beta [EC:7.1.2.2]
		gene_03244	1.61	K02136 ATPeF1G, ATP5C1, ATP3; F-type H ⁺ -transporting ATPase subunit gamma
		gene_06945	2.28	K02259 COX15, ctaA; heme a synthase [EC:1.17.99.9]
		gene_03810	1.62	K02263 COX4; cytochrome c oxidase subunit 4

		gene_00701	1.76	K02265 COX5B; cytochrome c oxidase subunit 5b
	Metano	gene_04376	2.12	K00058 serA, PHGDH; D-3-phosphoglycerate dehydrogenase / 2-oxoglutarate reductase [EC:1.1.1.95 1.1.1.399]
	Nitrógeno	gene_12639	4.73	K00262 E1.4.1.4, gdhA; glutamate dehydrogenase (NADP+) [EC:1.4.1.4]
		gene_10912	2.90	K00459 ncd2, npd; nitronate monooxygenase [EC:1.13.12.16]
		gene_03986	3.51	K01501 E3.5.5.1; nitrilase [EC:3.5.5.1]
		gene_06341	2.43	
		gene_08755	2.01	

Metabolismo de lípidos				
Condición	Metabolismo	Gen	log ₂ FC	Identificador y definición
Dextrosa	Biosíntesis de ácidos grasos	gene_08586	3.28	K00059 fabG, OAR1; 3-oxoacyl-[acyl-carrier protein] reductase [EC:1.1.1.100]
		gene_10649	1.63	
		gene_06193	1.52	K09458 fabF, OXSM, CEM1; 3-oxoacyl-[acyl-carrier-protein] synthase II [EC:2.3.1.179]
	Degradación de ácidos grasos	gene_08659	1.54	K14338 cypD_E, CYP102A, CYP505; cytochrome P450 / NADPH-cytochrome P450 reductase [EC:1.14.14.1 1.6.2.4]
	Elongación de ácidos grasos	gene_02647	1.83	K01074 PPT; palmitoyl-protein thioesterase [EC:3.1.2.22]
		gene_05352	2.34	K10251 HSD17B12, KAR, IFA38; 17beta-estradiol 17-dehydrogenase / very-long-chain 3-oxoacyl-CoA reductase [EC:1.1.1.62 1.1.1.330]
	Glicerofosfolípidos	gene_11428	2.52	K06123 AYR1; 1-acylglycerone phosphate reductase [EC:1.1.1.101]
		gene_02516	2.44	K13333 PLB; lysophospholipase [EC:3.1.1.5]
		gene_01975	1.81	K18696 GDE1; glycerophosphodiester phosphodiesterase [EC:3.1.4.46]
	Glicerolípidos	gene_05988	2.63	K18097 GCY1; glycerol 2-dehydrogenase (NADP+) [EC:1.1.1.156]
Impranil®	Ácido araquidónico	gene_01633	2.73	K08726 EPHX2; soluble epoxide hydrolase / lipid-phosphate phosphatase [EC:3.3.2.10 3.1.3.76]
		gene_06719	2.15	
	Biosíntesis de ácidos biliares primarios	gene_00719	1.77	K08764 SCP2, SCPX; sterol carrier protein 2 [EC:2.3.1.176]
		gene_12915	2.02	
	Biosíntesis de ácidos grasos	gene_02120	1.69	K00059 fabG, OAR1; 3-oxoacyl-[acyl-carrier protein] reductase [EC:1.1.1.100]
		gene_05811	2.71	
		gene_08235	1.53	
		gene_07875	2.71	K00667 FAS2; fatty acid synthase subunit alpha, fungi type [EC:2.3.1.86]
		gene_07874	2.38	K00668 FAS1; fatty acid synthase subunit beta, fungi type [EC:2.3.1.86]
	gene_05520	3.57	K18660 ACSF3; malonyl-CoA/methylmalonyl-CoA synthetase [EC:6.2.1.-]	

Biosíntesis de ácidos grasos insaturados	gene_07056	7.62	K00507 SCD, desC; stearoyl-CoA desaturase (Delta-9 desaturase) [EC:1.14.19.1]
	gene_09295	2.41	
	gene_03791	4.72	K10256 FAD2; omega-6 fatty acid desaturase / acyl-lipid omega-6 desaturase (Delta-12 desaturase) [EC:1.14.19.6 1.14.19.22]
Biosíntesis de esteroides	gene_05091	3.22	K00227 SC5DL, ERG3; Delta7-sterol 5-desaturase [EC:1.14.19.20]
	gene_08299	2.64	K00559 SMT1, ERG6; sterol 24-C-methyltransferase [EC:2.1.1.41]
	gene_03686	1.71	K01824 EBP; cholestenol Delta-isomerase [EC:5.3.3.5]
	gene_10851	3.61	K05917 CYP51; sterol 14alpha-demethylase [EC:1.14.14.154 1.14.15.36]
	gene_07844	2.06	K07750 MESO1, ERG25; methylsterol monooxygenase [EC:1.14.18.9]
	gene_07754	2.24	K09829 ERG2; C-8 sterol isomerase [EC:5.-.-.]
	gene_02941	1.97	K09831 ERG5, CYP61A; sterol 22-desaturase [EC:1.14.19.41]
Degradación de ácidos grasos	gene_05066	3.25	K00249 ACADM, acd; acyl-CoA dehydrogenase [EC:1.3.8.7]
	gene_09172	3.49	
	gene_04571	1.89	K00252 GCDH, gcdH; glutaryl-CoA dehydrogenase [EC:1.3.8.6]
	gene_01930	3.14	K07517 ECI1_2; Delta3-Delta2-enoyl-CoA isomerase [EC:5.3.3.8]
	gene_03630	2.69	K13239 ECI2, PEI; Delta3-Delta2-enoyl-CoA isomerase [EC:5.3.3.8]
	gene_01393	6.45	K14338 cypD_E, CYP102A, CYP505; cytochrome P450 / NADPH-cytochrome P450 reductase [EC:1.14.14.1 1.6.2.4]
	gene_09656	2.02	
Esfingolípidos	gene_05879	2.81	K00654 SPT; serine palmitoyltransferase [EC:2.3.1.50]
	gene_12684	1.55	K04712 DEGS; sphingolipid 4-desaturase/C4-monooxygenase [EC:1.14.19.17 1.14.18.5]
Glicerofosfolípidos	gene_02774	1.69	K01115 PLD1_2; phospholipase D1/2 [EC:3.1.4.4]
	gene_06602	4.67	K13333 PLB; lysophospholipase [EC:3.1.1.5]
Glicerolípidos	gene_06036	1.54	K15728 LPIN; phosphatidate phosphatase LPIN [EC:3.1.3.4]

		gene_04060	1.53	K18097 GCY1; glycerol 2-dehydrogenase (NADP+) [EC:1.1.1.156]
--	--	------------	------	---

Metabolismo de aminoácidos				
Condición	Metabolismo	Gen	log ₂ FC	Identificador y definición
Dextrosa	Biosíntesis de arginina	gene_04988	1.79	K01476 E3.5.3.1, rocF, arg; arginase [EC:3.5.3.1]
	Metabolismo de alanina, aspartato y glutamato	gene_07299	1.63	K01424 E3.5.1.1, ansA, ansB; L-asparaginase [EC:3.5.1.1]
	Metabolismo de la glicina, la serina y la treonina	gene_05665	4.16	K01754 E4.3.1.19, ilvA, tdcB; threonine dehidratase [EC:4.3.1.19]
		gene_06152	2.24	K00276 AOC3, AOC2, tynA; primary-amine oxidase [EC:1.4.3.21]
		gene_11602	1.59	
		gene_10668	1.70	K17989 SDS, SDH, CHA1; L-serine/L-threonine ammonia-lyase [EC:4.3.1.17 4.3.1.19]
		gene_12345	1.83	K01620 ItaE; threonine aldolase [EC:4.1.2.48]
		gene_13238	2.53	K00108 betA, CHDH; choline dehidrogenase [EC:1.1.99.1]
	Metabolismo de la cisteína y la metionina	gene_05581	2.47	K00558 DNMT1, dcm; DNA (cytosine-5)-methyltransferase 1 [EC:2.1.1.37]
	Degradación de valina, leucina e isoleucina	gene_05964	1.65	K01969 E6.4.1.4B; 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase beta subunit [EC:6.4.1.4]
		gene_00400	2.30	K01687 ilvD; dihydroxy-acid dehidratase [EC:4.2.1.9]
	Biosíntesis de lisina	gene_03931	2.85	K01714 dapA; 4-hydroxy-tetrahydronicotinate synthase [EC:4.3.3.7]
	Metabolismo de la tirosina	gene_02823	1.69	K01555 FAH, fahA; fumarylacetoacetase [EC:3.7.1.2]
		gene_02895	5.45	K00457 HPD, hppD; 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase [EC:1.13.11.27]
		gene_06819	2.54	
	Metabolismo del triptófano	gene_03970	2.94	K00463 IDO, INDO; indoleamine 2,3-dioxygenase [EC:1.13.11.52]
		gene_03971	4.08	K01556 KYNU, kynU; kynureninase [EC:3.7.1.3]
	Biosíntesis de fenilalanina, tirosina y triptófano	gene_06822	2.69	K09484 QUIB, qa-3; quinate dehidrogenase [EC:1.1.1.24]

	Metabolismo de selenocompuestos	gene_13158	3.75	K00384 trxB, TRR; thioredoxin reductase (NADPH) [EC:1.8.1.9]
	Metabolismo del glutatión	gene_11814	2.40	K00799 GST, gst; glutathione S-transferase [EC:2.5.1.18]
Impranil®	Biosíntesis de arginina	gene_00955	1.62	K00818 E2.6.1.11, argD; acetylornithine aminotransferase [EC:2.6.1.11]
		gene_04362	1.76	K00620 argJ; glutamate N-acetyltransferase / amino-acid N-acetyltransferase [EC:2.3.1.35 2.3.1.1]
		gene_11920	2.79	K01476 E3.5.3.1, rocF, arg; arginase [EC:3.5.3.1]
		gene_12927	1.59	K00611 OTC, argF, argI; ornithine carbamoyltransferase [EC:2.1.3.3]
	Metabolismo de alanina, aspartato y glutamato	gene_00750	2.54	K01953 asnB, ASNS; asparagine synthase (glutamine-hydrolysing) [EC:6.3.5.4]
		gene_08104	1.62	K01940 argG, ASS1; argininosuccinate synthase [EC:6.3.4.5]
		gene_12880	1.56	K01755 argH, ASL; argininosuccinate lyase [EC:4.3.2.1]
	Metabolismo de la glicina, la serina y la treonina	gene_01725	4.12	K00273 DAO, aao; D-amino-acid oxidase [EC:1.4.3.3]
		gene_02857	3.98	K00108 betA, CHDH; choline dehydrogenase [EC:1.1.99.1]
		gene_07756	1.62	K00306 PIPOX; sarcosine oxidase / L-pipecolate oxidase [EC:1.5.3.1 1.5.3.7]
		gene_11135	1.81	K00133 asd; aspartate-semialdehyde dehydrogenase [EC:1.2.1.11]
		gene_11181	1.55	K01754 E4.3.1.19, ilvA, tdcB; threonine dehydratase [EC:4.3.1.19]
	Metabolismo de la cisteína y la metionina	gene_04637	2.21	K00789 metK; S-adenosylmethionine synthetase [EC:2.5.1.6]
		gene_07802	1.76	K08968 msrC; L-methionine (R)-S-oxide reductase [EC:1.8.4.14]
		gene_08697	2.51	K01505 E3.5.99.7; 1-aminocyclopropane-1-carboxylate deaminase [EC:3.5.99.7]
		gene_08868	1.94	K00826 E2.6.1.42, ilvE; branched-chain amino acid aminotransferase [EC:2.6.1.42]
		gene_09522	2.74	K01760 metC; cysteine-S-conjugate beta-lyase [EC:4.4.1.13]
gene_09757		2.92	K01251 E3.3.1.1, ahcY; adenosylhomocysteinase [EC:3.3.1.1]	
gene_10271		1.84	K00826 E2.6.1.42, ilvE; branched-chain amino acid aminotransferase [EC:2.6.1.42]	
gene_11028	2.33	K00826 E2.6.1.42, ilvE; branched-chain amino acid aminotransferase [EC:2.6.1.42]		

		gene_12602	2.39	K00826 E2.6.1.42, ilvE; branched-chain amino acid aminotransferase [EC:2.6.1.42]
		gene_12763	4.45	K00549 metE; 5-methyltetrahydropteroyltriglutamate--homocysteine methyltransferase [EC:2.1.1.14]
	Biosíntesis de valina, leucina e isoleucina	gene_09848	2.00	K00053 ilvC; ketol-acid reductoisomerase [EC:1.1.1.86]
	Biosíntesis de lisina	gene_08152	2.21	K00143 LYS2; L-2-aminoadipate reductase [EC:1.2.1.95]
		gene_11092	2.77	K00290 LYS1; saccharopine dehydrogenase (NAD+, L-lysine forming) [EC:1.5.1.7]
	Degradación de lisina	gene_11934	1.50	K00471 BBOX1; gamma-butyrobetaine dioxygenase [EC:1.14.11.1]
	Metabolismo de arginina y prolina	gene_00657	3.44	K01480 speB; agmatinase [EC:3.5.3.11]
		gene_01325	1.91	K00318 PRODH, fadM, putB; proline dehydrogenase [EC:1.5.5.2]
		gene_02958	3.84	K01426 E3.5.1.4, amiE; amidase [EC:3.5.1.4]
		gene_03584	1.85	K01426 E3.5.1.4, amiE; amidase [EC:3.5.1.4]
		gene_09619	1.65	K01750 E4.3.1.12, ocd; ornithine cyclodeaminase [EC:4.3.1.12]
		gene_10539	2.19	K01581 E4.1.1.17, ODC1, speC, speF; ornithine decarboxylase [EC:4.1.1.17]
		gene_12654	2.90	K01426 E3.5.1.4, amiE; amidase [EC:3.5.1.4]
	Metabolismo de la histidina	gene_12966	2.31	K13366 MPAO, PAO1; polyamine oxidase [EC:1.5.3.14 1.5.3.16 1.5.3.-]
		gene_00489	2.03	K14152 HIS4; phosphoribosyl-ATP pyrophosphohydrolase / phosphoribosyl-AMP cyclohydrolase / histidinol dehydrogenase [EC:3.6.1.31 3.5.4.19 1.1.1.23]
		gene_09163	1.96	K00817 hisC; histidinol-phosphate aminotransferase [EC:2.6.1.9]
	Metabolismo de la tirosina	gene_11053	2.18	K00765 hisG; ATP phosphoribosyltransferase [EC:2.4.2.17]
		gene_01012	4.68	K00505 TYR; tyrosinase [EC:1.14.18.1]
		gene_07136	3.89	K00505 TYR; tyrosinase [EC:1.14.18.1]
		gene_07604	3.06	K00505 TYR; tyrosinase [EC:1.14.18.1]
		gene_09738	2.60	K02510 hpaI, hpcH; 4-hydroxy-2-oxoheptanedioate aldolase [EC:4.1.2.52]
		gene_10390	2.49	K00505 TYR; tyrosinase [EC:1.14.18.1]
		gene_12776	3.05	K00505 TYR; tyrosinase [EC:1.14.18.1]

	Metabolismo de la fenilalanina	gene_02165	1.55	K03782 katG; catalase-peroxidase [EC:1.11.1.21]
	Metabolismo del triptófano	gene_01639	1.83	K00486 KMO; kynurenine 3-monooxygenase [EC:1.14.13.9]
	Biosíntesis de fenilalanina, tirosina y triptófano	gene_00639	1.79	K13501 TRP1; anthranilate synthase / indole-3-glycerol phosphate synthase / phosphoribosylanthranilate isomerase [EC:4.1.3.27 4.1.1.48 5.3.1.24]
		gene_01954	1.70	K01850 E5.4.99.5; chorismate mutase [EC:5.4.99.5]
		gene_02263	1.87	K01626 E2.5.1.54, aroF, aroG, aroH; 3-deoxy-7-phosphoheptulonate synthase [EC:2.5.1.54]
		gene_09722	2.24	K00766 trpD; anthranilate phosphoribosyltransferase [EC:2.4.2.18]
		gene_12732	1.74	K01736 aroC; chorismate synthase [EC:4.2.3.5]
	Metabolismo del glutatión	gene_01873	2.44	K24137 PRX1; glutaredoxin/glutathione-dependent peroxidoredoxin [EC:1.11.1.25 1.11.1.27]
		gene_03696	1.75	K00799 GST, gst; glutathione S-transferase [EC:2.5.1.18]
		gene_08446	2.08	K00799 GST, gst; glutathione S-transferase [EC:2.5.1.18]
		gene_11406	1.98	K13299 GSTK1; glutathione S-transferase kappa 1 [EC:2.5.1.18]
		gene_12422	2.62	K00799 GST, gst; glutathione S-transferase [EC:2.5.1.18]

Metabolismo de degradación de xenobióticos				
Condición	Metabolismo	Gen	log ₂ FC	Identificador y definición
Dextrosa	Citocromo P450	gene_04989	2.99	K01253 EPHX1; microsomal epoxide hydrolase [EC:3.3.2.9]
		gene_02555	2.28	K15303 AKR7; aflatoxin B1 aldehyde reductase
		gene_06610	1.69	
	Degradación de benzoato	gene_02144	2.87	K07824 CYP53A1; benzoate 4-monooxygenase [EC:1.14.14.92]
	Degradación de caprolactama	gene_11898	1.66	K03379 chnB; cyclohexanone monooxygenase [EC:1.14.13.22]
	Degradación de dioxinas	gene_02340	1.97	K00480 E1.14.13.1; salicylate hydroxylase [EC:1.14.13.1]
		gene_06875	2.81	
		gene_07989	2.05	
		gene_09589	1.92	
		gene_11726	2.63	
Degradación de nitrotolueno	gene_13075	3.04		
Degradación de nitrotolueno	gene_09625	2.02	K10680 nemA; N-ethylmaleimide reductase [EC:1.-.-.]	
Impranil®	Citocromo P450	gene_11426	1.69	K15303 AKR7; aflatoxin B1 aldehyde reductase
	Degradación de aminobenzoato	gene_07460	1.74	K03380 E1.14.13.7; phenol 2-monooxygenase (NADPH) [EC:1.14.13.7]
	Degradación de benzoato	gene_03035	2.23	K01607 pcaC; 4-carboxymuconolactone decarboxylase [EC:4.1.1.44]
		gene_07260	2.23	K03381 catA; catechol 1,2-dioxygenase [EC:1.13.11.1]
	Degradación de dioxinas	gene_01442	3.20	K00480 E1.14.13.1; salicylate hydroxylase [EC:1.14.13.1]
		gene_11765	1.61	
	Metabolismo de drogas	gene_07647	4.90	K03927 CES2; carboxylesterase 2 [EC:3.1.1.1 3.1.1.84 3.1.1.56]

ANEXO 2. Proteínas codificadas en el transcriptoma de la cepa A3.I.1 identificadas en DIAMOND + M5NR en las condiciones de dextrosa e Impranil® log₂FC > 1.5.

