

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE FARMACIA



TESIS DOCTORAL

**Dinámica del proteoma de *Candida albicans* tras la interacción con
macrófagos y la exposición a agentes inductores del estrés**

***Candida albicans* proteome dynamics upon macrophage interaction
and exposure to stress inducers**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

Ahinara Amador García

Directoras

**María Concepción Gil García
Lucía Monteoliva Díaz**

Madrid



UNIVERSIDAD
COMPLUTENSE
MADRID

**DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD DE LA TESIS
PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR**

D./Dña. Ahinara Amador García,
estudiante en el Programa de Doctorado Microbiología y Parasitología,
de la Facultad de Farmacía de la Universidad Complutense de
Madrid, como autor/a de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor y
titulada:

Dinámica del proteoma de Candida albicans tras la interacción con macrófagos y la exposición a agentes inductores de estrés
Candida albicans proteome dynamics upon macrophage interaction and exposure to stress inducers

y dirigida por: Concha Gil García y Lucía Monteoliva Díaz

DECLARO QUE:

La tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita.

Del mismo modo, asumo frente a la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad del contenido de la tesis presentada de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

En Madrid, a 13 de junio de 2019

Fdo.:

Esta DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD debe ser insertada en
la primera página de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor.



UNIVERSIDAD
COMPLUTENSE
MADRID

FACULTAD DE FARMACIA

Departamento de Microbiología y Parasitología

TESIS DOCTORAL

**DINÁMICA DEL PROTEOMA DE *Candida albicans* TRAS LA INTERACCIÓN
CON MACRÓFAGOS Y LA EXPOSICIÓN A AGENTES INDUCTORES DE
ESTRÉS**

Candida albicans PROTEOME DYNAMICS UPON MACROPHAGE INTERACTION AND
EXPOSURE TO STRESS INDUCERS

Memoria para la obtención del Grado de Doctor, presentada por

AHINARA AMADOR GARCÍA

Directores de tesis

Dra. CONCHA GIL GARCÍA

Dra. LUCÍA MONTEOLIVA DÍAZ

Madrid 2019

D^a. GLORIA MOLERO MARTÍN-PORTUGUÉS, DIRECTORA DEL DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGÍA Y PARASITOLOGÍA DE LA FACULTAD DE FARMACIA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID,

CERTIFICA: Que Doña AHINARA AMADOR GARCÍA ha realizado en el Departamento de Microbiología y Parasitología de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid bajo la dirección de las Doctoras Concha Gil García y Lucía Monteoliva Díaz, el trabajo que presenta para optar al grado de Doctor con el título:

DINÁMICA DEL PROTEOMA DE *Candida albicans* TRAS LA INTERACCIÓN CON MACRÓFAGOS Y LA EXPOSICIÓN A AGENTES INDUCTORES DE ESTRÉS

Y para que así conste, firmo la presente certificación en Madrid, 2019

Fdo. Prof. Dra. D^a. Gloria Molero Martín-Portugués

ESTA TESIS DOCTORAL HA SIDO POSIBLE GRACIAS A LA CONCESIÓN DE DIFERENTES AYUDAS:

- Ayuda para la contratación predoctoral para la formación de doctores (FPI), convocatoria 2013. Ministerio de Economía y Competitividad. 8 enero 2014- 7 enero 2018
- Becas SeProt para desplazamientos y manutención durante estancias en otros centros de investigación. Convocatoria de Becas de diciembre 2014. 1 febrero 2015- 30 junio 2015. Laboratorio del Dr. Manuel Fuentes, Centro de Investigación del Cáncer, Universidad de Salamanca-CSIC. España.
- Ayudas a la movilidad predoctoral para la realización de estancias breves en otros centros de I+D. Ministerio de Economía, Industria y Competitividad. 6 marzo 2017-3 de julio de 2017. Laboratorio del Dr. Johan Malmström, medicina de infección, centro biomédico, Universidad de Lund. Suecia.
- Ayuda para la contratación de investigadores predoctorales. Empleo Joven, Dirección General de Investigación e Innovación, Comunidad de Madrid. Fondo Social Europeo. 1 marzo 2018- 28 febrero 2019

EL TRABAJO DESCRITO HA ESTADO INCLUIDO EN LOS SIGUIENTES PROYECTOS:

- “Proteómica dirigida (Selected Reaction Monitoring) aplicada al estudio de la interacción *Candida*-hospedador y a nuevas estrategias de diagnóstico y pronóstico de la candidiasis invasiva”. BIO2012-31767. Ministerio de Economía y Competitividad.
- “Estudio de proteínas de *Candida* y de macrófagos relacionadas con apoptosis y señalización mediante proteómica dirigida. Nuevos métodos de inmunopreención y diagnóstico. BIO2015-65147. Ministerio de Economía y Competitividad.
- Proyecto InGEMICS-CM B2017/bmd-3691 de la Comunidad Autónoma de Madrid
- Plataforma en Red de Recursos Biomoleculares y Bioinformáticos PRB3 (PT17/0019/0012) del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII)

A mis padres

A mis hermanos

A Fran

AGRADECIMIENTOS

Los agradecimientos...

Este trocito de tesis va dedicado a aquellas personas que en algún momento me han acompañado en esta etapa, para los que sólo lean esta parte, para los que la leerán entera (lo siento) y para aquellos que pese a no leer nunca esto merecen tener su espacio para que yo no me olvide de lo importantes que fueron.

En primer lugar debo agradecer a mis directoras Concha y Lucía la oportunidad de hacer este trabajo posible, por todo lo que me han enseñado y transmitido en este tiempo y también su confianza en mí en todo momento, incluso en los más difíciles cuando casi ni yo misma lo hacía. Gracias también por su gran calidad humana, sé que será difícil encontrar otras “jefas” como vosotras. A la tercera jefa Gloria que siempre ha estado ahí ofreciendo apoyo cuando la necesitamos.

A la unidad 1 y su evolución en todos estos años, empezando por mi primera mentora aquí, Elvira, que me enseñó con esmero y energía parte de sus conocimientos en biología molecular siendo un apoyo fundamental en el inicio de este camino. A Jose, Ana y Vital que me acogieron como una más desde el principio dentro y fuera del laboratorio, fue difícil mantener los viernes de cañas sin vosotros. A Perce que llegó más tarde transmitiendo energía positiva en todo momento con su forma de ser. Por supuesto a Aida que también estuvo conmigo de principio a fin siempre animando, divagando y formando parte de los viernes de *brainstorming*. A las que quedarán ahora a cargo del laboratorio, Raquel y Victoria, siento que hayáis tenido que sufrir la etapa más estresante del doctorado.

A mi “hermana de tesis” por supuesto tú mereces una gran dedicatoria, juntas hemos reído, llorado, saltado, sufrido, bailado... toda esa montaña de emociones que te proporciona una tesis. Hemos llegado a entendernos con una mirada e incluso a vestirnos igual aun siendo muy diferentes. MIL GRACIAS por todo lo que me has ayudado y apoyado en estos años, esto ha sido mucho más fácil contigo. Estoy segura de que llegarás donde te propongas porque eres valiosa como profesional y como persona. Te echaré mucho de menos Cata!

También a todos los que han formado parte de la U1 por menos tiempo pero han dejado su huella. A todos los TFM, TFG y becas de colaboración que Cata y yo hemos intentado doblegar, que nos han sacado de quicio pero con los que también nos hemos reído mucho: Niki, Ester, Marta, Chiara, Guille, Alfredo, Marta, Isa, Martyna y M^a José. También a los doctorandos que han pasado por aquí de forma provisional y con los que compartir las penas de la tesis ya crea un vínculo especial. Gracias Mónica por todo tu apoyo porque lo bonito de conocer en este tiempo a tanta gente es encontrarte con personas que pasan de ser compañeros de trabajo a amigos de gran valor. A mi última discípula Nórida, te prometo que aprenderás a querer a tus proteínas, tu “bicho” no te lo ha puesto fácil, espero que todo te vaya genial.

A la unidad de proteómica, María Luisa, Lola, Enrique, Ebrahim y especialmente a Felipe e Inés que temblaban cada vez que escuchaban la palabra “apoptosis” pero aun así no se rindieron e hicieron posible parte de este trabajo.

Por supuesto a todas las personas del departamento que son increíbles y que me han ayudado en mayor o menor medida aunque solo fuese con una tímida sonrisa al cruzar el pasillo. Gracias Inma, Mar y Almudena por aguantar nuestras quejas, consultas y pedidos continuos, a Benito, José Alberto y Elena por ser los “chicos para todo” y hacerlo siempre de buena gana, a Merce por sus risas disparatadas. Al resto de unidades pero especialmente a la U4, Sonia, Belén, Mónica, Vero y

Raúl que nos han ayudado inmensamente compartiendo cafés en los momentos más duros de esta etapa.

Durante mis estancias también he tenido la oportunidad de conocer a gente maravillosa. Gracias Noe, mi salmantina por apoyarme siempre. To Johan Malmström for giving me the opportunity to work together with his excellent team and giving me a great scientific support. To Christofer Karlsson, my office mate, for helping me to lead with R graphics. Y a los que fueron mi familia en Suecia fuera del laboratorio, Tomasso, Rita, Sara, Dani y especialmente a Eva cuyo apoyo fue imprescindible durante mi estancia y mucho después.

Ahora toca dar las gracias a todas aquellas personas que sin saber muy bien que hacía me han apoyado en todo momento con frases como “¿Qué tal te han crecido hoy los bichos” o “¿Has descubierto ya algo?”

A mis padres que me lo han dado todo y más, ejemplo de lucha y trabajo constante. Nunca les agradeceré lo suficiente todo lo que me han transmitido. A mi hermana, guerrera como nadie y que siendo más pequeña que yo me enseña cada día a no conformarme, a perseguir metas y conseguirlas. A mi hermanillo que siguiendo mis pasos me enorgullece verlo superarme con creces. A mi familia más extensa que es increíble, no puedo estar más agradecida y feliz de teneros. Os quiero muchísimo.

A mis amigos fuera del laboratorio, esenciales para olvidarme de la tesis y volver al mundo real. Especialmente a Maite a la que incluyo en amigos pero es casi familia gracias por todos los años que hemos compartido juntas, el mundo sería más bonito con más gente como tú. A Tabata que me ha acompañado en todo este tiempo en Madrid, hiciste más fácil la llegada a esta inmensa ciudad y aún sigues siendo una de los motivos para quedarme. Gracias al resto de mis amigos, espero no haber sido muy pesada con la tesis estos años.

Por último, y sabes que no por menos importante, a ti que me acompañaste hasta aquí cuando tomé la decisión de venir, que me has cogido de la mano tantas veces para que no abandone, que me has animado para que crea en mi misma y sea fuerte. Por aguantar mi humor de tesis todos estos años. Gracias por hacerme ver lo que realmente importa. Te quiero Fran.

TABLA DE CONTENIDOS

AGRADECIMIENTOS	11
LISTADO DE FIGURAS	21
LISTADO DE TABLAS	25
LISTADO DE ABREVIATURAS	29
RESUMEN	35
ABSTRACT	39
INTRODUCCIÓN	43
1. IMPORTANCIA DEL ESTUDIO DE <i>Candida albicans</i> COMO ORGANISMO PATÓGENO OPORTUNISTA	45
1.1 Transición de <i>C. albicans</i> de un estado comensal a patógeno: factores de virulencia ..	45
1.1.1 Adhesinas, hidrolasas secretadas y candidalislina	46
1.1.2 Transición morfológica	47
1.1.3 Formación de biopelículas.....	48
1.2 Las tres estrategias claves para combatir las infecciones frente a <i>C. albicans</i>	48
2. RESPUESTA DE <i>C. albicans</i> A DISTINTOS TIPOS DE ESTRÉS	50
2.1 Muerte celular regulada o apoptosis	51
2.1.1 El concepto apoptosis en organismos unicelulares.....	51
2.1.2 Rutas y proteínas que participan en la muerte celular regulada de <i>C. albicans</i> ..	52
2.1.3 La muerte regulada en microorganismos patógenos como estrategia farmacológica	54
2.2 Estrés oxidativo producido por peróxido de hidrógeno.....	54
2.3 Estrés producido por ácido acético	57
3. <i>C. albicans</i> EN LA INTERACCIÓN CON EL HOSPEDADOR: EL MACRÓFAGO COMO MODELO DE ESTUDIO	58
3.1 Reconocimiento de <i>C. albicans</i> por células del sistema inmune.....	58
3.2 Estrategias de <i>C. albicans</i> para evadir el sistema inmune.....	59
3.2.1 Evasión del reconocimiento por células del sistema inmune	59
3.2.2 Supervivencia en el interior del fagocito.....	60
3.2.3 Salida del interior del fagocito.....	60
4. LA PROTEÓMICA, UNA HERRAMIENTA CLAVE EN EL ESTUDIO DE LOS PROCESOS BIOLÓGICOS	61
4.1 Una mirada global en el proteoma de la célula: proteómica a gran escala	63
4.2 Un enfoque en procesos relevantes mediante el uso de proteómica dirigida (SRM) ...	64
OBJETIVOS	67
AIMS	71
MATERIALES Y MÉTODOS	75
1. CÉLULAS Y MEDIOS DE CULTIVO EMPLEADOS	77

2.	CONDICIONES DE CULTIVO	77
2.1	Exposición de <i>C. albicans</i> a distintos agentes y fármacos	77
2.2	Ensayos de viabilidad	78
2.3	Ensayos de interacción de <i>C. albicans</i> con la línea celular THP-1.....	78
3.	OBSERVACIÓN Y CUANTIFICACIÓN DE MARCADORES FENOTÍPICOS EN LAS CÉLULAS DE <i>C. albicans</i>	78
3.1	Pérdida de la integridad de la membrana	78
3.2	Producción de especies reactivas de oxígeno (ROS).....	78
3.3	Actividad caspasa	79
3.4	Externalización de la fosfatidilserina	79
3.5	Potencial de membrana mitocondrial	79
4.	OBTENCIÓN DE MUESTRAS PROTEICAS DE <i>C. albicans</i>	80
4.1	Obtención de extractos citoplasmáticos de <i>C. albicans</i> tras la exposición a peróxido de hidrógeno y ácido acético	80
4.2	Obtención de extractos citoplasmáticos de <i>C. albicans</i> tras la interacción con los macrófagos.....	80
5.	PREPARACIÓN DE MUESTRAS PROTEICAS PARA ESPECTROMETRÍA DE MASAS	81
5.1	Cuantificación de la concentración de proteína y péptido en las muestras.....	81
6.	ANÁLISIS MEDIANTE ESPECTROMETRÍA DE MASAS DE ADQUISICIÓN DEPENDIENTE (DDA) O INDEPENDIENTE (DIA) DE DATOS	81
6.1	Configuración empleada en el espectrómetro de masas para el análisis DDA o DIA....	82
6.2	Procesamiento de los datos crudos, creación de una librería de espectros, identificación y cuantificación de los péptidos.....	82
6.3	Análisis estadístico y funcional de los datos obtenidos mediante DIA.....	83
7.	ANÁLISIS MEDIANTE PROTEÓMICA DIRIGIDA (SRM)	84
7.1	Selección de proteínas, péptidos y transiciones para la creación de un método SRM .	84
7.2	Adición de péptidos sintéticos con marcaje pesado.....	84
7.3	Configuración empleada para el análisis mediante SRM en el espectrómetro de masas.....	85
7.4	Análisis de los datos obtenidos mediante SRM	86
8.	CUANTIFICACIÓN MEDIANTE WESTERN BLOTTING	86
9.	CUANTIFICACIÓN DE LA ACTIVIDAD ENZIMÁTICA DEL PROTEOSOMA	87
RESULTADOS		89
1.	ANÁLISIS PROTEÓMICO GLOBAL DE LA RESPUESTA DE <i>C. albicans</i> A ÁCIDO ACÉTICO Y A PERÓXIDO DE HIDRÓGENO	91
1.1	Estudio de la viabilidad, vitalidad y muerte celular de <i>C. albicans</i> tras el tratamiento con peróxido de hidrógeno y ácido acético.....	91

1.2	Análisis proteómico cuantitativo de los cambios producidos en <i>C. albicans</i> tras la exposición a peróxido de hidrógeno y ácido acético	95
1.2.1	Creación y análisis de una librería de espectros de <i>C. albicans</i>	95
1.2.2	Cuantificación de los cambios proteómicos producidos en <i>C. albicans</i> tras el tratamiento con ácido acético y peróxido de hidrógeno	96
1.2.3	Análisis de los procesos biológicos afectados en <i>C. albicans</i> como consecuencia del tratamiento con peróxido de hidrógeno	99
1.2.4	Análisis de los procesos biológicos alterados en <i>C. albicans</i> tras la exposición a ácido acético.....	103
1.2.5	Análisis comparativo de la respuesta proteómica a los distintos agentes: plegamiento de proteínas, estrés oxidativo y proteosoma	105
2.	ESTUDIO DE LA DINÁMICA DEL PROTEOMA DE <i>C. albicans</i> DURANTE LA INTERACCIÓN CON MACRÓFAGOS HUMANOS	107
2.1	Estudio de marcadores fenotípicos en <i>C. albicans</i> en la interacción con macrófagos.	107
2.2	Estudio proteómico de los cambios producidos en <i>C. albicans</i> durante la interacción con macrófagos	110
2.2.1	Cambios mantenidos a lo largo del tiempo de interacción.....	111
2.2.2	Cambios relevantes específicos en cada tiempo de interacción estudiado.....	113
2.2.3	Análisis comparativo de los componentes más afectados durante la interacción: mitocondria, pared celular y núcleo.....	118
3.	CUANTIFICACIÓN MEDIANTE PROTEÓMICA DIRIGIDA (SRM) DE PROTEÍNAS RELACIONADAS CON LA MUERTE CELULAR REGULADA DE <i>C. albicans</i>	122
3.1	Creación de un método de SRM para la cuantificación de proteínas relacionadas con muerte celular regulada	122
3.2	Cuantificación mediante SRM de las proteínas relacionadas con muerte celular regulada en condiciones inductoras de estrés en <i>C. albicans</i>	125
DISCUSIÓN	131
1.	Estudio a gran escala del proteoma de <i>C. albicans</i> mediante la estrategia proteómica DIA	133
2.	Elementos clave en la protección al estrés oxidativo producido por peróxido de hidrógeno en <i>C. albicans</i>	134
3.	Inhibición del crecimiento de <i>C. albicans</i> en presencia de ácido acético	139
4.	Dinámica del proteoma de <i>C. albicans</i> en la interacción con el hospedador	141
5.	Evaluación específica de la participación de proteínas relacionadas con muerte celular regulada en diversas condiciones.....	147
CONCLUSIONES	153
CONCLUSIONS	157
BIBLIOGRAFÍA	161
ANEXO	179

LISTADO DE FIGURAS

Figura 1. Representación de distintos factores de virulencia de <i>C. albicans</i> y factores del hospedador que predisponen al establecimiento de una candidiasis.....	46
Figura 2. Estrategia para caracterizar la muerte celular en levadura.....	52
Figura 3. Rutas y proteínas implicadas en la muerte por apoptosis en levadura.....	53
Figura 4. Interacción de <i>C. albicans</i> con macrófagos mostrando las fases en las que el hongo es capaz de evadir la respuesta inmune o escapar del interior del macrófago.....	59
Figura 5. Esquema de un análisis MS/MS mediante distintas aproximaciones.....	65
Figura 6. Porcentaje de viabilidad de las células tras el tratamiento con peróxido de hidrógeno o ácido acético.....	92
Figura 7. Marcadores fenotípicos analizados en <i>C. albicans</i>	94
Figura 8. Análisis de enriquecimiento en componente celular realizado en las proteínas identificadas mediante DDA usando la herramienta GeneCodis.....	96
Figura 9. Cambios proteómicos en <i>C. albicans</i> obtenidos mediante DIA tras el tratamiento con peróxido de hidrógeno	97
Figura 10. Cambios proteómicos en <i>C. albicans</i> obtenidos mediante DIA tras el tratamiento con ácido acético.....	98
Figura 11. Análisis <i>cluster</i> de los procesos biológicos más relevantes tras los tratamientos con peróxido de hidrógeno o ácido acético	100
Figura 12. Sensibilidad a peróxido de hidrógeno del mutante <i>prn1Δ</i> y las cepas control SC5314 y SN250.....	103
Figura 13. Análisis <i>cluster</i> de los procesos biológicos más relevantes tras el tratamiento con ácido acético.....	104
Figura 14. Cambios observados en proteínas del proteosoma tras la exposición a ácido acético y peróxido de hidrógeno.....	106
Figura 15. Microscopía de contraste de fases de la interacción <i>in vitro</i> de <i>C. albicans</i> con macrófagos humanos THP-1 en los tiempos seleccionados para el estudio proteómico....	108
Figura 16. Producción de ROS (a) y actividad caspasa (b) en células de <i>C. albicans</i> interactuando con macrófagos.....	109
Figura 17. Gráficos en volcán representando los resultados proteómicos obtenidos mediante DIA tras la interacción de <i>C. albicans</i> con los macrófagos a las 3, 6 y 9 h.....	110
Figura 18. Diagrama de Venn señalando aquellas proteínas comunes entre los tres tiempos de interacción analizados (3h, 6h y 9h).....	111
Figura 19. Interacciones de las proteínas con cambios en abundancia a 3, 6 y 9h pertenecientes a pared celular, mitocondria y núcleo.....	112

Figura 20. Validación mediante western blot de la proteína de pared celular Bgl2.....	112
Figura 21. Proteínas pertenecientes a los distintos complejos que intervienen en la fosforilación oxidativa	114
Figura 22. Actividad mitocondrial de las hifas de <i>C. albicans</i> tras 6 h de interacción con el macrófago respecto al control.....	115
Figura 23. Actividad mitocondrial en hifas de <i>C. albicans</i> tratadas 2 h con sobrenadantes (sb) de distintas condiciones.....	116
Figura 24. Ruta de biosíntesis del ergosterol en levadura.....	116
Figura 25. Mapa de calor de las proteínas mitocondriales que mostraron cambios a las 6 h.....	119
Figura 26. Representación de los cambios en las proteínas del <i>cluster</i> 5 a los tres tiempos analizados.....	120
Figura 27. Porcentaje de viabilidad de las células tras los tratamientos con AMB y ácido acético respecto al control.....	126
Figura 28. Cuantificación de los péptidos de la proteína Oye32 obtenidos mediante SRM en presencia de AMB, ácido acético y peróxido de hidrógeno.....	129
Figura 29. Proteínas cuantificadas de los principales sistemas de detoxificación de ROS en <i>C. albicans</i>	135
Figura 30. Visión global de la respuesta de <i>C. albicans</i> a peróxido de hidrógeno integrando los resultados obtenidos en este trabajo.....	137
Figura 31. Resumen de los procesos biológicos enriquecidos más relevantes obtenidos a partir de las proteínas que presentaron cambios en abundancia tras el tratamiento con ácido acético.....	140
Figura 32. Resumen de los procesos biológicos y componentes celulares alterados en cada tiempo de interacción analizado.....	142
Figura 33. Factores que pueden repercutir en la remodelación de la pared celular o la disminución de la biosíntesis de ergosterol en <i>C. albicans</i> y que a su vez tienen un efecto en la resistencia a antifúngicos, virulencia o evasión del sistema inmune.....	145
Figura 34. Cambios en la abundancia de las proteínas implicadas en la gluconeogénesis, β -oxidación de ácidos grasos o el ciclo del TCA.....	146

LISTADO DE TABLAS

Tabla 1. Péptidos sintéticos de tiempos de retención conocidos empleados en este análisis.....	82
Tabla 2. Crecimiento de un cultivo de <i>C. albicans</i> tras la exposición a peróxido de hidrógeno o ácido acético.....	92
Tabla 3. Número de proteínas identificadas mediante DDA en las condiciones de crecimiento de células de <i>C. albicans</i> empleadas para la construcción de la librería de espectros.....	95
Tabla 4. Proteínas de pared celular y proteínas relacionadas con la síntesis de ATP cuya abundancia disminuyó tras los tratamientos con peróxido de hidrógeno.....	101
Tabla 5. Lista de las 10 proteínas con un aumento de la abundancia relativa más remarcado tras el tratamiento con peróxido de hidrógeno.....	102
Tabla 6. Proteínas relacionadas con localización celular que disminuyeron su abundancia relativa tras 6 h de interacción de <i>C. albicans</i> con los macrófagos.....	117
Tabla 7. Proteínas que aumentaron su abundancia relativa tras 6 h de interacción de <i>C. albicans</i> con los macrófagos.....	117
Tabla 8. Proteínas pertenecientes a la pared celular de <i>C. albicans</i> que mostraron una disminución en la abundancia relativa en al menos uno de los tiempos estudiados.....	120
Tabla 9. Proteínas pertenecientes al núcleo de <i>C. albicans</i> que mostraron una disminución de la abundancia en al menos uno de los tiempos estudiados.....	121
Tabla 10. Proteínas relacionadas con procesos de muerte celular regulada en <i>C. albicans</i> y <i>S. cerevisiae</i> (Sc) a través de la participación de la mitocondria, la ruta Ras/PKA/AMPC, la Metacaspasa 1 (Mca1) u otras vías.....	123
Tabla 11. Proteínas y péptidos proteotípicos de <i>C. albicans</i> relacionados con muerte celular regulada que conformaron el método de SRM.....	124
Tabla 12. Número de péptidos y proteínas cuantificadas mediante el método de SRM en cada condición empleada.....	126
Tabla 13. Resultados de la cuantificación de proteínas relacionadas con muerte celular regulada mediante SRM.....	127
Tabla 14. Condiciones de <i>C. albicans</i> analizadas mediante DIA y/o SRM en este trabajo...	147
Tabla 15. Comparativa de los resultados obtenidos mediante SRM y DIA en el panel de las proteínas relacionadas con muerte celular regulada.....	148

LISTADO DE ABREVIATURAS

- AA**, ácido acético
- ABC** (*ammonium bicarbonate*), bicarbonato amónico
- ACN**, acetonitrilo
- ADN**, ácido desoxirribonucleico
- ADP** (*adenosine 5'-diphosphate*), adenosina 5 difosfato
- AF**, ácido fórmico
- AMB** (*Amphotericin B*), anfotericina B
- ARN**, ácido ribonucleico
- ARNt**, ácido ribonucleico de transferencia
- ATP** (*adenosine triphosphate*), adenosina trifosfato
- BCA** (*bicinchonic acid*), ácido bicinconínico
- BSA** (*Bovine Serum Albumin*), albúmina de suero bovino
- CAGTA** (*C. albicans germ tube antibody*), anticuerpo frente al tubo germinal de *C. albicans*
- CGD** (*Candida Genome Database*), base de datos de Candida
- CID** (*Collision-induced dissociation*), colisión inducida por disociación
- CLR** (*C-type lectin receptors*), receptores de lectina tipo C
- CPA**, Células Presentadoras de Antígeno
- DDA** (*Data Dependent Acquisition*), adquisición dependiente de datos
- DHR**, Dihidrorodamina
- DIA** (*Data Independent Acquisition*), adquisición independiente de datos
- DMEM** (*Dulbecco's modified Eagle's medium*)
- DMSO** (*Dimethyl Sulfoxide*), dimetil sulfóxido
- DO**, Densidad óptica
- DTT**, Ditioneotritol
- EDTA** (*Ethylenediaminetetraacetic acid*), ácido etilendiaminotetraacético
- ELISA** (*Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*), ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas
- FBS** (*Fetal Bovine Serum*), suero fetal bovino
- FDA** (*Food and Drug Administration*), administración de medicamentos y alimentos
- GPI** (*Glycosylphosphatidylinositol*), glicosil-fosfatidilinositol
- GTP** (*Guanosine triphosphate*), guanosín trifosfato
- GUT** (*Gastrointestinal induced transition*)

IAA (*Iodoacetamide*), yodoacetamida

IL (*Interleukin*), interleucina

ITRAQ (*Isobaric Tag for Relative and Absolute Quantification*), Marcaje de isotopos para cuantificación relativa y absoluta

HPLC (*High Performance Liquid Chromatography*), cromatografía líquida de alta eficacia

MALDI TOF (*Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization-Time-Of-Flight*), analizador de tiempo de vuelo y desorción mediante láser asistida por matriz

MS (*Mass Spectrometry*), espectrometría de masas

NADH (*Nicotinamide Adenine Dinucleotide*), nicotinamida adenina dinucleótido de hidrógeno

NADPH (*Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate*), nicotinamida adenina dinucleótido fosfato

PAMP (*Pathogen-Associated Molecular Patterns*), patrones moleculares asociados a patógenos

PBS (*Phosphate-Buffered Saline*), tampón fosfato salino

PCR (*Polymerase Chain Reaction*), reacción en cadena de la polimerasa

PE (*Phosphatidylethanolamine*), fosfatidiletanolamina

PI (*Propidium Iodide*), yoduro de propidio

PMA (*phorbol 12-myristate 13-acetate*), forbol 12-myristato 13-acetato

PMSF (*phenylmethylsulfonyl fluoride*), fluoruro de fenilmetilsulfonilo

PRM (*parallel reaction monitoring*), monitorización de la reacción en paralelo

PRR (*Pattern Recognition Receptor*), receptores de reconocimiento de patrones

PS (*phosphatidylserine*), fosfatidilserina

RCD (*Regulated Cell Death*), muerte celular regulada

RFU (*Relative fluorescence units*), unidades relativas de fluorescencia

ROS (*Reactive Oxygen Species*), especies reactivas de oxígeno

RT (*Retention time*), tiempo de retención

SILAC (*Stable Isotope Labeling by Amino acids in Cell culture*), marcaje isotópico estable de aminoácidos

SRM (*Selected Reaction Monitoring*), monitoreo de reacción seleccionada

TCA (*Tricarboxylic acid cycle*), ciclo de los ácidos tricarbóxicos

TLR (*Toll-like receptor*), receptor de tipo "Toll"

TMT (*Tandem Mass Tag*), etiquetas de masa en tándem

TNF (*Tumoral Necrosis Factor*), factor de necrosis tumoral

UCI, unidad de cuidados intensivos

UFC, unidades formadoras de colonias

VIH, virus de la inmunodeficiencia humana

YPD (*Yeast extract Peptone Dextrose*), extracto de levadura peptona y dextrosa

RESUMEN

Dinámica del proteoma de *Candida albicans* tras la interacción con macrófagos y la exposición a agentes inductores de estrés

Introducción

Las candidiasis invasoras se encuentran entre las infecciones fúngicas que más muertes causan en el mundo en pacientes inmunocomprometidos. La principal especie responsable de estas infecciones es *Candida albicans*, un patógeno oportunista que se encuentra en la microbiota de individuos sanos; sin embargo, estados de inmunosupresión favorecen el desarrollo de infecciones sistémicas provocadas por este hongo. *C. albicans* posee factores de virulencia cruciales para el establecimiento de una infección, entre ellos la transición dimórfica, su flexibilidad metabólica y su capacidad para superar el estrés oxidativo originado por células del sistema inmune. La creciente resistencia a antifúngicos está acentuando la preocupación por éstas y otras infecciones fúngicas. Para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas es importante el estudio de los mecanismos de virulencia de *C. albicans* y, en este sentido, las herramientas proteómicas a gran escala están permitiendo obtener una visión panorámica del proteoma de la célula. Paralelamente, las técnicas de proteómica dirigida permiten centrar el estudio en proteínas de interés.

Objetivos

Para comprender los mecanismos que permiten a este hongo adaptarse a distintas situaciones de estrés, los objetivos de este trabajo se centran en el estudio global del proteoma de *C. albicans* tras la exposición a 5 y 10 mM de peróxido de hidrógeno, 40 y 60 mM de ácido acético y tras la interacción con macrófagos humanos a 3, 6 y 9 h empleando un método de adquisición independiente de datos (DIA). Además, debido al interés que despierta el estudio de la muerte celular regulada de *C. albicans* como posible estrategia farmacológica, se plantea el desarrollo de un método de proteómica dirigida (SRM, *Selected Reaction Monitoring*) para la cuantificación de un panel de proteínas de *C. albicans* relacionadas con muerte celular regulada en distintas condiciones de estrés.

Resultados

Para la cuantificación de proteínas mediante DIA se creó una librería de espectros de *C. albicans* mediante un análisis en modo de adquisición de datos dependiente (DDA). Dicha librería contiene información de 25645 péptidos pertenecientes a 2879 proteínas lo que supone un 40% del proteoma de *C. albicans*. Mediante DIA se cuantificaron alrededor de 2000 proteínas en cada una de las condiciones analizadas, mostrando cambios en la abundancia de proteínas implicadas en procesos biológicos relevantes. La exposición de *C. albicans* a **peróxido de hidrógeno** desencadenó un **aumento** en la abundancia de numerosas proteínas relacionadas con **respuesta a estrés oxidativo**, con el **catabolismo mediado por el proteosoma** y con el **plegamiento de proteínas**. El perfil proteómico obtenido tras el tratamiento con las dosis 5 y 10 mM de peróxido de hidrógeno indicó una menor respuesta de proteínas implicadas en protección frente a estrés oxidativo a 10 mM. Esta respuesta más débil observada a nivel proteómico se correlacionó con un mayor porcentaje de muerte por **apoptosis** en las células tratadas con 10 mM. Entre las proteínas que presentaron un mayor aumento en abundancia se encontró Prn1. El mutante *prn1Δ* presentó

una mayor sensibilidad al tratamiento con peróxido de hidrógeno resaltando la importancia de dicha proteína en el estrés oxidativo.

La exposición a ácido acético provocó una **disminución generalizada de numerosas proteínas** implicadas en la **biosíntesis de aminoácidos**, la respuesta a **estrés oxidativo** o el **catabolismo mediado por el proteosoma**. Estos resultados proteómicos reflejarían un estado inactivo de la célula con una detención en el crecimiento ocasionado por el tratamiento. El aumento y disminución de proteínas del proteosoma observado tras el tratamiento con peróxido de hidrógeno y ácido acético respectivamente, se correlacionó con el aumento y disminución de la actividad de esta estructura.

La monitorización del proteoma de *C. albicans* tras la **interacción con macrófagos** humanos THP-1 a las 3, 6 y 9 h mostró una **disminución** de proteínas de **pared celular**, del **núcleo** y de **mitocondria** a los tres tiempos. A las **3 h** los cambios proteómicos señalaron una respuesta al **daño oxidativo** y una **leve afectación mitocondrial**. Tras **6 h** de interacción se observó una **disminución exacerbada** de proteínas **mitocondriales** de *C. albicans* que se correlacionó con una **menor actividad mitocondrial** y una disminución en la abundancia de proteínas de la **biosíntesis del ergosterol**. Tras **9 h** de interacción se observaron menos cambios en la abundancia de proteínas que a los tiempos previos indicando una posible **recuperación** de las células de *C. albicans*.

En este trabajo también se diseñó un método de **SRM** para la cuantificación de un panel de 32 proteínas relacionadas con muerte celular regulada. La cuantificación de estas proteínas en condiciones de estrés puso de manifiesto la importancia del **daño oxidativo** en la muerte regulada de la célula. El aumento de la proteína **Oye32** en las condiciones en las que se observó una **pérdida de viabilidad** celular (5 y 10 mM de peróxido de hidrógeno, 120 mM de ácido acético y 1 µg/ml AMB) señaló esta proteína como un posible marcador de muerte regulada ocasionada por un daño oxidativo profundo.

Conclusiones

El análisis proteómico mediante DDA ha permitido la construcción de una librería de *C. albicans* con información de más de un 40% del proteoma de este hongo, que se encuentra a disposición de la comunidad científica.

La cuantificación mediante la estrategia proteómica DIA ha proporcionado una visión global de los procesos biológicos y componentes celulares más afectados tras el tratamiento con peróxido de hidrógeno o ácido acético, y los cambios en el proteoma de *C. albicans* a lo largo de la interacción con macrófagos. Los cambios proteómicos encontrados en la mitocondria o el proteosoma se correlacionaron con cambios en la actividad de estas estructuras.

El panel de SRM diseñado permitió la cuantificación de 32 proteínas relacionadas con muerte regulada. La cuantificación de dichas proteínas ha puesto de manifiesto la importancia de algunas de ellas y su posible relación con una pérdida de viabilidad celular.

Los resultados obtenidos en este trabajo proporcionan información de gran relevancia para el descubrimiento de nuevas dianas que contribuyan en el desarrollo de nuevas estrategias farmacológicas frente a las infecciones por *C. albicans*.

ABSTRACT

***Candida albicans* proteome dynamics upon macrophage interaction and exposure to stress inducers**

Introduction

Invasive candidiasis is one of the fungal infections that cause more deaths in immunocompromised patients worldwide. The main etiological agent of these severe infections is *Candida albicans*, an opportunistic fungal pathogen that is a member of the microbiome of healthy individuals. However, in cases of immunosuppression this fungus can cause systemic infections. *C. albicans* has virulence factors, such as dimorphic transition, metabolic flexibility or their capacity to overcome oxidative stress caused by innate immune cells, which are crucial for the establishment of an infection. The resistance to antifungals that can increase in the upcoming years is accentuating the concern for these and other fungal infections. The in depth study of *C. albicans* virulence mechanisms is crucial for the development of new therapeutic strategies. In line with that, large scale proteomics can be a great source of information, providing a detailed instant picture of the cell proteome. Furthermore, in recent years, targeted proteomic techniques have been developed towards the study of specific group of proteins relevant for the researcher by selecting them for detection and quantification.

Aims

In order to deepen the understanding of the mechanisms that allow this fungus to adapt to some of the stress inducers encountered in the host, the objectives of this work are focused on the global study of the *C. albicans* proteome after exposure to 5 and 10 mM of hydrogen peroxide, 40 and 60 mM of acetic acid and after interacting with human macrophages at several interaction time points (3, 6 and 9 h) using a data-independent acquisition approach (DIA). Finally, due to the interest of studying *C. albicans* regulated cell death as a possible strategy for the development of treatments that promote this process, a targeted method (SRM, Selected Reaction Monitoring) was optimized for the quantification of a set of proteins related with regulated cell death in *C. albicans*.

Results

For the quantification of proteins by DIA, a *C. albicans* spectral library was created by data-dependent acquisition analysis (DDA) of different growth conditions. The library created comprises information of 25645 peptides belonging to 2879 proteins, representing 40% of the *C. albicans* proteome. With this approach, we quantified an average of 2000 proteins in the analyzed conditions, which unraveled changes in the abundance of proteins involved in relevant biological processes. After exposure to **hydrogen peroxide**, the cell proteome was characterized by an increase in the abundance of many proteins related to **oxidative stress response**, **proteasome-mediated catabolism** and **protein folding**, among others. The proteomic profile obtained after treatment with hydrogen peroxide at 5 and 10 mM was different. This indicates a lower response of proteins involved in the protection against oxidative stress at the highest dose used. This was correlated with a higher percentage of death by **apoptosis** in the cells treated at the highest concentration. In addition, this study unmasks proteins with a remarkable increase in

abundance after treatment, such as Prn1. Interestingly, the mutant *prn1* showed more sensitivity to hydrogen peroxide, supporting their relevance upon this stress.

Treatment with **acetic acid** was characterized by a global decrease in a great number of proteins involved mainly in **amino acid biosynthesis**, the **response to oxidative stress** or **proteasome-mediated catabolism**. These proteomic results would reflect a possible inactive state of the cell accompanied by a growth arrest caused by the treatment. The increase and decrease in the abundance of proteins from the proteasome observed after treatment with hydrogen peroxide and acetic acid respectively, correlated with an increase and decrease in the activity of this structure.

Monitoring *C. albicans* proteome after **interaction with THP-1 human macrophages** at three time points showed both conserved and specific changes in proteins at each time point. Over time a decrease in **cell wall**, **nucleus** and **mitochondrial** proteins was observed. At **3 h**, the proteomic changes showed a response to **oxidative damage** and a slight **mitochondrial involvement**. The most relevant aspect revealed after **6 h** of interaction was an extensive **decrease of mitochondrial proteins** that was correlated with a **lower activity of this organelle**. After **9 h** of interaction, less changes in the protein abundance were observed when compared with previous time points, suggesting a **recovery** of *C. albicans* cells after escaping from macrophage.

In this work, an **SRM** method was also designed, allowing the quantification of a set of proteins involved in regulated cell death. The quantification of these proteins after treatment with different stress inducers revealed the relevance of the **oxidative damage** in regulated cell death. The increase of **Oye32** in most of the conditions where a **loss of cell viability** was observed (5 and 10 mM hydrogen peroxide, 120 mM acetic acid and 1 µg/ml AMB) highlighted this protein as a possible marker of regulated death induced by a deep oxidative damage.

Conclusions

The proteomic analysis by DDA allowed the construction of a *C. albicans* spectral library with information of more than 40% of this pathogenic fungus proteome useful for the scientific community.

DIA quantitation provided a global view of the biological processes and cellular components most altered after treatment with hydrogen peroxide or acetic acid. Moreover, with this approach monitoring of proteome changes upon *C. albicans* interaction with macrophages was conducted. Proteasome and mitochondria, which were some of the most disturbed cellular components, showed a correlation between the proteomic data and their activity.

The SRM method designed allowed the study of 32 proteins with relevant roles in oxidative stress and regulated cell death, among other processes. Protein quantitation using this strategy has unmasked the main role of some of these proteins and their potential relationship with a loss of cell viability.

The results observed in this work provided a rich source of powerful information for the development of new potential targets that may contribute for the development of new antifungal therapies against *C. albicans* infections.