DEXTROSА							
Base de datos	Gen	log ₂ FC	Definición	Microorganismo	% ID	Longitud	E-value
TrEMBL	gene_00451	1.69	C6 zinc finger domain protein	<i>Neosartorya fischeri</i> (strain ATCC 1020 / DSM 3700 / FGSC A1164 / NRRL 181) (<i>Aspergillus fischerianus</i>)	34.3	492	1.30E-53
	gene_00733	2.00	Reductase	<i>Cercospora nicotianae</i>	47.2	352	1.10E-73
	gene_00927	1.85	Pc20g04030 protein	<i>Penicillium chrysogenum</i> (strain ATCC 28089 / DSM 1075 / Wisconsin 54-1255) (<i>Penicillium notatum</i>)	67.2	549	1.40E-216
	gene_01095	2.13	Similarity to bacteriochlorophyll c synthase bchK - <i>Chlorobium tepidum</i>	<i>Aspergillus niger</i> (strain CBS 513.88 / FGSC A1513)	36.4	272	9.90E-33
	gene_01247	2.07	Cytochrome P450	<i>Glomerella graminicola</i> M1.001	41.4	476	1.50E-108
	gene_01387	2.54	Nitrogen assimilation transcription factor nirA, putative	<i>Talaromyces stipitatus</i> (strain ATCC 10500 / CBS 375.48 / QM 6759 / NRRL 1006) (<i>Penicillium stipitatum</i>)	42	757	3.50E-138
	gene_01706	2.90	Lipase	<i>Verticillium albo-atrum</i> (strain VaMs.102) (<i>Verticillium wilt</i>)	81.9	546	2.60E-274
	gene_02245	2.58	Permeases of the major facilitator superfamily	<i>Aspergillus oryzae</i>	65.8	514	2.60E-199
	gene_02709	2.24	Gag-like protein	<i>Alternaria alternata</i> (<i>Alternaria rot fungus</i>)	53.6	550	5.00E-157
	gene_02872	2.52	HET-s/LopB domain protein	<i>Penicillium marneffeii</i> (strain ATCC 18224 / CBS 334.59 / QM 7333)	34.9	539	5.90E-74
	gene_03004	1.71	Glycosyl hydrolase family 11	<i>Glomerella graminicola</i> M1.001	77.9	231	1.90E-101
	gene_03307	1.81	Pc21g13310 protein	<i>Penicillium chrysogenum</i> (strain ATCC 28089 / DSM 1075 / Wisconsin 54-1255) (<i>Penicillium notatum</i>)	49.2	305	1.40E-78

gene_04103	2.23	Thioredoxin-like protein 5	<i>Zea mays (Maize)</i>	56.9	130	9.20E-37
gene_04230	1.55	Putative alpha/beta hydrolase superfamily protein	<i>Cladosporium herbarum (Davidiella tassiana)</i>	86.1	274	1.40E-133
gene_04330	1.90	Oligopeptide transporter, putative	<i>Cryptococcus neoformans (Filobasidiella neoformans)</i>	78.4	764	0.00E+00
gene_04411	1.79	Cytochrome P450 67	<i>Pyrenophora tritici-repentis (strain Pt-1C-BFP) (Wheat tan spot fungus) (Drechslera tritici-repentis)</i>	54.7	181	4.30E-51
gene_04899	3.02	Enoyl reductase, putative	<i>Aspergillus clavatus</i>	59.9	362	5.50E-124
gene_05028	2.30	NAD dependent epimerase/dehydratase, putative	<i>Aspergillus flavus (strain ATCC 200026 / FGSC A1120 / NRRL 3357 / JCM 12722 / SRRC 167)</i>	45.8	273	2.00E-65
gene_05454	3.06	Predicted CDS Pa_4_2040	<i>Podospora anserina</i>	33	1747	1.10E-225
gene_05610	1.93	Starch binding domain-containing protein	<i>Verticillium albo-atrum (strain VaMs.102) (Verticillium wilt)</i>	69.3	277	1.50E-89
gene_06144	1.80	Acetyl xylan esterase (Axe1), putative	<i>Aspergillus clavatus</i>	67.1	301	1.50E-98
gene_06171	2.42	Inner membrane transport protein yfaV	<i>Verticillium albo-atrum (strain VaMs.102) (Verticillium wilt)</i>	72	528	7.30E-226
gene_06345	1.74	Glutamyl-tRNA(Gln) amidotransferase subunit A	<i>Pyrenophora tritici-repentis (strain Pt-1C-BFP) (Wheat tan spot fungus) (Drechslera tritici-repentis)</i>	83.6	440	2.20E-215
gene_06576	1.67	L-amino-acid oxidase	<i>Verticillium albo-atrum (strain VaMs.102) (Verticillium wilt)</i>	34.7	681	6.90E-100
gene_07484	2.29	Pc14g00280 protein	<i>Penicillium chrysogenum (strain ATCC 28089 / DSM 1075 / Wisconsin 54-1255) (Penicillium notatum)</i>	51	710	4.40E-186
gene_07572	1.53	FAD binding domain protein, putative	<i>Coccidioides posadasii (strain C735) (Valley fever fungus)</i>	57.1	545	2.60E-184
gene_08466	1.56	Pc12g14140 protein	<i>Penicillium chrysogenum (strain ATCC 28089 / DSM 1075 / Wisconsin 54-1255) (Penicillium notatum)</i>	44.6	496	8.40E-121

gene_08552	4.28	BTB/POZ domain containing protein	<i>Coccidioides posadasii</i> (strain C735) (Valley fever fungus)	32.8	174	1.70E-14
gene_08564	1.67	Integral membrane protein	<i>Ajellomyces dermatitidis</i> (strain SLH14081) (<i>Blastomyces dermatitidis</i>)	34.8	402	1.80E-53
gene_08601	1.80	Dehydrogenases with different specificities	<i>Aspergillus oryzae</i>	51.3	302	6.90E-80
gene_08603	2.61	FAD-binding oxidoreductase, putative (AFU_orthologue)	<i>Aspergillus nidulans</i> FGSC A4	43.4	495	3.20E-106
gene_08688	1.86	Beta-Ig-H3/Fasciclin	<i>Pyrenophora tritici-repentis</i> (strain Pt-1C-BFP) (Wheat tan spot fungus) (<i>Drechslera tritici-repentis</i>)	46.4	347	3.30E-56
gene_09010	3.58	DUF1275 domain protein	<i>Penicillium marneffeii</i> (strain ATCC 18224 / CBS 334.59 / QM 7333)	43.1	232	1.50E-38
gene_09681	2.41	Carboxypeptidase	<i>Verticillium albo-atrum</i> (strain VaMs.102) (<i>Verticillium wilt</i>)	56.9	557	2.40E-171
gene_09685	1.90	Oxidoreductase, zinc-binding dehydrogenase family protein	<i>Coccidioides posadasii</i> (strain C735) (Valley fever fungus)	61.5	340	1.40E-116
gene_10084	1.75	Polyketide synthase	<i>Cochliobolus heterostrophus</i> (<i>Drechslera maydis</i>)	51.5	1546	0.00E+00
gene_10085	2.76	Iterative type I polyketide synthase	<i>Solorina crocea</i>	67.7	356	1.60E-142
gene_10118	3.59	Cholinesterase	<i>Aspergillus terreus</i> (strain NIH 2624 / FGSC A1156)	45.2	679	4.10E-152
gene_10165	1.72	Major Facilitator Superfamily protein	<i>Coccidioides posadasii</i> (strain C735) (Valley fever fungus)	70.9	537	1.60E-215
gene_10356	1.70	Alpha-galactosidase A	<i>Nannizzia otae</i> (strain CBS 113480) (<i>Microsporium canis</i>) (<i>Arthroderma otae</i>)	51.6	256	5.50E-73
gene_10449	1.69	Peptide transporter PTR2-A	<i>Pyrenophora tritici-repentis</i> (strain Pt-1C-BFP) (Wheat tan spot fungus) (<i>Drechslera tritici-repentis</i>)	71.3	617	7.70E-259
gene_10535	2.00	Oxidoreductase	<i>Cercospora nicotianae</i>	44	445	4.20E-91

	gene_10839	2.88	MYND domain protein, putative	<i>Neosartorya fischeri</i> (strain ATCC 1020 / DSM 3700 / FGSC A1164 / NRRL 181) (<i>Aspergillus fischerianus</i>)	40	235	1.00E-36
	gene_11131	2.66	Pc21g18480 protein	<i>Penicillium chrysogenum</i> (strain ATCC 28089 / DSM 1075 / Wisconsin 54-1255) (<i>Penicillium notatum</i>)	45.7	188	2.70E-39
	gene_11274	1.82	GsfC	<i>Penicillium aethiopicum</i>	36.2	389	1.40E-57
	gene_11374	3.34	FG-GAP repeat domain-containing protein	<i>Streptomyces sviveus</i> ATCC 29083	51.1	227	6.10E-47
	gene_11633	2.01	Major facilitator superfamily transporter	<i>Glomerella graminicola</i> M1.001	47.1	471	4.60E-119
	gene_11674	2.08	UDP-galactose 4-epimerase, putative	<i>Aspergillus fumigatus</i> (<i>Sartorya fumigata</i>)	66.1	280	4.80E-107
	gene_12465	1.54	Trichothecene 3-O-acetyltransferase, putative	<i>Aspergillus clavatus</i>	42.4	450	3.70E-93
	gene_12736	1.68	Zinc-regulated transporter 1	<i>Arthroderma gypseum</i> CBS 118893	57.9	366	1.40E-95
	gene_13149	2.07	Reverse transcriptase, putative	<i>Talaromyces stipitatus</i> (strain ATCC 10500 / CBS 375.48 / QM 6759 / NRRL 1006) (<i>Penicillium stipitatum</i>)	31.7	1935	1.30E-234
	gene_13427	1.58	Pol-like protein	<i>Alternaria alternata</i> (<i>Alternaria rot fungus</i>)	54.2	1248	0.00E+00
	gene_13458	3.92	G-protein beta WD-40 repeats containing protein, putative	<i>Talaromyces stipitatus</i> (strain ATCC 10500 / CBS 375.48 / QM 6759 / NRRL 1006) (<i>Penicillium stipitatum</i>)	51.8	477	7.00E-130
	gene_13466	2.11	Reverse transcriptase, putative	<i>Penicillium marneffeii</i> (strain ATCC 18224 / CBS 334.59 / QM 7333)	53.7	147	1.20E-32
	gene_13706	2.58	Terpene synthase metal binding domain protein	<i>Neosartorya fischeri</i> (strain ATCC 1020 / DSM 3700 / FGSC A1164 / NRRL 181) (<i>Aspergillus fischerianus</i>)	37.9	330	1.20E-65
	gene_13813	2.17	Telomere-associated RecQ helicase, putative	<i>Talaromyces stipitatus</i> (strain ATCC 10500 / CBS 375.48 / QM 6759 / NRRL 1006) (<i>Penicillium stipitatum</i>)	39.3	896	9.10E-176
RefSeq	gene_02893	4.93	C6 transcription factor	<i>Aspergillus niger</i> CBS 513.88	31.8	780	1.30E-98

	gene_09740	2.32	gibberellin 3-beta hydroxylase	<i>Aspergillus niger</i> CBS 513.88	87.3	401	2.70E-212
	gene_05428	3.13	2-polyprenyl-6-methoxyphenol hydroxylase and related FAD-dependent oxidoreductases	<i>Gibberella zeae</i>	57.9	435	9.30E-137
	gene_06868	2.02	SAM-dependent methyltransferases	<i>Ustilago maydis</i>	38.4	279	5.10E-50
	gene_07373	2.52	Protein involved in regulation of nitrogen utilization	<i>Ustilago maydis</i>	53	302	1.50E-85
	gene_07965	3.44	Permease of the major facilitator superfamily	<i>Gibberella zeae</i>	58.5	504	2.00E-164
	gene_12757	2.18	Phosphoric diester hydrolase	<i>Gibberella zeae</i>	51.4	370	7.50E-103
	gene_12794	2.35	Chitinase	<i>Gibberella zeae</i>	45.2	440	5.20E-99
SwissPro t	gene_00224	1.92	Carboxypeptidase S1 homolog B	<i>Trichophyton rubrum</i>	55.5	622	2.9E-205

IMPRANIL®							
Base de datos	Gen	log ₂ FC	Definición	Microorganismo	% ID	Longitud	E-value
TrEMBL	gene_00062	2.75	Acyl-CoA dehydrogenase	<i>Ajellomyces dermatitidis</i> (strain SLH14081) (<i>Blastomyces dermatitidis</i>)	73	507	2.00E-220
	gene_00073	1.68	Phosphorylcholine phosphatase	<i>Pyrenophora tritici-repentis</i> (strain Pt-1C-BFP) (<i>Wheat tan spot fungus</i>) (<i>Drechslera tritici-repentis</i>)	69.2	351	3.4E-142
	gene_00366	1.61	Pc20g04990 protein	<i>Penicillium chrysogenum</i> (strain ATCC 28089 / DSM 1075 / Wisconsin 54-1255) (<i>Penicillium notatum</i>)	60.4	518	8.6E-182
	gene_00673	2.03	RING-6	<i>Arthroderma gypseum</i> CBS 118893	39	385	1.10E-45
	gene_00957	3.15	FAD binding domain containing protein	<i>Coccidioides posadasii</i> (strain C735) (<i>Valley fever fungus</i>)	39	413	3.20E-75
	gene_01980	3.17	Pc16g12710 protein	<i>Penicillium chrysogenum</i> (strain ATCC 28089 / DSM 1075 / Wisconsin 54-1255) (<i>Penicillium notatum</i>)	42.2	417	1.30E-87
	gene_02214	1.59	Molecular chaperone and allergen Mod-E/Hsp90/Hsp1	<i>Talaromyces stipitatus</i> (strain ATCC 10500 / CBS 375.48 / QM 6759 / NRRL 1006) (<i>Penicillium stipitatum</i>)	88.7	699	0
	gene_03264	2.14	Predicted CDS Pa_3_3590	<i>Podospora anserina</i>	43	107	9.70E-110
	gene_03349	1.78	Similar to calnexin	<i>Leptosphaeria maculans</i> (<i>Blackleg fungus</i>) (<i>Phoma lingam</i>)	80.2	506	1.3E-138
	gene_03479	1.71	Actin Act1	<i>Aspergillus flavus</i> (strain ATCC 200026 / FGSC A1120 / NRRL 3357 / JCM 12722 / SRRC 167)	99.7	375	8.3E-216
	gene_03856	2.55	SWIRM domain-containing protein	<i>Glomerella graminicola</i> M1.001	33.7	386	5.40E-298
gene_04247	1.83	Pfs domain protein	<i>Aspergillus clavatus</i>	31.3	326	1.8E-242	

gene_04439	1.68	60S ribosomal protein L10-A	<i>Sclerotinia sclerotiorum</i> (strain ATCC 18683 / 1980 / Ss-1) (White mold) (<i>Whetzelinia sclerotiorum</i>)	89.6	221	1.5E-111
gene_05465	1.92	40S ribosomal protein S13	<i>Aspergillus clavatus</i>	96	151	4.4E-75
gene_05849	1.56	CFEM domain-containing protein	<i>Glomerella graminicola</i> M1.001	32.1	290	2E-36
gene_06044	1.70	Cell surface protein, putative (AFU_orthologue)	<i>Aspergillus nidulans</i> FGSC A4	48.4	246	6E-65
gene_06536	1.82	DEHA2F02816p	<i>Debaryomyces hansenii</i> (Yeast) (<i>Torulasporea hansenii</i>)	100	229	3.1E-120
gene_06695	2.04	Sugar transporter, putative	<i>Aspergillus flavus</i> (strain ATCC 200026 / FGSC A1120 / NRRL 3357 / JCM 12722 / SRRRC 167)	42.5	471	1.40E-107
gene_06814	3.55	AidB	<i>Verticillium albo-atrum</i> (strain VaMs.102) (<i>Verticillium wilt</i>)	69.7	630	5.70E-257
gene_07505	2.84	NADP(+)-dependent dehydrogenase, putative	<i>Neosartorya fischeri</i> (strain ATCC 1020 / DSM 3700 / FGSC A1164 / NRRL 181) (<i>Aspergillus fischerianus</i>)	62.1	298	3.00E-99
gene_07708	1.76	40S ribosomal protein S14	<i>Verticillium albo-atrum</i> (strain VaMs.102) (<i>Verticillium wilt</i>)	95.4	151	3.5E-72
gene_08013	1.85	Predicted acyl-CoA transferases/carnitine dehydratase	<i>Aspergillus oryzae</i>	56.7	480	7.6E-153
gene_08422	1.65	60S ribosomal protein L28	<i>Uncinocarpus reesii</i> (strain UAMH 1704)	81.9	149	1.2E-67
gene_08677	3.40	MFS siderophore transporter MirB-like, putative	<i>Aspergillus fumigatus</i> (strain CEA10 / CBS 144.89 / FGSC A1163) (<i>Sartorya fumigata</i>)	58.8	566	4.80E-186
gene_09165	1.54	Ubiquitin-conjugating enzyme family protein	<i>Arthroderma gypseum</i> CBS 118893	96	151	3E-79
gene_11358	2.63	Pyridoxal-dependent decarboxylase	<i>Pyrenophora tritici-repentis</i> (strain Pt-1C-BFP) (<i>Wheat tan spot</i>)	60.8	475	8.10E-155

				<i>fungus) (Drechslera tritici-repentis)</i>			
	gene_11612	3.73	Predicted transporter	<i>Aspergillus oryzae</i>	64	139	5.60E-43
	gene_11682	1.77	Similar to DUF1275 domain protein	<i>Leptosphaeria maculans (Blackleg fungus) (Phoma lingam)</i>	59.2	282	2.9E-80
	gene_11715	1.67	Histone H2B	<i>Pyrenophora tritici-repentis (strain Pt-1C-BFP) (Wheat tan spot fungus) (Drechslera tritici-repentis)</i>	97.1	137	3.1E-51
	gene_11847	3.45	LysM domain-containing protein	<i>Glomerella graminicola M1.001</i>	42.7	717	4.80E-156
	gene_12229	3.89	Putative acetyltransferase	<i>marine actinobacterium PHSC20C1</i>	40.5	158	2.70E-22
	gene_12861	1.72	ABC transporter	<i>Alternaria brassicicola (Dark leaf spot agent)</i>	70.3	1443	0
	gene_13136	1.86	Cytochrome P450	<i>Glomerella graminicola M1.001</i>	36.3	498	8.1E-89
	gene_13507	1.62	Telomere-associated RecQ helicase, putative	<i>Talaromyces stipitatus (strain ATCC 10500 / CBS 375.48 / QM 6759 / NRRL 1006) (Penicillium stipitatum)</i>	44.5	869	6.9E-194
	gene_13660	2.85	Protein kinase domain containing protein	<i>Coccidioides posadasii (strain C735) (Valley fever fungus)</i>	58.4	327	3.40E-112
SwissProt	gene_00829	4.47	Hydrophobin-1	<i>Cladosporium herbarum (Davidiella tassiana)</i>	81.9	105	1.50E-42
	gene_01135	1.76	Elongation factor 1-alpha	<i>Aureobasidium pullulans</i>	96.9	459	5.9E-259
	gene_02238	5.06	Hydrophobin-1	<i>Cladosporium herbarum (Davidiella tassiana)</i>	76.2	105	1.20E-39
	gene_02564	5.00	Hydrophobin-1	<i>Cladosporium herbarum (Davidiella tassiana)</i>	72.4	105	6.70E-38
	gene_07841	4.86	Hydrophobin-1	<i>Cladosporium herbarum (Davidiella tassiana)</i>	75.2	105	1.60E-36

ANEXO 3. Proteínas codificadas en el transcriptoma de la cepa A3.I.1 identificadas en KofamKOALA en las condiciones de dextrosa e Impranil® log₂FC > 1.5. Asignaciones verdaderas – Sobre umbral adaptativo (Thrshld).

DEXTROSA						
Gen	log ₂ FC	KO	Thrshld	Puntaje	E-value	Definición
gene_00146	2.18	K03448	265.2	278	6.50E-84	MFS transporter, ACS family, pantothenate transporter
gene_00335	1.78	K09274	287.87	456.8	3.10E-138	HMG box factor, other
gene_00362	2.38	K08139	446.6	468.6	1.70E-141	MFS transporter, SP family, sugar:H ⁺ symporter
gene_00419	1.60	K12782	343.87	472.1	6.10E-143	meiosis-specific APC/C activator protein AMA1
gene_00496	1.75	K09448	48.23	87.4	3.70E-26	transcriptional enhancer factor
gene_00699	2.04	K11477	57.07	116.6	7.10E-35	glc operon protein GlcG
gene_00838	1.54	K17228	340.37	509.3	1.50E-154	dimethylsulfone monooxygenase [EC:1.14.14.35]
gene_01079	4.68	K08178	287.97	393.7	4.50E-119	MFS transporter, SHS family, lactate transporter
gene_01310	2.21	K08192	361.9	627.6	1.20E-189	MFS transporter, ACS family, allantoate permease
gene_01677	2.74	K14310	200.9	399	1.40E-120	nuclear pore complex protein Nup205
gene_01908	2.01	K19564	271	312.5	2.30E-94	choline transport protein
gene_02311	3.02	K01183	110.47	168.9	8.90E-51	chitinase [EC:3.2.1.14]
gene_02550	1.77	K19356	162.07	197.6	1.00E-59	lytic cellulose monooxygenase (C1-hydroxylating) [EC:1.14.99.54]
gene_02778	2.85	K03448	265.2	302.5	2.50E-91	MFS transporter, ACS family, pantothenate transporter
gene_02793	3.24	K03932	130.67	179.9	4.00E-54	polyhydroxybutyrate depolymerase
gene_02836	1.62	K06413	149.37	597.3	4.10E-181	stage V sporulation protein K
gene_02939	2.67	K19564	271	315.4	3.10E-95	choline transport protein
gene_03087	1.57	K00389	33.07	68.2	2.00E-20	putative membrane protein
gene_03379	2.02	K00108	427.7	454.1	4.80E-137	choline dehydrogenase [EC:1.1.99.1]
gene_03548	1.81	K16044	229.6	311	3.00E-94	scyllo-inositol 2-dehydrogenase (NADP ⁺) [EC:1.1.1.371]
gene_03606	1.59	K03448	264.4	272.7	1.20E-82	MFS transporter, ACS family, pantothenate transporter
gene_03631	1.96	K19356	162.07	295.9	1.50E-89	lytic cellulose monooxygenase (C1-hydroxylating) [EC:1.14.99.54]
gene_03670	1.53	K19356	162.07	331.9	1.70E-100	lytic cellulose monooxygenase (C1-hydroxylating) [EC:1.14.99.54]

gene_03973	1.79	K20938	488.27	664.3	3.00E-201	long-chain alkane monooxygenase [EC:1.14.14.28]
gene_04929	1.71	K03448	264.4	328.8	1.30E-99	MFS transporter, ACS family, pantothenate transporter
gene_04953	2.47	K15532	97.5	279.5	2.90E-84	unsaturated rhamnogalacturonyl hydrolase [EC:3.2.1.172]
gene_05155	2.73	K09001	82.97	322.8	1.70E-97	anhydro-N-acetylmuramic acid kinase [EC:2.7.1.170]
gene_05379	2.44	K08192	361.9	548.4	1.10E-165	MFS transporter, ACS family, allantoate permease
gene_05571	1.52	K19267	133.1	170.4	1.60E-51	NAD(P)H dehydrogenase (quinone) [EC:1.6.5.2]
gene_05813	1.62	K03932	132.03	163.7	1.40E-49	polyhydroxybutyrate depolymerase
gene_05844	1.73	K19564	271	534.8	6.60E-162	choline transport protein
gene_06236	2.58	K03448	265.2	310.8	7.80E-94	MFS transporter, ACS family, pantothenate transporter
gene_06281	2.05	K21820	131.2	248.6	6.90E-75	unspecific peroxygenase [EC:1.11.2.1]
gene_06301	2.06	K03333	324.37	357	8.80E-108	cholesterol oxidase [EC:1.1.3.6]
gene_06318	2.61	K19305	212.4	217	2.90E-65	deuterolysin [EC:3.4.24.39]
gene_06347	1.80	K16842	204.4	294.2	1.50E-89	allantoinase [EC:3.5.2.5]
gene_06502	2.41	K00055	373.1	406.9	3.90E-123	aryl-alcohol dehydrogenase [EC:1.1.1.90]
gene_06821	1.81	K00014	191.57	227.5	6.40E-69	shikimate dehydrogenase [EC:1.1.1.25]
gene_06823	2.21	K00217	307.2	455.9	4.30E-138	maleylacetate reductase [EC:1.3.1.32]
gene_06833	2.80	K03448	265.2	326	2.00E-98	MFS transporter, ACS family, pantothenate transporter
gene_06921	3.34	K19267	123.93	170.7	2.50E-51	NAD(P)H dehydrogenase (quinone) [EC:1.6.5.2]
gene_06984	2.17	K00108	427.7	466.6	7.90E-141	choline dehydrogenase [EC:1.1.99.1]
gene_07807	3.24	K20205	229.27	250.4	1.40E-75	manganese peroxidase [EC:1.11.1.13]
gene_07821	3.31	K08139	446.6	493.9	3.70E-149	MFS transporter, SP family, sugar:H ⁺ symporter
gene_07928	3.05	K01179	49.1	80.1	9.10E-24	endoglucanase [EC:3.2.1.4]
gene_07934	3.88	K19564	271	586.8	2.80E-177	choline transport protein
gene_08225	1.54	K08139	451.97	487.1	1.90E-147	MFS transporter, SP family, sugar:H ⁺ symporter
gene_08567	2.79	K19356	162.07	328.3	4.80E-99	lytic cellulose monooxygenase (C1-hydroxylating) [EC:1.14.99.54]
gene_08901	1.95	K01023	92.67	104.3	1.40E-31	arylsulfate sulfotransferase [EC:2.8.2.22]
gene_08946	2.37	K19356	162.07	287.6	1.10E-86	lytic cellulose monooxygenase (C1-hydroxylating) [EC:1.14.99.54]
gene_09324	2.24	K08139	446.6	466.3	8.40E-141	MFS transporter, SP family, sugar:H ⁺ symporter