INTRODUCCIÓN

1. IMPORTANCIA DEL ESTUDIO DE *Candida albicans* COMO ORGANISMO PATÓGENO OPORTUNISTA

C. albicans es un hongo patógeno oportunista que se encuentra formando parte de la microbiota de humanos en el tracto gastrointestinal, mucosa oral, vagina y piel, de la mayoría de los adultos sanos. Ante episodios de inmunosupresión este hongo es capaz de causar infecciones superficiales en piel y mucosas (candidiasis oral, orofaríngea y vaginal, entre otras). En pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia adquirida (VIH) la candidiasis orofaríngea tiene una prevalencia de hasta el 90%. Sin embargo, la forma más grave de la infección se presenta cuando existe una diseminación del patógeno produciendo una candidiasis invasora. La diseminación puede producirse desde el tracto digestivo, pero puede verse también ligada a una infección local producida por ejemplo por catéteres. La candidiasis invasora incluye diversas formas invasivas de infección entre las que se encuentran la candidemia, presencia de *Candida* en el torrente sanguíneo, y la candidiasis profunda, presencia de *Candida* en órganos (pulmón, hígado, bazo o riñón entre otros)(Pappas *et al.*, 2018).

Entre los factores de riesgo más importantes que predisponen a sufrir una candidiasis invasora se encuentran los tratamientos prolongados con antibióticos, quimioterapia, inmunosupresión prolongada provocada por otras infecciones como VIH, enfermedades crónicas como diabetes, neutropenia o cirugías invasivas (Figura 1). Las especies de *Candida* ocupan el cuarto lugar entre todos los microorganismos responsables de causar infecciones nosocomiales del torrente sanguíneo en pacientes con estancias prolongadas en UCI (Vincent *et al.*, 2009). Además las candidiasis constituyen la infección fúngica más importante en pacientes hospitalizados en el mundo (Pfaller & Castanheira, 2016).

A pesar de que recientemente se está observando una deriva hacia otras especies, *C. albicans* sigue siendo la responsable de producir candidiasis invasoras más frecuentemente, seguida de *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* y *C. tropicalis* (Papon *et al.*, 2013). En ciertas partes del mundo, la nueva especie, *C. auris*, está emergiendo como patógeno (Chowdhary *et al.*, 2017). La candidiasis invasora afecta a más de 250000 personas en el mundo cada año causando más de 50000 muertes al año (Kullberg & Arendrup, 2015). En USA y España la mortalidad debida a casos de candidemia alcanza un 29% y 31% respectivamente, siendo muy superior en zonas como Brasil (54%-72%) o Sudáfrica (60%) (Lamoth *et al.*, 2018).

1.1 Transición de *C. albicans* de un estado comensal a patógeno: factores de virulencia

La permanencia de *C. albicans* en un estado comensal depende de diversos factores asociados al microorganismo, a la microbiota del hospedador y a su sistema inmunitario (Figura 1). Entre los factores y/o mecanismos de virulencia más destacados en *C. albicans* se encuentran la transición morfológica, la expresión de adhesinas e invasinas en su superficie, la formación de biopelículas o la secreción de enzimas hidrolíticas (Brown *et al.*, 2012, Mayer *et al.*, 2013, Da Silva Dantas *et al.*, 2016). A estos factores se suma la habilidad para adaptarse rápidamente a cambios ambientales y distintos mecanismos de evasión del sistema inmune (Brown *et al.*, 2014, Da Silva Dantas *et al.*,

2016). A continuación, se comentarán los factores y mecanismos de virulencia más relevantes, los aspectos relacionados con la adaptación a estreses y la interacción con el hospedador serán tratados más adelante en los apartados específicos (apartado 2 y 3).

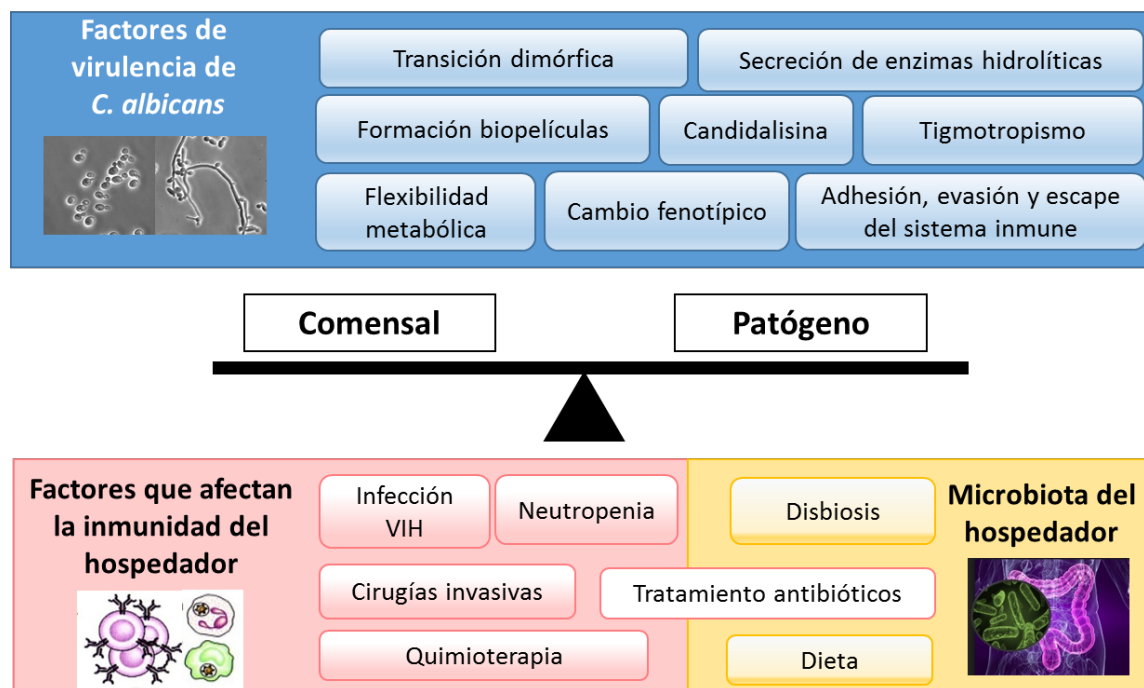


Figura 1. Representación de distintos factores de virulencia de *C. albicans* y factores del hospedador que predisponen al establecimiento de una candidiasis.

1.1.1 Adhesinas, hidrolasas secretadas y candidalísina

C. albicans posee proteínas de superficie que participan en la adhesión al hospedador, las proteínas Als (del inglés *Agglutinin-Like Sequence*). La familia de las Als está compuesta por ocho miembros (Als1-7 y Als9), unidas mediante anclaje tipo GPI (Glicosil-fosfatidilinositol) a la superficie celular. Entre ellas Als3 tiene especial importancia en la adhesión y es muy abundante en hifas de *C. albicans* (Murciano *et al.*, 2012). Otra adhesina importante en *C. albicans* es la proteína de pared celular de hifa Hwp1 (del inglés *hyphal cell wall protein*) con un papel transcendental en la adhesión en modelo de ratón (Staab *et al.*, 1999).

Dentro de las hidrolasas secretadas se encuentran las proteasas, fosfolipasas y lipasas. Las proteasas Saps (del inglés *Secreted Aspartic Proteases*), son una familia de proteínas que comprende diez miembros, Sap1-8 que son secretadas y Sap9 y Sap10 que permanecen unidas a la superficie de la célula mediante anclaje tipo GPI. Las Saps contribuyen en la penetración activa en las células del hospedador y también en la adquisición de nutrientes. Además se ha observado que la secreción de Sap2 inactiva el factor H del complemento y bloquea los receptores CR3 y CR4 en macrófagos, lo que podría representar una forma de evadir el sistema inmune (Svoboda *et al.*, 2015). La familia de las fosfolipasas está formada por cuatro clases (A, B, C y D). Sólo cinco miembros de la clase B (Plb1-5) son extracelulares y contribuyen en la patogenicidad mediante la rotura de membranas del hospedador. La tercera familia de hidrolasas secretadas la constituyen

las lipasas, formada por diez miembros (Lip1-10), cuya participación en patogenicidad se ha demostrado utilizando el mutante *lip8Δ/Δ* (Mayer *et al.*, 2013).

Recientemente se ha identificado la primera toxina peptídica con un efecto citolítico producida por un hongo patógeno en humanos. Este péptido denominado Candidalisina que pertenece a la proteína Ece1 (Extent of Cell Elongation), es secretado por las hifas de *C. albicans*. La candidalisina ha demostrado ser un elemento clave en la virulencia de *C. albicans* siendo capaz de inducir por si misma daño en la membrana epitelial, el reclutamiento de neutrófilos y la activación de una respuesta proinflamatoria, por lo que parece tener un papel crucial en la infección (Moyes *et al.*, 2016).

1.1.2 Transición morfológica

C. albicans es capaz de crecer en distintas morfologías, entre ellas las más estudiadas son levadura, hifa, pseudohifa y clamidospora. Las levaduras son unicelulares ovaladas, las hifas están constituidas por filamentos delgados compuestos por células separadas por septos paralelos, mientras que la pseudohifa posee una forma elipsoide alargada con una morfología intermedia entre la levadura y la hifa, también es multicelular y las células no llegan a separarse tras la citoquinesis. Las clamidosporas poseen una pared celular más gruesa. Además, en *C. albicans* se han descrito distintos morfotipos incluyendo células conocidas como opacas, grises y GUT (Gastrointestinally Induced Transition), todas ellas con una apariencia más alargada que la forma de levadura y exhibiendo distintas propiedades *in vitro* e interacciones con el hospedador (revisado en (Noble *et al.*, 2017)).

Las morfologías más estudiadas por su participación en virulencia han sido la levadura y la hifa entre las que *C. albicans* puede cambiar de forma reversible, proceso denominado transición dimórfica. El crecimiento como hifa se ve inducido por diversas señales ambientales como la exposición a temperaturas fisiológicas (37°C), la adición de suero o valores de pH de neutros a altos entre otras. Estas morfologías se han relacionado comúnmente con las distintas fases de la infección siendo considerada tradicionalmente la forma filamentosa (hifa) como la forma patogénica, mientras que la levadura se ha relacionado con un estado comensal (Saville *et al.*, 2003). El extremo de la hifa muestra tigmotropismo, una habilidad que le permite adaptar su crecimiento al contacto con una superficie con irregularidades. Además la hifa se caracteriza por expresar adhesinas específicas algunas ya comentadas anteriormente como Hwp1, Als3 o Als10, enzimas encargadas de degradar tejidos como Sap4, Sap5 y Sap6, proteínas antioxidantes como Sod5 (Noble *et al.*, 2017) y la recientemente descrita toxina citolítica perteneciente a un péptido de la proteína Ece1 (Candidalisina)(Moyes *et al.*, 2016). En comparación con las levaduras, las hifas son capaces de penetrar activamente en las células epiteliales y entre las mismas mediante la presión ejercida por el crecimiento de la hifa y la secreción de enzimas hidrolíticas. Además, se ha descrito una endocitosis inducida por la hifa que estaría mediada por la unión de las proteínas Als3 y Ssa1 al hospedador (Zhu & Filler, 2010, Wachtler *et al.*, 2012). También se ha demostrado que la respuesta inflamatoria que desencadena la hifa es mucho mayor que la producida por la levadura (Moyes *et al.*, 2010).

Sin embargo, la forma filamentosa no puede ser considerada como la única patogénica ya que en tejidos infectados recogidos de humanos y animales con candidiasis invasora se han identificado los tres tipos de morfología (levadura, hifa y pseudohifa) (revisado en (Noble *et al.*, 2017)). La hipótesis más aceptada es la de la participación de la levadura por su menor tamaño en la fase de diseminación por el torrente sanguíneo mientras que la hifa escaparía de los vasos penetrando así en los órganos y dañando al hospedador.

1.1.3 Formación de biopelículas

C. albicans es capaz de crecer como forma libre en medio líquido (planctónica) o en biopelículas. Las biopelículas se definen como estructuras formadas por comunidades microbianas que se encuentran adheridas a una superficie o rodeadas por una matriz extracelular producida por los propios microorganismos que la componen (Costerton, 1995). En la formación de biopelículas participan inicialmente proteínas de adhesión, así como proteínas secretadas. La matriz extracelular en la que se encuentran embebidas las células (participando levaduras, hifas y pseudohifas) está compuesta por polisacáridos, carbohidratos y proteínas entre otros componentes. Esta matriz protege a *C. albicans* de las células fagocíticas del sistema inmune, funcionando también como barrera frente a fármacos impidiendo su difusión y además mantiene nutrientes alrededor de las células (Fanning *et al.*, 2012, Noble *et al.*, 2017).

Este factor de virulencia supone un problema grave en clínica especialmente por su contribución a la adherencia de *C. albicans* a instrumental médico, principalmente catéteres, a través de los que el microorganismo penetraría directamente en sangre originando infecciones severas en pacientes y contribuyendo a la resistencia del microorganismo al tratamiento.

1.2 Las tres estrategias claves para combatir las infecciones frente a *C. albicans*

En la lucha por combatir infecciones producidas por *C. albicans* existen tres aspectos básicos que deben tratarse: diagnóstico, tratamiento y prevención.

El diagnóstico precoz de *C. albicans* es clave para el desenlace de la enfermedad y también para reducir el gasto asociado al tratamiento. Sin embargo, la inespecificidad de los signos y síntomas relacionados con este tipo de infecciones dificultan un diagnóstico temprano. En la actualidad los métodos aprobados por la FDA incluyen métodos dependientes e independientes de cultivo con buenos valores en cuanto a sensibilidad y especificidad aunque estos métodos presentan algunas limitaciones (revisado en (Pitarch *et al.*, 2018)). Los métodos dependientes de cultivo constituyen hoy en día el *gold standard* permitiendo al clínico afirmar la existencia de candidiasis invasora ante un resultado positivo. Sin embargo, presenta limitaciones como una baja detección en casos de candidiasis profunda establecida, así como la tardanza de los resultados (2-5 días). Para tratar de paliar este inconveniente han surgido nuevas técnicas que no precisan del cultivo para el diagnóstico de las infecciones producidas por *Candida*. Estas se pueden basar en la detección y evaluación de biomarcadores derivados del patógeno o del hospedador. Entre los derivados del patógeno se pueden detectar ácidos nucleicos de *Candida* mediante PCR (*Polymerase Chain*

Reaction), proteínas (actualmente solo disponible el kit de aglutinación con látex CAND-TEC™) o carbohidratos como el manano mediante ELISA (Platelia™) y el β -1,3-glucano (Fungitec G-MK®). Entre los biomarcadores derivados del hospedador se encuentra la detección de anticuerpos frente al tubo germinal de *C. albicans* para el que se han desarrollado algunos kits (IC (CAGTA) VirClia®). Dentro de estos métodos no dependientes de cultivo, el desarrollo del ensayo T2Candida®, un sistema que combina PCR con resonancia magnética T2 (T2MR) ha irrumpido con muy buenos valores de sensibilidad y especificidad. Sin embargo este sistema presenta limitaciones para la detección de candidiasis profundas y aún supone un coste elevado para su establecimiento en el sistema de salud (revisado en (Pitarch *et al.*, 2018)).

En cuanto al tratamiento, los principales antifúngicos desarrollados para combatir infecciones por *Candida* tienen como diana distintos componentes de la superficie celular incluyendo la membrana plasmática y la pared celular. La pared celular de *Candida* está compuesta en su cara interna, más cercana a la membrana plasmática, por quitina, β -1,3- y β -1,6-glucano que forman una estructura entrelazada. Además, la pared celular de *C. albicans* contiene una matriz más externa compuesta principalmente por mananos covalentemente asociados con proteínas que representan un 40% del total de polisacáridos de la pared celular. Entre los agentes antifúngicos disponibles actualmente más empleados para infecciones provocadas por *Candida* se encuentran los azoles, los polienos y las equinocandinas. Los **azoles** son capaces de inhibir la biosíntesis de ergosterol, un componente esencial de la membrana plasmática, causando un efecto fungistático (fluconazol, itraconazol y voriconazol entre otros). Aunque en bajo porcentaje existen algunos casos de resistencia a fluconazol en *C. albicans*, *C. tropicalis* y *C. parapsilosis* (2-5%). Los casos de resistencia a fluconazol en *C. glabrata* son superiores llegando hasta el 10%, y hasta el 20% en el caso de *C. tropicalis*. Otro tipo de antifúngicos son los **polienos**, entre los que se encuentra la anfotericina B (AMB), que poseen varios mecanismos de acción en distintos componentes. En la membrana, los polienos se unen al ergosterol y forman poros que causan la liberación de componentes celulares y la lisis celular. En el interior de la célula, estos compuestos provocan un estrés oxidativo alterando la actividad mitocondrial lo que puede llevar a la muerte celular. Durante mucho tiempo la AMB fue considerada el “gold estándar” para el tratamiento de micosis en pacientes de riesgo, sin embargo, su alta toxicidad limita su uso. Para minimizar el problema de nefrotoxicidad causado y mejorar la solubilidad se han desarrollado nuevas formulaciones incluyendo AMB en liposomas (AmBisome®), sin embargo, estas suponen un elevado coste. Una nueva clase de fármacos, las **equinocandinas**, como la caspofungina, han demostrado tener una actividad fungicida inhibiendo la β -1,3-glucano sintetasa y por tanto la síntesis de glucano. La resistencia a algunos azoles está promoviendo el empleo de equinocandinas ya que presentan una baja resistencia en la actualidad (<1%), lo que se prevé conducirá a un aumento de la resistencia a estas últimas en los próximos años (Reales-Calderón *et al.*, 2016, de Oliveira Santos *et al.*, 2018, Lamoth *et al.*, 2018). Entre los antifúngicos disponibles, los azoles son los más frecuentemente usados para el tratamiento de infecciones por *Candida*, aunque para casos de infecciones más graves (infecciones sistémicas) los tratamientos recomendados son las equinocandinas así como la AMB aunque en algunos casos también se emplean azoles.

En la actualidad la mayoría de las especies de *Candida* muestran una gran susceptibilidad *in vitro* frente a los antifúngicos del mercado, sin embargo la especie emergente *C. auris* es frecuentemente resistente a antifúngicos siendo algunos aislados resistentes a varios fármacos

(Spivak & Hanson, 2018). En comparación con otros patógenos, los hongos poseen la limitación de que al ser células eucariotas los fármacos deben actuar sobre dianas que no resulten tóxicas para las células del hospedador, lo que añade cierto grado de dificultad al descubrimiento de nuevos tratamientos.

A pesar del uso de un tratamiento apropiado los porcentajes de mortalidad causados por especies de *Candida* son muy elevados como ya se ha comentado anteriormente. Por ello en pacientes con alto riesgo de padecer infecciones por *Candida* serían recomendables medidas profilácticas o preventivas como la inmunización mediante vacunas. Para su desarrollo se han realizado estudios con cepas mutantes de *C. albicans* de baja virulencia, como CNC13 (con delección en *HOG1*) o RML2U (con delección en *ECM33*), así como con diversas proteínas relacionadas con virulencia (Fernández-Arenas *et al.*, 2004, Martínez-López *et al.*, 2008). Entre las proteínas candidatas se encuentran las ya mencionadas adhesinas Als requeridas para la unión con el hospedador, siendo Als3 la más estudiada por ser capaz de estimular una respuesta inmune adaptativa y proteger frente a candidiasis vaginal en modelo de ratón (Spellberg *et al.*, 2006). Otra familia de factores de virulencia, las Saps, también está siendo estudiada para su empleo en vacunación. La inmunización mediante la proteína Sap2 confiere una respuesta protectora frente a candidiasis vaginal. También se han propuesto como posibles candidatas otras proteínas como Hsp90, Hyr1 o Bgl2 e incluso extractos de proteínas de la pared celular de *C. albicans*. Sin embargo, a pesar de los esfuerzos invertidos en el desarrollo de estas vacunas aún deben valorarse su efectividad y toxicidad en humanos. Por ahora no se encuentra ninguna disponible en el mercado (revisado en (Richardson & Moyes, 2015, Wang *et al.*, 2015, Tso *et al.*, 2018)).

2. RESPUESTA DE *C. albicans* A DISTINTOS TIPOS DE ESTRÉS

Además de los factores de virulencia comentados en el apartado anterior, la flexibilidad metabólica de *C. albicans* le permite adaptarse a diversas condiciones ambientales (cambios bruscos de pH, estrés nitrosativo, oxidativo o térmico entre otros), otorgándole una ventaja frente al hospedador. El estudio de esta capacidad de adaptación a distintas condiciones que pueden darse en diversos nichos del hospedador proporciona información valiosa que puede ayudar en el desarrollo de nuevos agentes antifúngicos. Sin embargo, se ha descartado la existencia de una respuesta general común a diversos tipos de estreses, en contraposición a lo que ocurre en *S. cerevisiae* (Enjalbert *et al.*, 2003). A pesar de esta ausencia de respuesta común, se ha demostrado que numerosas sustancias entre ellas peróxido de hidrógeno y ácido acético son capaces de conducir a la célula hacia un estado de muerte celular regulada generalmente conocida como apoptosis (Phillips *et al.*, 2003).