gene_09451	2.44	K15924	247.67	257	1.90E-77	glucuronoarabinoxylan endo-1,4-beta-xylanase [EC:3.2.1.136]
gene_09488	2.43	K06867	87.37	92.1	2.00E-27	uncharacterized protein
gene_09545	1.74	K14189	188.8	218.6	2.00E-66	uncharacterized oxidoreductase [EC:1.-.-.]
gene_09652	1.53	K03448	264.4	331.3	2.30E-100	MFS transporter, ACS family, pantothenate transporter
gene_10108	2.11	K00108	427.7	460	8.10E-139	choline dehydrogenase [EC:1.1.99.1]
gene_10122	1.65	K18159	69.73	80.1	2.70E-24	NADH dehydrogenase [ubiquinone] 1 alpha subcomplex assembly factor 1
gene_10156	1.69	K13690	167.87	202.5	2.90E-61	alpha-1,3-mannosyltransferase [EC:2.4.1.-]
gene_10303	3.96	K21820	131.2	199.7	4.90E-60	unspecific peroxygenase [EC:1.11.2.1]
gene_10325	2.20	K00014	113.77	182.5	6.70E-55	shikimate dehydrogenase [EC:1.1.1.25]
gene_10331	1.73	K01061	91.43	98.8	8.60E-30	carboxymethylenebutenolidase [EC:3.1.1.45]
gene_10439	2.99	K21820	131.2	140.9	3.40E-42	unspecific peroxygenase [EC:1.11.2.1]
gene_10634	2.26	K22153	303.5	318.3	7.60E-97	fusarinine C N2-transacetylase
gene_10636	2.08	K05658	888.8	1325.4	0	ATP-binding cassette, subfamily B (MDR/TAP), member 1 [EC:7.6.2.2]
gene_10946	2.20	K16842	226.77	264.3	4.30E-80	allantoinase [EC:3.5.2.5]
gene_11421	2.28	K15317	2385.33	2522.3	0	asperthecin polyketide synthase
gene_11742	3.10	K03448	265.2	303.6	1.20E-91	MFS transporter, ACS family, pantothenate transporter
gene_11772	1.71	K11699	165.77	655.5	4.30E-198	RNA-dependent RNA polymerase [EC:2.7.7.48]
gene_11800	2.63	K21820	131.2	167.5	2.80E-50	unspecific peroxygenase [EC:1.11.2.1]
gene_11835	2.33	K03448	265.2	334.6	5.00E-101	MFS transporter, ACS family, pantothenate transporter
gene_12068	1.62	K04464	678.07	780.4	1.00E-235	mitogen-activated protein kinase 7 [EC:2.7.11.24]
gene_12079	1.73	K01052	140.6	214.4	6.10E-65	lysosomal acid lipase/cholesteryl ester hydrolase [EC:3.1.1.13]
gene_12360	1.86	K19356	162.07	240.8	7.80E-73	lytic cellulose monoxygenase (C1-hydroxylating) [EC:1.14.99.54]
gene_12495	2.22	K03448	265.2	274	1.10E-82	MFS transporter, ACS family, pantothenate transporter
gene_13064	1.89	K06221	336.73	365.1	5.90E-111	2,5-diketo-D-gluconate reductase A [EC:1.1.1.346]
gene_13474	2.35	K06867	87.37	102.8	1.10E-30	uncharacterized protein
gene_13556	1.85	K07494	61.3	95.8	6.60E-29	putative transposase
gene_13633	3.13	K23504	127.27	148.6	8.10E-45	protein SERAC1

gene_13650	5.29	K06867	87.37	88.1	3.30E-26	uncharacterized protein
gene_13735	4.64	K03094	65.33	72.2	2.30E-21	S-phase kinase-associated protein 1
gene_13785	2.00	K09043	72.93	75.5	1.30E-22	AP-1-like transcription factor
IMPRANIL®						
Gen	log₂FC	KO	Thrshld	Puntaje	E-value	Definición
gene_00018	1.53	K14309	264.93	979.7	4.1e-296	nuclear pore complex protein Nup93
gene_00226	4.91	K01066	237.17	258.3	5.10E-78	acetyl esterase [EC:3.1.1.-]
gene_00367	7.03	K03448	265.2	284.4	4.50E-86	MFS transporter, ACS family, pantothenate transporter
gene_00393	3.28	K19640	360	531.9	4.70E-161	putative two-component system protein, hydrogenase maturation factor HypX/HoxX
gene_00437	7.69	K08157	585.9	599.2	2.10E-181	MFS transporter, DHA1 family, multidrug resistance protein
gene_00600	3.63	K01239	85.57	172.6	5.30E-52	purine nucleosidase [EC:3.2.2.1]
gene_01313	2.21	K00249	295.57	298	3.80E-90	acyl-CoA dehydrogenase [EC:1.3.8.7]
gene_01320	1.84	K08683	230.63	313.5	1.9e-95	3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase / 3-hydroxy-2-methylbutyryl-CoA dehydrogenase [EC:1.1.1.35 1.1.1.178]
gene_01348	2.45	K09964	88.33	101.1	1.50E-30	uncharacterized protein
gene_01477	2.84	K06867	87.37	92.6	7.90E-28	uncharacterized protein
gene_01591	1.69	K13775	237.47	258.9	9.1e-79	citronellol/citronellal dehydrogenase
gene_01597	2.48	K08966	126.87	136	4.00E-41	2-hydroxy-3-keto-5-methylthiopentenyl-1-phosphate phosphatase [EC:3.1.3.87]
gene_01712	2.18	K21820	131.2	284.7	4.50E-86	unspecific peroxygenase [EC:1.11.2.1]
gene_01717	2.14	K21820	131.2	184.1	1.50E-55	unspecific peroxygenase [EC:1.11.2.1]
gene_01736	1.62	K06004	339.20	390.8	1.1e-118	aspergillopepsin I [EC:3.4.23.18]
gene_01773	3.52	K18372	287.67	329.9	4.30E-100	methyl acetate hydrolase [EC:3.1.1.114]
gene_02305	3.29	K21820	131.2	157.8	1.40E-47	unspecific peroxygenase [EC:1.11.2.1]
gene_02518	1.84	K00108	446.67	481.5	7.6e-146	choline dehydrogenase [EC:1.1.99.1]
gene_02546	1.59	K19841	123.67	196.7	1.1e-59	protein STE50
gene_02800	2.04	K14263	142.1	231	3.70E-70	kynurenine formamidase [EC:3.5.1.9]
gene_03036	2.74	K13075	116.07	127.6	1.40E-38	N-acyl homoserine lactone hydrolase [EC:3.1.1.81]
gene_03159	1.82	K08157	591.07	653.4	4.8e-198	MFS transporter, DHA1 family, multidrug resistance protein

gene_03214	2.23	K03828	110.23	127.2	1.90E-38	putative acetyltransferase [EC:2.3.1.-]
gene_03459	7.37	K06893	60.4	75.1	2.70E-22	uncharacterized protein
gene_03614	2.31	K17943	132.4	395.6	1.60E-119	pumilio RNA-binding family
gene_03636	1.82	K22522	84.17	199.3	1.2e-60	cytokinin riboside 5'-monophosphate phosphoribohydrolase [EC:3.2.2.-]
gene_03775	3.03	K13993	71.67	106	6.30E-32	HSP20 family protein
gene_03783	2.01	K19564	271	540	2.20E-163	choline transport protein
gene_03792	2.50	K00549	50.83	209.8	1.80E-63	5-methyltetrahydropteroyltriglutamate--homocysteine methyltransferase [EC:2.1.1.14]
gene_04056	2.88	K17741	282.33	382.6	4.10E-116	NADPH-dependent methylglyoxal reductase [EC:1.1.1.283]
gene_04148	2.72	K00549	50.83	204.5	7.20E-62	5-methyltetrahydropteroyltriglutamate--homocysteine methyltransferase [EC:2.1.1.14]
gene_04214	1.75	K07155	78.27	195.8	1.7e-59	quercetin 2,3-dioxygenase [EC:1.13.11.24]
gene_04675	2.33	K07168	99.23	146.2	3.40E-44	CBS domain-containing membrane protein
gene_04845	4.21	K13993	71.67	93.5	4.00E-28	HSP20 family protein
gene_04907	3.59	K05841	295.63	643.6	1.80E-194	sterol 3beta-glucosyltransferase [EC:2.4.1.173]
gene_04911	1.91	K19564	271.00	603.9	6.2e-183	choline transport protein
gene_05560	2.64	K20628	116.37	134.5	1.30E-40	expansin
gene_05717	3.60	K03263	49.6	51.3	2.60E-15	translation initiation factor 5A
gene_05743	2.43	K20628	116.37	231.3	6.00E-70	expansin
gene_05775	1.62	K11758	164.07	177.5	7.4e-54	chromatin structure-remodeling complex subunit RSC3/30
gene_05995	2.29	K00588	107.9	126.7	2.60E-38	caffeoyl-CoA O-methyltransferase [EC:2.1.1.104]
gene_06458	3.36	K00004	372.73	428	1.10E-129	(R,R)-butanediol dehydrogenase / meso-butanediol dehydrogenase / diacetyl reductase [EC:1.1.1.4 1.1.1.- 1.1.1.303]
gene_06806	4.23	K22342	116.87	214	7.00E-65	dimethylamine monooxygenase subunit A [EC:1.14.13.238]
gene_07098	1.88	K09022	74.93	95.2	8.1e-29	2-iminobutanoate/2-iminopropanoate deaminase [EC:3.5.99.10]
gene_07660	3.18	K06867	87.37	96.5	5.20E-29	uncharacterized protein
gene_07672	1.55	K11477	42.13	125.1	5e-38	glc operon protein GlcG
gene_07883	1.61	K08157	591.07	595.9	1.2e-180	MFS transporter, DHA1 family, multidrug resistance protein
gene_07908	1.70	K22342	122.47	150.0	1.1e-45	dimethylamine monooxygenase subunit A [EC:1.14.13.238]

gene_07923	1.60	K08139	451.97	520.9	8e-158	MFS transporter, SP family, sugar:H ⁺ symporter
gene_08091	2.01	K01536	976.27	1641.8	0	P-type Na ⁺ /K ⁺ transporter [EC:7.2.2.3 7.2.2.-]
gene_08197	2.68	K18097	376.4	377.5	2.50E-114	glycerol 2-dehydrogenase (NADP ⁺) [EC:1.1.1.156]
gene_08231	1.74	K06123	207.50	329.5	6.3e-100	1-acylglycerone phosphate reductase [EC:1.1.1.101]
gene_08307	1.53	K03829	98.27	112.4	4.3e-34	putative acetyltransferase [EC:2.3.1.-]
gene_08357	3.35	K01023	97.3	135	8.10E-41	arylsulfate sulfotransferase [EC:2.8.2.22]
gene_08444	3.54	K07404	116.37	222.4	3.80E-67	6-phosphogluconolactonase [EC:3.1.1.31]
gene_08545	2.13	K10403	404.77	430.1	5.80E-130	kinesin family member 22
gene_08678	2.28	K03932	130.67	155.2	7.10E-47	polyhydroxybutyrate depolymerase
gene_08758	1.86	K03790	104.73	122.3	4.7e-37	[ribosomal protein S5]-alanine N-acetyltransferase [EC:2.3.1.267]
gene_08797	5.92	K17893	73.4	247.4	7.40E-75	ubiquinol oxidase [EC:1.10.3.11]
gene_08974	3.84	K00344	282.23	282.4	2.10E-85	NADPH:quinone reductase [EC:1.6.5.5]
gene_09150	2.39	K01023	97.3	124.2	1.50E-37	arylsulfate sulfotransferase [EC:2.8.2.22]
gene_09259	3.07	K01569	110.3	437.1	1.40E-132	oxalate decarboxylase [EC:4.1.1.2]
gene_09326	2.45	K01692	227	234.5	5.60E-71	enoyl-CoA hydratase [EC:4.2.1.17]
gene_09393	3.59	K15734	247.83	262.5	2.00E-79	all-trans-retinol dehydrogenase (NAD ⁺) [EC:1.1.1.105]
gene_09480	2.72	K09022	76.4	80.4	4.60E-24	2-iminobutanoate/2-iminopropanoate deaminase [EC:3.5.99.10]
gene_09499	1.58	K05528	209.93	254.0	4.4e-77	alpha 1,6-mannosyltransferase [EC:2.4.1.232]
gene_09833	1.73	K03932	132.03	217.2	6.4e-66	polyhydroxybutyrate depolymerase
gene_09872	5.02	K22134	494.93	607	8.70E-184	MFS transporter, DHA2 family, glioxin efflux transporter
gene_10000	3.81	K19356	162.07	213.8	1.50E-64	lytic cellulose monooxygenase (C1-hydroxylating) [EC:1.14.99.54]
gene_10340	1.71	K22479	125.63	147.8	8.1e-45	N-acetyltransferase
gene_10489	3.01	K08157	585.9	663.7	6.50E-201	MFS transporter, DHA1 family, multidrug resistance protein
gene_10693	3.91	K10215	403.4	617.4	5.70E-187	monooxygenase [EC:1.14.13.-]
gene_10722	2.63	K03932	130.67	210.7	9.70E-64	polyhydroxybutyrate depolymerase
gene_10850	2.23	K01607	20.03	20.8	6.10E-06	4-carboxymuconolactone decarboxylase [EC:4.1.1.44]
gene_11018	2.75	K13299	113.5	164.9	5.50E-50	glutathione S-transferase kappa 1 [EC:2.5.1.18]
gene_11072	1.75	K00459	109.37	285.4	1.9e-86	nitronate monooxygenase [EC:1.13.12.16]
gene_11118	1.98	K22494	47.17	59.1	7.7e-18	CFEM-containing surface protein

gene_11141	2.12	K08966	126.87	132.2	5.70E-40	2-hydroxy-3-keto-5-methylthiopentenyl-1-phosphate phosphatase [EC:3.1.3.87]
gene_11171	3.07	K22134	494.93	550.2	1.40E-166	MFS transporter, DHA2 family, glioxin efflux transporter
gene_11210	1.74	K00423	537.70	543.7	1.3e-164	L-ascorbate oxidase [EC:1.10.3.3]
gene_11702	2.09	K03448	265.2	278.6	2.40E-84	MFS transporter, ACS family, pantothenate transporter
gene_12001	2.58	K01904	557.03	569.8	3.00E-172	4-coumarate--CoA ligase [EC:6.2.1.12]
gene_12126	2.08	K00459	114.1	254.6	6.90E-77	nitronate monooxygenase [EC:1.13.12.16]
gene_12890	1.50	K05797	273.40	514.1	6.4e-156	4-cresol dehydrogenase (hydroxylating) flavoprotein subunit [EC:1.17.9.1]
gene_12952	1.98	K01607	17.73	24.3	3.2e-07	4-carboxymuconolactone decarboxylase [EC:4.1.1.44]

ANEXO 4. Proteínas codificadas en el transcriptoma de la cepa A3.I.1 identificadas en KofamKOALA en las condiciones de dextrosa e Impranil® log₂FC > 1.5. Asignaciones candidatas – Debajo del umbral adaptativo (Thrshld).

DEXTROSA						
Gen	log ₂ FC	KO	Thrshld	Puntaje	E-value	Definición
gene_00015	2.38	K20550	-	127.4	3.30E-38	prosolanapyrone-II oxidase / prosolanapyrone-III cycloisomerase [EC:1.1.3.42 5.5.1.20]
gene_00106	3.12	K08371	100.57	52.7	1.70E-15	cytochrome b-561 domain containing protein 2
gene_00125	1.75	K08010	558.5	49.3	8.90E-15	neutrophil cytosolic factor 2
gene_00138	1.88	K22499	170.5	24.1	1.80E-07	armadillo repeat-containing protein 5
gene_00140	2.16	K20032	205.8	47.4	4.90E-14	palmitoyltransferase ZDHHC13/17 [EC:2.3.1.225]
gene_00233	2.09	K22553	402.13	172.3	6.30E-52	4-methoxybenzoate monooxygenase (O-demethylating) [EC:1.14.99.15]
gene_00234	1.81	K08192	373.33	260.5	7.70E-79	MFS transporter, ACS family, allantate permease
gene_00245	1.69	K18815	87.3	31.5	3.80E-09	aminoglycoside 6'-N-acetyltransferase I [EC:2.3.1.82]
gene_00254	2.39	K21440	462.97	75.9	6.50E-23	ankyrin repeat domain-containing protein 50
gene_00280	2.00	K18637	291.5	28	1.70E-08	axial budding pattern protein 2
gene_00353	2.40	K19245	320.57	224.8	1.20E-67	sulfonate dioxygenase [EC:1.14.11.-]
gene_00428	2.62	K23065	594.03	45.9	2.00E-13	swainsonine biosynthesis oxidoreductase SwN [EC:1.3.1.-]
gene_00439	1.88	K23612	91.17	17.2	7.30E-05	neural Wiskott-Aldrich syndrome protein

gene_00492	1.54	K18369	405.97	286.8	3.70E-87	alcohol dehydrogenase [EC:1.1.1.-]
gene_00580	4.52	K01055	203.83	101.9	2.30E-30	3-oxoadipate enol-lactonase [EC:3.1.1.24]
gene_00611	2.14	K11763	230.4	29.4	1.60E-08	chromatin structure-remodeling complex subunit RSC9
gene_00615	3.73	K24634	328.93	45.2	2.00E-13	SET and MYND domain-containing protein 4 [EC:2.1.1.-]
gene_00619	2.67	K09245	217.1	42.7	1.40E-12	transcriptional activator protein UGA3
gene_00621	3.58	K13524	436.3	62.8	8.00E-19	4-aminobutyrate aminotransferase / (S)-3-amino-2-methylpropionate transaminase [EC:2.6.1.19 2.6.1.22]
gene_00640	1.68	K03512	476.47	43.3	4.50E-13	DNA polymerase lambda [EC:2.7.7.7 4.2.99.-]
gene_00675	1.87	K21632	111.03	51.5	2.50E-15	white-opaque regulator 2
gene_00714	1.66	K22268	173.97	25.1	1.00E-07	xylan 1,4-beta-xylosidase [EC:3.2.1.37]
gene_00727	2.51	K23388	92.2	24.8	5.90E-07	ubiquitin-like protein 4
gene_00775	1.71	K09403	203.33	66.8	5.50E-20	forkhead box protein J2/3
gene_00813	1.82	K19356	162.07	21.1	3.70E-06	lytic cellulose monooxygenase (C1-hydroxylating) [EC:1.14.99.54]
gene_00893	2.98	K11985	74.8	37.3	9.50E-11	TRAF-interacting protein [EC:2.3.2.27]
gene_00899	3.75	K24613	239.63	22.2	2.40E-06	endogenous retrovirus group V Env polyprotein
gene_00928	3.66	K09022	76.4	75.9	1.90E-22	2-iminobutanoate/2-iminopropanoate deaminase [EC:3.5.99.10]
gene_00946	1.58	K08139	451.97	338.6	1.50E-102	MFS transporter, SP family, sugar:H ⁺ symporter
gene_00974	2.33	K00344	282.23	157.4	2.90E-47	NADPH:quinone reductase [EC:1.6.5.5]
gene_01058	2.16	K07218	166.17	44.3	3.30E-13	nitrous oxidase accessory protein
gene_01151	2.38	K14360	87.83	37.4	4.90E-11	organic solute transporter subunit alpha
gene_01176	1.65	K08139	451.97	360.4	3.90E-109	MFS transporter, SP family, sugar:H ⁺ symporter
gene_01180	2.42	K13524	436.3	28.5	1.70E-08	4-aminobutyrate aminotransferase / (S)-3-amino-2-methylpropionate transaminase [EC:2.6.1.19 2.6.1.22]
gene_01222	1.80	K11244	107.53	55	1.70E-16	cell wall integrity and stress response component
gene_01234	3.98	K08139	446.6	340.4	9.30E-103	MFS transporter, SP family, sugar:H ⁺ symporter
gene_01262	1.61	K03789	105.7	36.7	8.10E-11	[ribosomal protein S18]-alanine N-acetyltransferase [EC:2.3.1.266]
gene_01263	2.14	K05074	79.6	26.5	1.90E-07	interleukin 15 receptor alpha
gene_01268	2.36	K00477	171.87	22.4	2.90E-06	phytanoyl-CoA hydroxylase [EC:1.14.11.18]
gene_01293	1.80	K24855	830.9	473.4	2.10E-143	hydroxyversicolorone monooxygenase [EC:1.14.13.-]

gene_01316	4.92	K06016	468.8	346.8	7.30E-105	beta-ureidopropionase / N-carbamoyl-L-amino-acid hydrolase [EC:3.5.1.6 3.5.1.87]
gene_01317	3.87	K09248	254.6	42.4	1.50E-12	proline utilization trans-activator
gene_01372	4.74	K01561	232.73	172.8	4.80E-52	haloacetate dehalogenase [EC:3.8.1.3]
gene_01388	2.75	K03138	109.47	19.8	1.50E-05	transcription initiation factor TFIIIF subunit alpha
gene_01396	3.06	K01066	237.17	70.4	9.00E-21	acetyl esterase [EC:3.1.1.-]
gene_01410	2.42	K11971	183.47	114.9	1.80E-34	E3 ubiquitin-protein ligase RNF14 [EC:2.3.2.31]
gene_01439	1.55	K15394	4015	1659.7	0.00E+00	hybrid polyketide synthase / nonribosomal peptide synthetase ACE1
gene_01476	2.12	K19791	434.93	383.7	9.70E-116	iron transport multicopper oxidase
gene_01483	1.72	K09191	175.87	80.2	3.90E-24	general transcription factor IIIA
gene_01501	5.75	K03396	119.5	28.7	4.20E-08	S-(hydroxymethyl)glutathione synthase [EC:4.4.1.22]
gene_01561	3.38	K20550	-	107.6	3.30E-32	prosolanapyrone-II oxidase / prosolanapyrone-III cycloisomerase [EC:1.1.3.42 5.5.1.20]
gene_01648	1.81	K09242	224.9	35	1.40E-10	transcriptional regulatory protein LEU3
gene_01689	2.18	K06113	238.6	138.1	1.90E-41	arabinan endo-1,5-alpha-L-arabinosidase [EC:3.2.1.99]
gene_01703	3.14	K11971	183.47	46.1	1.20E-13	E3 ubiquitin-protein ligase RNF14 [EC:2.3.2.31]
gene_01729	2.41	K11975	154.33	64.5	3.90E-19	E3 ubiquitin-protein ligase RNF144 [EC:2.3.2.31]
gene_01770	2.48	K01336	481.6	109.4	7.50E-33	cerevisin [EC:3.4.21.48]
gene_01777	1.67	K20547	329.4	26.5	6.20E-08	basic endochitinase B [EC:3.2.1.14]
gene_01827	2.66	K08712	1914.27	1806.6	0.00E+00	ATP-binding cassette, subfamily G (WHITE), member 2, SNQ2
gene_01864	2.42	K13524	436.3	60.3	4.50E-18	4-aminobutyrate aminotransferase / (S)-3-amino-2-methylpropionate transaminase [EC:2.6.1.19 2.6.1.22]
gene_01896	1.56	K13411	736.33	394.9	1.60E-119	dual oxidase [EC:1.6.3.1 1.11.1.-]
gene_01901	1.66	K08139	451.97	420.5	2.50E-127	MFS transporter, SP family, sugar:H+ symporter
gene_01903	2.73	K08192	361.9	308	6.20E-93	MFS transporter, ACS family, allantoin permease
gene_01916	2.48	K08187	439.1	267.1	1.30E-80	MFS transporter, MCT family, solute carrier family 16 (monocarboxylic acid transporters), member 10
gene_01917	5.32	K08139	446.6	326.1	2.00E-98	MFS transporter, SP family, sugar:H+ symporter
gene_01963	1.85	K06679	275.43	23.4	3.50E-07	mitotic spindle assembly checkpoint protein MAD1
gene_01974	2.82	K11488	297.97	19.7	1.90E-05	polycomb group RING finger protein 3

gene_02023	3.28	K09191	203	45.9	2.10E-13	general transcription factor IIIA
gene_02028	2.21	K23668	636.67	56.1	1.40E-16	fumiquinazoline A oxidase [EC:1.5.3.-]
gene_02053	3.71	K15321	3055.17	234.5	7.30E-71	naphtho-gamma-pyrone polyketide synthase
gene_02061	2.40	K09241	424.67	77.3	4.20E-23	transcriptional regulatory protein GAL4
gene_02062	1.66	K00480	307.63	158.7	5.20E-48	salicylate hydroxylase [EC:1.14.13.1]
gene_02084	2.80	K11426	230.2	85.3	1.60E-25	[histone H3]-lysine4/36 N-trimethyltransferase SMYD [EC:2.1.1.354 2.1.1.357]
gene_02115	2.60	K08174	210	186.4	2.80E-56	MFS transporter, FHS family, glucose/mannose:H ⁺ symporter
gene_02143	2.81	K09245	217.1	37.9	3.80E-11	transcriptional activator protein UGA3
gene_02175	2.47	K03425	102.33	19.1	4.20E-05	sec-independent protein translocase protein TatE
gene_02177	4.59	K08139	446.6	436.7	7.50E-132	MFS transporter, SP family, sugar:H ⁺ symporter
gene_02187	2.14	K11874	285.43	55	2.40E-16	ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase 16 [EC:3.4.19.12]
gene_02209	3.26	K03305	310.33	303.1	1.80E-91	proton-dependent oligopeptide transporter, POT family
gene_02242	2.86	K01271	295.73	244.6	8.60E-74	Xaa-Pro dipeptidase [EC:3.4.13.9]
gene_02243	3.88	K08176	333.27	191.3	1.40E-57	MFS transporter, PHS family, inorganic phosphate transporter
gene_02249	2.06	K08192	361.9	291	8.40E-88	MFS transporter, ACS family, allantoin permease
gene_02256	1.84	K21440	452.77	50.6	1.30E-15	ankyrin repeat domain-containing protein 50
gene_02270	1.68	K03685	157.4	64.5	1.70E-19	ribonuclease III [EC:3.1.26.3]
gene_02275	1.68	K09645	468.77	234.5	5.80E-71	vitellogenic carboxypeptidase-like protein [EC:3.4.16.-]
gene_02296	2.00	K17734	321.37	92.1	1.50E-27	serine protease AprX [EC:3.4.21.-]
gene_02297	2.24	K07535	316.93	191	1.10E-57	2-hydroxycyclohexanecarboxyl-CoA dehydrogenase [EC:1.1.1.-]
gene_02321	1.97	K23329	904.77	664.7	4.50E-201	ATP-binding cassette, subfamily B, vacuolar membrane transporter HMT1/ACLQ
gene_02332	2.84	K17644	174.1	91.3	2.90E-27	norsolorinic acid ketoreductase [EC:1.1.1.349]
gene_02338	3.26	K13075	116.07	69.3	1.40E-20	N-acyl homoserine lactone hydrolase [EC:3.1.1.81]
gene_02357	1.69	K22534	257.23	53.7	3.90E-16	PR domain zinc finger protein 5 [EC:2.1.1.-]
gene_02378	1.94	K08157	591.07	106.6	2.10E-32	MFS transporter, DHA1 family, multidrug resistance protein
gene_02439	1.69	K16074	208.1	51.8	1.40E-15	zinc transporter
gene_02482	1.88	K09649	324.87	217.5	8.80E-66	thymus-specific serine protease [EC:3.4.-.-]
gene_02489	2.37	K14715	130.53	51.7	2.10E-15	solute carrier family 39 (zinc transporter), member 9

gene_02511	1.81	K04411	818.73	21	2.70E-06	serine/threonine kinase 4
gene_02521	1.65	K07047	-	67.7	1.50E-20	N-substituted formamide deformylase [EC:3.5.1.91]
gene_02535	1.88	K03469	96.97	93.2	3.90E-28	ribonuclease HI [EC:3.1.26.4]
gene_02549	1.73	K08153	338.6	58.2	1.30E-17	MFS transporter, DHA1 family, multidrug resistance protein
gene_02553	2.48	K00059	261.47	64.8	3.40E-19	3-oxoacyl-[acyl-carrier protein] reductase [EC:1.1.1.100]
gene_02561	2.10	K05917	321.67	90.9	2.70E-27	sterol 14alpha-demethylase [EC:1.14.14.154 1.14.15.36]
gene_02573	1.96	K04450	446.13	79.5	6.70E-24	cyclic AMP-dependent transcription factor ATF-2
gene_02574	1.60	K09240	507	55.1	8.30E-17	transcriptional regulatory protein CAT8
gene_02660	1.95	K08139	451.97	396.5	4.80E-120	MFS transporter, SP family, sugar:H ⁺ symporter
gene_02679	2.04	K07760	446.37	32.2	2.10E-09	cyclin-dependent kinase [EC:2.7.11.22]
gene_02683	1.96	K09228	355.4	82.9	3.90E-25	KRAB domain-containing zinc finger protein
gene_02689	2.07	K13524	436.3	23.8	4.90E-07	4-aminobutyrate aminotransferase / (S)-3-amino-2-methylpropionate transaminase [EC:2.6.1.19 2.6.1.22]
gene_02705	2.04	K07760	446.37	31.5	3.60E-09	cyclin-dependent kinase [EC:2.7.11.22]
gene_02717	3.70	K00521	249.9	94.2	3.30E-28	ferric-chelate reductase [EC:1.16.1.7]
gene_02719	4.49	K10421	957.13	29.5	6.90E-09	CAP-Gly domain-containing linker protein 1
gene_02763	1.98	K08153	338.6	37.9	1.90E-11	MFS transporter, DHA1 family, multidrug resistance protein
gene_02814	1.65	K18819	150.1	103.6	2.50E-31	inositol 3-alpha-galactosyltransferase [EC:2.4.1.123]
gene_02820	1.78	K08157	591.07	177.3	9.00E-54	MFS transporter, DHA1 family, multidrug resistance protein
gene_02826	2.12	K10674	213.67	52.7	1.80E-15	ectoine hydroxylase [EC:1.14.11.55]
gene_02845	3.69	K00344	282.23	147.7	2.60E-44	NADPH:quinone reductase [EC:1.6.5.5]
gene_02856	3.59	K23117	532.5	46.3	9.70E-14	endo-cleaving rubber dioxygenase [EC:1.13.11.87]
gene_02873	2.16	K02831	412.77	319.8	2.00E-96	ser/thr/tyr protein kinase RAD53 [EC:2.7.11.-]
gene_02880	1.60	K08192	373.33	244.6	4.70E-74	MFS transporter, ACS family, allantate permease
gene_02902	1.60	K07155	78.27	38.1	2.10E-11	quercetin 2,3-dioxygenase [EC:1.13.11.24]
gene_02905	2.86	K06859	115.53	29.2	2.70E-08	glucose-6-phosphate isomerase, archaeal [EC:5.3.1.9]
gene_02927	2.07	K11244	94.6	52.8	1.60E-15	cell wall integrity and stress response component
gene_02991	2.09	K10272	137.23	43	1.10E-12	F-box and leucine-rich repeat protein 6
gene_03023	2.14	K10352	2043.33	16.8	3.40E-05	myosin heavy chain 9/10/11/14

gene_03053	1.74	K01198	181.37	25	1.70E-07	xylan 1,4-beta-xylosidase [EC:3.2.1.37]
gene_03056	2.33	K00344	282.23	147.8	2.30E-44	NADPH:quinone reductase [EC:1.6.5.5]
gene_03071	1.64	K00059	265.13	161.8	5.40E-49	3-oxoacyl-[acyl-carrier protein] reductase [EC:1.1.1.100]
gene_03132	1.68	K11684	398.87	20.6	3.30E-06	bromodomain-containing factor 1
gene_03145	1.51	K23612	91.17	24.9	3.50E-07	neural Wiskott-Aldrich syndrome protein
gene_03152	1.51	K21440	452.77	202.8	1.50E-61	ankyrin repeat domain-containing protein 50
gene_03154	2.46	K00034	342.77	258.2	3.20E-78	glucose 1-dehydrogenase [EC:1.1.1.47]
gene_03225	2.32	K11426	230.2	40.7	5.50E-12	[histone H3]-lysine4/36 N-trimethyltransferase SMYD [EC:2.1.1.354 2.1.1.357]
gene_03227	3.11	K01046	62.8	58.5	3.30E-17	triacylglycerol lipase [EC:3.1.1.3]
gene_03252	3.26	K03284	157.73	37.7	3.40E-11	magnesium transporter
gene_03320	2.79	K03304	173.73	16.9	9.20E-05	tellurite resistance protein
gene_03323	2.24	K08369	356.03	16.7	9.20E-05	MFS transporter, putative metabolite:H ⁺ symporter
gene_03340	2.03	K02116	19.5	18.9	7.20E-05	ATP synthase protein I
gene_03348	2.79	K00274	257.83	218.8	7.90E-66	monoamine oxidase [EC:1.4.3.4]
gene_03442	2.45	K21820	131.2	78.2	3.50E-23	unspecific peroxygenase [EC:1.11.2.1]
gene_03445	1.81	K07114	89.73	28.5	1.50E-08	Ca-activated chloride channel homolog
gene_03472	1.62	K06113	234.83	163.2	2.10E-49	arabinan endo-1,5-alpha-L-arabinosidase [EC:3.2.1.99]
gene_03503	3.73	K03396	119.5	35.6	3.30E-10	S-(hydroxymethyl)glutathione synthase [EC:4.4.1.22]
gene_03508	1.95	K15503	1252.83	353.9	4.40E-107	serine/threonine-protein phosphatase 6 regulatory ankyrin repeat subunit B
gene_03532	1.77	K17880	115.23	45.9	8.50E-14	hygromycin-B 7''-O-kinase [EC:2.7.1.119]
gene_03541	1.86	K08139	451.97	432.3	7.10E-131	MFS transporter, SP family, sugar:H ⁺ symporter
gene_03545	1.76	K08187	439.1	167.8	6.60E-51	MFS transporter, MCT family, solute carrier family 16 (monocarboxylic acid transporters), member 10
gene_03576	1.99	K05529	367.63	114.6	1.10E-34	mannan polymerase complexes MNN9 subunit [EC:2.4.1.232]
gene_03638	2.35	K12203	321.6	19.4	1.70E-05	defect in organelle trafficking protein DotB [EC:7.2.4.8]
gene_03645	1.74	K10221	317.13	118.8	5.20E-36	2-pyrone-4,6-dicarboxylate lactonase [EC:3.1.1.57]
gene_03715	2.21	K19267	123.93	77	6.80E-23	NAD(P)H dehydrogenase (quinone) [EC:1.6.5.2]
gene_03757	2.29	K18406	229.27	23.4	8.80E-07	tudor domain-containing protein 2

gene_03759	1.97	K03595	153.37	28.4	1.50E-08	GTPase
gene_03828	1.51	K22314	160.87	132.9	2.90E-40	glucosinolate gamma-glutamyl hydrolase [EC:3.4.19.16]
gene_03852	2.14	K00228	78.13	41.4	3.50E-12	coproporphyrinogen III oxidase [EC:1.3.3.3]
gene_03882	1.94	K19036	777.73	58.9	6.50E-18	ATP-dependent RNA/DNA helicase IGHMBP2 [EC:3.6.4.12 3.6.4.13]
gene_03929	1.88	K09248	260.07	146.7	2.10E-44	proline utilization trans-activator
gene_03930	1.67	K08192	373.33	273	1.30E-82	MFS transporter, ACS family, allantate permease
gene_03937	3.08	K12256	577.57	325.5	2.20E-98	putrescine---pyruvate transaminase [EC:2.6.1.113]
gene_03938	2.57	K01142	236.93	112.6	6.60E-34	exodeoxyribonuclease III [EC:3.1.11.2]
gene_03969	2.54	K09248	254.6	150.1	4.10E-45	proline utilization trans-activator
gene_04008	3.02	K22134	494.93	252.9	2.30E-76	MFS transporter, DHA2 family, glioxin efflux transporter
gene_04051	3.18	K01066	237.17	232.7	5.00E-70	acetyl esterase [EC:3.1.1.-]
gene_04090	1.59	K10400	560.03	19.3	4.10E-06	kinesin family member 15
gene_04104	2.28	K18912	268.33	209	9.80E-63	gamma-glutamyl hercynylcysteine S-oxide synthase [EC:1.14.99.50]
gene_04126	3.22	K22496	162.97	91.6	4.60E-27	repressor RFG1/ROX1
gene_04202	3.47	K10405	548.53	23.9	6.40E-07	kinesin family member C1
gene_04218	1.66	K01066	239.17	80.8	2.40E-24	acetyl esterase [EC:3.1.1.-]
gene_04238	2.45	K22023	1377.67	18.5	7.60E-06	mucin-6
gene_04268	2.10	K09242	231.07	37.9	3.90E-11	transcriptional regulatory protein LEU3
gene_04269	2.96	K09241	424.67	51.3	3.20E-15	transcriptional regulatory protein GAL4
gene_04272	4.00	K21993	293.1	266.1	1.80E-80	formate transporter
gene_04346	4.01	K09855	109.53	19.5	1.90E-05	Ras association domain-containing protein 44415
gene_04387	2.11	K14859	397.53	325	4.50E-98	ribosome biogenesis protein SSF1/2
gene_04391	1.68	K21440	452.77	217.6	5.30E-66	ankyrin repeat domain-containing protein 50
gene_04412	1.56	K07678	661.1	257.3	8.10E-78	two-component system, NarL family, sensor histidine kinase BarA [EC:2.7.13.3]
gene_04454	2.69	K08286	394.67	80	6.80E-24	protein-serine/threonine kinase [EC:2.7.11.-]
gene_04460	1.82	K12132	221.9	69	7.60E-21	eukaryotic-like serine/threonine-protein kinase [EC:2.7.11.1]
gene_04496	3.14	K10780	260.03	55.3	2.80E-16	enoyl-[acyl-carrier protein] reductase III [EC:1.3.1.104]

gene_04502	2.39	K23091	99.73	55.1	2.80E-16	kremen protein
gene_04506	3.09	K08139	446.6	354.4	5.50E-107	MFS transporter, SP family, sugar:H ⁺ symporter
gene_04546	1.77	K17644	265.6	86.4	3.60E-26	norsolorinic acid ketoreductase [EC:1.1.1.349]
gene_04679	2.38	K19305	212.4	25.1	4.20E-07	deuterolysin [EC:3.4.24.39]
gene_04697	3.26	K12776	393.6	318.2	3.80E-96	meiosis-specific serine/threonine-protein kinase MEK1 [EC:2.7.11.1]
gene_04719	2.11	K04176	572.23	18.5	3.20E-05	C-C chemokine receptor type 1
gene_04734	1.67	K17738	367.47	254.6	3.30E-77	D-arabinitol 2-dehydrogenase [EC:1.1.1.250]
gene_04743	2.68	K14715	130.53	48.2	2.40E-14	solute carrier family 39 (zinc transporter), member 9
gene_04766	2.28	K19245	320.57	222.4	6.30E-67	sulfonate dioxygenase [EC:1.14.11.-]
gene_04815	1.68	K22889	195.17	36	5.40E-11	trichothecene 3-O-acetyltransferase [EC:2.3.1.-]
gene_04818	1.52	K05986	215.83	199.1	1.90E-60	nuclease S1 [EC:3.1.30.1]
gene_04832	1.52	K21440	452.77	171	6.10E-52	ankyrin repeat domain-containing protein 50
gene_04881	2.10	K22123	228.53	80.8	3.90E-24	gliotoxin biosynthesis N-methyltransferase [EC:2.1.1.-]
gene_04895	2.26	K09248	254.6	32	2.20E-09	proline utilization trans-activator
gene_04904	2.26	K14520	594.63	406.6	7.50E-123	4-hydroxyacetophenone monooxygenase [EC:1.14.13.84]
gene_04926	2.33	K01569	110.3	39.7	1.20E-11	oxalate decarboxylase [EC:4.1.1.2]
gene_04957	2.28	K07824	474.77	302.1	2.80E-91	benzoate 4-monooxygenase [EC:1.14.14.92]
gene_05009	3.56	K19267	123.93	81.1	4.00E-24	NAD(P)H dehydrogenase (quinone) [EC:1.6.5.2]
gene_05021	2.72	K06035	119.27	58	4.20E-17	cyanamide hydratase [EC:4.2.1.69]
gene_05040	2.63	K13065	346.73	45.2	2.50E-13	shikimate O-hydroxycinnamoyltransferase [EC:2.3.1.133]
gene_05041	2.67	K12632	-	44.8	5.30E-13	puromycin N-acetyltransferase [EC:2.3.-.-]
gene_05042	2.69	K16559	141.27	66.6	9.10E-20	endo-1,3-1,4-beta-glycanase ExoK [EC:3.2.1.-]
gene_05075	1.80	K10779	973.17	540.7	2.00E-163	transcriptional regulator ATRX [EC:3.6.4.12]
gene_05099	2.87	K08884	368.4	82.2	1.60E-24	serine/threonine protein kinase, bacterial [EC:2.7.11.1]
gene_05100	3.25	K12132	226.97	91.6	2.00E-27	eukaryotic-like serine/threonine-protein kinase [EC:2.7.11.1]
gene_05101	1.56	K12132	221.9	95	9.60E-29	eukaryotic-like serine/threonine-protein kinase [EC:2.7.11.1]
gene_05152	2.37	K08139	446.6	321.3	5.70E-97	MFS transporter, SP family, sugar:H ⁺ symporter
gene_05159	3.11	K03654	629.83	96.6	6.50E-29	ATP-dependent DNA helicase RecQ [EC:3.6.4.12]

gene_05175	2.34	K22534	257.23	44.8	4.30E-13	PR domain zinc finger protein 5 [EC:2.1.1.-]
gene_05193	2.27	K09208	218.33	45.6	4.70E-13	krueppel-like factor 9/13/14/16
gene_05268	1.68	K01049	590.43	316.9	7.20E-96	acetylcholinesterase [EC:3.1.1.7]
gene_05281	1.52	K07427	712.03	116	3.80E-35	docosahexaenoic acid omega-hydroxylase [EC:1.14.14.79]
gene_05314	1.56	K09191	175.87	16.2	9.50E-05	general transcription factor IIIA
gene_05317	2.15	K22534	257.23	58.4	3.20E-17	PR domain zinc finger protein 5 [EC:2.1.1.-]
gene_05363	1.80	K21451	815.1	42.7	6.10E-13	xylanolytic transcriptional activator XlnR
gene_05382	2.54	K00521	249.9	240.6	1.70E-72	ferric-chelate reductase [EC:1.16.1.7]
gene_05384	1.57	K01062	146.13	121.6	7.30E-37	platelet-activating factor acetylhydrolase [EC:3.1.1.47]
gene_05413	1.54	K23091	99.73	79.9	4.10E-24	kremen protein
gene_05426	2.13	K07824	474.77	50.1	6.40E-15	benzoate 4-monooxygenase [EC:1.14.14.92]
gene_05427	2.77	K06221	330.97	112.8	6.70E-34	2,5-diketo-D-gluconate reductase A [EC:1.1.1.346]
gene_05431	2.20	K12379	169	61.8	4.00E-18	huckebein
gene_05441	2.19	K02433	447.17	121.7	2.10E-36	aspartyl-tRNA(Asn)/glutamyl-tRNA(Gln) amidotransferase subunit A [EC:6.3.5.6 6.3.5.7]
gene_05463	1.50	K02603	359.2	26.9	4.00E-08	origin recognition complex subunit 1
gene_05467	2.36	K20697	483.33	192.5	5.80E-58	gram-negative bacteria-binding protein 1
gene_05470	1.98	K18402	207.73	35	1.10E-10	PHD finger protein 20
gene_05517	2.45	K08192	361.9	269.1	3.60E-81	MFS transporter, ACS family, allantoate permease
gene_05542	2.93	K21548	81.53	18.9	3.90E-05	ATF/CREB family transcription factor
gene_05621	1.82	K16808	1007.9	23.3	1.50E-07	nuclear mitotic apparatus protein 1
gene_05683	2.71	K18637	283.37	38.8	1.70E-11	axial budding pattern protein 2
gene_05714	2.58	K14754	467.97	24.8	2.40E-07	interferon-induced GTP-binding protein Mx
gene_05756	2.63	K22240	88.37	36.5	1.80E-10	biogenesis of lysosome-related organelles complex 1 subunit CNL1
gene_05766	2.55	K22320	325.2	61.5	3.50E-18	2-alkyl-3-oxoalkanoate reductase [EC:1.1.1.412]
gene_05792	2.53	K00015	408.07	240.1	2.20E-72	glyoxylate reductase [EC:1.1.1.26]
gene_05823	4.15	K23517	-	539.4	4.00E-163	cyclopentanone monooxygenase [EC:1.14.13.16]
gene_05853	1.63	K10804	102.83	32.3	1.20E-09	acyl-CoA thioesterase I [EC:3.1.2.- 3.1.2.2 3.1.1.2 3.1.1.5]
gene_05865	3.61	K00812	468.43	67.2	4.60E-20	aspartate aminotransferase [EC:2.6.1.1]