2.1 Muerte celular regulada o apoptosis

2.1.1 El concepto apoptosis en organismos unicelulares

La apoptosis se define como un tipo de muerte regulada que permite al organismo la eliminación de células no deseadas o dañadas sin la liberación descontrolada de material citoplasmático. Este tipo de muerte altruista podría suponer en algunos escenarios un beneficio para el resto del clon debido a que las células dañadas, o envejecidas estarían consumiendo nutrientes que podrían destinarse a células en buen estado (Buttner *et al.*, 2006). La apoptosis en levadura fue descrita por primera vez por Madeo y colaboradores (Madeo *et al.*, 1997) en el mutante *cdc48* en el que detectaron marcadores típicos de este tipo de muerte en la célula, lo que sugirió la presencia de una maquinaria molecular dedicada al proceso de muerte celular regulada. El término apoptosis en levadura ha sido sometido a debate en numerosas ocasiones, ya que es un concepto que viene definido por la presencia de marcadores fenotípicos observados en células de mamífero. Los marcadores clásicamente considerados para valorar la muerte por apoptosis han sido la observación de la rotura de cadenas del DNA, la externalización de la fosfatidilserina de la membrana plasmática, un aumento de la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) o un aumento de la actividad caspasa (Madeo *et al.*, 1997, Madeo *et al.*, 1999). En la actualidad se ha determinado que el uso del término apoptosis se emplee exclusivamente si se observa externalización de la fosfatidilserina y si se ejecuta a través de factores pro-apoptóticos (Carmona-Gutierrez *et al.*, 2018). Sin embargo, existe cierta controversia en el uso del término apoptosis en hongos unicelulares tal y como se refiere el término en animales superiores por la ausencia de verdaderas caspasas (proteasas que participan en la apoptosis) o proteínas de la familia BCL2 (B-cell lymphoma), reconocidas como las principales reguladoras de la apoptosis en mamíferos (Adams & Cory, 2007, Hardwick, 2018, Kulkarni *et al.*, 2019). La guía de nomenclatura más actual considera que ante un estrés demasiado severo la célula podría llevar a cabo una muerte accidental con marcadores típicos de necrosis como la rotura de la membrana plasmática. Sin embargo, si el estrés es menor la célula podría llevar a cabo una muerte regulada, mostrando un espectro más amplio de morfologías y desencadenando distintas vías de señalización incluyendo una necrosis regulada o una apoptosis. La comúnmente conocida como muerte celular programada representaría un tipo de muerte celular regulada que se lleva a cabo estrictamente en un escenario fisiológico como el envejecimiento o el desarrollo. La hipótesis de una posible muerte por autofagia aún es imprecisa (Carmona-Gutierrez *et al.*, 2018) (Figura 2). Otros autores proponen la existencia de procesos de ferroptosis, necroptosis o autofagia en ciertos hongos (Kulkarni *et al.*, 2019).

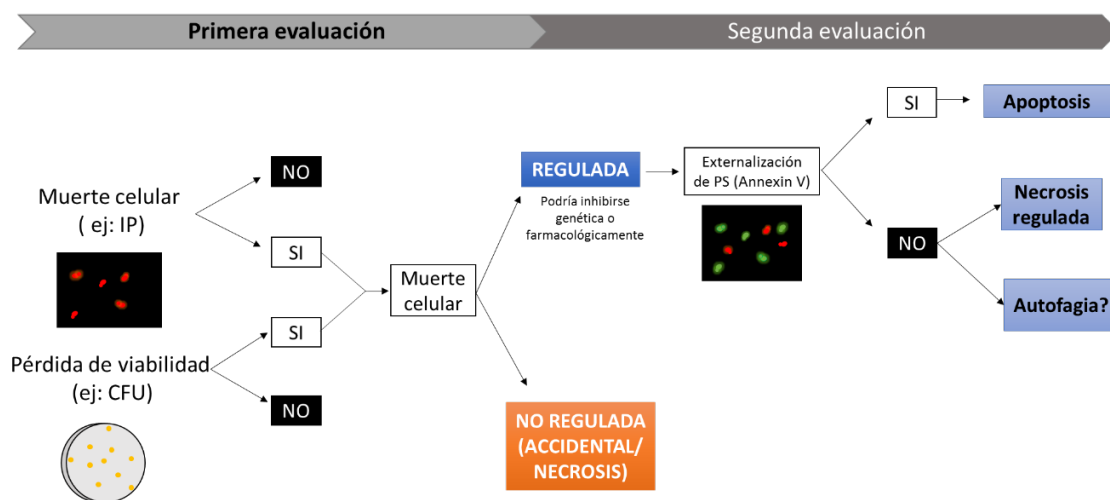


Figura 2. Estrategia para caracterizar la muerte celular en levadura. En el esquema se muestran los pasos recomendados por la última guía de nomenclatura establecida para valorar las distintas formas de muerte posible en *C. albicans*. En primer lugar se debe determinar la existencia de muerte en la célula por pérdida de la integridad de la membrana plasmática (ejemplo yoduro de propidio). Esta primera evaluación puede complementarse mediante el estudio de pérdida de viabilidad (ej: UFC). Una vez confirmada la muerte o pérdida de viabilidad para determinar el tipo de muerte (regulada o accidental) deberían realizarse pruebas genéticas y/o farmacológicas que determinen si ese proceso puede ser inhibido. Un resultado positivo en el marcador de externalización de la fosfatidilserina (Anexina V) indicaría apoptosis en la célula y por tanto directamente indica una muerte regulada. Para determinar si se trata de una muerte celular regulada o autofagia serían necesarios estudios más profundos de inhibición de los genes que participan en estos procesos. Adaptada de Carmona-Gutierrez *et al.*, 2018.

Debido a que esta guía de nomenclatura ha sido establecida recientemente, en este texto utilizaremos el concepto de muerte celular regulada (RCD, del inglés *regulated cell death*) para referirnos a todos los estudios realizados en relación con este proceso con el fin de evitar el empleo incorrecto del término apoptosis.

2.1.2 Rutas y proteínas que participan en la muerte celular regulada de *C. albicans*

La mayoría de las proteínas y rutas involucradas en la muerte regulada (RCD) en *C. albicans* se han descrito en estudios por homología con *S. cerevisiae* (Longo *et al.*, 2015). Este proceso puede verse promovido por señales internas originadas por fallos en procesos celulares cruciales o por agentes externos (Carmona-Gutierrez *et al.*, 2018). En *C. albicans* se ha descrito un amplio espectro de agentes capaces de promover una muerte celular regulada, que van desde sustancias como peróxido de hidrógeno o ácido acético, fármacos como fluconazol, AMB o Caspofungina y extractos de plantas como el farnesol, el limoneno, la baicalina o el resveratrol entre otras sustancias (Phillips *et al.*, 2003, Dai *et al.*, 2009, Shirliff *et al.*, 2009, Hao *et al.*, 2013, Lee & Lee, 2015, Lee & Lee Dong, 2018, Thakre *et al.*, 2018).

En hongos existen numerosas vías implicadas en la RCD, como la vía Ras-PKA, la cascada MAPK con la participación de la quinasa Ste20 (Cst20 en *C. albicans*) así como numerosos factores nucleares como Nma111, y factores mitocondriales que serán comentados más adelante y que han sido revisados en diversos artículos (Ramsdale, 2008, Carmona-Gutierrez *et al.*, 2010, Strich,

del DNA, condensación de la cromatina o externalización de la fosfatidilserina considerados como marcadores fenotípicos de este tipo de muerte.

2.1.3 La muerte regulada en microorganismos patógenos como estrategia farmacológica

El estudio de la muerte celular regulada en *C. albicans* así como en otros hongos supone una nueva estrategia con potencial para emplearse en el desarrollo de nuevos tratamientos que favorezcan este proceso (Yeaman *et al.*, 2018, Kulkarni *et al.*, 2019). Esta vía se está utilizando en el área del cáncer, en el que se están desarrollando fármacos que se unen a las zonas de unión de inhibidores de proteínas antiapoptóticas BCL2 y BCLxL evitando su efecto regulador (Oltersdorf *et al.*, 2005). Algunos de estos compuestos ya han sido aprobados como antagonistas de BCL2 (Venetoclax/ABT-199) y otros similares se encuentran en ensayos clínicos (Kotschy *et al.*, 2016, Roberts & Huang, 2017). Esta prometedora aproximación podría aplicarse en infecciones producidas por hongos, sin embargo, éstos carecen de homólogos de BCL2 por lo que es necesario buscar una vía alternativa. Como alternativa en hongos se ha propuesto la inhibición de proteínas pro-supervivencia como Bir1 (Baculovirus inhibitor of apoptosis repeat) del patógeno humano *Aspergillus fumigatus* (Shlezinger *et al.*, 2017). En *C. albicans* se han descrito numerosas proteínas que participan de algún modo en la muerte celular regulada de este patógeno ya sea promoviendo o reprimiendo este proceso (Fitzsimmons & Berry, 1994). Muchas de estas proteínas sin embargo son consideradas multifuncionales (“moonlighting”) por lo que es difícil medir su implicación en los procesos de muerte celular regulada o en otros procesos celulares.

2.2 Estrés oxidativo producido por peróxido de hidrógeno

Uno de los estreses más ampliamente estudiado en *C. albicans* es el de tipo oxidativo, esto se debe a que la primera línea de defensa frente a este patógeno la llevan a cabo las células del sistema inmune innato, principalmente macrófagos y neutrófilos, que provocan un estallido oxidativo mediante la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS). La producción de ROS no está limitada al fagosoma sino que se libera también al entorno por los fagocitos, además *C. albicans* puede encontrarse con ROS producidos por bacterias del tracto digestivo (Fitzsimmons & Berry, 1994, Cruz *et al.*, 2013). La cascada que lleva a la producción de ROS está bien definida, en ella acaba formándose superóxido ($O_2^{\cdot-}$) con la participación del complejo NADPH oxidasa, este es luego disociado a peróxido de hidrógeno (H_2O_2) mediante la superóxido dismutasa. Esta liberación exacerbada de ROS es de gran importancia para combatir infecciones por *Candida*, lo que se ha demostrado en pacientes con enfermedad granulomatosa crónica, en los que existe una deficiencia en el complejo de la NADPH oxidasa, que les hace más susceptibles a infecciones fúngicas (Holland, 2010). El aumento de especies reactivas de oxígeno como aniones superóxido ($O_2^{\cdot-}$), radicales hidroxilo (OH^{\cdot}) o peróxido de hidrógeno (H_2O_2) pueden dañar directa o indirectamente componentes de la célula como ADN, lípidos y proteínas provocando en algunos casos incluso la muerte de la célula. En el ADN, el ROS generado puede producir cambios químicos en las bases, alteraciones estructurales o rotura de cadenas dobles o simples. Por otra parte, la peroxidación de ácidos grasos lleva a daños en lípidos de la membrana y en las proteínas pueden

llevar a la formación de uniones proteína-proteína u oxidaciones irreversibles en péptidos de las mismas. Todo esto justifica la necesidad de *C. albicans* de desencadenar una respuesta antioxidante para tratar de superar el daño oxidativo. Es interesante destacar que *C. albicans* es considerablemente más resistente al estrés de tipo oxidativo que el modelo de levadura *S. cerevisiae* (Jamieson *et al.*, 1996). Como estrategia patógena específica, *C. albicans* parece haber evolucionado hacia la expansión del número de enzimas antioxidantes como la familia de las superóxido dismutasas (SOD). Generalmente las SOD se clasifican en cuatro clases según el cofactor metálico al que se encuentren unidas, cobre y zinc (Cu/ZnSOD), manganeso (MnSOD), hierro (FeSOD) y níquel (NiSOD). En *C. albicans* existen 6 enzimas SOD, las citoplasmáticas Sod1 (Cu/Zn SOD) y Sod3 (MnSOD), Sod2 con localización mitocondrial (MnSOD) y otras tres Cu/ZnSODs, Sod4-Sod6. Sod1, 2 y 3 son intracelulares y Sod4, 5 y 6 son de tipo GPI permaneciendo ancladas a la pared celular. Entre ellas las más estudiadas por su papel en patogénesis son Sod5 y Sod1 (Hwang *et al.*, 2002, Martchenko *et al.*, 2004). La sobreexpresión de *SOD5* se ha observado en la transición levadura-hifa en presencia de fuentes de carbono no fermentables y cuando las células crecen en presencia de estrés oxidativo u osmótico. La delección de *SOD5* en un mutante de *C. albicans* provocó una mayor sensibilidad a peróxido de hidrógeno en condiciones limitantes de nutrientes y también se comprobó que este gen es necesario para la virulencia en una infección en modelo de ratón. Por su parte el mutante *sod1* mostró ser más sensible a menadiona pero no a peróxido de hidrógeno, siendo además más sensible a la muerte provocada por macrófagos y también menos virulento en modelo de ratón (revisado en (Chauhan *et al.*, 2006, Dantas Ada *et al.*, 2015)).

La respuesta transcripcional frente al estrés oxidativo parece estar bastante conservada entre hongos, existiendo un grupo clave de proteínas que participan en la respuesta al estrés producido por peróxido de hidrógeno (Enjalbert *et al.*, 2007). Dentro de estas se encuentran además de las mencionadas superóxido dismutasas (*SOD*), los tres sistemas principales de detoxificación que incluyen:

- La catalasa (Cat1) que cataliza la dismutación del peróxido de hidrógeno en agua y oxígeno molecular.
- El sistema antioxidante glutatión que mediante las glutatión peroxidasas (Gpx1-3) cataliza la descomposición del peróxido de hidrógeno y repara el daño oxidativo con la participación de las glutarredoxinas Grx1, Grx3, Ttr1 y orf19.4150.
- El sistema tiorredoxina que detoxifica los daños producidos por estrés oxidativo mediante la reducción de los puentes disulfuro a través de la peroxirredoxina Tsa1, que usa la tiorredoxina reductora (Trx1). La tiorredoxina oxidada se reduce a continuación por la acción de Trr1.

Muchas de estas proteínas antioxidantes han demostrado ser claves en la virulencia de *C. albicans* en modelos sistémicos de infección (Cat1, Trs1, Grx2 y Sod2) (Wysong *et al.*, 1998, Hwang *et al.*, 2002, Martchenko *et al.*, 2004, Chaves *et al.*, 2007). Para que se lleve a cabo un aumento de todas estas enzimas antioxidantes es necesaria la activación previa de las rutas de señalización necesarias que detecten este estrés y manden la señal al interior de la célula. Hasta ahora se han demostrado tres rutas principales involucrados en la respuesta a estrés oxidativo mediadas por tres reguladores independientes entre sí pero complementarias: el factor de transcripción Cap1, la MAP kinasa Hog1 y la kinasa Rad53.

En *C. albicans*, el factor de transcripción Cap1 es el mayor regulador de respuesta transcripcional y de proteínas producida tras un estrés oxidativo (Wang *et al.*, 2006, Kusch *et al.*, 2007). La proteína Cap1 al igual que ocurre con su homóloga Yap1 en *S. cerevisiae*, se acumula en el núcleo tras la oxidación producida por peróxido de hidrógeno, donde se fosforila provocando la inducción de genes antioxidantes. Esta oxidación esta mediada por las proteínas Gpx3 y Ybp1. La oxidación y por tanto activación de Cap1 se revierte a su vez por acción de tiorredoxinas como Trx1 (Zhang *et al.*, 2000, Da Silva Dantas *et al.*, 2010, Dantas Ada *et al.*, 2015). La importancia en virulencia de Cap1 y sus reguladores Gpx3 y Ybp1 se ha demostrado en mutantes de estos genes incapaces de destruir macrófagos debido a su incapacidad para filamentar tras la fagocitosis (Patterson *et al.*, 2013). Sin embargo a pesar de ser genes claves en modelos de infección como *Galleria mellonella* o *Caenorhabditis elegans* este efecto es menos notable en modelos de infección sistémica en ratón (Jain *et al.*, 2013, Patterson *et al.*, 2013).

En cuanto a la activación mediada por MAPKs, Hog1 ha demostrado tener un papel clave en respuesta a estrés oxidativo además de su participación en la respuesta a estrés osmótico (Alonso-Monge *et al.*, 2003). Además, también se ha relacionado con aspectos relevantes en *C. albicans* como la transición dimórfica, la biosíntesis de pared celular o la virulencia de este patógeno oportunista. Hog1 se acumula rápidamente en el núcleo tras su fosforilación, sin embargo, estudios transcriptómicos han demostrado que Hog1 es dispensable en la inducción de genes de respuesta a estrés (Enjalbert *et al.*, 2006) aunque otros estudios han visto que es necesario para mantener la expresión prolongada de algunas proteínas durante la recuperación al estrés producido por peróxido de hidrógeno y la progresión en el ciclo celular (Yin *et al.*, 2009, Correia *et al.*, 2016). En *C. albicans* existen dos MAPKs principales activadas en respuesta a estrés oxidativo, Hog1 y Mkc1 (Alonso-Monge *et al.*, 2003, Navarro-García *et al.*, 2005). La activación de Hog1 se debe en parte a un aumento de proteínas antioxidantes como Tsa1, Trx1 o Fzo1 (Dantas Ada *et al.*, 2015). En cuanto a su importancia en virulencia, el mutante Hog1 ha sido descrito como avirulento en diversos modelos, sin embargo, al estar implicado en la regulación de varios tipos de estreses como el estrés osmótico no puede separarse su acción. Por su parte, Mkc1 mediador en la ruta de integridad celular también se encuentra activado tras la exposición a ciertos oxidantes aunque su fosforilación es parcialmente dependiente de Hog1 (Navarro-García *et al.*, 2005).

La última vía reguladora cuya activación esta propiciada por un estrés de tipo oxidativo es el punto de control de daño en ADN mediado por Rad53. Otros estreses también desencadenan la activación de esta ruta en *C. albicans* entre los que se encuentran la exposición a radiación ultravioleta (revisado en (Dantas Ada *et al.*, 2015)). Rad53 se activa por fosforilación tras el tratamiento con peróxido de hidrógeno lo que contribuye a la reparación del ADN dañado y además favorece la filamentación de *C. albicans*. Este efecto de hiperpolarización de la levadura es contrarrestado en parte por la proteína Trx1 que inhibe la activación de Rad53 (Da Silva Dantas *et al.*, 2010).

Además de las tres citadas, otra ruta de señalización que también se ha relacionado con el estrés oxidativo es la ruta Ras-cAMP/PKA cuya activación lleva a una mayor sensibilidad de la célula a este tipo de estrés acelerando la muerte celular regulada (Phillips *et al.*, 2006).

2.3 Estrés producido por ácido acético

C. albicans se encuentra interaccionando con numerosos microorganismos en casi todos los nichos del hospedador. Estos microorganismos pueden modular incluso la morfología de este hongo polimórfico, lo que constituye uno de los principales factores de virulencia (Xu *et al.*, 2008). Entre los metabolitos de origen bacteriano más abundantes que se pueden encontrar en el intestino humano se encuentran los ácidos orgánicos débiles como el láctico, acético, propiónico y butírico (Mortensen & Clausen, 1996). En vagina, un ambiente ácido, la colonización exitosa por *C. albicans* depende de su habilidad para sobrevivir en presencia de ácido láctico. Por otro lado, en el tracto gastrointestinal *C. albicans* tiene que lidiar con el ácido acético y butírico sintetizado durante la fermentación anaeróbica de bacterias. De entre estos compuestos mencionados el ácido acético ha sido descrito como el que a más bajas concentraciones es capaz de producir una muerte por apoptosis en *C. albicans* (Phillips *et al.*, 2003, Lastauskiene *et al.*, 2014).

El mecanismo de acción del ácido acético en levaduras se encuentra asociado a una disminución del pH. A un pH inferior a 4 el ácido acético no disociado entra en la levadura por difusión pasiva. Una vez en el citoplasma (neutro), este ácido acético se disocia a acetato y protones llevando a una acidificación del citoplasma y una inhibición de algunos procesos metabólicos importantes. La levadura por su parte posee mecanismos para mantener el pH intracelular mediante bombas de protones en la membrana plasmática (PM-H⁺-ATPasa) y vacuolar (V-H⁺-ATPasa) para mantener así procesos fisiológicos. En bajas concentraciones, el acetato generado puede ser metabolizado a acetyl-CoA mediante la proteína Acs1 (peroxisoma) o Acs2 (citosólica), y luego oxidarse en el ciclo de los ácidos tricarboxílicos, consumirse en la lanzadera del glioxilato o ser usado para la síntesis de macromoléculas mediante gluconeogénesis (Dong *et al.*, 2017).

La respuesta a ácido acético en *S. cerevisiae* ha sido ampliamente caracterizada mediante estudios transcriptómicos y proteómicos (Ludovico *et al.*, 2001, Almeida *et al.*, 2009, Longo *et al.*, 2015, Dong *et al.*, 2017, Geng *et al.*, 2017, Palma *et al.*, 2018). En ellos se han observado cambios producidos en rutas metabólicas principales, en el plegamiento de proteínas, la síntesis proteica, el ciclo celular y la muerte regulada entre otros procesos alterados (Dong *et al.*, 2017). Sin embargo, existen menos estudios en profundidad relacionados con el efecto de este ácido en *C. albicans*. Cottier y colaboradores realizaron un estudio transcriptómico de *C. albicans* tras la exposición a varios ácidos orgánicos débiles en el que observaron que existían cambios comunes como una disminución en la síntesis de ARN o la biogénesis ribosomal. Aunque gran parte de los cambios resultaron específicos de cada ácido orgánico y del tiempo de exposición (Cottier *et al.*, 2015).