gene_05866	2.11	K00812	468.43	94.7	2.20E-28	aspartate aminotransferase [EC:2.6.1.1]
gene_05871	1.94	K08139	451.97	352.3	1.10E-106	MFS transporter, SP family, sugar:H ⁺ symporter
gene_05894	2.42	K24028	376.1	182.2	8.00E-55	salicylic acid 3-hydroxylase [EC:1.14.11.-]
gene_05910	1.93	K07824	474.77	206	1.70E-62	benzoate 4-monooxygenase [EC:1.14.14.92]
gene_05917	3.43	K13524	436.3	96.6	4.80E-29	4-aminobutyrate aminotransferase / (S)-3-amino-2-methylpropionate transaminase [EC:2.6.1.19 2.6.1.22]
gene_05986	1.56	K07222	284.53	217.8	5.90E-66	putative flavoprotein involved in K ⁺ transport
gene_05998	1.55	K01796	337.57	27.8	2.00E-08	alpha-methylacyl-CoA racemase [EC:5.1.99.4]
gene_06007	1.98	K03304	171.13	94.7	1.00E-28	tellurite resistance protein
gene_06035	1.88	K13544	476.03	33.1	6.70E-10	pheophorbidease [EC:3.1.1.82]
gene_06060	1.55	K12941	313.63	236.7	8.80E-72	aminobenzoyl-glutamate utilization protein B
gene_06077	2.02	K08187	439.1	264.3	9.10E-80	MFS transporter, MCT family, solute carrier family 16 (monocarboxylic acid transporters), member 10
gene_06095	4.71	K00059	261.47	151.6	1.50E-45	3-oxoacyl-[acyl-carrier protein] reductase [EC:1.1.1.100]
gene_06096	5.10	K08139	446.6	332.9	1.70E-100	MFS transporter, SP family, sugar:H ⁺ symporter
gene_06101	2.17	K12132	226.97	84.9	2.30E-25	eukaryotic-like serine/threonine-protein kinase [EC:2.7.11.1]
gene_06108	3.22	K21440	462.97	79.5	5.20E-24	ankyrin repeat domain-containing protein 50
gene_06109	1.70	K23321	605.87	464.6	7.20E-141	aspirochlorine biosynthesis cytochrome P450 monooxygenase [EC:1.-.-.]
gene_06136	1.76	K01055	197.93	19	1.60E-05	3-oxoadipate enol-lactonase [EC:3.1.1.24]
gene_06137	1.56	K08726	235.67	75.7	7.30E-23	soluble epoxide hydrolase / lipid-phosphate phosphatase [EC:3.3.2.10 3.1.3.76]
gene_06139	1.74	K08187	439.1	194.1	7.50E-59	MFS transporter, MCT family, solute carrier family 16 (monocarboxylic acid transporters), member 10
gene_06140	1.94	K14054	122.7	48.3	2.10E-14	murein peptide amidase A
gene_06174	2.30	K09241	424.67	22.5	1.60E-06	transcriptional regulatory protein GAL4
gene_06233	2.69	K24634	328.93	81.7	1.90E-24	SET and MYND domain-containing protein 4 [EC:2.1.1.-]
gene_06251	2.46	K20102	125.97	58	5.40E-17	YTH domain-containing family protein
gene_06297	2.68	K08157	585.9	330.8	6.50E-100	MFS transporter, DHA1 family, multidrug resistance protein
gene_06300	3.53	K10523	146.83	61.3	4.00E-18	speckle-type POZ protein
gene_06302	1.68	K14715	120.73	56.3	4.00E-17	solute carrier family 39 (zinc transporter), member 9

gene_06344	2.80	K21295	926.63	379.1	1.70E-114	fumagillin biosynthesis cytochrome P450 monooxygenase
gene_06388	1.86	K13021	516.3	265.1	2.20E-80	MFS transporter, ACS family, tartrate transporter
gene_06396	3.24	K10268	211.17	24.2	6.40E-07	F-box and leucine-rich repeat protein 43862
gene_06397	3.30	K15072	159.27	17.2	7.50E-05	SCF-associated factor 1
gene_06403	5.28	K13065	346.73	62.3	1.60E-18	shikimate O-hydroxycinnamoyltransferase [EC:2.3.1.133]
gene_06404	2.19	K01904	557.03	420	1.00E-126	4-coumarate--CoA ligase [EC:6.2.1.12]
gene_06406	2.36	K15924	247.67	214.4	1.50E-64	glucuronoarabinoxylan endo-1,4-beta-xylanase [EC:3.2.1.136]
gene_06407	1.54	K00059	265.13	137.3	1.50E-41	3-oxoacyl-[acyl-carrier protein] reductase [EC:1.1.1.100]
gene_06422	2.69	K18415	207.07	37.3	4.40E-11	vreteno
gene_06444	2.03	K13524	436.3	36.9	5.10E-11	4-aminobutyrate aminotransferase / (S)-3-amino-2-methylpropionate transaminase [EC:2.6.1.19 2.6.1.22]
gene_06450	2.01	K02169	165.77	18	5.90E-05	malonyl-CoA O-methyltransferase [EC:2.1.1.197]
gene_06493	1.89	K08153	338.6	32.4	9.30E-10	MFS transporter, DHA1 family, multidrug resistance protein
gene_06534	1.67	K00344	276.17	169.9	1.90E-51	NADPH:quinone reductase [EC:1.6.5.5]
gene_06586	3.93	K24634	328.93	133.8	3.50E-40	SET and MYND domain-containing protein 4 [EC:2.1.1.-]
gene_06606	2.04	K01183	110.47	55.4	2.20E-16	chitinase [EC:3.2.1.14]
gene_06676	1.81	K12160	93.93	80.4	3.20E-24	small ubiquitin-related modifier
gene_06681	2.55	K13524	436.3	49.5	8.30E-15	4-aminobutyrate aminotransferase / (S)-3-amino-2-methylpropionate transaminase [EC:2.6.1.19 2.6.1.22]
gene_06682	1.87	K17649	450.93	255.8	1.30E-77	demethylsterigmatocystin 6-O-methyltransferase [EC:2.1.1.109]
gene_06711	3.56	K23066	551.27	129.5	5.20E-39	swainsonine biosynthesis dioxygenase SwnH1/2 [EC:1.14.11.-]
gene_06714	2.73	K14319	183.33	33	1.10E-09	Ran GTPase-activating protein 1
gene_06768	1.81	K08157	591.07	404.4	1.60E-122	MFS transporter, DHA1 family, multidrug resistance protein
gene_06873	1.59	K09241	384.73	18.8	8.80E-06	transcriptional regulatory protein GAL4
gene_06910	1.74	K05350	599.5	390.6	3.20E-118	beta-glucosidase [EC:3.2.1.21]
gene_06940	2.06	K22016	400.6	48	9.10E-15	mucin-3/17
gene_06944	1.91	K00767	295.9	38.3	1.10E-11	nicotinate-nucleotide pyrophosphorylase (carboxylating) [EC:2.4.2.19]
gene_06965	2.36	K15015	266.7	90.5	3.90E-27	solute carrier family 32 (vesicular inhibitory amino acid transporter)
gene_06978	3.97	K05917	321.67	131.3	1.60E-39	sterol 14alpha-demethylase [EC:1.14.14.154 1.14.15.36]

gene_06980	3.55	K08230	410.57	246	3.00E-74	MFS transporter, LAT3 family, solute carrier family 43, member 3
gene_07057	2.07	K00303	313.97	77.3	4.70E-23	sarcosine oxidase, subunit beta [EC:1.5.3.1]
gene_07068	2.17	K10638	588.67	112.1	1.40E-33	E3 ubiquitin-protein ligase UHRF1 [EC:2.3.2.27]
gene_07081	2.85	K10471	914.23	17.5	5.20E-05	kelch repeat and BTB domain-containing protein 3
gene_07132	2.50	K08192	361.9	269.2	3.50E-81	MFS transporter, ACS family, allantoate permease
gene_07223	1.89	K11971	183.47	62	8.90E-19	E3 ubiquitin-protein ligase RNF14 [EC:2.3.2.31]
gene_07338	1.83	K15634	204.77	68.2	2.00E-20	2,3-bisphosphoglycerate-dependent phosphoglycerate mutase [EC:5.4.2.11]
gene_07347	1.62	K02170	160.1	43.7	5.40E-13	pimeloyl-[acyl-carrier protein] methyl ester esterase [EC:3.1.1.85]
gene_07366	2.55	K11168	263.87	109.5	7.70E-33	dehydrogenase/reductase SDR family member 12 [EC:1.1.-.-]
gene_07370	2.05	K08139	446.6	418.4	2.50E-126	MFS transporter, SP family, sugar:H ⁺ symporter
gene_07384	2.27	K01053	200.53	30.6	8.40E-09	gluconolactonase [EC:3.1.1.17]
gene_07413	1.93	K19360	549.73	44.2	1.20E-13	nephrocystin-3
gene_07455	3.46	K19360	549.73	105.1	1.10E-31	nephrocystin-3
gene_07531	1.82	K10444	703.1	23.2	4.60E-07	kelch-like protein 6
gene_07564	1.63	K10421	909.27	73.2	2.30E-22	CAP-Gly domain-containing linker protein 1
gene_07566	1.52	K21543	155	98.9	1.40E-29	transcription factor CRZ1
gene_07570	2.39	K16464	864.27	22.8	3.70E-07	centrosomal protein CEP250
gene_07602	1.55	K00477	162.97	31.5	2.30E-09	phytanoyl-CoA hydroxylase [EC:1.14.11.18]
gene_07608	2.19	K22378	137.93	42.8	2.50E-12	E3 ubiquitin-protein ligase RNF181 [EC:2.3.2.27]
gene_07676	1.69	K00516	312.5	32.6	7.80E-10	lytic starch monooxygenase [EC:1.14.99.55]
gene_07798	1.74	K03396	161.53	27.3	5.00E-08	S-(hydroxymethyl)glutathione synthase [EC:4.4.1.22]
gene_07813	2.22	K20062	160.4	20.8	5.20E-06	arrestin-related trafficking adapter 39206
gene_07833	2.68	K08153	313.03	53.6	7.30E-16	MFS transporter, DHA1 family, multidrug resistance protein
gene_07860	2.31	K24750	132.07	27.1	8.00E-08	WD repeat-containing protein 55
gene_07861	3.71	K11244	94.6	31.3	5.60E-09	cell wall integrity and stress response component
gene_07920	2.15	K13524	436.3	72.2	1.20E-21	4-aminobutyrate aminotransferase / (S)-3-amino-2-methylpropionate transaminase [EC:2.6.1.19 2.6.1.22]
gene_07927	2.96	K08141	407.47	145	1.30E-43	MFS transporter, SP family, general alpha glucoside:H ⁺ symporter
gene_07933	4.62	K22134	494.93	298.3	4.10E-90	MFS transporter, DHA2 family, glioxin efflux transporter

gene_08014	2.66	K08192	361.9	312	3.70E-94	MFS transporter, ACS family, allantate permease
gene_08020	1.54	K01023	92.67	87.9	1.30E-26	arylsulfate sulfotransferase [EC:2.8.2.22]
gene_08047	3.57	K08192	361.9	251.2	9.30E-76	MFS transporter, ACS family, allantate permease
gene_08142	2.29	K08177	216.63	19.1	1.70E-05	MFS transporter, OFA family, oxalate/formate antiporter
gene_08209	1.92	K10421	909.27	64.1	1.20E-19	CAP-Gly domain-containing linker protein 1
gene_08210	3.31	K08139	446.6	223.6	1.90E-67	MFS transporter, SP family, sugar:H ⁺ symporter
gene_08215	2.57	K10298	200.93	23	1.00E-06	F-box protein 15
gene_08218	2.27	K09248	254.6	141.8	1.30E-42	proline utilization trans-activator
gene_08233	2.17	K00344	282.23	216.7	3.00E-65	NADPH:quinone reductase [EC:1.6.5.5]
gene_08245	1.58	K10955	1863.9	15.9	1.50E-05	mucin-2
gene_08334	2.29	K17785	70.67	17	8.20E-05	MICOS complex subunit MIC60
gene_08347	1.61	K06489	290.1	17.2	6.00E-05	CD53 antigen
gene_08355	2.39	K21451	815.1	20.9	5.20E-06	xylanolytic transcriptional activator XlnR
gene_08356	2.72	K04043	787.43	42.9	1.10E-12	molecular chaperone DnaK
gene_08373	1.59	K04044	616.53	29	1.00E-08	molecular chaperone HscA
gene_08417	1.59	K01053	197.57	139.5	3.50E-42	gluconolactonase [EC:3.1.1.17]
gene_08436	1.63	K21440	452.77	396.6	5.20E-120	ankyrin repeat domain-containing protein 50
gene_08437	1.71	K20285	234.73	84.9	1.00E-25	Rab9 effector protein with kelch motifs
gene_08445	1.92	K10523	143.37	29.7	7.30E-09	speckle-type POZ protein
gene_08464	1.59	K12308	337.57	204.2	9.40E-62	beta-galactosidase [EC:3.2.1.23]
gene_08472	2.49	K03789	102.67	39.1	3.10E-11	[ribosomal protein S18]-alanine N-acetyltransferase [EC:2.3.1.266]
gene_08483	2.70	K21440	462.97	98.6	9.00E-30	ankyrin repeat domain-containing protein 50
gene_08506	2.24	K17586	323.83	19.5	9.40E-06	PHD and RING finger domain-containing protein 1
gene_08577	2.03	K16416	2842.2	114.8	8.40E-35	myxalamid-type nonribosomal peptide synthetase MxaA
gene_08629	1.65	K12183	159.2	17.8	3.00E-05	ESCRT-I complex subunit TSG101
gene_08647	2.40	K13524	436.3	34.5	2.70E-10	4-aminobutyrate aminotransferase / (S)-3-amino-2-methylpropionate transaminase [EC:2.6.1.19 2.6.1.22]
gene_08683	1.73	K24752	308.8	24.2	2.10E-07	WD repeat-containing protein 70
gene_08796	1.64	K11276	187.47	17	5.70E-05	nucleophosmin 1

gene_08849	3.20	K22016	400.6	15	7.70E-05	mucin-3/17
gene_08900	1.52	K12960	398.87	240.4	9.30E-73	5-methylthioadenosine/S-adenosylhomocysteine deaminase [EC:3.5.4.31 3.5.4.28]
gene_08947	2.50	K11153	429.27	139.4	5.70E-42	retinol dehydrogenase 12 [EC:1.1.1.300]
gene_08963	1.68	K10477	548.73	42.8	6.60E-13	BTB/POZ domain-containing protein 44228
gene_09021	2.66	K11244	94.6	26.6	1.40E-07	cell wall integrity and stress response component
gene_09034	2.83	K03284	157.73	30	7.40E-09	magnesium transporter
gene_09063	3.08	K15387	-	421.7	1.90E-127	FAD-dependent monooxygenase
gene_09138	1.79	K08192	373.33	268.6	2.70E-81	MFS transporter, ACS family, allantoin permease
gene_09178	1.72	K24755	294.03	36.1	6.40E-11	WD repeat-containing protein 76
gene_09213	2.41	K16029	-	22.7	2.70E-07	ansamitocin polyketide synthase A
gene_09284	1.60	K22893	434.63	31.2	3.10E-09	serine/threonine kinase PknH [EC:2.7.11.1]
gene_09288	3.25	K15503	1252.83	84	3.30E-25	serine/threonine-protein phosphatase 6 regulatory ankyrin repeat subunit B
gene_09312	1.53	K08192	373.33	307.2	5.80E-93	MFS transporter, ACS family, allantoin permease
gene_09392	2.43	K00091	229.27	57.9	5.20E-17	dihydroflavonol-4-reductase [EC:1.1.1.219]
gene_09412	2.66	K04030	66.2	39.9	2.10E-11	ethanolamine utilization protein EutQ
gene_09432	2.03	K21440	462.97	168.4	7.90E-51	ankyrin repeat domain-containing protein 50
gene_09437	4.50	K10523	146.83	55	3.10E-16	speckle-type POZ protein
gene_09438	2.60	K10523	146.83	56	1.60E-16	speckle-type POZ protein
gene_09454	3.78	K09245	217.1	41.6	2.90E-12	transcriptional activator protein UGA3
gene_09455	2.63	K09241	424.67	49.8	9.00E-15	transcriptional regulatory protein GAL4
gene_09456	3.14	K22684	82.9	22.9	2.20E-06	metacaspase-1 [EC:3.4.22.-]
gene_09579	2.66	K00108	427.7	366.5	1.50E-110	choline dehydrogenase [EC:1.1.99.1]
gene_09595	3.35	K00344	282.23	192	9.50E-58	NADPH:quinone reductase [EC:1.6.5.5]
gene_09627	2.62	K22755	187.53	19.8	8.30E-06	E3 UFM1-protein ligase 1 [EC:2.3.2.-]
gene_09641	2.66	K03362	360.1	26.3	1.20E-07	F-box and WD-40 domain protein 44501
gene_09648	2.09	K15072	159.27	21	5.00E-06	SCF-associated factor 1
gene_09657	3.62	K08369	356.03	209.3	4.20E-63	MFS transporter, putative metabolite:H ⁺ symporter
gene_09664	2.52	K03284	157.73	21.8	2.20E-06	magnesium transporter

gene_09765	2.36	K22337	905.43	26.9	5.40E-08	trehalose 6-phosphate synthase complex regulatory subunit
gene_09799	2.53	K03543	283.73	19.2	2.20E-05	membrane fusion protein, multidrug efflux system
gene_09828	2.50	K09252	338.17	315.5	3.80E-95	feruloyl esterase [EC:3.1.1.73]
gene_09829	2.01	K09245	217.1	18.5	2.80E-05	transcriptional activator protein UGA3
gene_09832	3.90	K10216	262.13	23.9	1.20E-06	2-hydroxyruconate-semialdehyde hydrolase [EC:3.7.1.9]
gene_09853	2.90	K22134	494.93	222.9	2.80E-67	MFS transporter, DHA2 family, glioxin efflux transporter
gene_09854	3.85	K16815	340.4	162.6	6.70E-49	calcium-independent phospholipase A2-gamma
gene_09884	2.92	K11676	105.83	30.9	9.50E-09	Ino eighty subunit 2
gene_09939	2.29	K00738	374	40.2	7.00E-12	alpha-1,3-mannosylglycoprotein beta-1,4-N-acetylglucosaminyltransferase A/B [EC:2.4.1.145]
gene_09964	1.55	K03360	305.47	20	3.60E-06	F-box and leucine-rich repeat protein GRR1
gene_10018	4.42	K13524	436.3	62.6	8.70E-19	4-aminobutyrate aminotransferase / (S)-3-amino-2-methylpropionate transaminase [EC:2.6.1.19 2.6.1.22]
gene_10019	2.85	K18542	329.57	45.8	2.20E-13	choriolysin L [EC:3.4.24.66]
gene_10043	2.23	K21440	462.97	81.3	1.50E-24	ankyrin repeat domain-containing protein 50
gene_10044	2.11	K11244	94.6	40.7	7.50E-12	cell wall integrity and stress response component
gene_10048	2.58	K11244	94.6	24.2	7.80E-07	cell wall integrity and stress response component
gene_10058	1.73	K00344	276.17	194.2	7.70E-59	NADPH:quinone reductase [EC:1.6.5.5]
gene_10080	1.93	K23321	605.87	348	1.60E-105	aspirochlorine biosynthesis cytochrome P450 monooxygenase [EC:1.-.-.]
gene_10087	2.09	K06999	105.63	30	1.20E-08	phospholipase/carboxylesterase
gene_10101	1.71	K09241	384.73	196.5	1.70E-59	transcriptional regulatory protein GAL4
gene_10113	1.64	K01432	165.6	157.4	1.30E-47	arylformamidase [EC:3.5.1.9]
gene_10195	1.52	K21440	452.77	165.2	3.50E-50	ankyrin repeat domain-containing protein 50
gene_10203	2.84	K03828	110.23	73.3	9.30E-22	putative acetyltransferase [EC:2.3.1.-]
gene_10250	1.57	K08166	422	15.8	6.80E-05	MFS transporter, DHA2 family, methylenomycin A resistance protein
gene_10260	1.86	K15015	269.23	81.3	1.10E-24	solute carrier family 32 (vesicular inhibitory amino acid transporter)
gene_10265	3.22	K11153	429.27	274.3	6.20E-83	retinol dehydrogenase 12 [EC:1.1.1.300]
gene_10287	1.83	K03254	238.5	35.9	4.20E-11	translation initiation factor 3 subunit A

gene_10306	3.41	K13524	436.3	21.8	1.90E-06	4-aminobutyrate aminotransferase / (S)-3-amino-2-methylpropionate transaminase [EC:2.6.1.19 2.6.1.22]
gene_10338	2.63	K23368	411.93	24.3	2.20E-07	thyroid receptor-interacting protein 11
gene_10359	1.59	K08139	451.97	73.7	2.00E-22	MFS transporter, SP family, sugar:H ⁺ symporter
gene_10424	1.78	K08192	373.33	261.1	5.10E-79	MFS transporter, ACS family, allantate permease
gene_10438	2.93	K00423	532.8	350.2	1.30E-105	L-ascorbate oxidase [EC:1.10.3.3]
gene_10450	2.77	K08646	204.8	30.8	8.20E-09	peptidyl-Lys metalloendopeptidase [EC:3.4.24.20]
gene_10458	2.26	K06005	399.9	194.2	1.90E-58	candidapepsin [EC:3.4.23.24]
gene_10461	3.56	K15921	244.6	43.6	7.00E-13	arabinoxylan arabinofuranohydrolase [EC:3.2.1.55]
gene_10462	2.70	K03931	236.8	47.7	4.20E-14	putative isomerase
gene_10541	2.57	K19356	162.07	152.3	1.20E-45	lytic cellulose monooxygenase (C1-hydroxylating) [EC:1.14.99.54]
gene_10595	2.16	K05714	264.5	62	2.70E-18	2-hydroxy-6-oxonona-2,4-dienedioate hydrolase [EC:3.7.1.14]
gene_10603	1.66	K08165	581.43	270.7	4.00E-82	MFS transporter, DHA2 family, multidrug resistance protein
gene_10687	2.19	K22379	112.87	43.6	9.20E-13	E3 ubiquitin-protein ligase RNFT1 [EC:2.3.2.27]
gene_10690	1.53	K05531	177.17	117.1	2.80E-35	mannan polymerase II complex MNN10 subunit [EC:2.4.1.-]
gene_10730	3.59	K20283	280.17	28.6	1.20E-08	golgin subfamily A member 4
gene_10770	2.79	K10523	146.83	21.8	3.60E-06	speckle-type POZ protein
gene_10854	1.74	K21744	125.17	21.7	3.10E-06	MerR family transcriptional regulator, thiopeptide resistance regulator
gene_10865	2.18	K08257	159.73	115	2.00E-34	mannan endo-1,6-alpha-mannosidase [EC:3.2.1.101]
gene_10867	2.08	K11294	176.63	100.8	4.80E-30	nucleolin
gene_10990	3.82	K23107	335.53	173.5	2.90E-52	1-deoxyxylulose-5-phosphate synthase [EC:1.1.-.-]
gene_10999	1.66	K21547	242.27	62	9.40E-19	C6 transcription factor Pro1
gene_11007	1.63	K08880	85.27	29.6	9.00E-09	serine/threonine kinase 19 [EC:2.7.11.1]
gene_11038	3.41	K22494	47.17	32.3	3.50E-09	CFEM-containing surface protein
gene_11060	1.54	K08139	451.97	329.8	7.10E-100	MFS transporter, SP family, sugar:H ⁺ symporter
gene_11145	1.75	K12256	580.7	386.1	4.10E-117	putrescine---pyruvate transaminase [EC:2.6.1.113]
gene_11169	2.41	K00059	261.47	200.1	2.60E-60	3-oxoacyl-[acyl-carrier protein] reductase [EC:1.1.1.100]
gene_11174	2.42	K00433	193.17	32.9	2.30E-09	non-heme chloroperoxidase [EC:1.11.1.10]
gene_11219	4.35	K02012	199.83	87.1	7.40E-26	iron(III) transport system substrate-binding protein

gene_11220	3.07	K09248	254.6	38.7	2.10E-11	proline utilization trans-activator
gene_11229	1.95	K09241	384.73	48.6	9.00E-15	transcriptional regulatory protein GAL4
gene_11259	2.04	K11494	231.73	24.9	2.70E-07	RCC1 and BTB domain-containing protein
gene_11278	2.14	K10477	548.73	20.3	9.20E-06	BTB/POZ domain-containing protein 44228
gene_11308	1.74	K03686	410.27	76.1	5.80E-23	molecular chaperone DnaJ
gene_11339	2.67	K13956	566.97	33.3	6.90E-10	actin-binding protein IPP
gene_11416	2.87	K22889	195.17	180.6	2.40E-54	trichothecene 3-O-acetyltransferase [EC:2.3.1.-]
gene_11449	2.43	K15068	209.53	19.8	9.80E-06	protein DIA2
gene_11472	1.59	K20950	47.27	38.2	2.90E-11	polysaccharide biosynthesis protein VpsQ
gene_11523	4.49	K16743	138.37	29.1	7.00E-09	abnormal spindle-like microcephaly-associated protein
gene_11619	2.38	K17652	502.67	162.3	6.60E-49	5'-hydroxyaverantin dehydrogenase [EC:1.1.1.352]
gene_11662	3.18	K21159	451.07	396.2	8.10E-120	epoxide hydrolase
gene_11668	1.89	K08234	84.1	32.4	1.80E-09	glyoxylase I family protein
gene_11672	1.76	K10450	755.83	29.8	3.40E-09	kelch-like protein 12
gene_11676	2.44	K13524	436.3	27.4	3.90E-08	4-aminobutyrate aminotransferase / (S)-3-amino-2-methylpropionate transaminase [EC:2.6.1.19 2.6.1.22]
gene_11680	1.71	K21440	452.77	168.2	4.20E-51	ankyrin repeat domain-containing protein 50
gene_11681	2.52	K21440	462.97	197.8	1.00E-59	ankyrin repeat domain-containing protein 50
gene_11720	1.65	K17880	115.23	46	7.80E-14	hygromycin-B 7"-O-kinase [EC:2.7.1.119]
gene_11757	2.33	K23588	248.23	17.2	6.80E-05	protein AF-17/10
gene_11761	1.94	K00767	295.9	52.4	6.00E-16	nicotinate-nucleotide pyrophosphorylase (carboxylating) [EC:2.4.2.19]
gene_11793	2.23	K20828	279.03	39.7	1.40E-11	zinc finger protein 143/76
gene_11799	2.17	K13524	436.3	87.8	2.20E-26	4-aminobutyrate aminotransferase / (S)-3-amino-2-methylpropionate transaminase [EC:2.6.1.19 2.6.1.22]
gene_11802	3.97	K11702	1191.67	177.3	1.70E-53	beta-1,2-xylosyltransferase [EC:2.4.2.-]
gene_11820	3.67	K15015	266.7	79.5	8.40E-24	solute carrier family 32 (vesicular inhibitory amino acid transporter)
gene_11828	2.42	K08192	361.9	272.3	4.10E-82	MFS transporter, ACS family, allantoin permease
gene_11842	1.65	K10520	191	28.2	1.70E-08	ankyrin repeat and BTB/POZ domain-containing protein 1
gene_11937	2.56	K21159	451.07	288.2	4.40E-87	epoxide hydrolase

gene_11958	3.94	K08157	585.9	165.9	5.30E-50	MFS transporter, DHA1 family, multidrug resistance protein
gene_12008	1.57	K14209	251.63	89.8	3.10E-27	solute carrier family 36 (proton-coupled amino acid transporter)
gene_12031	2.32	K02234	248.8	165.6	6.70E-50	cobalamin biosynthesis protein CobW
gene_12085	2.14	K13524	436.3	34.4	2.90E-10	4-aminobutyrate aminotransferase / (S)-3-amino-2-methylpropionate transaminase [EC:2.6.1.19 2.6.1.22]
gene_12159	2.84	K09245	217.1	89.2	1.10E-26	transcriptional activator protein UGA3
gene_12244	3.40	K01055	203.83	89.1	1.80E-26	3-oxoadipate enol-lactonase [EC:3.1.1.24]
gene_12258	4.35	K08139	446.6	263.7	1.50E-79	MFS transporter, SP family, sugar:H ⁺ symporter
gene_12291	2.46	K23978	101.93	57.4	6.30E-17	isoamyl acetate esterase [EC:3.1.1.112]
gene_12493	5.99	K09248	254.6	144.6	1.90E-43	proline utilization trans-activator
gene_12544	1.61	K15532	97.97	28.5	1.30E-08	unsaturated rhamnogalacturonyl hydrolase [EC:3.2.1.172]
gene_12579	2.41	K18009	303.13	227.5	9.80E-69	meso-butanediol dehydrogenase / (S,S)-butanediol dehydrogenase / diacetyl reductase [EC:1.1.1.- 1.1.1.76 1.1.1.304]
gene_12592	1.82	K09291	183.63	43.5	1.40E-13	nucleoprotein TPR
gene_12623	1.83	K23666	569.8	234.1	4.70E-71	fumiquinazoline F monooxygenase [EC:1.14.14.-]
gene_12662	1.89	K01758	602.67	71	1.40E-21	cystathionine gamma-lyase [EC:4.4.1.1]
gene_12743	2.06	K07404	116.37	25.6	3.80E-07	6-phosphogluconolactonase [EC:3.1.1.31]
gene_12766	1.77	K16733	243.57	25.8	8.60E-08	Rac GTPase-activating protein 1
gene_12771	1.76	K09241	384.73	131.8	6.10E-40	transcriptional regulatory protein GAL4
gene_12874	2.82	K08139	446.6	384.3	5.10E-116	MFS transporter, SP family, sugar:H ⁺ symporter
gene_12876	3.85	K17649	442.53	277.3	7.90E-84	demethylsterigmatocystin 6-O-methyltransferase [EC:2.1.1.109]
gene_12885	2.84	K10293	91.13	17.2	7.10E-05	F-box protein 7
gene_12891	1.95	K09001	72.27	44.2	2.90E-13	anhydro-N-acetylmuramic acid kinase [EC:2.7.1.170]
gene_12936	2.29	K19267	123.93	79.1	1.60E-23	NAD(P)H dehydrogenase (quinone) [EC:1.6.5.2]
gene_12958	3.21	K08680	245.03	57.2	6.20E-17	2-succinyl-6-hydroxy-2,4-cyclohexadiene-1-carboxylate synthase [EC:4.2.99.20]
gene_13009	2.48	K09471	260.17	156.7	3.60E-47	gamma-glutamylputrescine oxidase [EC:1.4.3.-]
gene_13047	3.60	K00598	128	35	4.70E-10	trans-aconitate 2-methyltransferase [EC:2.1.1.144]
gene_13074	3.64	K22268	173.97	16.4	9.80E-05	xylan 1,4-beta-xylosidase [EC:3.2.1.37]
gene_13081	2.73	K09248	254.6	81.3	2.60E-24	proline utilization trans-activator

gene_13082	3.44	K17648	286.73	138.8	1.00E-41	versiconal hemiacetal acetate esterase [EC:3.1.1.94]
gene_13102	5.84	K18988	286.83	102.4	1.50E-30	serine-type D-Ala-D-Ala carboxypeptidase/endopeptidase [EC:3.4.16.4 3.4.21.-]
gene_13117	4.10	K09248	254.6	35.7	1.70E-10	proline utilization trans-activator
gene_13128	1.85	K00059	265.13	105.1	9.20E-32	3-oxoacyl-[acyl-carrier protein] reductase [EC:1.1.1.100]
gene_13131	1.51	K09471	288.33	99.9	2.50E-30	gamma-glutamylputrescine oxidase [EC:1.4.3.-]
gene_13184	2.02	K24637	434.8	53.1	1.10E-15	zinc finger BED domain-containing protein 1 (E3 SUMO-protein ligase ZBED1) [EC:2.3.2.-]
gene_13190	2.05	K15218	152.1	16.5	7.70E-05	RNA polymerase I-specific transcription initiation factor RRN6
gene_13232	3.16	K22123	228.53	68.8	1.70E-20	gliotoxin biosynthesis N-methyltransferase [EC:2.1.1.-]
gene_13255	2.44	K21440	462.97	365.5	2.70E-110	ankyrin repeat domain-containing protein 50
gene_13387	2.79	K22123	228.53	81.7	2.10E-24	gliotoxin biosynthesis N-methyltransferase [EC:2.1.1.-]
gene_13392	1.92	K15503	1252.83	409.1	1.00E-123	serine/threonine-protein phosphatase 6 regulatory ankyrin repeat subunit B
gene_13393	3.78	K19564	271	251.1	9.00E-76	choline transport protein
gene_13406	4.30	K22134	494.93	465.3	1.20E-140	MFS transporter, DHA2 family, glioxin efflux transporter
gene_13414	5.54	K15366	1412.6	19.2	1.60E-05	salmonella plasmid virulence protein B
gene_13416	4.25	K01091	120.53	39.5	1.80E-11	phosphoglycolate phosphatase [EC:3.1.3.18]
gene_13424	1.55	K23481	1074.1	183.5	1.20E-55	vacuolar protein sorting-associated protein 1
gene_13447	2.07	K16815	340.4	209.6	4.00E-63	calcium-independent phospholipase A2-gamma
gene_13456	1.74	K03469	96.97	51.3	2.30E-15	ribonuclease HI [EC:3.1.26.4]
gene_13457	3.64	K14963	270.77	175.1	1.10E-52	COMPASS component SWD3
gene_13484	1.53	K21440	452.77	137.6	7.50E-42	ankyrin repeat domain-containing protein 50
gene_13489	2.41	K12597	97.17	45.6	2.60E-13	protein AIR1/2
gene_13532	2.03	K17880	115.23	41.6	3.60E-12	hygromycin-B 7"-O-kinase [EC:2.7.1.119]
gene_13533	2.21	K23481	1066.57	244.7	9.20E-74	vacuolar protein sorting-associated protein 1
gene_13552	3.25	K03094	65.33	53.1	1.60E-15	S-phase kinase-associated protein 1
gene_13567	2.21	K06125	453.83	67.7	3.50E-20	4-hydroxybenzoate polyprenyltransferase [EC:2.5.1.39]
gene_13609	2.68	K23467	695.1	111.9	1.40E-33	trigonelline permease
gene_13624	1.56	K11676	93.93	32.2	1.70E-09	Ino eighty subunit 2

gene_13643	1.75	K13141	117.13	84.1	1.50E-25	integrator complex subunit 4
gene_13649	2.03	K16815	340.4	155	1.30E-46	calcium-independent phospholipase A2-gamma
gene_13671	2.58	K00521	249.9	93.3	6.10E-28	ferric-chelate reductase [EC:1.16.1.7]
gene_13674	1.65	K19721	1030.67	19	3.00E-06	collagen type V/XI/XXIV/XXVII, alpha
gene_13698	5.29	K17649	442.53	206.3	2.90E-62	demethylsterigmatocystin 6-O-methyltransferase [EC:2.1.1.109]
gene_13708	3.78	K11702	1191.67	165.2	8.00E-50	beta-1,2-xylosyltransferase [EC:2.4.2.-]
gene_13710	2.92	K06237	481.7	17.7	1.70E-05	collagen type IV alpha
gene_13711	4.12	K24637	434.8	22.8	1.50E-06	zinc finger BED domain-containing protein 1 (E3 SUMO-protein ligase ZBED1) [EC:2.3.2.-]
gene_13712	2.05	K08592	248.17	47.9	3.20E-14	sentrin-specific protease 1 [EC:3.4.22.68]
gene_13718	3.76	K15385	427.63	346	1.50E-104	aspyridone synthetase trans-acting enoyl reductase
gene_13738	2.54	K05637	1335.23	16.6	2.60E-05	laminin, alpha 44228
gene_13740	3.33	K08165	581.43	165.9	5.20E-50	MFS transporter, DHA2 family, multidrug resistance protein
gene_13751	4.10	K01771	95.83	53.2	9.50E-16	1-phosphatidylinositol phosphodiesterase [EC:4.6.1.13]
gene_13764	3.74	K23481	1066.57	249	4.60E-75	vacuolar protein sorting-associated protein 1
gene_13769	3.40	K21440	462.97	79.6	4.90E-24	ankyrin repeat domain-containing protein 50
gene_13780	1.52	K03685	157.4	18.5	1.60E-05	ribonuclease III [EC:3.1.26.3]
gene_13786	2.57	K20613	255.5	247.4	1.00E-74	kievitone hydratase [EC:4.2.1.95]
gene_13791	3.24	K16536	837	22.6	1.20E-06	protein HOOK3
gene_13794	3.97	K18420	330.83	35.5	3.20E-10	RISC-loading complex subunit TARBP2
gene_13799	4.61	K22754	503.7	60.6	1.40E-18	E3 ubiquitin-protein ligase RNF213 [EC:2.3.2.27]
gene_13815	5.28	K03654	629.83	126.5	5.80E-38	ATP-dependent DNA helicase RecQ [EC:3.6.4.12]
gene_13817	5.67	K09246	161.27	19.7	8.90E-06	arginine metabolism regulation protein II
gene_13818	6.08	K00986	73	67.6	5.50E-20	RNA-directed DNA polymerase [EC:2.7.7.49]

IMPRANIL®						
Gen	log ₂ FC	KO	Thrshld	Puntaje	E-value	Definición
gene_00004	2.64	K08187	439.1	294.7	3.20E-89	MFS transporter, MCT family, solute carrier family 16 (monocarboxylic acid transporters), member 10
gene_00036	2.94	K23668	636.67	67.7	2.50E-20	fumiquinazoline A oxidase [EC:1.5.3.-]
gene_00071	1.73	K01560	137.2	115.6	5.10E-35	2-haloacid dehalogenase [EC:3.8.1.2]
gene_00223	8.80	K13993	71.67	56.4	7.30E-17	HSP20 family protein
gene_00229	1.81	K01066	239.17	21	2.50E-06	acetyl esterase [EC:3.1.1.-]
gene_00271	1.84	K22320	321.73	68.1	1.20E-20	2-alkyl-3-oxoalkanoate reductase [EC:1.1.1.412]
gene_00276	2.34	K08157	585.9	531.5	6.50E-161	MFS transporter, DHA1 family, multidrug resistance protein
gene_00285	1.62	K03243	224.9	16.9	1.60E-05	translation initiation factor 5B
gene_00286	2.14	K23256	472.13	308.6	1.10E-93	NADPH-dependent curcumin reductase [EC:1.3.1.-]
gene_00326	1.91	K23091	99.73	81.9	6.90E-25	kremen protein
gene_00351	2.25	K05760	647.27	100.6	2.90E-30	paxillin
gene_00391	2.08	K01023	97.3	71.9	9.90E-22	arylsulfate sulfotransferase [EC:2.8.2.22]
gene_00407	3.42	K03304	173.73	77.5	2.20E-23	tellurite resistance protein
gene_00416	2.97	K05528	225.87	149.9	2.60E-45	alpha 1,6-mannosyltransferase [EC:2.4.1.232]
gene_00418	5.04	K22494	47.17	45.2	2.30E-13	CFEM-containing surface protein
gene_00461	1.56	K01184	465.3	187.3	8.70E-57	polygalacturonase [EC:3.2.1.15]
gene_00469	1.57	K10660	155.8	51.3	1.10E-15	E3 ubiquitin-protein ligase MARCH5 [EC:2.3.2.27]
gene_00515	1.83	K20910	250.57	17.3	2.60E-05	thioredoxin-interacting protein
gene_00548	2.96	K22450	89.27	23.6	8.80E-07	aralkylamine N-acetyltransferase [EC:2.3.1.87]
gene_00589	2.50	K22494	47.17	30.7	6.10E-09	CFEM-containing surface protein
gene_00622	1.70	K14731	229.9	123.5	1.90E-37	epsilon-lactone hydrolase [EC:3.1.1.83]
gene_00629	2.46	K24510	480.33	382.9	7.90E-116	von Willebrand factor A domain-containing protein 5
gene_00672	1.61	K10260	480.5	39.8	2.80E-12	F-box and WD-40 domain protein 7
gene_00679	1.76	K13355	132.2	88.1	9.80E-27	nucleoside diphosphate-linked moiety X motif 19, mitochondrial [EC:3.6.1.-]
gene_00711	3.06	K05724	566.97	77.1	2.60E-23	FYVE, RhoGEF and PH domain containing 44352
gene_00735	2.22	K15385	427.63	318.7	1.50E-96	aspyridone synthetase trans-acting enoyl reductase

gene_00765	1.53	K03457	188.27	161.8	2.70E-49	nucleobase:cation symporter-1, NCS1 family
gene_00812	4.39	K10421	957.13	27.4	1.70E-08	CAP-Gly domain-containing linker protein 1
gene_00867	1.57	K01715	321.97	193.4	1.20E-58	enoyl-CoA hydratase [EC:4.2.1.17]
gene_00901	2.15	K18221	833.7	116.9	2.60E-35	tetracycline 11a-monoxygenase, tetracycline resistance protein [EC:1.14.13.231]
gene_00949	1.57	K17632	1095	162.6	1.70E-49	RAS protein activator-like 1
gene_00965	3.00	K20697	483.33	180.9	1.10E-54	gram-negative bacteria-binding protein 1
gene_01077	1.63	K01049	590.43	471.2	1.10E-142	acetylcholinesterase [EC:3.1.1.7]
gene_01112	1.69	K18764	240.63	53.5	2.40E-16	nocturnin [EC:3.1.3.108]
gene_01162	3.16	K18815	92.23	21.4	5.60E-06	aminoglycoside 6'-N-acetyltransferase I [EC:2.3.1.82]
gene_01163	1.94	K14731	229.9	114.1	1.30E-34	epsilon-lactone hydrolase [EC:3.1.1.83]
gene_01213	1.61	K21440	452.77	211.5	2.70E-64	ankyrin repeat domain-containing protein 50
gene_01257	2.06	K11621	70.67	42.2	1.20E-12	lia operon protein LiaG
gene_01275	3.33	K00521	249.9	216.1	2.40E-65	ferric-chelate reductase [EC:1.16.1.7]
gene_01356	1.64	K06652	275.93	153	1.60E-46	cyclin-dependent kinase inhibitor FAR1
gene_01412	3.41	K11153	429.27	141.5	7.30E-43	retinol dehydrogenase 12 [EC:1.1.1.300]
gene_01416	3.19	K08157	585.9	207.1	1.10E-62	MFS transporter, DHA1 family, multidrug resistance protein
gene_01521	2.19	K12757	261.4	57.6	4.00E-17	myosin regulatory light chain 12
gene_01584	1.63	K00480	307.63	165.9	2.30E-50	salicylate hydroxylase [EC:1.14.13.1]
gene_01595	2.15	K09291	200.47	21.3	8.20E-07	nucleoprotein TPR
gene_01604	3.30	K18009	303.13	238.6	2.40E-72	meso-butanediol dehydrogenase / (S,S)-butanediol dehydrogenase / diacetyl reductase [EC:1.1.1.- 1.1.1.76 1.1.1.304]
gene_01636	1.79	K22320	321.73	35.1	1.30E-10	2-alkyl-3-oxoalkanoate reductase [EC:1.1.1.412]
gene_01683	2.04	K11243	181.1	22.6	1.30E-06	nuclear fusion protein
gene_01812	1.61	K01182	851.4	216.8	6.40E-66	oligo-1,6-glucosidase [EC:3.2.1.10]
gene_01866	2.49	K08153	313.03	128.8	6.60E-39	MFS transporter, DHA1 family, multidrug resistance protein
gene_01874	1.56	K08157	591.07	431.1	9.70E-131	MFS transporter, DHA1 family, multidrug resistance protein
gene_01902	1.65	K16547	137.87	54.3	1.50E-16	protein NEDD1
gene_01928	2.50	K08158	557.87	517.9	1.10E-156	MFS transporter, DHA1 family, multidrug resistance protein