3. *C. albicans* EN LA INTERACCIÓN CON EL HOSPEDADOR: EL MACRÓFAGO COMO MODELO DE ESTUDIO

En la respuesta inmunitaria frente a patógenos juegan un papel trascendental tanto la respuesta innata, como primera línea de defensa, como la respuesta adaptativa, con la generación de anticuerpos específicos frente al agente etiológico de la infección. En individuos sanos e inmunocompetentes, la respuesta inmune innata es un sistema eficiente capaz de proporcionar protección frente a los miles de hongos a los que nos encontramos expuestos. En esta respuesta innata celular participan esencialmente neutrófilos y macrófagos que son los responsables de detectar el patógeno y desencadenar una respuesta protectora. Los macrófagos además tienen una doble función ya que no solo participan en la eliminación del patógeno sino que también participan en el reclutamiento y la activación de otras células del sistema inmune como células presentadoras de antígeno (CPA) activando una respuesta adaptativa (Lionakis *et al.*, 2011).

3.1 Reconocimiento de *C. albicans* por células del sistema inmune

La interacción patógeno hospedador comienza con el reconocimiento por parte de las células del sistema inmune de los llamados Patrones Moleculares Asociados a Patógenos (PAMPs). Estas moléculas de la superficie de patógenos son estructuras ampliamente conservadas y serán reconocidas por los Receptores de Reconocimiento de Patrones (PRRs), que son receptores de membrana muy conservados en las CPA. La pared celular del hongo constituye la primera superficie de contacto con el hospedador, y los polisacáridos como componente más abundante de la misma (90%) constituyen los principales PAMPs siendo reconocidos por PRRs (García-Carnero *et al.*, 2018). Algunos de los principales PRR que participan en el reconocimiento de *C. albicans* pertenecen a dos familias:

- Los receptores tipo Toll (TLRs, del inglés *Toll-like receptors*). Se encuentran asociados a membrana (TLR1, TLR2, TLR4, TLR5 Y TLR6) o intracelulares (TLR3, TLR7, TLR8 y TLR9). Entre ellos destacan en el reconocimiento de hongos los receptores TLR2 y TLR6 que reconocen el fosfolipomano, el TLR4 que reconoce los O-mananos, y TLR9 que detecta ADN del hongo.
- Receptores de lectina tipo C (CLRs del inglés *C-type lectin receptors*). Se encuentran principalmente asociados a la membrana de la célula y reconocen estructuras polisacáridicas de *C. albicans*. Incluye entre otros a la familia Dectin1-3. La Dectina-1 es responsable del reconocimiento de los β -glucanos de la pared celular de *C. albicans*.

La unión de estos PRR a los PAMPs desencadena una respuesta en la que se producirá la liberación de mediadores como citoquinas inflamatorias, para la fagocitosis y eliminación del patógeno y promoverá el inicio de una respuesta de tipo adaptativo con la participación de células Th1/17 y respuesta Th2 para la producción de anticuerpos mediada por células B (Netea *et al.*, 2008).

3.2 Estrategias de *C. albicans* para evadir el sistema inmune

A pesar de que el sistema inmune posee una respuesta protectora frente al hongo, también éstos han desarrollado mecanismos para interferir en la misma desde el reconocimiento hasta la fase de eliminación del microorganismo (Figura 4). Algunas de las más relevantes se comentaran más adelante en los siguientes apartados.

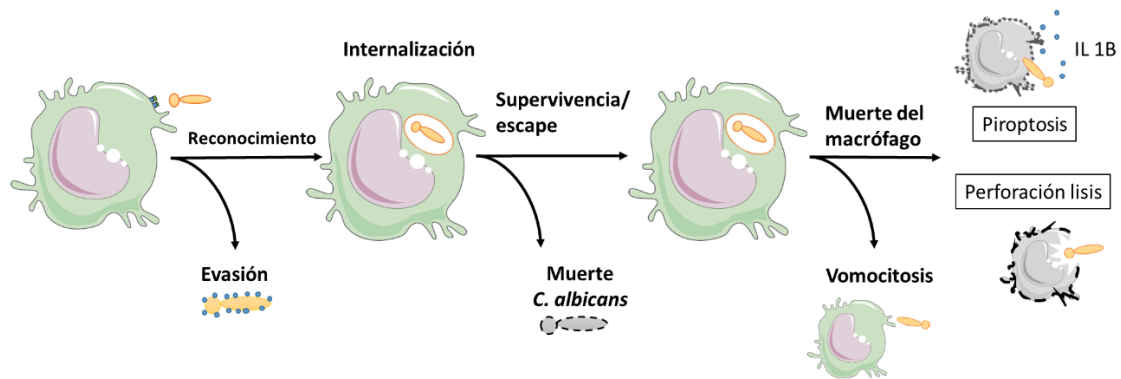


Figura 4. Interacción de *C. albicans* con macrófagos mostrando las fases en las que el hongo es capaz de evadir la respuesta inmune o escapar del interior del macrófago. En última instancia *C. albicans* puede escapar del interior del macrófago mediante rotura del macrófago, piroptosis o una expulsión sin lisis del macrófago.

3.2.1 Evasión del reconocimiento por células del sistema inmune

En células fúngicas se han descrito mecanismos mediante los que evaden el reconocimiento del sistema inmune modulando la cantidad de componentes de pared celular o la accesibilidad de los mismos en la superficie (Hernández-Chávez *et al.*, 2017). Numerosos estudios han demostrado que el hongo es capaz de enmascarar el β -1,3 glucano con otras moléculas lo que disminuye la reactividad mediada por Dectina-1. En el caso de *C. albicans* se ha visto que los mananos son los responsables de cubrir el β -1,3 glucano impidiendo el reconocimiento del mismo mediante PRRs (McKenzie *et al.*, 2010, Hall & Gow, 2013). Otros autores han estudiado cómo interfiere la remodelación de la pared ocasionada por distintas condiciones de crecimiento en el reconocimiento por parte del sistema inmune (Ene *et al.*, 2013, Sherrington *et al.*, 2017). Sin embargo, algunos autores recalcan la importancia de hacer demostraciones *in vivo* de estos descubrimientos ya que no se han observado estos cambios en los niveles de exposición de β -glucano en modelos *in vivo* (Wheeler *et al.*, 2008).

C. albicans además posee dos proteínas implicadas en la evasión del reconocimiento, Pra1 (pH-regulated antigen 1) y Gpm1 (phosphoglycerate mutase) capaces de unirse a reguladores del complemento del hospedador proporcionando una capa protectora que evita la deposición de proteínas del complemento que actúan en la opsonización (Poltermann *et al.*, 2007, Luo *et al.*, 2009).

3.2.2 Supervivencia en el interior del fagocito

A pesar de los mecanismos de evasión del reconocimiento citados en el apartado anterior, *C. albicans* no es capaz de eludir completamente el reconocimiento y captación por parte de macrófagos y neutrófilos. Esto ha forzado que se seleccionen algunos mecanismos de adaptación que permitan superar el estrés provocado en el interior del fagocito. Una vez internalizado, el patógeno queda atrapado en el interior del fagolisosoma donde un pH ácido, la presencia de enzimas hidrolíticas, componentes oxidativos y una limitación de nutrientes crean un ambiente hostil propiciando la destrucción del patógeno. Numerosos estudios han demostrado diversos mecanismos llevados a cabo por *C. albicans* para superar el estrés producido en el interior del fagolisosoma algunos de los cuales se detallan a continuación:

- **Neutralización del pH del interior del fagolisosoma:** Se ha observado en diversos estudios que *C. albicans* es capaz de neutralizar el pH del fagolisosoma mediante un cambio en el catabolismo de aminoácidos que produciría una liberación de amonio. Esta manipulación del microambiente del fagolisosoma favorecería el desarrollo de la hifa y la escapada del interior del macrófago (Fernández-Arenas *et al.*, 2009, Ghosh *et al.*, 2009, Danhof & Lorenz, 2015).
- La **superación del estrés oxidativo** ha sido estudiada en profundidad, en ella participan catalasas, superóxido dismutasas, glutatión peroxidasa y otros sistemas claves en la reparación de proteínas dañadas por oxidación como los sistemas glutatión y tiorredoxina (Hwang *et al.*, 2002). Además algunos autores han estudiado la capacidad de *C. albicans* para superar estreses de tipo nitrosativo (Hromatka *et al.*, 2005, Chiranand *et al.*, 2008).
- **Estrés por inanición:** Para superar este estrés producido en el interior del fagolisosoma *C. albicans* es capaz de regular el metabolismo de carbono para utilizar fuentes de nutrientes alternativas a la glucosa (Lorenz *et al.*, 2004, Fernández-Arenas *et al.*, 2007). Además, *C. albicans* ha desarrollado mecanismos para captar hierro y zinc del hospedador en otros tejidos (Citiulo *et al.*, 2012).

La mayoría de estos mecanismos de resistencia a células del sistema inmune también han sido descritos en otras levaduras patógenas como *Histoplasma* y *Cryptococcus* (Seider *et al.*, 2010).

3.2.3 Salida del interior del fagocito

Tras la interacción con el hospedador, si *C. albicans* ha sido capaz de superar el estrés producido en el interior del fagolisosoma la salida de la célula puede darse mediante distintas vías que pueden implicar o no la ruptura de la membrana del macrófago (Krysan *et al.*, 2014):

- **Rotura física del macrófago mediante perforación por la hifa.** Se ha observado que tras la fagocitosis por macrófagos, *C. albicans* aumenta la biosíntesis de arginina lo que induce un aumento del pH del fagolisosoma y favorece la formación de la hifa (Ghosh *et al.*, 2009). Esta filamentación a su vez facilitaría la salida de *C. albicans* provocando la lisis del macrófago como consecuencia de la extensión de la hifa. Sin embargo también se ha observado que existen mutantes incapaces de filamentar pero capaces de lisar el

macrófago (McKenzie *et al.*, 2010) y mutantes que pueden producir hifas pero que provocan menos lisis del macrófago como la delección en el factor de transcripción UPC2 (Wellington *et al.*, 2014) lo que lleva a pensar que no se trata únicamente de una rotura física sino que hay enzimas implicadas en este proceso.

- **Piroptosis del macrófago.** Este tipo de muerte del macrófago promovida por *C. albicans* se ha descrito en una fase temprana con la activación de una respuesta inflamatoria en el macrófago que llevaría a la muerte del mismo. La muerte por piroptosis del macrófago implica la activación de la caspasa-1 y caspasa-11 así como la secreción de IL-1 β (Uwamahoro *et al.*, 2014, Wellington *et al.*, 2014). Esta muerte programada tiene como consecuencia la ruptura de la membrana y consecuente liberación de *C. albicans*.
- **Vomocitosis.** Éste término es empleado para referirse a una exocitosis/expulsión de *C. albicans* que ocurre en una minoría de los casos (<1%) y no implica la lisis del macrófago, quedando la célula del hospedador viable y activa tras la liberación de la hifa (Bain *et al.*, 2012). Este proceso ha sido observado *in vivo* en otra levadura patógena, *Cryptococcus neoformans*, y guarda relación con el pH del fagolisosoma (Nicola *et al.*, 2011).

4. LA PROTEÓMICA, UNA HERRAMIENTA CLAVE EN EL ESTUDIO DE LOS PROCESOS BIOLÓGICOS

La proteómica permite el estudio de aquellas proteínas que se expresan dentro de una célula en un determinado momento, proporcionando por tanto información sobre los procesos que se están llevando a cabo en la célula en ese instante. El carácter dinámico del proteoma, junto a las diferentes proteínas que pueden expresarse a partir de un mismo gen debido a los diversos procesamientos y modificaciones postraduccionales, hace que su estudio suponga un gran desafío (Corrales & Calvete, 2014).

En el análisis proteómico la espectrometría de masas (MS, del inglés *mass spectrometry*) tiene un papel transcendental, permitiendo determinar la relación masa-carga (m/z) de los iones producidos a partir de las moléculas analizadas en una muestra y relacionarlas con las proteínas presentes. Dependiendo del tipo de análisis que se planee realizar en el espectrómetro de masas podemos distinguir dos aproximaciones *top down* o *bottom up*. En la primera de ellas, *top down*, la proteína intacta es separada y analizada individualmente. En este trabajo nos centraremos en la segunda estrategia tipo *bottom up*, en la que una mezcla de proteínas es digerida normalmente mediante una reacción enzimática y los péptidos obtenidos se inyectan a continuación en el espectrómetro de masas.

En un análisis estándar tipo “bottom up” una matriz compleja de péptidos que ha sido digerida con una enzima (ej. tripsina), se separa mediante Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC, del inglés *High Performance Liquid Chromatography*). La columna HPLC se encuentra acoplada a un espectrómetro de masas al que se dirigen los péptidos tras su separación por cromatografía. El espectrómetro de masas consta fundamentalmente de tres partes: una fuente de iones que otorga una carga a la muestra contenida en un líquido para poder ser conducida a través del

equipo, un analizador que conduce y separa los iones en función de su relación masa/carga (m/z) y un detector que determina la presencia y abundancia de esos iones. Existen diversos analizadores de m/z , en la actualidad los más empleados son: trampa iónica, tiempo de vuelo (TOF del inglés *Time Of Flight*), cuadrupolo y orbitrap.

La característica principal de los equipos utilizados en proteómica es que son capaces de realizar experimentos de masas/masas (MS/MS) mediante sistemas híbridos con dos analizadores m/z conectados en serie. Entre los dos analizadores se sitúa una celda de colisión (CID) donde se fragmentan iones procedentes de la muestra, en el caso de trampas de iones estas pueden actuar como analizadores m/z y como celdas de colisión al mismo tiempo. Los iones fragmentados son analizados en el segundo analizador de igual forma que los procedentes de los péptidos sin fragmentar y se genera el espectro de fragmentación que indica la intensidad de cada uno de los iones y es representado por un pico del espectro según su relación m/z (Corrales & Calvete, 2014).

La interpretación de los espectros obtenidos conlleva un profundo análisis computacional que permita comparar los datos obtenidos con información de espectros de fragmentación en bases de datos, y la inferencia de péptidos a proteínas. Para estos análisis bioinformáticos existen diferentes algoritmos matemáticos desarrollados denominados motores de búsqueda, algunos de los más conocidos son MASCOT o X! Tandem. A grandes rasgos el análisis bioinformático conlleva los siguientes pasos (Vialás, 2015):

1. Asignación péptido-espectro. Consiste en enfrentar los resultados de espectros experimentales con espectros teóricos obtenidos *in silico* de los valores m/z de cada espectro de fragmentación de los péptidos para la asignación de péptidos.
2. Filtrado de falsos positivos. En este paso se realiza un primer filtrado de los datos que incluye la eliminación automatizada de los falsos positivos, habitualmente llevada a cabo por los motores de búsqueda empleados. La proporción estimada de falsos positivos en un grupo de péptidos se expresa como la tasa de asignaciones incorrectas o FDR (False Discovery Rate). Este se calcula creando una base de datos señuelo que contiene secuencias proteicas aleatorizadas o invertidas. Los espectros obtenidos en nuestro análisis se enfrentan a esta base de datos señuelo para determinar el número de asignaciones que se obtendría y por tanto de falsos positivos.
3. Inferencia de péptido a proteína. Ya que la cuantificación se obtiene a nivel de péptido, es necesario interpretar estos datos a nivel de proteína. Esta asignación supone un desafío ya que existen péptidos que pueden corresponder a zonas homólogas de proteínas diferentes.

En numerosas ocasiones lo que interesa al investigador, en lugar de saber qué proteínas se están expresando en cada momento, es hacer un análisis proteómico diferencial que permita comparar el proteoma entre dos condiciones distintas, ya sea por ejemplo la comparación de una célula con o sin un tratamiento o un cambio del proteoma en el tiempo. Para este objetivo se puede optar por realizar un marcaje de las distintas muestras que se quieren comparar. El marcaje metabólico (SILAC, del inglés *Stable Isotope Labeling by Amino acids in Cell culture*) implica como su nombre indica el marcaje de aminoácidos mediante el crecimiento de las células en un medio marcado. El marcaje isotópico químico se realiza en los péptidos obtenidos tras la digestión de las proteínas, actualmente los más conocidos son ITRAQ (del inglés, *Isobaric Tag for Relative and Absolute*

Quantification) y TMT (del inglés, *Tandem Mass Tag*). La realización de estrategias proteómicas con marcaje diferencial de las muestras permite analizar varios extractos proteicos a la vez en el espectrómetro de masas y comparar los espectros de cada uno de ellos obtenidos simultáneamente. Actualmente, la mejora en la reproducibilidad de los equipos está permitiendo que pueda realizarse una comparación entre muestras sin necesidad de marcaje, *label free*, lo que obtiene un mayor número de proteínas identificadas y evitaría posibles sesgos relacionados con el marcaje de las muestras pero implica el análisis por separado de cada muestra en el espectrómetro de masas (Li *et al.*, 2012).

El abordaje proteómico que debe emplearse dependerá del objetivo que se quiera alcanzar, pudiéndose así elegir entre un enfoque más global cuya finalidad sea identificar y en su caso cuantificar el máximo número posible de proteínas o un enfoque más restringido centrándonos solamente en el estudio de un grupo de proteínas de interés. A continuación, se explican estas dos aproximaciones proteómicas en profundidad.

4.1 Una mirada global en el proteoma de la célula: proteómica a gran escala

Tradicionalmente la espectrometría de masas en tándem (MS/MS) ha sido utilizada para el descubrimiento del máximo número de proteínas de una muestra biológica mediante la adquisición dependiente de datos o DDA (Data Dependent Acquisition), generalmente conocida como *shotgun*. Esta aproximación es la más utilizada, en ella los péptidos van siendo analizados secuencialmente en el espectrómetro de masas y en cada ciclo de fragmentación se van seleccionando los más intensos que serán fragmentados (Figura 5). Esta técnica presenta ciertas limitaciones a nivel cuantitativo ya que fragmenta solamente aquellos iones que tienen buena intensidad produciendo un sesgo en la cuantificación de ciertas proteínas poco abundantes o una baja reproducibilidad (Michalski *et al.*, 2011).

Con el objetivo de mitigar este problema, recientemente, se ha incorporado el modo de adquisición independiente de datos (DIA) (Gillet *et al.*, 2012). En esta aproximación los iones se van adquiriendo en ciclos de pequeñas ventanas de aislamiento, a diferencia de lo que ocurre con DDA en esta técnica todos los péptidos aislados serán fragmentados (MS/MS) obteniéndose un espectro formado por todo el conjunto de fragmentos obtenidos y por tanto una cuantificación más precisa (Figura 5). Además, al ir obteniéndose péptidos en pequeñas ventanas se evitan interferencias. La interpretación de los datos obtenidos mediante DIA precisa de la utilización de librerías de espectros generadas mediante DDA adaptadas para la interpretación de este tipo de datos. Algunas de estas librerías ya están disponibles en un repositorio libre para la comunidad científica (<http://www.swathatlas.org/>). Alternativamente, se pueden generar librerías de espectros mediante un análisis extensivo en modo DDA de las mismas muestras que quieran ser cuantificadas en modo DIA utilizando el mismo espectrómetro de masas.

4.2 Un enfoque en procesos relevantes mediante el uso de proteómica dirigida (SRM)

Una de las estrategias más utilizadas en la actualidad para la detección o cuantificación de un grupo concreto de proteínas en una muestra es la proteómica dirigida o SRM (del inglés *Selected Reaction Monitoring*) (Gallien *et al.*, 2011). Este método requiere la selección previa de péptidos proteotípicos (únicos de cada proteína) y transiciones (iones fragmento) pertenecientes a las proteínas de interés, que serán adquiridos mediante un espectrómetro de masas triple cuadrupolo (QqQ). El espectrómetro triple cuadrupolo, permite un doble filtrado mediante un sistema de tres compartimentos: en el primero se seleccionan los precursores/péptidos de interés, que serán fragmentados en el siguiente compartimento dando lugar a productos/transiciones que volverán a pasar un filtrado al tercer compartimento donde serán analizados (Figura 5). Este sistema proporciona una alta reproducibilidad, sensibilidad y especificidad en el análisis (Vidova & Spacil, 2017).

Una versión más novedosa de la proteómica dirigida es el PRM (del inglés *Parallel Reaction Monitoring*). A diferencia del SRM, el PRM se lleva a cabo en un equipo de más alta resolución, en el que el tercer cuadrupolo es sustituido por un analizador más preciso tipo orbitrap (Figura 5). Esta técnica ha demostrado aumentar el rango dinámico respecto al SRM (Peterson *et al.*, 2012).

Las aplicaciones de la proteómica dirigida abarcan desde estudios en biología de sistemas para el análisis de la abundancia de ciertas proteínas en momentos o lugares concretos o el estudio de modificaciones postraduccionales, hasta su empleo en clínica para la búsqueda de biomarcadores (Ebhardt *et al.*, 2015).

Los métodos de adquisición SRM y DIA han demostrado ser particularmente buenos permitiendo la detección de analitos que se encuentran en baja cantidad en mezclas complejas debido a que la detección y cuantificación está basada en la señal de los iones fragmentados sin necesidad explícita de detectar el ion precursor con una intensidad por encima de la señal de ruido en el primer MS. El análisis mediante DIA proporciona información de una precisión comparable al SRM, con la ventaja de ser capaz de cuantificar muchos más péptidos en un único análisis sin embargo el límite de detección del SRM es inferior a la estrategia DIA (Gillet *et al.*, 2012).

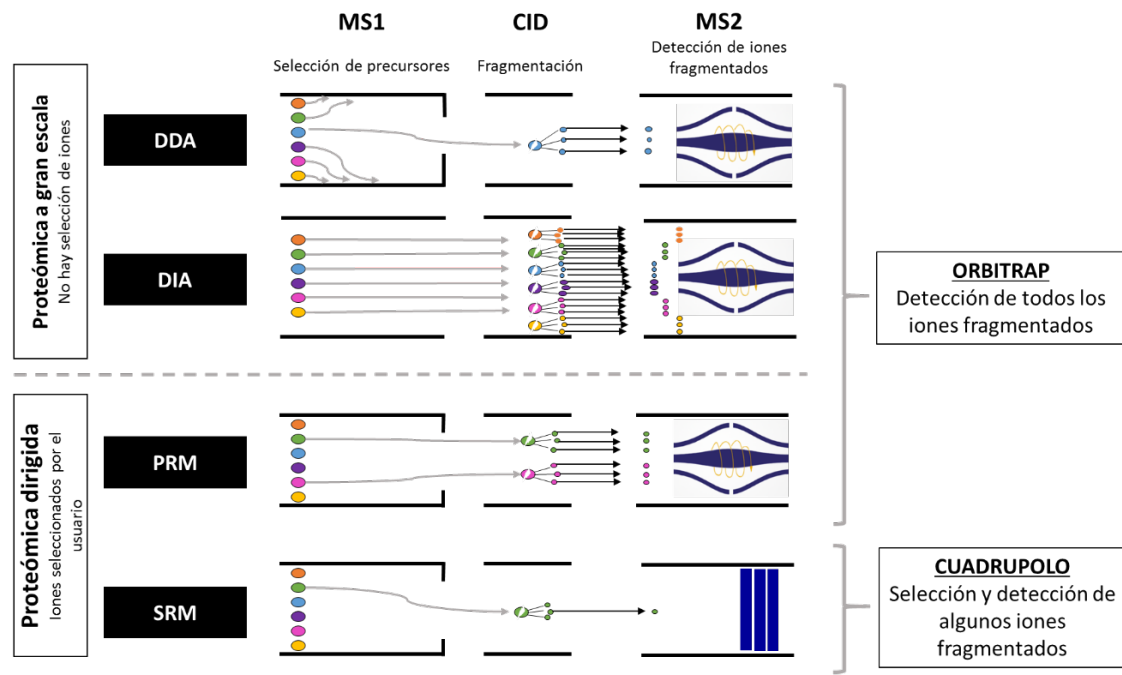


Figura 5. Esquema de un análisis MS/MS mediante distintas aproximaciones. Las dos primeras aproximaciones DDA y DIA estarían destinadas a realizar un análisis a gran escala y por tanto carecen de una selección previa de los péptidos/proteínas a analizar. En el primer caso (DDA) solo se fragmentarían aquellos péptidos que se seleccionen en una ventana de aislamiento determinada y que posean una buena intensidad. En un análisis DIA se fragmentarían secuencialmente en distintas ventanas de aislamiento todos los péptidos que llegan a la ventana de colisión y todos los iones fragmentos serán a su vez analizados. Las aproximaciones PRM y SRM corresponden a métodos de proteómica dirigida en los que la selección de péptidos/transiciones se realiza *a priori* para que el equipo analice únicamente los fijados por el usuario. El análisis PRM se realiza en un equipo tipo orbitrap mientras que en SRM la detección de los iones fragmentos se realiza en un cuadrupolo. Adaptada de Vidova *et al.*,2017.

OBJETIVOS

Una de las principales características del hongo patógeno oportunista *Candida albicans* es su habilidad para adaptarse a distintos ambientes y escapar de la respuesta del sistema inmune, por ello en este trabajo quisimos profundizar en el conocimiento de los mecanismos que participan en esta respuesta a nivel proteómico. Esta visión global de los cambios en el proteoma junto con un estudio centrado en la muerte regulada de este microorganismo podría contribuir en el desarrollo de nuevos fármacos. En esta dirección los objetivos específicos de este trabajo son los siguientes:

1. Análisis de los cambios proteómicos en *C. albicans* tras la exposición a 5 y 10 mM de peróxido de hidrógeno y 40 y 60 mM de ácido acético usando la estrategia proteómica DIA
2. Estudio de la dinámica del proteoma de *C. albicans* durante su interacción con macrófagos humanos a distintos tiempos (3, 6 y 9 h) mediante la estrategia proteómica DIA
3. Creación de un método de proteómica dirigida (SRM) que permita cuantificar un grupo de proteínas relacionadas con la muerte celular regulada en *C. albicans*

AIMS

One of the main characteristics of the opportunistic pathogenic fungus *Candida albicans* is its ability to adapt to different environments and escape to the innate immune system, thus in this work we wanted to deepen the knowledge of the mechanisms that participate in this response by using a proteomic approach. For that purpose, a global view of changes in the proteome together with a study focused on the regulated death of this microorganism could contribute to the development of new treatments.

1. Analysis of proteome remodeling in *C. albicans* after exposure to 5 and 10 mM hydrogen peroxide and 40 and 60 mM acetic acid using DIA proteomic strategy
2. Study of *C. albicans* proteome dynamics over three time points of interaction with human macrophages (3, 6 and 9 h) by the DIA proteomic strategy
3. Design of a targeted proteomic method (SRM) that allows the quantitation of a set of proteins involved in regulated cell death in *C. albicans*

MATERIALES Y MÉTODOS

1. CÉLULAS Y MEDIOS DE CULTIVO EMPLEADOS

En este trabajo se utilizó la cepa SC5314 de *C. albicans*, procedente de la ATCC (American Type Culture Collection) (Gillum *et al.*, 1984). El mutante *prn1Δ* y la cepa SN250 de *C. albicans* procedían de la colección de Noble (Noble *et al.*, 2010). El crecimiento de las cepas de *C. albicans* se realizó siempre en medio YPD (1% extracto de levadura, 2% de glucosa y 2% peptona) sólido o líquido para el mantenimiento para los cultivos. En todas las condiciones estudiadas se emplearon células de *C. albicans* en fase exponencial a una densidad óptica (D.O.) de 1. Para ello previo al experimento, una colonia de *C. albicans* se incubó durante 8 h en YPD a 30 °C y 180 rpm. Este cultivo se ajustó a la D.O. adecuada para su crecimiento durante la noche hasta alcanzar una D.O. de 1 para iniciar los experimentos.

Para los estudios de interacción se empleó la línea celular de monocitos humanos THP-1, cultivada en medio modificado DMEM (Dulbecco's modified Eagle's médium, HyClone, GE Healthcare) suplementado con penicilina (10000 U/ml), estreptomycin (10000 U/ml), 2mM L-glutamina y 10% de suero bovino fetal (FBS) inactivado por calor. Para el mantenimiento y duplicación de las células se incubaron en una cámara a 37 °C con atmósfera húmeda y un 5% de CO₂. La diferenciación de los monocitos a células adherentes similares a macrófagos se indujo mediante la adición de 30 ng/ml de forbol 12-myristato 13-acetato (PMA; Sigma-Aldrich) durante 72 h. Tras este tiempo y previo a los ensayos de interacción el medio con PMA fue sustituido por medio nuevo sin PMA.

2. CONDICIONES DE CULTIVO

2.1 Exposición de *C. albicans* a distintos agentes y fármacos

Las concentraciones de peróxido de hidrógeno empleadas para los estudios de espectrometría de masas DDA, DIA y SRM fueron 5 mM y 10 mM (Sigma-Aldrich). El cultivo de *C. albicans* se incubó durante 200 min a 30 °C y 180 rpm en YPD. Para los ensayos de respuesta a dosis letales de peróxido de hidrógeno, los cultivos de *C. albicans* a D.O. de 1 se expusieron a concentraciones de peróxido de hidrógeno de 80 mM y 100 mM a tiempos más cortos (0, 2, 5 y 10 min) a 30°C y 180 rpm y se depositaron gotas de 4 µl en placas de YPD.

Para el tratamiento con ácido acético se usaron concentraciones de 40, 60 y 120 mM de ácido acético glacial (PanReac, AppliChem). Las células se incubaron en presencia de este ácido durante 200 min a 30°C y 180 rpm.

Para los ensayos con AMB se preparó una solución madre del fármaco (Amphotericin B, 85%, Acros Organics™, Fisher) a una concentración 1 mg/ml en DMSO. Esta solución se añadió al cultivo de *C. albicans* con D.O. de 1 para obtener concentraciones finales de 1, 2 y 4 µg/ml en YPD y se incubó durante 200 min a 30 °C en agitación 180 rpm.

2.2 Ensayos de viabilidad

Para realizar los estudios de viabilidad de *C. albicans*, el cultivo se expuso a las condiciones indicadas de peróxido de hidrógeno, ácido acético y AMB y se hicieron diluciones seriadas en PBS hasta la concentración adecuada para su recuento en cada caso. Se sembraron 100 µl de la dilución adecuada en placas de YPD y se realizó el recuento de colonias tras incubar las placas a 30°C durante 48 h. Se hicieron tres réplicas biológicas de cada condición mostrándose como valor el promedio de los tres datos para su representación.

2.3 Ensayos de interacción de *C. albicans* con la línea celular THP-1

Los estudios de interacción se realizaron siguiendo el protocolo descrito por Vaz y colaboradores (Vaz *et al.*, 2019). Brevemente, las células de *C. albicans* en fase exponencial (D.O. de 1), fueron lavadas 3 veces con PBS y contadas en cámara de Neubauer. El mismo número de macrófagos previamente diferenciados en placas se usaron para los experimentos de interacción con el fin de obtener un ratio 1:1. Antes de añadir las células de *C. albicans* se cambió el medio de cultivo de los macrófagos por medio nuevo. Una vez añadidas las células de *C. albicans* se incubaron en presencia de macrófagos durante 3, 6 y 9 h a 37 °C, 5% CO₂ y atmósfera húmeda. Como control el mismo número de células de *C. albicans* se incubaron en placas en las mismas condiciones, pero en ausencia de macrófagos.

3. OBSERVACIÓN Y CUANTIFICACIÓN DE MARCADORES FENOTÍPICOS EN LAS CÉLULAS DE *C. albicans*

Para la observación de marcadores fenotípicos de *C. albicans* tras la interacción con macrófagos, las células de *C. albicans* se aislaron previamente mediante lisis de los macrófagos con agua.

3.1 Pérdida de la integridad de la membrana

Con el fin de evaluar la muerte de *C. albicans* tras la exposición a las condiciones analizadas se empleó yoduro de propidio, un marcador capaz de entrar en la célula solo cuando la membrana ha perdido su permeabilidad selectiva, lo que resulta indicativo del desarrollo de procesos de necrosis. Las células de *C. albicans* recogidas tras los tratamientos fueron incubadas con 5 µl de yoduro de propidio a una concentración de 50 µg/ml durante 5 min a temperatura ambiente. Pasado el tiempo de incubación se realizaron dos lavados con PBS y se contaron al menos 100 células en el microscopio de fluorescencia Nikon Eclipse TE2000-U conectado a una cámara de alta resolución Hamamatsu ORCA-ER. Para determinar el porcentaje de células con marcaje positivo se realizaron 4 réplicas biológicas de cada control y condición estudiadas.

3.2 Producción de especies reactivas de oxígeno (ROS)

La detección de ROS se realizó mediante el empleo del marcaje fluorescente dihidrorodamina (DHR) 123 (Sigma) siguiendo el protocolo descrito anteriormente (Cabezón *et al.*, 2016). Se añadió DHR123 a una concentración de 5 µg/ml 30 min antes de que terminara el tiempo de incubación en cada condición descrita anteriormente. El recuento de células se realizó del mismo modo que se detalla en el apartado anterior (3.1).

3.3 Actividad caspasa

Las células de *C. albicans* expuestas a las distintas condiciones fueron lavadas con PBS y tratadas con el marcador (FITC)-VAD-FMK (CaspACE™, Promega) a una concentración de 10 µM/ml durante 20 min a 37°C (Cabezón *et al.*, 2016). Tras el tratamiento las células fueron lavadas con PBS y contadas en el microscopio de fluorescencia del mismo modo que se procedió anteriormente (apartado 3.1).

3.4 Externalización de la fosfatidilserina

Para la observación de este marcador es necesario obtener protoplastos de *C. albicans*. El método de obtención de protoplastos empleado está detallado en Cabezón *et al.* 2016. Las células de *C. albicans* se trataron inicialmente durante 30 min a 30°C con 0,5 ml de una solución de 50 mM K₂HPO₄, 5 mM EDTA, y 50 mM DTT (ajustado a pH 7,2 con KOH) para promover la formación de esferoplastos. A continuación, se añadieron 0,5 ml de una solución de 50 mM KH₂PO₄, 40 mM 2-mercaptoetanol, 0,15 mg/ml de zymoliasa 20 T y 20 µl de glucosidasa en 2,4 M de sorbitol (pH 7,2) durante 30 min a 30°C en agitación suave (80 rpm). Los protoplastos obtenidos fueron tratados con el kit ApoAlert™ de anexina V-FITC (Takara) siguiendo las indicaciones del fabricante, pero usando el tampón modificado con sorbitol 1,2 M para evitar la rotura de protoplastos.

Para la cuantificación del porcentaje de células positivas para este marcador se usó un citómetro de flujo FACSCalibur (Becton Dickinson), del centro de Citometría y Microscopia de Fluorescencia, de la Universidad Complutense de Madrid.

3.5 Potencial de membrana mitocondrial

Para la determinación del potencial de membrana mitocondrial se usó el reactivo JC-1 (JC-1 for Mitochondrial Membrane Potential, Invitrogen) que contiene yoduro de tetraetilbenzimidazolilcarbocianina, un colorante catiónico que se acumula en mitocondrias energéticamente activas. A concentraciones bajas (debido a un bajo potencial de membrana mitocondrial), JC-1 se presenta predominantemente como un monómero con fluorescencia verde (emisión a 529 nm). A altas concentraciones (debido a un alto potencial de membrana mitocondrial), JC-1 se agrega formando agregados de fluorescencia roja o naranja (emisión a 590 nm). Por tanto, una disminución de la presencia de estos agregados naranjas indica una despolarización, mientras que un aumento en estos agregados es indicativo de una hiperpolarización de la mitocondria.

El protocolo empleado siguió las instrucciones del fabricante. Las células de *C. albicans* aisladas de los macrófagos, así como las células control fueron lavadas en PBS y se añadió el colorante JC-1 (0,5-1 µg/ml). Las células se incubaron durante 30 min a 37°C en agitación y a continuación se realizó la observación y recuento mediante microscopía de fluorescencia.

4. OBTENCIÓN DE MUESTRAS PROTEICAS DE *C. albicans*

4.1 Obtención de extractos citoplasmáticos de *C. albicans* tras la exposición a peróxido de hidrógeno y ácido acético

Tras el periodo de incubación con los agentes, las células de *C. albicans* se recogieron por centrifugación a 5000 rpm y 4°C. Se realizaron 3 lavados con PBS frío para eliminar los restos de medio de cultivo y al sedimento de células se le añadió tampón de lisis (50 mM Tris-HCl pH 7,5, 1 mM EDTA, 150 mM NaCl, 1 mM DTT (ditiotreitól) e inhibidores de proteasas: 0,5 mM PMSF (fenilmetilsulfonilfluorida) (Fluka) y 1% de una mezcla de inhibidores de proteasas (Pierce™). Además, se añadió el mismo volumen de bolitas de vidrio de 0,5-0,75 mm de diámetro para romper mecánicamente las células en un dispositivo Fast-Prep (Bio101, Savant) aplicando pulsos de 21 segundos. Este paso se repitió hasta 5 veces, enfriando los tubos eppendorf entre pulsos durante 5 min. Para comprobar que había más de un 90% de rotura de las células se realizó una observación directa de la muestra con un microscopio. A continuación, los tubos que contenían el extracto total de células fueron perforados en la parte inferior con una aguja, se dispusieron dentro de otros tubos y se centrifugaron hasta la caída del sobrenadante con el fin de separarlo de las bolitas de vidrio y los restos celulares.

El extracto obtenido se centrifugó durante 15 min a 13000 rpm a 4°C y posteriormente el sobrenadante fue transferido a otro tubo eppendorf que se volvió a centrifugar durante 2 min. Las muestras fueron almacenadas a -80°C hasta su preparación para el análisis proteómico.

4.2 Obtención de extractos citoplasmáticos de *C. albicans* tras la interacción con los macrófagos

La obtención de extractos citoplasmáticos de *C. albicans* en estos experimentos requirió de un paso previo para el aislamiento únicamente de células de *C. albicans* de la interacción como se describe en (Fernández-Arenas *et al.*, 2007). Con este fin se realizaron 2 lavados previos con PBS en las placas desechando así aquellas células que no se encontraban adheridas o fagocitadas por los macrófagos. Seguidamente se añadió agua ultrapura (H₂O Milli-Q) fría a la placa para romper los macrófagos y se recogieron las células de *C. albicans* raspando la placa, las células obtenidas fueron lavadas de nuevo con H₂O Milli-Q para eliminar restos de medio de cultivo. El pellet de células fue posteriormente resuspendido en una solución de tritón X-114 al 0,25% (50 mM Tris-HCl, 2 mM EDTA a pH 7,5) e incubado en hielo durante 30 min para eliminar los restos de macrófagos lisados. A continuación, se realizó otro lavado con tritón X-114 durante 5 min. Pasado este tiempo se realizaron de 4 a 6 lavados con H₂O Milli-Q fría para eliminar restos del detergente empleado. Se procedió de igual forma para las células control de *C. albicans* crecidas en las mismas condiciones, pero en ausencia de macrófagos.

La obtención de extractos citoplasmáticos de estas muestras se realizó al igual que con las levaduras tratadas con peróxido de hidrógeno y ácido acético realizando más pulsos de rotura debido a que las hifas resultaron más resistentes a la rotura (apartado 4.1).

5. PREPARACIÓN DE MUESTRAS PROTEICAS PARA ESPECTROMETRÍA DE MASAS

La preparación de muestras proteicas para su análisis mediante espectrometría de masas fue similar para las muestras analizadas mediante DDA, DIA y SRM con ligeras modificaciones según los métodos establecidos en cada laboratorio de proteómica (Laboratorio del profesor Johan Malmström, Lund, Suecia y unidad de proteómica de la Universidad Complutense de Madrid).

Para la preparación de las muestras que iban a analizarse mediante DDA y DIA, 50 µg de extracto citoplasmático fueron desnaturalizados con una solución 8 M de Urea en 100 mM de bicarbonato amónico (ABC, del inglés ammonium bicarbonate) y seguidamente reducidos mediante Tris (2-carboxyetil) fosfina 5mM durante 30 min a 37°C. A continuación, las muestras fueron alquiladas con 10 mM de iodoacetamida (IAA) durante 45 min en oscuridad. Las muestras fueron diluidas 1:5 en ABC 100 mM y digeridas mediante la adición de tripsina (1/100, w/w, Promega) durante 16 h a 37°C. Los péptidos obtenidos fueron purificados mediante el uso de columnas C18 de fase reversa (Harvard apparatus Ultra-Micro SpinColumns Silica C18).

Las muestras proteicas que fueron analizadas mediante SRM se resuspendieron en una solución 50 mM de ABC y fueron reducidas mediante la adición de DTT a una concentración final de 10 mM durante 30 min a 56°C. La alquilación se llevó a cabo mediante la adición de IAA a una concentración final de 55 mM e incubado durante 20 min a temperatura ambiente en oscuridad. Finalmente, la digestión se llevó cabo añadiendo tripsina (1/50, w/w, Roche Applied Science) e incubando la muestra durante 16 h a 37°C. Los péptidos obtenidos fueron desalados mediante el uso de columnas C18 (ZipTip C18, Millipore).

5.1 Cuantificación de la concentración de proteína y péptido en las muestras

La cantidad de proteína presente en los extractos citoplasmáticos se determinó siguiendo el método de Bradford. Para realizar la recta patrón se realizaron diluciones seriadas de una solución de BSA (seroalbúmina bovina) a una concentración conocida (2 mg/ml). La absorbancia se midió a 595 nm en un sistema nanodrop (Nanodrop 200c, Thermo Scientific).

Para la cuantificación de péptidos se empleó en algunos casos el reactivo BCA (Pierce Quantitative Colorimetric Peptide Assay) y en otros casos los reactivos del sistema Qubit (Thermo Scientific) empleando una recta patrón al igual que para la cuantificación mediante Bradford.