gene_01931	1.59	K07517	171.2	94.2	1.30E-28	Delta3-Delta2-enoyl-CoA isomerase [EC:5.3.3.8]
gene_01933	1.70	K01049	590.43	361.3	1.90E-109	acetylcholinesterase [EC:3.1.1.7]
gene_02093	2.05	K07824	474.77	341.9	1.40E-103	benzoate 4-monooxygenase [EC:1.14.14.92]
gene_02109	3.86	K22575	-	135.9	3.20E-41	fumagillin biosynthesis monooxygenase
gene_02140	2.23	K06595	301.2	27.1	4.80E-08	heam-based aerotactic transducer
gene_02148	2.68	K19403	125.3	66.7	5.00E-20	microcephalin
gene_02200	2.66	K17710	353.87	153.4	1.90E-46	pentatricopeptide repeat domain-containing protein 1
gene_02254	1.51	K13997	539.97	169.6	1.60E-51	dihydrolipoamide dehydrogenase-binding protein of pyruvate dehydrogenase complex
gene_02401	1.66	K14715	120.73	45.2	6.30E-14	solute carrier family 39 (zinc transporter), member 9
gene_02404	5.66	K11750	192.57	76.9	3.80E-23	esterase FrsA [EC:3.1.-.-]
gene_02430	4.12	K18369	403.3	324.1	2.00E-98	alcohol dehydrogenase [EC:1.1.1.-]
gene_02438	3.08	K08187	439.1	236.6	1.20E-71	MFS transporter, MCT family, solute carrier family 16 (monocarboxylic acid transporters), member 10
gene_02503	2.28	K03304	173.73	96.4	4.10E-29	tellurite resistance protein
gene_02526	2.80	K14972	107.87	39.1	8.60E-12	PAX-interacting protein 1
gene_02632	4.38	K03457	183.7	156.9	1.50E-47	nucleobase:cation symporter-1, NCS1 family
gene_02638	3.33	K03366	321.53	314.2	1.90E-95	meso-butanediol dehydrogenase / (S,S)-butanediol dehydrogenase / diacetyl reductase [EC:1.1.1.- 1.1.1.76 1.1.1.304]
gene_02645	2.42	K11153	429.27	216.8	1.00E-65	retinol dehydrogenase 12 [EC:1.1.1.300]
gene_02745	1.58	K00767	295.9	48.6	6.30E-15	nicotinate-nucleotide pyrophosphorylase (carboxylating) [EC:2.4.2.19]
gene_02938	1.99	K00626	83.03	66.8	2.10E-20	acetyl-CoA C-acetyltransferase [EC:2.3.1.9]
gene_02949	1.83	K01110	393.57	251.4	3.30E-76	phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate 3-phosphatase and dual-specificity protein phosphatase PTEN [EC:3.1.3.16 3.1.3.48 3.1.3.67]
gene_02957	1.79	K08856	283.3	188.7	2.70E-57	serine/threonine kinase 16 [EC:2.7.11.1]
gene_02959	2.63	K15218	152.1	19.5	5.60E-06	RNA polymerase I-specific transcription initiation factor RRN6
gene_03015	2.90	K22825	58.13	23	6.00E-07	non-structural maintenance of chromosomes element 4
gene_03028	2.96	K17643	260.1	19.8	1.20E-05	noranthrone monooxygenase [EC:1.13.12.20]

gene_03031	1.63	K20775	248.33	29.6	4.90E-09	BRCA1-A complex subunit RAP80
gene_03049	2.20	K09245	217.1	40.1	4.60E-12	transcriptional activator protein UGA3
gene_03061	2.90	K02854	265.13	17.6	4.80E-05	AraC family transcriptional regulator, L-rhamnose operon transcriptional activator RhaR
gene_03085	1.55	K08467	146.67	20.9	1.90E-06	G protein-coupled receptor 157
gene_03151	2.64	K22133	517.53	335.1	2.20E-101	oxalate---CoA ligase [EC:6.2.1.8]
gene_03231	3.23	K22016	400.6	15.6	2.90E-05	mucin-3/17
gene_03280	3.49	K23107	335.53	266.1	1.20E-80	1-deoxyxylulose-5-phosphate synthase [EC:1.1.-.-]
gene_03308	3.62	K03396	119.5	17	9.30E-05	S-(hydroxymethyl)glutathione synthase [EC:4.4.1.22]
gene_03316	2.27	K03446	350.8	158.3	5.60E-48	MFS transporter, DHA2 family, multidrug resistance protein
gene_03361	4.19	K03396	119.5	26	1.60E-07	S-(hydroxymethyl)glutathione synthase [EC:4.4.1.22]
gene_03368	3.29	K08150	518.23	385.9	9.90E-117	MFS transporter, SP family, solute carrier family 2 (myo-inositol transporter), member 13
gene_03402	2.09	K09241	424.67	41.3	1.90E-12	transcriptional regulatory protein GAL4
gene_03403	3.64	K15055	-	43.1	8.80E-13	2-nitrobenzoate nitroreductase [EC:1.7.1.-]
gene_03407	3.68	K21440	462.97	95.3	4.90E-29	ankyrin repeat domain-containing protein 50
gene_03427	3.09	K13449	161.87	102	1.20E-30	pathogenesis-related protein 1
gene_03463	2.12	K08157	585.9	141.9	5.80E-43	MFS transporter, DHA1 family, multidrug resistance protein
gene_03520	1.53	K01942	204.47	23.5	1.40E-07	biotin---protein ligase [EC:6.3.4.9 6.3.4.10 6.3.4.11 6.3.4.15]
gene_03530	2.95	K03396	119.5	24.6	4.50E-07	S-(hydroxymethyl)glutathione synthase [EC:4.4.1.22]
gene_03553	3.88	K07104	89	77.3	3.10E-23	catechol 2,3-dioxygenase [EC:1.13.11.2]
gene_03604	2.10	K08139	446.6	405.6	1.10E-122	MFS transporter, SP family, sugar:H+ symporter
gene_03666	1.78	K15071	440.97	17.4	1.80E-05	recyclin-1
gene_03736	2.10	K11873	336.57	153.6	2.60E-46	ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase 10 [EC:3.4.19.12]
gene_03776	2.02	K01282	833.37	703.2	1.30E-212	dipeptidyl aminopeptidase B [EC:3.4.14.-]
gene_03778	2.55	K21953	1229.7	23.2	4.60E-07	SH3KBP1-binding protein 1
gene_03785	2.38	K02493	237	164.9	1.20E-49	release factor glutamine methyltransferase [EC:2.1.1.297]
gene_03789	1.71	K08147	648.7	21.6	8.70E-07	MFS transporter, SP family, solute carrier family 2 (facilitated glucose transporter), member 10
gene_03821	1.94	K02348	117.5	45.7	7.90E-14	ElaA protein

gene_03826	3.37	K00059	261.47	237.1	9.00E-72	3-oxoacyl-[acyl-carrier protein] reductase [EC:1.1.1.100]
gene_03840	2.80	K04948	1114.73	23.2	5.70E-07	cyclic nucleotide gated channel alpha 1
gene_03859	2.92	K03347	734.4	43.1	4.60E-13	cullin 1
gene_03895	2.39	K18009	303.13	238.8	2.00E-72	meso-butanediol dehydrogenase / (S,S)-butanediol dehydrogenase / diacetyl reductase [EC:1.1.1.- 1.1.1.76 1.1.1.304]
gene_03922	4.32	K11153	429.27	267	5.60E-81	retinol dehydrogenase 12 [EC:1.1.1.300]
gene_03940	2.20	K14273	326.23	203.5	1.50E-61	D-xylose 1-dehydrogenase (NADP+, D-xylo-1,5-lactone-forming) [EC:1.1.1.179]
gene_03987	1.60	K15601	534.87	30.1	2.10E-09	[histone H3]-dimethyl-L-lysine9 demethylase [EC:1.14.11.65]
gene_04014	3.22	K00101	440.27	314	5.50E-95	L-lactate dehydrogenase (cytochrome) [EC:1.1.2.3]
gene_04031	2.73	K11446	373.33	19.7	3.30E-06	[histone H3]-trimethyl-L-lysine4 demethylase [EC:1.14.11.67]
gene_04141	2.21	K08157	585.9	203.5	1.30E-61	MFS transporter, DHA1 family, multidrug resistance protein
gene_04164	1.83	K06221	336.73	251.1	2.00E-76	2,5-diketo-D-gluconate reductase A [EC:1.1.1.346]
gene_04165	1.66	K15100	257.93	81.7	6.20E-25	solute carrier family 25 (mitochondrial citrate transporter), member 1
gene_04193	1.80	K00521	249.9	184.9	3.80E-56	ferric-chelate reductase [EC:1.16.1.7]
gene_04260	1.72	K08676	596.1	48.6	3.90E-15	tricorn protease [EC:3.4.21.-]
gene_04287	2.96	K09241	424.67	65.3	1.00E-19	transcriptional regulatory protein GAL4
gene_04332	2.50	K01066	237.17	213.5	1.90E-64	acetyl esterase [EC:3.1.1.-]
gene_04338	2.46	K16339	244	61.1	2.50E-18	acyl-coenzyme A thioesterase THEM4 [EC:3.1.2.2]
gene_04364	2.50	K08723	243.37	115.5	8.40E-35	5'-nucleotidase [EC:3.1.3.5]
gene_04365	4.13	K06131	251.97	117.1	2.20E-35	cardiolipin synthase A/B [EC:2.7.8.-]
gene_04450	1.60	K18009	301.77	177.3	7.20E-54	meso-butanediol dehydrogenase / (S,S)-butanediol dehydrogenase / diacetyl reductase [EC:1.1.1.- 1.1.1.76 1.1.1.304]
gene_04457	1.74	K15015	269.23	122.5	2.60E-37	solute carrier family 32 (vesicular inhibitory amino acid transporter)
gene_04527	1.60	K00499	326.47	287.2	2.70E-87	choline monooxygenase [EC:1.14.15.7]
gene_04661	3.21	K18637	283.37	29.2	8.00E-09	axial budding pattern protein 2
gene_04729	3.10	K14652	355.7	64.3	2.00E-19	3,4-dihydroxy 2-butanone 4-phosphate synthase / GTP cyclohydrolase II [EC:4.1.99.12 3.5.4.25]

gene_04775	1.68	K09461	419.87	271.2	2.90E-82	anthraniloyl-CoA monooxygenase [EC:1.14.13.40]
gene_04801	1.83	K08197	392.6	360.5	2.40E-109	MFS transporter, SIT family, siderophore-iron:H+ symporter
gene_04835	1.56	K21000	148.2	21.9	6.70E-07	polysaccharide biosynthesis protein PsIG
gene_04837	3.56	K16074	201.2	37.7	3.10E-11	zinc transporter
gene_04932	2.31	K08360	265.8	30.9	3.70E-09	cytochrome b-561 [EC:7.2.1.3]
gene_05014	1.54	K15015	269.23	89.8	2.10E-27	solute carrier family 32 (vesicular inhibitory amino acid transporter)
gene_05054	4.07	K19267	123.93	71.1	2.40E-21	NAD(P)H dehydrogenase (quinone) [EC:1.6.5.2]
gene_05056	2.79	K18386	422.17	258.9	2.30E-78	FAD dependent monooxygenase [EC:1.14.13.-]
gene_05115	2.29	K18457	392.23	228.7	2.80E-69	L-proline amide hydrolase [EC:3.5.1.101]
gene_05119	4.43	K03672	156.63	32.2	2.30E-09	thioredoxin 2 [EC:1.8.1.8]
gene_05165	2.16	K00812	468.43	217	1.20E-65	aspartate aminotransferase [EC:2.6.1.1]
gene_05170	2.51	K10805	350.4	168.2	7.30E-51	acyl-CoA thioesterase II [EC:3.1.2.-]
gene_05342	2.11	K09248	254.6	74.1	2.30E-22	proline utilization trans-activator
gene_05392	3.05	K13956	566.97	20.9	2.30E-06	actin-binding protein IPP
gene_05439	1.89	K06817	201.83	20.8	3.00E-06	podocalyxin-like
gene_05492	3.73	K10392	1139.23	584.2	1.70E-176	kinesin family member 1
gene_05530	1.72	K22494	47.17	37.9	2.30E-11	CFEM-containing surface protein
gene_05595	1.66	K21197	102.33	70.2	3.10E-21	PHO85 cyclin-5
gene_05602	1.73	K02646	233.23	177.1	1.20E-53	regulatory protein PHO2
gene_05623	2.31	K13347	184.6	133.8	1.70E-40	peroxisomal membrane protein 2
gene_05650	1.96	K01199	302.87	47.9	1.40E-14	glucan endo-1,3-beta-D-glucosidase [EC:3.2.1.39]
gene_05662	2.11	K01958	915.77	360.3	4.70E-109	pyruvate carboxylase [EC:6.4.1.1]
gene_05684	1.79	K14715	120.73	44.6	9.20E-14	solute carrier family 39 (zinc transporter), member 9
gene_05701	1.72	K07199	110.03	79.5	4.30E-24	5'-AMP-activated protein kinase, regulatory beta subunit
gene_05800	1.71	K07336	82.53	17.5	3.80E-05	PKHD-type hydroxylase [EC:1.14.11.-]
gene_05825	4.96	K14859	397.53	193.7	1.10E-58	ribosome biogenesis protein SSF1/2
gene_05936	2.12	K16493	1056.83	15.8	5.60E-05	protocadherin alpha
gene_05973	2.70	K13836	756.3	30.6	3.90E-09	circumsporozoite protein

gene_06042	1.67	K21011	256.33	166.7	1.20E-50	polysaccharide biosynthesis protein Pelf
gene_06047	2.09	K22023	1377.67	17.9	6.40E-06	mucin-6
gene_06098	1.74	K22435	-	129.2	2.30E-39	4-hydroxytryptamine kinase [EC:2.7.1.222]
gene_06106	4.23	K08192	361.9	272	2.70E-82	MFS transporter, ACS family, allantoate permease
gene_06196	1.81	K15503	1252.83	121.9	3.80E-37	serine/threonine-protein phosphatase 6 regulatory ankyrin repeat subunit B
gene_06348	1.92	K09248	260.07	167.7	6.50E-51	proline utilization trans-activator
gene_06367	1.71	K10421	909.27	88.3	4.50E-27	CAP-Gly domain-containing linker protein 1
gene_06372	3.36	K07130	131.33	19.1	1.70E-05	arylformamidase [EC:3.5.1.9]
gene_06382	1.59	K09248	260.07	45.5	6.10E-14	proline utilization trans-activator
gene_06467	2.64	K24020	294.37	28.1	1.10E-08	pleckstrin homology domain-containing family H
gene_06516	2.87	K14520	594.63	492.7	3.60E-149	4-hydroxyacetophenone monooxygenase [EC:1.14.13.84]
gene_06519	1.99	K09245	232.57	47.5	1.50E-14	transcriptional activator protein UGA3
gene_06522	2.71	K03498	103.83	91.9	1.00E-27	trk system potassium uptake protein
gene_06558	2.97	K17974	479.8	119.6	3.10E-36	protein JSN1
gene_06628	3.73	K10218	166	110.4	3.00E-33	4-hydroxy-4-methyl-2-oxoglutarate aldolase [EC:4.1.3.17]
gene_06650	3.71	K03367	595.2	400.7	2.20E-121	D-alanine--poly(phosphoribitol) ligase subunit 1 [EC:6.1.1.13]
gene_06704	1.89	K19461	-	30.7	1.40E-09	EBV nuclear antigen 1
gene_06741	4.25	K11124	302.63	72.5	4.80E-22	protein SMG6 [EC:3.1.-.-]
gene_06745	1.74	K07199	110.03	33	5.90E-10	5'-AMP-activated protein kinase, regulatory beta subunit
gene_06811	2.56	K09246	161.27	27.2	2.90E-08	arginine metabolism regulation protein II
gene_06816	2.29	K08095	151.07	113.8	3.50E-34	cutinase [EC:3.1.1.74]
gene_06846	2.31	K19791	434.93	362.6	1.30E-109	iron transport multicopper oxidase
gene_06858	4.65	K20550	-	90.1	3.70E-27	prosolanapyrone-II oxidase / prosolanapyrone-III cycloisomerase [EC:1.1.3.42 5.5.1.20]
gene_06864	1.80	K24456	406.33	70	1.70E-21	kyphoscoliosis peptidase [EC:3.4.-.-]
gene_06879	1.68	K24028	376.1	170.5	9.00E-52	salicylic acid 3-hydroxylase [EC:1.14.11.-]
gene_06895	4.90	K21456	159.13	58.6	1.20E-17	glutathione synthase [EC:6.3.2.3]
gene_06924	3.35	K09591	305.23	33.6	8.10E-10	steroid 5-alpha-reductase [EC:1.3.1.22]
gene_07006	2.05	K08158	557.87	553.1	2.60E-167	MFS transporter, DHA1 family, multidrug resistance protein

gene_07017	1.60	K00059	265.13	190.8	5.90E-58	3-oxoacyl-[acyl-carrier protein] reductase [EC:1.1.1.100]
gene_07116	1.98	K10421	909.27	33.2	1.80E-10	CAP-Gly domain-containing linker protein 1
gene_07248	1.73	K01771	90.7	28.1	1.30E-08	1-phosphatidylinositol phosphodiesterase [EC:4.6.1.13]
gene_07294	3.25	K00059	261.47	147.7	1.20E-44	3-oxoacyl-[acyl-carrier protein] reductase [EC:1.1.1.100]
gene_07321	1.53	K09242	224.9	45.6	6.00E-14	transcriptional regulatory protein LEU3
gene_07355	2.73	K13524	436.3	60.2	2.70E-18	4-aminobutyrate aminotransferase / (S)-3-amino-2-methylpropionate transaminase [EC:2.6.1.19 2.6.1.22]
gene_07379	1.68	K09461	419.87	313.4	5.00E-95	anthraniloyl-CoA monooxygenase [EC:1.14.13.40]
gene_07393	3.32	K03457	183.7	143.9	1.30E-43	nucleobase:cation symporter-1, NCS1 family
gene_07405	5.18	K05681	622.37	565.4	5.00E-171	ATP-binding cassette, subfamily G (WHITE), member 2
gene_07423	1.64	K16839	320.23	146.9	1.40E-44	FAD-dependent urate hydroxylase [EC:1.14.13.113]
gene_07426	1.70	K23951	390.67	47.6	1.10E-14	dymeclin
gene_07433	1.63	K04125	284.1	86.5	2.80E-26	gibberellin 2beta-dioxygenase [EC:1.14.11.13]
gene_07440	1.89	K24419	146.3	129.4	2.30E-39	methyltransferase-like protein 27 [EC:2.1.1.-]
gene_07466	3.25	K00480	312.03	213.5	1.60E-64	salicylate hydroxylase [EC:1.14.13.1]
gene_07526	1.89	K06902	174.07	59.5	2.90E-18	MFS transporter, UMF1 family
gene_07548	2.67	K15532	97.5	83.5	3.70E-25	unsaturated rhamnogalacturonyl hydrolase [EC:3.2.1.172]
gene_07633	2.51	K10398	579.13	17.9	1.60E-05	kinesin family member 11
gene_07658	3.31	K17648	286.73	199.8	1.60E-60	versiconal hemiacetal acetate esterase [EC:3.1.1.94]
gene_07662	5.09	K01243	107.57	17.1	6.80E-05	adenosylhomocysteine nucleosidase [EC:3.2.2.9]
gene_07687	3.37	K21820	131.2	125.2	1.10E-37	unspecific peroxygenase [EC:1.11.2.1]
gene_07732	2.39	K07047	-	84.6	1.40E-25	N-substituted formamide deformylase [EC:3.5.1.91]
gene_07777	3.38	K11153	429.27	243.5	7.80E-74	retinol dehydrogenase 12 [EC:1.1.1.300]
gene_07790	1.66	K19267	133.1	100.9	1.40E-30	NAD(P)H dehydrogenase (quinone) [EC:1.6.5.2]
gene_07792	2.43	K23666	569.8	264.7	3.00E-80	fumiquinazoline F monooxygenase [EC:1.14.14.-]
gene_07801	2.64	K01061	94.57	64.8	2.00E-19	carboxymethylenebutenolidase [EC:3.1.1.45]
gene_07867	1.78	K22089	-	78.7	4.30E-24	tetrahydroprotoberberine oxidase [EC:1.3.3.8]
gene_07873	2.02	K22494	47.17	31.1	4.90E-09	CFEM-containing surface protein
gene_07895	2.53	K00464	397.07	137.1	2.20E-41	all-trans-8'-apo-beta-carotenal 15,15'-oxygenase [EC:1.13.11.75]