6. ANÁLISIS MEDIANTE ESPECTROMETRÍA DE MASAS DE ADQUISICIÓN DEPENDIENTE (DDA) O INDEPENDIENTE (DIA) DE DATOS

Todos los análisis mediante DDA y DIA se realizaron en el laboratorio del profesor Johan Malmström (Infection Medicine Proteomics, Biomedical Center (BMC), Universidad de Lund, Suecia).

Para este tipo de análisis a las muestras digeridas se añadieron péptidos sintéticos de tiempos de retención conocidos en una relación 1:25, (RT, *retention time peptides*, (Escher *et al.*, 2012), (Tabla 1). Esto permite un buen alineamiento entre el análisis DDA y DIA.

Tabla 1. Péptidos sintéticos de tiempos de retención (RT) conocidos empleados en este análisis.

Péptidos	RT	Péptidos	RT	Péptidos	RT
ADVTPADDFSEWSK	8	GTFIIDPGGVIR	9	VEATFGVDESNAK	3
DGLDAASYAPVR	7	LGGNEQVTR	1	YILAGVENS	4
GAGSSEPVTGLDAK	2	TPVISGGPYEYR	5		
GTFIIDPAAVIR	10	TPVITGAPYEYR	6		

RT: Tiempos de retención en minutos

6.1 Configuración empleada en el espectrómetro de masas para el análisis DDA o DIA

En todos los casos el análisis de muestras se realizó mediante la inyección de 1 µg de péptidos de cada una de las muestras en un espectrómetro de masas Q Exactive Plus (Thermo Fisher Scientific). La separación de péptidos se llevó a cabo en un sistema de cromatografía líquida nano LC-EASY 1000 conectado a una precolumna de 100 Å de diámetro de poro (diámetro interno 75 µM x 2 cm nanoViper C18, 3 µm diámetro de partícula) (Acclaim PepMap®100, Thermo Fisher Scientific), seguida de un sistema de cromatografía de fase reversa HPLC (columna de diámetro interno de 75µm x 25 cm, 45°C, Thermo Scientific) en resina C18 (2 µm de tamaño de partícula y 100 Å de tamaño de poro) (PepMap®RSLC C18, Thermo Fisher Scientific). Se utilizó el solvente A (0,1% de ácido fórmico (AF)) como fase estacionaria en la cromatografía de fase reversa. El solvente B (0,1% AF, 100% acetonitrilo (ACN)) se empleó para la fase móvil en un gradiente de 5-30% de tampón B durante 60 o 120 min (para el análisis DDA o DIA, respectivamente), seguido de 30-95% de tampón B durante 5 min y finalmente 95% de tampón B durante 10 min en un flujo de 300 nl/min.

El método empleado para el análisis DDA y DIA fue esencialmente el mismo empleado por Malmström y colaboradores (Malmström *et al.*, 2016). El análisis MS1 en DDA (resolución 70000 a 200 m/z; rango de masas 400-1600m/z) fue seguido de análisis MS/MS (resolución 17500 a 200 m/z) de los 15 iones más intensos. Los iones precursores fueron aislados con una ventana de aislamiento de 2 m/z y fragmentados por disociación inducida por colisión (CID) de alta energía con una energía de colisión de 30. Los precursores con estado de carga desconocido y con carga simple fueron excluidos. La ventana de exclusión se fijó en 15 s y se limitó a 300 entradas. Para el análisis DIA, el análisis MS1 (resolución 70000 a 200 m/z; rango de masa de 400 a 1200 m/z) fue seguido de 32 fragmentaciones MS/MS (resolución 35000 a 200 m/z) usando una ventana de aislamiento de 26 m/z (incluyendo un solapamiento de 0,5 m/z entre ventanas de aislamiento). Los iones precursores se fragmentaron de igual forma que para el análisis DDA.

6.2 Procesamiento de los datos crudos, creación de una librería de espectros, identificación y cuantificación de los péptidos

Los datos crudos (archivos “.raw”) obtenidos fueron convertidos en archivos mzML usando la herramienta msconvert (ProteoWizard, v3.0.5930 suite 82). Los espectros adquiridos por DDA se enfrentaron mediante la herramienta TPP (Trans-proteomic pipeline (TPP v4.7 POLAR VORTEX rev 0) con X! Tandem (Jackhammer, 2013.06.15) frente a la base de datos de *C. albicans* (Candida Genome Database, CGD, assembly A21-s02-m09-r10) o las secuencias de los péptidos sintéticos

RT añadidos, ambos junto con sus secuencias reversas (*Decoy*). Los parámetros utilizados en el programa X! Tandem fueron 1 error de corte (*missed cleavage*), la carbamidometilación de cisteínas como modificación fija y la oxidación de metioninas y acetilación de péptidos N-terminales como modificaciones variables. La tolerancia en la masa del péptido empleada fue 20 ppm para los precursores y el error tolerado de fragmentos de masas se fijó en 50 ppm. De esta forma se obtuvieron las identificaciones de proteínas en cada muestra.

La librería de espectros se generó a partir de los datos DDA usando el flujo Fraggle-Franklin-Tramler (Teleman *et al.*, 2017). Brevemente en un primer paso Fraggle interpreta y normaliza los espectros obtenidos en MS2. En un segundo paso, Franklin realiza el cálculo del ratio de falsos positivos (FDR, False Discovery Rate) multinivel. En un tercer paso, Tramler genera una librería en un formato estándar (TraML) incluyendo únicamente proteínas con un FDR inferior al 1% y manteniendo las 3-6 transiciones más intensas.

Esta librería de espectros construida se usó para la interpretación de los datos obtenidos en modo DIA mediante el algoritmo DIANA v2.0.0 (Teleman *et al.*, 2015). Para la cuantificación a nivel de proteína se emplearon los tres péptidos únicos de mayor intensidad extraídos de los espectros MS2 (Ahrne *et al.*, 2013). Las proteínas identificadas con un solo péptido o péptidos no proteotípicos fueron eliminadas previamente al análisis estadístico.

Los datos crudos, así como la librería construida serán depositados en el repositorio ProteomeXchange mediante PRIDE.

6.3 Análisis estadístico y funcional de los datos obtenidos mediante DIA

Para realizar la cuantificación relativa, las intensidades de los valores obtenidos de cada proteína se normalizaron por muestra y se consideraron cuantificadas si al menos se obtuvieron tres datos de tres réplicas de la proteína. Los cambios significativos en la abundancia de proteínas se calcularon mediante un t-test pareado (valor $p < 0,05$) con los datos de al menos 3 réplicas biológicas. Se consideraron significativas aquellas proteínas que además de tener un valor $p < 0,05$ tuvieron un ratio de cambio mayor a 0,5 o menor que -0,5 expresado en logaritmo en base 2 (\log_2). Para la representación de resultados en mapas de calor y gráficos en volcán se empleó RStudio (v1.0.143) usando los paquetes, ggplot2 y pheatmap.

Para el análisis mediante enriquecimiento en términos ontológicos (GO) de grupos de proteínas con cambios en abundancia se empleó principalmente la herramienta GO Term Finder incluida en la CGD (Skrzypek *et al.*, 2017) (<http://www.candidagenome.org/>). Se seleccionaron los procesos biológicos con el mayor número de proteínas incluidas y en todos los casos con un valor $p < 0,05$. Esta aplicación nos permitió obtener grupos de proteínas asociadas significativamente a procesos biológicos o componentes celulares.

En algunos casos esta información se completó empleando la herramienta Genecodis, desarrollada por el Servicio de Bioinformática del CNB-CSIC (Nogales-Cadenas *et al.*, 2009) (<http://genecodis.cnb.csic.es/analysis>).

Para la representación mediante diagramas de Venn se empleó la herramienta libre disponible en (<http://bioinformatics.psb.ugent.be/webtools/Venn/>). Y para el análisis de la relación entre proteínas se empleó la herramienta String (Franceschini *et al.*, 2013) (<http://string91.embl.de/>).

7. ANÁLISIS MEDIANTE PROTEÓMICA DIRIGIDA (SRM)

Todo el análisis de proteómica dirigida se llevó a cabo en la Unidad de Proteómica de la Universidad Complutense de Madrid.

7.1 Selección de proteínas, péptidos y transiciones para la creación de un método SRM

Para realizar este análisis se definieron las proteínas, péptidos y transiciones óptimas para realizar este tipo de experimentos. Una vez definidas las proteínas de interés, se seleccionaron los péptidos proteotípicos (péptidos que identifican de manera única cada proteína diana) que podían ser detectables por espectrometría de masas. Para la selección de péptidos proteotípicos se recurrió a la base de datos de *C. albicans* en PeptideAtlas (Vialas *et al.*, 2016) (<http://www.peptideatlas.org/>) que posee datos experimentales de los péptidos y en algunos casos se empleó la herramienta informática Skyline que obtiene péptidos teóricos basándose en el tipo de digestión. Siempre que fue posible los péptidos seleccionados cumplieron las siguientes características:

- Secuencia única de la proteína a cuantificar
- Características fisicoquímicas que permitan un análisis mediante LC-MS sensible y reproducible
- Evitar péptidos muy hidrófilos, que no se retienen bien en la columna, o muy hidrofóbicos, que se retienen demasiado
- Buena eficiencia de ionización
- Relación m/z comprendida dentro del análisis del cuadrupolo
- Buena solubilidad tras la digestión
- Evitar péptidos con aminoácidos susceptibles de ser modificados químicamente (alquilación de la cisteína, oxidación de la metionina entre otras)
- Evitar seleccionar péptidos con modificaciones postraduccionales

De cada péptido proteotípico seleccionado se escogieron al menos 3 iones fragmento (transiciones) con una buena intensidad de señal. La selección óptima de transiciones se realizó cuando fue posible de forma experimental mediante el análisis previo de extractos de *C. albicans* en modo MS/MS empleando la configuración detallada en el apartado 7.3. En la mayoría de los casos se seleccionaron péptidos con carga dos.

7.2 Adición de péptidos sintéticos con marcaje pesado

Para mejorar la precisión en la cuantificación y evitar posibles interferencias se añadieron los mismos péptidos seleccionados para la cuantificación de proteínas, pero marcados isotópicamente como estándar interno de referencia. Con ello se validan de forma efectiva los

resultados obtenidos y se obtiene una cuantificación más precisa. Estos péptidos añadidos a la muestra tienen el mismo tiempo de retención que nuestro péptido diana, pero con una masa distinta.

Los péptidos sintéticos empleados en este trabajo fueron suministrados por JPT Peptide Technologies con marcaje pesado no purificados. Para confirmar la secuencia de los péptidos sintéticos, así como su marcaje en el extremo C-terminal estos se analizaron mediante MALDI TOF/TOF (Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization-Time-Of-Flight) (AB Sciex 4800 plus) equipado con reflector y en modo positivo. Para ello 1 µl de cada péptido en una solución 2% ACN, 0,1% TFA (a una solución aproximada de 1:10⁻⁶), se dispuso en una placa de MALDI y se cubrió con una matriz de 0,15 µg de ácido alfa-ciano-4-hydroxicinámico. En el espectro adquirido en cada péptido se buscó la masa monoisotópica del precursor. Una vez comprobada la masa correcta del precursor, ésta se seleccionó para su fragmentación en CID y se obtuvieron los espectros MS/MS que se enfrentaron con la base de datos de *C. albicans* (CGD), mediante MASCOT para confirmar la secuencia correcta.

Se realizó un análisis inicial de los péptidos sintéticos en el equipo cuadrupolo en el que serían posteriormente analizados (ABSciEX QTRAP 5500) lo que mostró que la intensidad de cada péptido se encontraba en rangos muy diferentes. Con el fin de ajustar la intensidad de señal de los péptidos sintéticos a la intensidad del péptido en la muestra (endógeno) se realizaron curvas de calibración. En todos los casos se aseguró el rango lineal de los péptidos sintéticos ($R^2 > 0,98$). Debido a que se trata de péptidos no purificados no se puede determinar la concentración a la que se encuentra cada péptido por lo que se seleccionó la dilución más alta a la que se conseguía cuantificar cada péptido sintético dentro del rango lineal. La muestra empleada para la realización de las curvas de calibración contenía extractos citoplasmáticos de diversas condiciones de *C. albicans* para así favorecer la detección de la mayoría de los péptidos endógenos. La proporción de mezcla de péptidos sintéticos/endógenos en la muestra a analizar fue 1:5.

Finalmente, para comprobar que no existía interferencia de señal de péptido sintético en la señal del péptido endógeno de la muestra de *C. albicans* se realizó el análisis de una muestra proteica humana con la mezcla de péptidos sintéticos. Los resultados mostraron que efectivamente no existía interferencia en la señal de péptidos marcados.

7.3 Configuración empleada para el análisis mediante SRM en el espectrómetro de masas

Cada una de las muestras digeridas junto con la mezcla de péptidos sintéticos a las proporciones adecuadas se inyectaron en el nano HPLC (Eksigent nano LC 1D plus) donde los péptidos se retuvieron en una columna (Eksigent nanoLC trap) durante 5 min con un flujo de 2 µl/min en 2% ACN, 0,1% AF antes de su separación en una columna analítica de 15 cm (Eksigent nanoLC column 3C18-CL). La elución de los péptidos se llevó a cabo en un gradiente de 5-35% de ACN durante 30 min a 300 nl/min. Ambas columnas, se encontraban a 50°C para obtener tiempos de retención más constantes entre muestras. Al menos 3 réplicas biológicas de cada condición fueron analizadas, con al menos 2 réplicas técnicas de cada una de ellas.

El equipo empleado para la cuantificación fue un cuadrupolo ABSciEX QTRAP 5500 en el que los péptidos y transiciones seleccionados son filtrados en tres pasos. En el primero, se selecciona el precursor de masa fijada que alcanzará el segundo cuadrupolo, en el que se seleccionan las transiciones fijadas y se envían al detector. De esta forma el ciclo sería: selección del precursor-fragmentación-selección de transiciones para ser monitorizadas. Al final del ciclo se procederá con el siguiente precursor y así sucesivamente.

Para optimizar el análisis, una vez conocidos los tiempos de retención de cada péptido se trabajó en modo *Schedule* monitorizando cada péptido en ventanas de 4 min de margen respecto al tiempo de retención. Esto limita el número de precursores coincidentes y mejora la calidad de la señal del péptido respecto al ruido.

7.4 Análisis de los datos obtenidos mediante SRM

Todos los datos obtenidos mediante SRM se analizaron con el software Skyline (Bereman *et al.*, 2012). El valor de la señal del péptido que se consideró para el análisis resultó del ratio de la señal del péptido endógeno respecto al péptido sintético. Los cromatogramas obtenidos se inspeccionaron manualmente para comprobar la correcta asignación de picos. La identificación de los picos correctos endógenos y sintéticos se basó en la coincidencia de sus tiempos de retención en el cromatograma y la observación de las transiciones. Las transiciones que presentaron interferencias fueron eliminadas con el fin de asegurar una buena cuantificación. Para el análisis estadístico de los resultados se empleó la herramienta MStats integrada en Skyline que proporciona los valores p y de ratio de cada péptido y proteína (valor $p < 0,05$).

8. CUANTIFICACIÓN MEDIANTE WESTERN BLOTTING

Para el análisis mediante western blotting se desnaturalizaron 35 μg de extracto proteico mediante calentamiento en tampón de carga conteniendo 100 mM de Tris HCl pH 6,8, 4% SDS, 20% de glicerol, 0,2% de azul de bromofenol y 20% de DTT durante 5 min a 99°C. Las muestras proteicas se separaron a continuación mediante electroforesis en un gel de acrilamida al 12% usando un sistema Miniprotean II (Bio-Rad). Tras la electroforesis, las proteínas fueron transferidas a membranas de nitrocelulosa y bloqueadas mediante una solución de 5% de leche desnatada en PBS 0,1% Tween-20.

Una vez bloqueadas, las membranas se hibridaron con el anticuerpo primario y secundario correspondientes en una solución al 1% de leche desnatada en PBS 0,1% Tween-20. En este trabajo se emplearon dos anticuerpos policlonales: anti-Bgl2 a una dilución 1:250 y anti-Pgk1 a una dilución 1:1000 (cedido por JL Lopez-Ribot, centro de enfermedades infecciosas emergentes, Universidad de Texas, USA). Tras la incubación con el anticuerpo primario las membranas fueron lavadas varias veces en PBS 0,1% Tween-20 y luego incubadas con anticuerpo secundario de cabra anti-IgG de conejo conjugado con marcaje IR 600 o 800 a una dilución 1:10000 (LI-COR Biosciences). La visualización del western blot se realizó en un sistema Odyssey (LI-COR Biosciences, Nebraska, USA) que permitió la cuantificación de bandas. El análisis estadístico de los

resultados se realizó mediante un t-test pareado de al menos tres réplicas biológicas (valor $p < 0,05$).

9. CUANTIFICACIÓN DE LA ACTIVIDAD ENZIMÁTICA DEL PROTEOSOMA

Para la cuantificación de la actividad del proteosoma 20S se empleó un reactivo fluorimétrico capaz de medir la actividad proteasa similar a quimotripsina asociada al complejo del proteosoma (Fluorometric 20S Assay Kit, Sigma Aldrich). La cuantificación se realizó siguiendo las instrucciones del fabricante. Para ello se emplearon 100 μg de extracto proteico obtenido como se indicó en el apartado 4.2 pero sin añadir inhibidores de proteasas. Al extracto proteico se le añadió una solución proporcionada por el kit que contenía un sustrato (LLVY-R110) que al ser procesado por el proteosoma genera una señal fluorescente ($\lambda_{\text{ex}} = 480\text{--}500\text{ nm}$ / $\lambda_{\text{em}} = 520\text{--}530\text{ nm}$). Por lo tanto, un incremento en la intensidad de fluorescencia indicaría una actividad superior del proteosoma. La mezcla se incubó durante 2 h a 30°C en oscuridad. La lectura se realizó en un equipo BMG FLUOstar Galaxy (Ex/Em = 490/525 nm). Los resultados procedían de la media de 3 réplicas técnicas para cada réplica biológica expresados en unidades arbitrarias de fluorescencia (RFU, relative fluorescence units) a las que previamente se había restado el valor promedio de la señal de fluorescencia obtenida sin muestra proteica. El análisis estadístico se realizó mediante un t-test pareado de al menos tres réplicas biológicas (valor $p < 0,05$).

RESULTADOS

Profundizar en el conocimiento de los mecanismos de *C. albicans* para superar distintos tipos de estreses es fundamental para el desarrollo de nuevos antifúngicos que puedan combatir la infección. Con esta finalidad realizamos un análisis proteómico simulando situaciones de estrés al que puedan verse sometidas las células de *C. albicans* en diversos ambientes en el hospedador, como la exposición a peróxido de hidrógeno o ácido acético. Por otra parte, con el objetivo de reflejar los cambios proteómicos en *C. albicans* en un proceso infeccioso, usamos como modelo de estudio *C. albicans* interaccionando con una línea celular de monocitos que se diferencia a células similares a macrófagos humanos (THP-1) e hicimos un estudio a lo largo del tiempo de interacción. Para obtener una visión global de los cambios que se producen en las células usamos la estrategia proteómica DIA, ya que proporciona información de un gran porcentaje de proteínas de la célula. Además, todas estas condiciones fueron analizadas mediante un método de proteómica dirigida (SRM) que se centra en el estudio de proteínas que participan en la muerte celular regulada de *C. albicans*. La integración de toda la información obtenida en las distintas condiciones mostró proteínas y procesos de vital importancia en *C. albicans* que pueden constituir posibles vías de ataque para la destrucción de este patógeno.

1. ANÁLISIS PROTEÓMICO GLOBAL DE LA RESPUESTA DE *C. albicans* A ÁCIDO ACÉTICO Y A PERÓXIDO DE HIDRÓGENO

Como se describió en la introducción, estreses ambientales como el peróxido de hidrógeno y el ácido acético afectan en gran medida la fisiología de *C. albicans* pudiendo incluso inducir la muerte regulada de este patógeno oportunista. El estrés producido por estas sustancias depende de las concentraciones de estos agentes, así como del medio de cultivo o la fase de crecimiento en la que se encuentra entre otros aspectos. En este trabajo se seleccionaron dos concentraciones de peróxido de hidrógeno (5 y 10 mM) y de ácido acético (40 y 60 mM) a las que se expondría un cultivo de *C. albicans* en fase exponencial durante 200 min. Estas concentraciones habían sido previamente descritas como condiciones capaces de promover apoptosis en *C. albicans* (Phillips *et al.*, 2003). Previo al análisis proteómico, se realizó un estudio fenotípico de las células.

1.1 Estudio de la viabilidad, vitalidad y muerte celular de *C. albicans* tras el tratamiento con peróxido de hidrógeno y ácido acético

Con el fin de realizar una primera evaluación del daño producido en la célula a las concentraciones seleccionadas en este estudio, se realizaron pruebas de viabilidad y de capacidad de respuesta fisiológica (vitalidad), así como el análisis de marcadores de muerte celular regulada.