gene_07904	2.84	K14731	231.8	179.5	3.30E-54	epsilon-lactone hydrolase [EC:3.1.1.83]
gene_07932	2.74	K03529	577.97	33.6	2.30E-10	chromosome segregation protein
gene_07952	2.44	K20286	94.17	16	6.80E-05	TATA element modulatory factor
gene_08068	5.36	K03789	102.67	45.7	1.70E-13	[ribosomal protein S18]-alanine N-acetyltransferase [EC:2.3.1.266]
gene_08108	2.00	K19658	372.03	272.2	9.50E-83	peroxisomal enoyl-CoA hydratase 2 [EC:4.2.1.119]
gene_08114	3.94	K00059	261.47	195.6	3.50E-59	3-oxoacyl-[acyl-carrier protein] reductase [EC:1.1.1.100]
gene_08153	2.45	K11968	406.87	121.8	1.00E-36	ariadne-1 [EC:2.3.2.31]
gene_08196	3.39	K01101	291.07	86.3	4.40E-26	4-nitrophenyl phosphatase [EC:3.1.3.41]
gene_08232	1.75	K00986	71.07	22.6	6.40E-07	RNA-directed DNA polymerase [EC:2.7.7.49]
gene_08270	1.81	K21293	639.7	215	2.20E-65	cytochrome P450 family 619
gene_08282	4.80	K23517	-	586.2	1.50E-177	cyclopentanone monooxygenase [EC:1.14.13.16]
gene_08386	3.69	K01771	95.83	25	2.00E-07	1-phosphatidylinositol phosphodiesterase [EC:4.6.1.13]
gene_08471	5.35	K08095	151.07	98.7	1.40E-29	cutinase [EC:3.1.1.74]
gene_08543	4.12	K09202	385.23	373.4	1.30E-112	regulatory protein SWI5
gene_08620	2.42	K00465	515.83	281.1	4.30E-85	carotenoid 9,10(9',10')-cleavage dioxygenase 1 [EC:1.13.11.-]
gene_08668	2.28	K24500	418.37	16.6	4.50E-05	vasorin
gene_08710	2.99	K07552	311.57	197.1	1.00E-59	MFS transporter, DHA1 family, multidrug resistance protein
gene_08729	3.67	K18534	329.23	96.8	5.20E-29	MPBQ/MSBQ methyltransferase [EC:2.1.1.295]
gene_08737	1.74	K08139	451.97	407.4	1.80E-123	MFS transporter, SP family, sugar:H+ symporter
gene_08753	1.98	K00731	227.33	41.6	1.10E-12	glycoprotein-N-acetylgalactosamine 3-beta-galactosyltransferase [EC:2.4.1.122]
gene_08759	2.19	K01958	915.77	596.1	3.70E-180	pyruvate carboxylase [EC:6.4.1.1]
gene_08791	2.18	K08139	446.6	350.2	5.90E-106	MFS transporter, SP family, sugar:H+ symporter
gene_08833	1.75	K23726	599.37	366.4	2.50E-111	Nalpha-acyl-L-glutamine aminoacylase [EC:3.5.1.133]
gene_08844	4.27	K03366	321.53	214.1	5.40E-65	meso-butanediol dehydrogenase / (S,S)-butanediol dehydrogenase / diacetyl reductase [EC:1.1.1.- 1.1.1.76 1.1.1.304]
gene_08863	2.33	K11991	167.97	30.1	8.10E-09	tRNA(adenine34) deaminase [EC:3.5.4.33]
gene_08880	4.07	K11244	94.6	52.9	8.30E-16	cell wall integrity and stress response component

gene_08881	2.37	K15711	797.23	135.9	4.20E-41	SWI/SNF-related matrix-associated actin-dependent regulator of chromatin subfamily A3 [EC:3.6.4.- 2.3.2.27]
gene_08895	1.81	K00423	537.7	363.7	3.60E-110	L-ascorbate oxidase [EC:1.10.3.3]
gene_08921	3.64	K10421	957.13	71.2	1.00E-21	CAP-Gly domain-containing linker protein 1
gene_08929	3.04	K01604	776.3	392.5	6.90E-119	methylmalonyl-CoA decarboxylase subunit alpha [EC:7.2.4.3]
gene_08951	2.78	K04711	162.27	75.1	9.50E-23	dihydroceramidase [EC:3.5.1.-]
gene_08956	2.40	K20634	678.57	25.2	1.40E-07	Rho GTPase-activating protein 9
gene_09006	2.22	K01069	122.1	35.3	1.80E-10	hydroxyacylglutathione hydrolase [EC:3.1.2.6]
gene_09051	3.50	K18369	403.3	322.2	7.90E-98	alcohol dehydrogenase [EC:1.1.1.-]
gene_09104	1.78	K20723	277.63	19.2	8.20E-06	reticulon-3
gene_09106	4.45	K12708	634.8	218.4	2.80E-66	4-hydroxy-3-prenylphenylpyruvate oxygenase / 4-hydroxy-3-prenylbenzoate synthase [EC:1.13.11.83 1.13.12.23]
gene_09107	2.90	K19383	280.5	67.1	6.50E-20	homeobox protein TGIF1
gene_09177	2.57	K01023	97.3	76.2	4.80E-23	arylsulfate sulfotransferase [EC:2.8.2.22]
gene_09190	2.03	K14853	96.47	31.5	3.80E-09	ribosome assembly protein 1
gene_09227	4.32	K23517	-	495.3	5.20E-150	cyclopentanone monooxygenase [EC:1.14.13.16]
gene_09232	2.16	K10859	225.93	108.9	8.60E-33	DNA oxidative demethylase [EC:1.14.11.33]
gene_09238	1.61	K03529	571.53	20.2	1.50E-06	chromosome segregation protein
gene_09249	1.62	K12360	262.87	17.5	2.70E-05	ceroid-lipofuscinosis neuronal protein 8
gene_09260	2.46	K01426	310.17	56.1	8.70E-17	amidase [EC:3.5.1.4]
gene_09281	1.79	K12751	319.6	139	3.80E-42	myosin light chain 6
gene_09304	3.84	K00020	300.87	209.1	3.40E-63	3-hydroxyisobutyrate dehydrogenase [EC:1.1.1.31]
gene_09349	4.84	K18702	434.27	146.5	2.90E-44	CoA:oxalate CoA-transferase [EC:2.8.3.19]
gene_09352	1.77	K00059	265.13	112.8	3.00E-34	3-oxoacyl-[acyl-carrier protein] reductase [EC:1.1.1.100]
gene_09404	2.87	K22123	228.53	61.8	1.40E-18	gliotoxin biosynthesis N-methyltransferase [EC:2.1.1.-]
gene_09405	3.41	K22123	228.53	92.9	4.40E-28	gliotoxin biosynthesis N-methyltransferase [EC:2.1.1.-]
gene_09426	4.57	K17540	477.03	23.1	4.40E-07	inactive serine/threonine-protein kinase TEX14
gene_09469	2.82	K06958	148.9	37.9	2.50E-11	RNase adapter protein RapZ
gene_09514	1.76	K00480	307.63	206.7	1.10E-62	salicylate hydroxylase [EC:1.14.13.1]
gene_09526	2.71	K24114	271.9	69.7	6.70E-21	PHO85 cyclin-8/10

gene_09527	3.08	K00059	261.47	184.5	8.20E-56	3-oxoacyl-[acyl-carrier protein] reductase [EC:1.1.1.100]
gene_09529	3.49	K14520	594.63	402.4	7.60E-122	4-hydroxyacetophenone monooxygenase [EC:1.14.13.84]
gene_09636	2.39	K10260	483	25.5	1.20E-07	F-box and WD-40 domain protein 7
gene_09666	2.12	K19311	157.63	48.7	2.50E-14	lipase [EC:3.1.1.-]
gene_09690	3.65	K01046	62.8	39.1	1.50E-11	triacylglycerol lipase [EC:3.1.1.3]
gene_09719	2.40	K11244	94.6	27.5	4.40E-08	cell wall integrity and stress response component
gene_09760	2.97	K11676	105.83	28	4.30E-08	Ino eighty subunit 2
gene_09887	1.72	K19326	3210.03	14.7	1.30E-05	nesprin-1
gene_09895	1.72	K03034	149.53	120.2	2.90E-36	protein RPN4
gene_09910	4.31	K09241	424.67	139.2	4.70E-42	transcriptional regulatory protein GAL4
gene_09911	2.43	K13524	436.3	23.6	3.20E-07	4-aminobutyrate aminotransferase / (S)-3-amino-2-methylpropionate transaminase [EC:2.6.1.19 2.6.1.22]
gene_09912	3.30	K10750	99.17	37.1	4.20E-11	chromatin assembly factor 1 subunit A
gene_09915	4.73	K13953	336.5	282.3	1.80E-85	alcohol dehydrogenase, propanol-preferring [EC:1.1.1.1]
gene_10008	2.02	K15377	516.17	131.1	1.00E-39	solute carrier family 44 (choline transporter-like protein), member 38444
gene_10020	2.91	K08157	585.9	280	8.70E-85	MFS transporter, DHA1 family, multidrug resistance protein
gene_10040	2.05	K07397	62.27	50.9	4.30E-15	putative redox protein
gene_10206	3.17	K11244	94.6	77	4.20E-23	cell wall integrity and stress response component
gene_10220	1.95	K16339	244	83.6	2.10E-25	acyl-coenzyme A thioesterase THEM4 [EC:3.1.2.2]
gene_10344	1.50	K12941	313.63	292.5	8.10E-89	aminobenzoyl-glutamate utilization protein B
gene_10499	4.14	K19223	340.8	115.2	1.10E-34	peptidoglycan DL-endopeptidase LytF [EC:3.4.-.-]
gene_10549	3.48	K14520	594.63	383.7	3.60E-116	4-hydroxyacetophenone monooxygenase [EC:1.14.13.84]
gene_10654	2.66	K22337	905.43	35	1.10E-10	trehalose 6-phosphate synthase complex regulatory subunit
gene_10777	1.63	K01066	239.17	79.4	4.60E-24	acetyl esterase [EC:3.1.1.-]
gene_10799	3.36	K23359	215.93	69	1.20E-20	biuret amidohydrolase [EC:3.5.1.84]
gene_10938	1.70	K02170	160.1	52.7	7.00E-16	pimeloyl-[acyl-carrier protein] methyl ester esterase [EC:3.1.1.85]
gene_10942	1.92	K03606	433.17	21.8	1.00E-06	putative colanic acid biosynthesis UDP-glucose lipid carrier transferase

gene_10960	2.37	K22089	-	62.1	7.90E-19	tetrahydroprotoberberine oxidase [EC:1.3.3.8]
gene_10994	2.55	K01347	1039.07	30.7	1.50E-09	IgA-specific serine endopeptidase [EC:3.4.21.72]
gene_11022	1.74	K19938	613.27	44	1.80E-13	rabphilin-3A
gene_11123	2.14	K13776	729.13	485.1	7.30E-147	citronellyl-CoA synthetase [EC:6.2.1.-]
gene_11130	1.91	K10958	265.57	123.1	1.80E-37	DNA repair protein RAD57
gene_11153	4.21	K06004	339.2	281	3.80E-85	aspergillopepsin I [EC:3.4.23.18]
gene_11164	1.85	K01199	302.87	86.3	3.10E-26	glucan endo-1,3-beta-D-glucosidase [EC:3.2.1.39]
gene_11245	1.59	K16559	136.5	109.4	3.00E-33	endo-1,3-1,4-beta-glycanase ExoK [EC:3.2.1.-]
gene_11271	2.48	K15321	3055.17	2574.3	0.00E+00	naphtho-gamma-pyrone polyketide synthase
gene_11328	3.84	K00471	410.77	41	2.60E-12	gamma-butyrobetaine dioxygenase [EC:1.14.11.1]
gene_11391	4.18	K08139	446.6	378.3	2.00E-114	MFS transporter, SP family, sugar:H+ symporter
gene_11400	4.04	K06005	399.9	105.9	6.90E-32	candidapepsin [EC:3.4.23.24]
gene_11402	1.52	K20743	-	51.3	1.50E-15	scytalidopepsin B [EC:3.4.23.32]
gene_11474	4.08	K15015	266.7	108.9	5.90E-33	solute carrier family 32 (vesicular inhibitory amino acid transporter)
gene_11476	2.02	K06113	238.6	163	3.20E-49	arabinan endo-1,5-alpha-L-arabinosidase [EC:3.2.1.99]
gene_11496	2.76	K09245	217.1	22.2	1.20E-06	transcriptional activator protein UGA3
gene_11497	9.25	K07222	294.63	259.3	1.50E-78	putative flavoprotein involved in K+ transport
gene_11521	2.21	K01199	302.87	55.2	1.50E-16	glucan endo-1,3-beta-D-glucosidase [EC:3.2.1.39]
gene_11548	2.41	K09248	254.6	54	2.80E-16	proline utilization trans-activator
gene_11555	1.77	K23629	-	119	2.30E-36	C6 transcription factor AsaR
gene_11590	2.02	K18613	498	151.9	3.70E-46	3-hydroxy-2-methylpyridine-4,5-dicarboxylate 4-decarboxylase [EC:4.1.1.51]
gene_11591	2.49	K01382	477.3	248.5	2.90E-75	cathepsin E [EC:3.4.23.34]
gene_11611	1.63	K08139	451.97	291.2	2.40E-88	MFS transporter, SP family, sugar:H+ symporter
gene_11624	1.88	K15389	432.33	368.3	6.30E-112	acyl-CoA dehydrogenase
gene_11758	5.68	K13524	436.3	24.4	1.70E-07	4-aminobutyrate aminotransferase / (S)-3-amino-2-methylpropionate transaminase [EC:2.6.1.19 2.6.1.22]
gene_11763	1.78	K12478	449.8	103.6	7.50E-32	early endosome antigen 1
gene_11803	2.49	K10523	146.83	17.8	3.40E-05	speckle-type POZ protein

gene_11825	4.53	K20697	483.33	207.3	1.10E-62	gram-negative bacteria-binding protein 1
gene_11826	3.97	K00694	280.33	65.9	4.50E-20	cellulose synthase (UDP-forming) [EC:2.4.1.12]
gene_11875	2.06	K18372	287.67	276.8	6.00E-84	methyl acetate hydrolase [EC:3.1.1.114]
gene_11916	1.79	K14673	83.2	33.4	4.70E-10	putative monooxygenase
gene_11956	1.60	K13172	52.6	25	9.40E-08	serine/arginine repetitive matrix protein 2
gene_11977	1.94	K08176	337.77	302.5	9.10E-92	MFS transporter, PHS family, inorganic phosphate transporter
gene_12018	1.53	K16241	113.6	48.9	1.50E-14	transcription factor HY5
gene_12039	2.30	K13524	436.3	97.4	1.60E-29	4-aminobutyrate aminotransferase / (S)-3-amino-2-methylpropionate transaminase [EC:2.6.1.19 2.6.1.22]
gene_12057	2.51	K08139	446.6	389.6	7.20E-118	MFS transporter, SP family, sugar:H ⁺ symporter
gene_12071	2.96	K17741	282.33	29.3	1.20E-08	NADPH-dependent methylglyoxal reductase [EC:1.1.1.283]
gene_12136	5.41	K19791	434.93	392.5	1.20E-118	iron transport multicopper oxidase
gene_12147	3.57	K11361	118.23	26.5	5.10E-08	transcription factor SPT20
gene_12150	2.29	K05402	173.83	36.4	9.10E-11	toll-interacting protein
gene_12153	2.53	K23256	472.13	334.2	1.70E-101	NADPH-dependent curcumin reductase [EC:1.3.1.-]
gene_12176	1.71	K09043	72.93	60.3	3.60E-18	AP-1-like transcription factor
gene_12184	1.88	K11751	456.9	80.2	2.00E-24	5'-nucleotidase / UDP-sugar diphosphatase [EC:3.1.3.5 3.6.1.45]
gene_12203	2.68	K08157	585.9	453.4	2.90E-137	MFS transporter, DHA1 family, multidrug resistance protein
gene_12216	1.67	K00696	359.1	14.6	9.20E-05	sucrose-phosphate synthase [EC:2.4.1.14]
gene_12235	1.73	K00597	549.77	231.5	2.40E-70	methionine synthase reductase [EC:1.16.1.8]
gene_12249	2.06	K14520	594.63	353.7	4.30E-107	4-hydroxyacetophenone monooxygenase [EC:1.14.13.84]
gene_12265	1.53	K08218	244.8	15.5	6.30E-05	MFS transporter, PAT family, beta-lactamase induction signal transducer AmpG
gene_12283	2.90	K13021	513.63	297.5	3.90E-90	MFS transporter, ACS family, tartrate transporter
gene_12304	1.86	K08192	373.33	255.7	1.50E-77	MFS transporter, ACS family, allantoate permease
gene_12305	4.10	K19245	320.57	281.3	5.10E-85	sulfonate dioxygenase [EC:1.14.11.-]
gene_12306	2.22	K00002	384.8	255.9	2.20E-77	alcohol dehydrogenase (NADP ⁺) [EC:1.1.1.2]
gene_12324	3.17	K01652	479.27	462.1	1.10E-139	acetolactate synthase I/II/III large subunit [EC:2.2.1.6]
gene_12380	2.26	K16061	383.37	112.9	5.90E-34	baculoviral IAP repeat-containing protein 44415

gene_12451	2.67	K22887	-	267.2	5.40E-81	long-chain fatty acid omega-monooxygenase [EC:1.14.14.80]
gene_12452	1.88	K24858	538	63.7	1.60E-19	oxidoreductase AfIY
gene_12454	1.52	K01055	197.93	196.2	1.90E-59	3-oxoadipate enol-lactonase [EC:3.1.1.24]
gene_12471	2.16	K13524	436.3	112	6.30E-34	4-aminobutyrate aminotransferase / (S)-3-amino-2-methylpropionate transaminase [EC:2.6.1.19 2.6.1.22]
gene_12516	3.11	K21451	815.1	38.7	1.20E-11	xylanolytic transcriptional activator XInR
gene_12524	2.95	K00010	268.83	134.4	1.50E-40	myo-inositol 2-dehydrogenase / D-chiro-inositol 1-dehydrogenase [EC:1.1.1.18 1.1.1.369]
gene_12536	1.69	K01771	90.7	38	1.30E-11	1-phosphatidylinositol phosphodiesterase [EC:4.6.1.13]
gene_12537	2.44	K19289	141.63	23.7	9.90E-07	peripheral myelin protein 22
gene_12538	1.75	K11592	324.67	22.1	4.10E-07	endoribonuclease Dicer [EC:3.1.26.-]
gene_12565	1.79	K05087	1897.83	16.1	2.30E-05	insulin-like growth factor 1 receptor [EC:2.7.10.1]
gene_12590	2.09	K20550	-	139.8	3.20E-42	prosolanapyrone-II oxidase / prosolanapyrone-III cycloisomerase [EC:1.1.3.42 5.5.1.20]
gene_12597	2.77	K08712	1914.27	1812.5	0.00E+00	ATP-binding cassette, subfamily G (WHITE), member 2, SNQ2
gene_12614	1.72	K04450	446.13	46.1	6.50E-14	cyclic AMP-dependent transcription factor ATF-2
gene_12710	4.09	K20628	116.37	43.5	4.70E-13	expansin
gene_12788	1.97	K03790	104.73	96.9	2.40E-29	[ribosomal protein S5]-alanine N-acetyltransferase [EC:2.3.1.267]
gene_12830	2.69	K23664	622.47	29.6	1.80E-09	multiple epidermal growth factor-like domains protein 8
gene_12847	4.48	K00074	386.3	182.2	4.60E-55	3-hydroxybutyryl-CoA dehydrogenase [EC:1.1.1.157]
gene_12850	5.28	K15001	524.57	168.2	7.10E-51	cytochrome P450 family 4 [EC:1.14.-.-]
gene_12906	1.99	K01049	590.43	365.8	8.40E-111	acetylcholinesterase [EC:3.1.1.7]
gene_12907	5.56	K22525	723	31.4	2.10E-09	MKL/myocardin-like protein
gene_12913	2.47	K18154	234.4	33.6	9.20E-10	regulator of G-protein signaling 2
gene_12921	1.74	K01049	590.43	384.4	2.00E-116	acetylcholinesterase [EC:3.1.1.7]
gene_12938	1.69	K20550	-	203.1	1.20E-61	prosolanapyrone-II oxidase / prosolanapyrone-III cycloisomerase [EC:1.1.3.42 5.5.1.20]
gene_12953	3.08	K11530	58.77	24.4	5.50E-07	(4S)-4-hydroxy-5-phosphonooxypentane-2,3-dione isomerase [EC:5.3.1.32]
gene_13016	6.65	K08234	87.8	48.3	2.80E-14	glyoxylase I family protein

gene_13017	3.39	K10268	211.17	17	5.20E-05	F-box and leucine-rich repeat protein 43862
gene_13049	1.79	K11582	155.47	57.5	2.10E-17	shugoshin
gene_13092	1.73	K03347	734.4	65.8	3.70E-20	cullin 1
gene_13124	1.60	K09248	260.07	97.2	1.40E-29	proline utilization trans-activator
gene_13132	2.82	K11153	429.27	279.6	8.80E-85	retinol dehydrogenase 12 [EC:1.1.1.300]
gene_13164	3.01	K08197	392.6	306.5	8.30E-93	MFS transporter, SIT family, siderophore-iron:H ⁺ symporter
gene_13169	1.79	K00020	355.3	186.7	1.30E-56	3-hydroxyisobutyrate dehydrogenase [EC:1.1.1.31]
gene_13176	1.94	K21440	452.77	193.1	9.40E-59	ankyrin repeat domain-containing protein 50
gene_13208	3.76	K23481	1066.57	299.5	1.50E-90	vacuolar protein sorting-associated protein 1
gene_13211	1.52	K14758	629.2	29.2	6.90E-09	casein kinase I homolog HRR25 [EC:2.7.11.1]
gene_13224	5.15	K09561	112.7	65.3	1.40E-19	STIP1 homology and U-box containing protein 1 [EC:2.3.2.27]
gene_13280	2.37	K11244	94.6	42.1	1.60E-12	cell wall integrity and stress response component
gene_13409	1.88	K05714	246.17	32.1	1.10E-09	2-hydroxy-6-oxonona-2,4-dienedioate hydrolase [EC:3.7.1.14]
gene_13420	1.93	K09250	102.07	22.3	1.40E-06	cellular nucleic acid-binding protein
gene_13436	1.99	K15503	1252.83	93.3	1.60E-28	serine/threonine-protein phosphatase 6 regulatory ankyrin repeat subunit B
gene_13439	1.74	K08197	392.6	362.2	7.40E-110	MFS transporter, SIT family, siderophore-iron:H ⁺ symporter
gene_13602	2.02	K11702	1191.67	157.9	7.20E-48	beta-1,2-xylosyltransferase [EC:2.4.2.-]
gene_13664	5.28	K09248	254.6	25.4	1.20E-07	proline utilization trans-activator
gene_13667	2.44	K11124	302.63	70.5	1.90E-21	protein SMG6 [EC:3.1.-.-]
gene_13757	3.93	K21440	462.97	75.8	4.00E-23	ankyrin repeat domain-containing protein 50
gene_13758	4.27	K23468	692.7	27.7	2.40E-08	calsequestrin 1
gene_13778	1.87	K03685	157.4	66.6	2.80E-20	ribonuclease III [EC:3.1.26.3]
gene_13804	3.30	K23368	411.93	17.6	1.20E-05	thyroid receptor-interacting protein 11