El primer efecto destacado que se observó en las células tras los tratamientos fue una disminución del crecimiento tras 200 min de cultivo con exposición a los agentes. La densidad óptica alcanzada tras el tratamiento fue de hasta 2,5 y 3,4 veces inferior al control tras la exposición a 5 y 10 mM de peróxido de hidrógeno respectivamente. La densidad óptica del cultivo durante la exposición a ácido acético no aumentó tras el tratamiento, lo que demuestra una inhibición del crecimiento a ambas concentraciones, 40 y 60 mM (Tabla 2). Tras esta observación se realizó un análisis de concentraciones crecientes de ácido acético (10, 20, 40, 60, 80, 100 y 120 mM) para determinar la concentración más baja a la que se detenía el crecimiento. Los resultados mostraron que la concentración de 40 mM de ácido acético era la más baja capaz de inhibir el crecimiento.

Tabla 2. Crecimiento de un cultivo de *C. albicans* tras la exposición a peróxido de hidrógeno o ácido acético.

	D.O. inicial ^a	D.O. final	
	Promedio	Promedio ^b	Ratio control/tratamiento ^c
Control	1	5,36	-
5 mM peróxido de hidrógeno	1	2,14	2,50
10 mM peróxido de hidrógeno	1	1,57	3,42
40 mM ácido acético	1	1,08	4,96
60 mM ácido acético	1	1,09	4,90

^aD.O inicial =1^bD.O alcanzada tras el tiempo de tratamiento, promedio de al menos tres réplicas biológicas^cRatio entre la D.O en el control y la D.O tras el tratamiento

Tras la observación de una reducción o incluso inhibición del crecimiento de estas células con los distintos tratamientos, evaluamos el porcentaje de lisis celular con yoduro de propidio que resultó similar en las células con y sin tratamiento (<1%). Además, quisimos estudiar la viabilidad de las células tras el tratamiento mediante la determinación de UFC. Como se observa en la Figura 6 además de un menor crecimiento de las células con peróxido de hidrógeno, también se produjo una pérdida de viabilidad, siendo viables solamente un 35% y 13% en 5 y 10 mM de peróxido de hidrógeno, respectivamente. Sin embargo, la viabilidad de las células tras el tratamiento con ambas concentraciones de ácido acético fue superior al 90% en ambos casos. Con el fin de descartar que los cambios observados se deban a la disminución en el pH del medio producida por el ácido acético, se realizaron también pruebas de viabilidad disminuyendo el pH de las células control con HCl. A las concentraciones empleadas el pH del medio disminuyó de 6,3 ($\pm 0,1$) en el control, a 4,5 ($\pm 0,1$) y 4,3 ($\pm 0,1$) a 40 y 60 mM de ácido acético, respectivamente. Sin embargo, los resultados de viabilidad y crecimiento resultaron similares en todos los controles independientemente del pH.

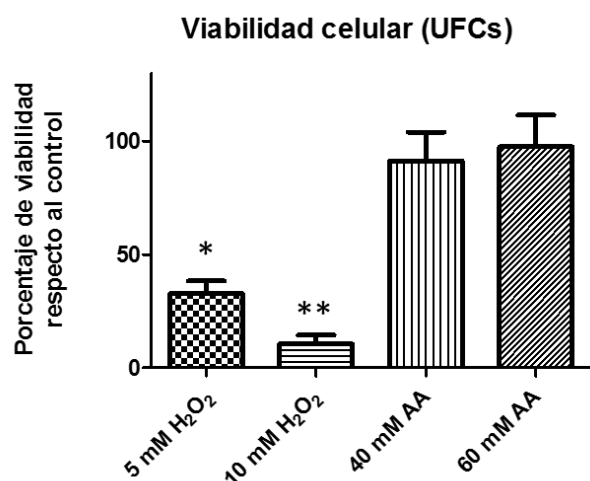


Figura 6. Porcentaje de viabilidad de las células tras el tratamiento con peróxido de hidrógeno (H₂O₂) o ácido acético (AA). El porcentaje de viabilidad se calculó igualando la densidad óptica de cada cultivo y contando en placa el número de unidades formadoras de colonias (UFCs). El cambio estadísticamente significativo respecto al control (t-test pareado) se indica con asteriscos (* valor $p < 0,05$, ** valor $p < 0,01$).

A la vista de los resultados de viabilidad obtenidos, pudimos observar que la mayoría de las células tratadas con ácido acético a las concentraciones utilizadas a pesar de detener su crecimiento en el cultivo con el agente, pueden reanudar su crecimiento cuando se suspende el tratamiento. Sin embargo, el tratamiento con peróxido de hidrógeno no detiene por completo el crecimiento del cultivo durante la exposición, pero sí interfiere notablemente en la viabilidad de las células.

Con el objetivo de medir la vitalidad entendida como capacidad de respuesta fisiológica y por tanto actividad metabólica de las células en respuesta a los tratamientos (Carmona-Gutiérrez 2018), cuantificamos la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), así como la actividad caspasa mediante la utilización de fluorocromos y recuento en microscopio de fluorescencia. La producción de ROS fue significativamente mayor en todas las condiciones probadas respecto al control. El porcentaje de células que presentaron ROS resultó superior al incrementar la concentración de los agentes en ambos casos llegando a observarse hasta en un 20% de las células tratadas con 10 mM con peróxido de hidrógeno y un 34% de las células tratadas con 60 mM de ácido acético. Además, también se produjo un aumento de la actividad caspasa en las células tratadas, aunque con valores inferiores a los observados de ROS. Estos resultados indican que existía en todos los casos una respuesta metabólica frente a los agentes (Figura 7a y 7b).

Los parámetros anteriormente citados fueron considerados durante años como marcadores fenotípicos de muerte regulada (Madeo *et al.*, 2002, Perrone *et al.*, 2008), sin embargo en la actualidad únicamente la externalización de la fosfatidilserina es considerada un marcador apoptótico (Carmona-Gutierrez *et al.*, 2018). Por ello para realizar una evaluación de este tipo de muerte celular regulada tras los tratamientos se empleó el marcador anexina V para evaluar la externalización de fosfatidilserina. Los resultados obtenidos mediante citometría de flujo de exposición de fosfatidilserina mostraron que existía apoptosis tras el tratamiento con peróxido de hidrógeno a ambas concentraciones, de forma más acentuada a la concentración más alta con hasta un 40% de células apoptóticas. No se observó sin embargo un porcentaje significativo de células positivas para anexina tras el tratamiento con ácido acético en ninguna de las concentraciones ensayadas (Figura 7c).

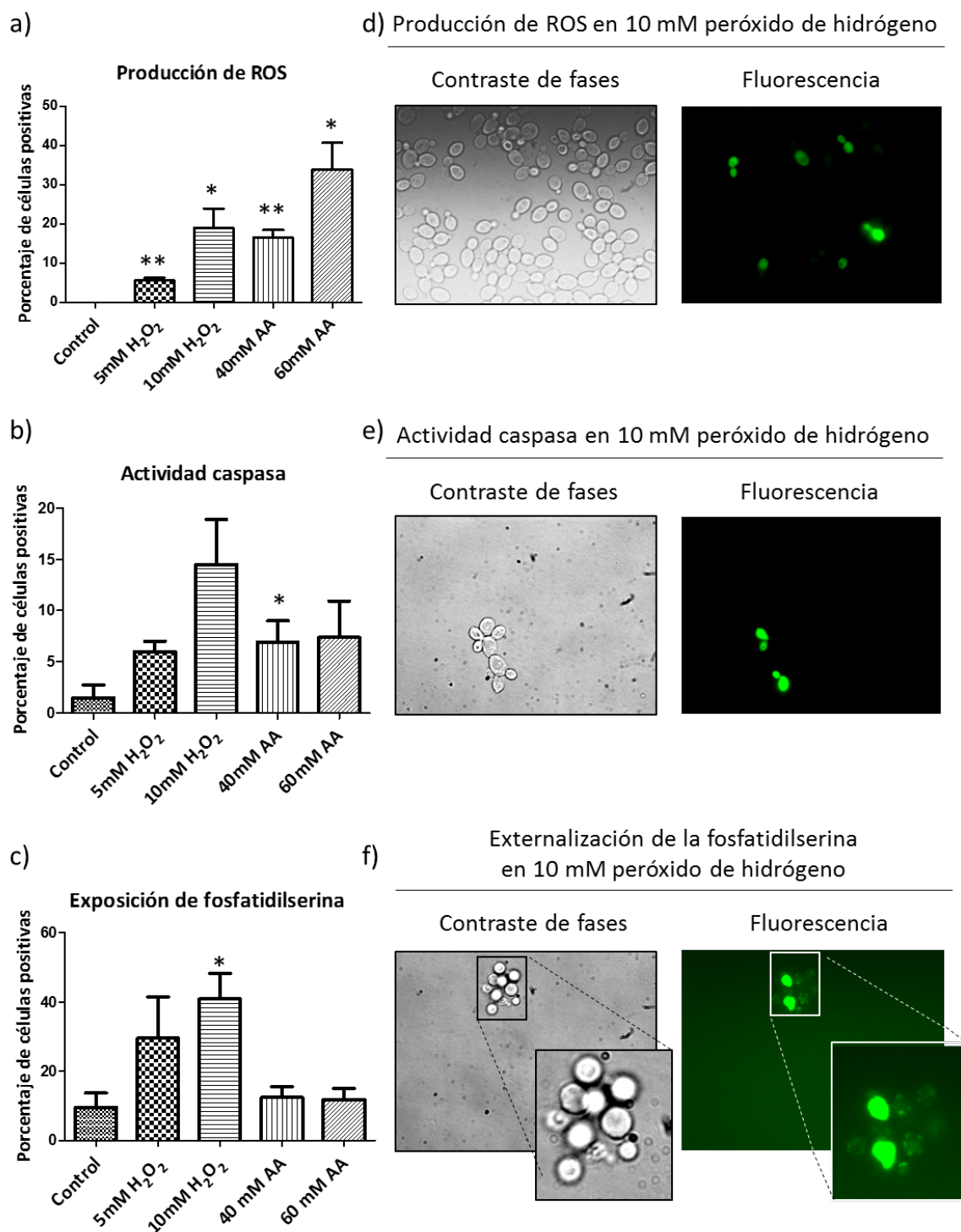


Figura 7. Marcadores fenotípicos analizados en *C. albicans*. Los gráficos muestran el porcentaje de células con marcaje positivo para ROS (a), actividad caspasa (b) y exposición de fosfatidilserina (c). Los datos representan los valores de al menos tres réplicas biológicas. Los cambios significativos respecto al control se encuentran marcados con asterisco (t-test pareado). Imágenes representativas del marcaje de ROS (d), actividad caspasa (e) y exposición de fosfatidilserina (f), tras el tratamiento con 10 mM de peróxido de hidrógeno.

1.2 Análisis proteómico cuantitativo de los cambios producidos en *C. albicans* tras la exposición a peróxido de hidrógeno y a ácido acético

Con el fin de realizar un estudio en profundidad del escenario en el que se encuentran las células tras la exposición a los agentes señalados, realizamos un análisis proteómico a gran escala que nos permitió cuantificar la respuesta de *C. albicans* frente a estos estreses. Para realizar el estudio proteómico global optamos por usar la estrategia cuantitativa DIA MS que se ha consolidado en la actualidad como una de las herramientas más potentes en este tipo de estudios por proporcionar datos de gran calidad y altamente reproducibles. Sin embargo, la interpretación de los espectros obtenidos mediante esta técnica requiere el uso de una librería de espectros obtenida mediante análisis DDA con la que realizar la correlación. Para realizar este paso se puede usar una librería de referencia existente en una base de datos o crear una propia a partir del análisis previo de las mismas muestras que se quieren cuantificar. Esta última opción asegura que un gran número de los espectros obtenidos mediante DDA se alinearán de forma eficaz con los obtenidos mediante DIA ya que los parámetros establecidos para el análisis, así como el equipo utilizado son los mismos.

1.2.1 Creación y análisis de una librería de espectros de *C. albicans*

En este trabajo optamos por construir nuestra propia librería de espectros de *C. albicans* empleando las mismas muestras que iban a ser cuantificadas. Para ello se analizaron en modo DDA un total de 52 muestras, que contenían extractos proteicos de *C. albicans* en 11 condiciones distintas con sus respectivas réplicas biológicas (Tabla 3). La riqueza de la librería de espectros obtenida es mayor cuanto mayor es la diversidad de las muestras que se analizan. Las 11 condiciones utilizadas para la librería en este trabajo incluían distintas morfologías de *C. albicans*, levaduras e hifas, distintos medios de cultivo para su crecimiento, así como células expuestas a distintos agentes. De este modo la librería obtenida mediante DDA contenía información de un total de 25645 péptidos pertenecientes a 2879 proteínas diferentes identificadas con un FDR inferior al 1% (Tabla suplementaria 1), lo que supone una identificación de un 46,5% del proteoma de *C. albicans*. Los resultados demostraron que cada condición contribuye a la incorporación de nuevas proteínas identificadas (Tabla 3).

Tabla 3. Número de proteínas identificadas mediante DDA en las condiciones de crecimiento de células de *C. albicans* empleadas para la construcción de la librería de espectros.

Morfología	Condiciones		Nº réplicas biológicas	Proteínas identificadas	Proteínas únicas/condición
Levadura	Peróxido de hidrógeno	Control	4	2109	4
		5 mM	4	2241	30
		10 mM	4	2200	19
	Ácido acético	Control	4	1784	12
		40 mM	4	1764	1
		60 mM	4	1966	19

Hifa	Interacción	3h	Control	4	2128	17	
			Interacción	4	1896	8	
	<i>C. albicans</i>	y macrófago	6h	Control	4	2226	20
				Interacción	4	1938	6
	9h	Control	4	2179	35		
		Interacción	4	2015	12		

El análisis mediante enriquecimiento ontológico del componente celular de las proteínas identificadas mediante GeneCodis determinó que la mayoría de ellas pertenecían a citoplasma, núcleo y mitocondria (Figura 8). Este resultado es esperable debido al tratamiento que se empleó para la obtención de los extractos proteicos solubles, con una buena representación tanto de proteínas libres en el citoplasma como de proteínas pertenecientes a distintos orgánulos de gran relevancia.

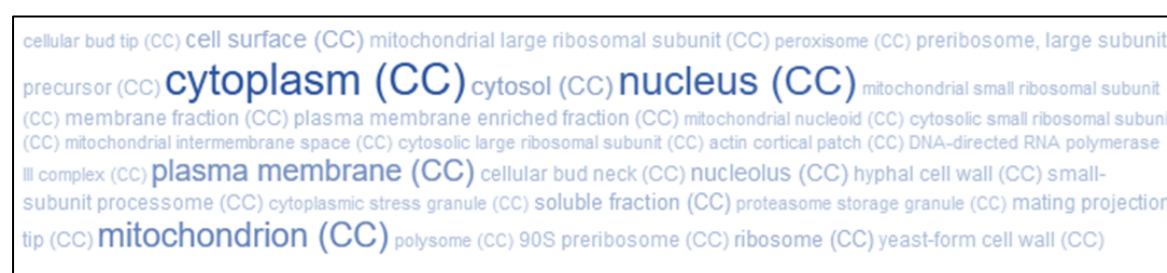


Figura 8. Análisis de enriquecimiento en componente celular realizado en las proteínas identificadas mediante DDA usando la herramienta GeneCodis.

1.2.2 Cuantificación de los cambios proteómicos producidos en *C. albicans* tras el tratamiento con ácido acético y peróxido de hidrógeno

Una vez construida la librería de espectros, el siguiente paso es el análisis de las proteínas en modo DIA para su cuantificación. En todos los casos se analizaron un total de cuatro réplicas biológicas. Con el fin de comprobar que existía una buena correlación entre las réplicas biológicas de cada condición se realizó un análisis de componentes principales que demostró que existía una buena correlación entre en todos los casos exceptuando una de las réplicas biológicas del tratamiento con peróxido de hidrógeno que fue descartada. Un total de 2164 y 2084 proteínas fueron cuantificados en las condiciones de 5 y 10 mM de peróxido de hidrógeno (Figura 9b). Para el caso de ácido acético se cuantificaron 1866 proteínas a 40 mM y 60 mM (Figura 10b). El análisis estadístico de los datos desveló la existencia de numerosos cambios en la abundancia de proteínas tras los tratamientos. Se consideraron proteínas con cambios en abundancia aquellas con un valor $p < 0,05$ (expresado en $-\log_{10}$, valor $p > 1,3$) y un ratio de cambio superior a 0,5 o inferior a -0,5 (expresado en \log_2).

Los gráficos en volcán proporcionan una visión global de la cantidad de proteínas que aumentaron y disminuyeron en cada caso (Figura 9a y 10a). En estos se puede observar que existen cambios acentuados en el proteoma de *C. albicans* tras la exposición a los agentes. Mientras que el tratamiento con peróxido de hidrógeno supuso mayoritariamente un aumento de la abundancia

de numerosas proteínas, el tratamiento con ácido acético resultó en una disminución exacerbada en la abundancia de una gran proporción de proteínas. Estos patrones observados en los gráficos en volcán sugieren efectos muy distintos en el proteoma de la célula tras los distintos tratamientos.

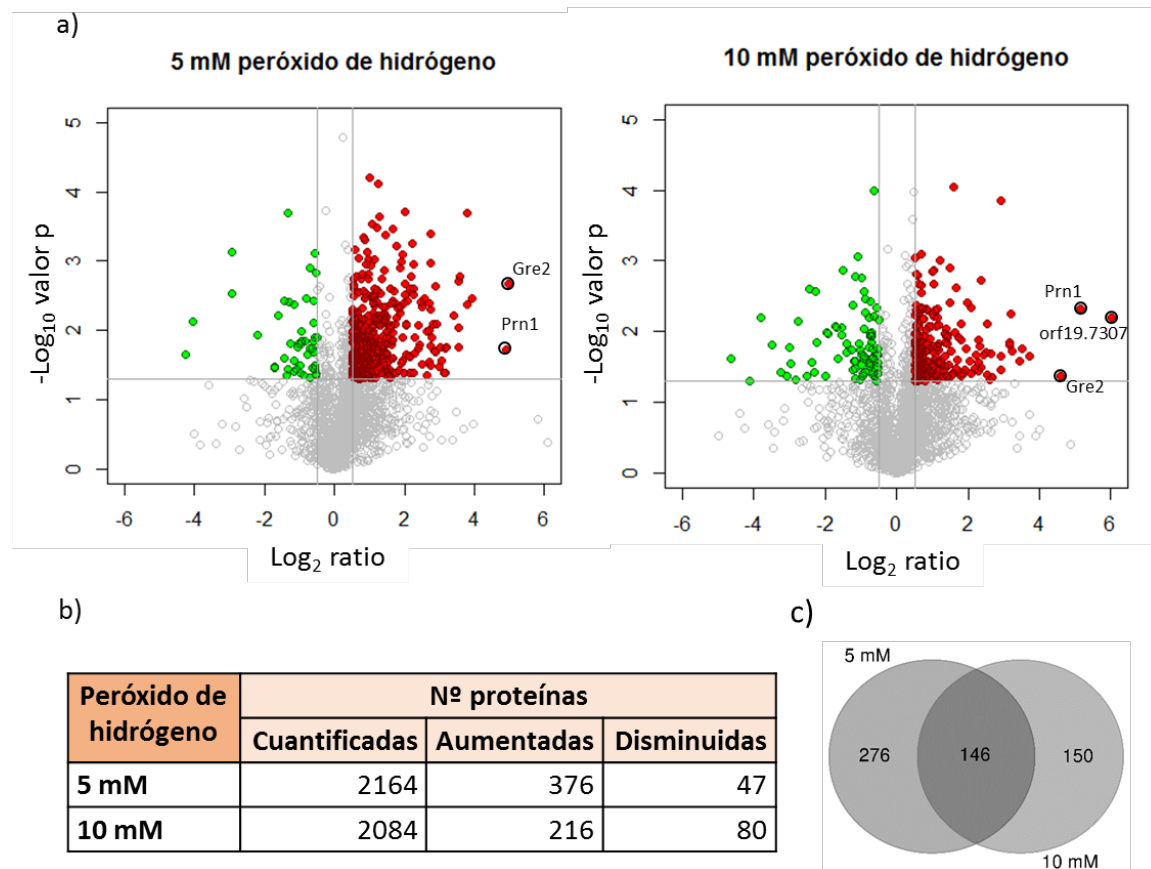


Figura 9. Cambios proteómicos en *C. albicans* obtenidos mediante DIA tras el tratamiento con peróxido de hidrógeno. a) Gráficos en volcán representando los cambios en la abundancia de las proteínas en rojo o en verde atendiendo a si las proteínas aumentaron ($-\log_{10}$ valor $p > 1,3$; \log_2 ratio $> 0,5$) o disminuyeron significativamente ($-\log_{10}$ valor $p > 1,3$; \log_2 ratio $< -0,5$) en cada caso. b) Tabla con el número de proteínas cuantificadas y proteínas que presentaron cambios en abundancia. c) Diagrama de Venn mostrando el número de proteínas que presentaron cambios comunes tras el tratamiento con las dos concentraciones de peróxido de hidrógeno y las que solo cambiaron en una de las condiciones.

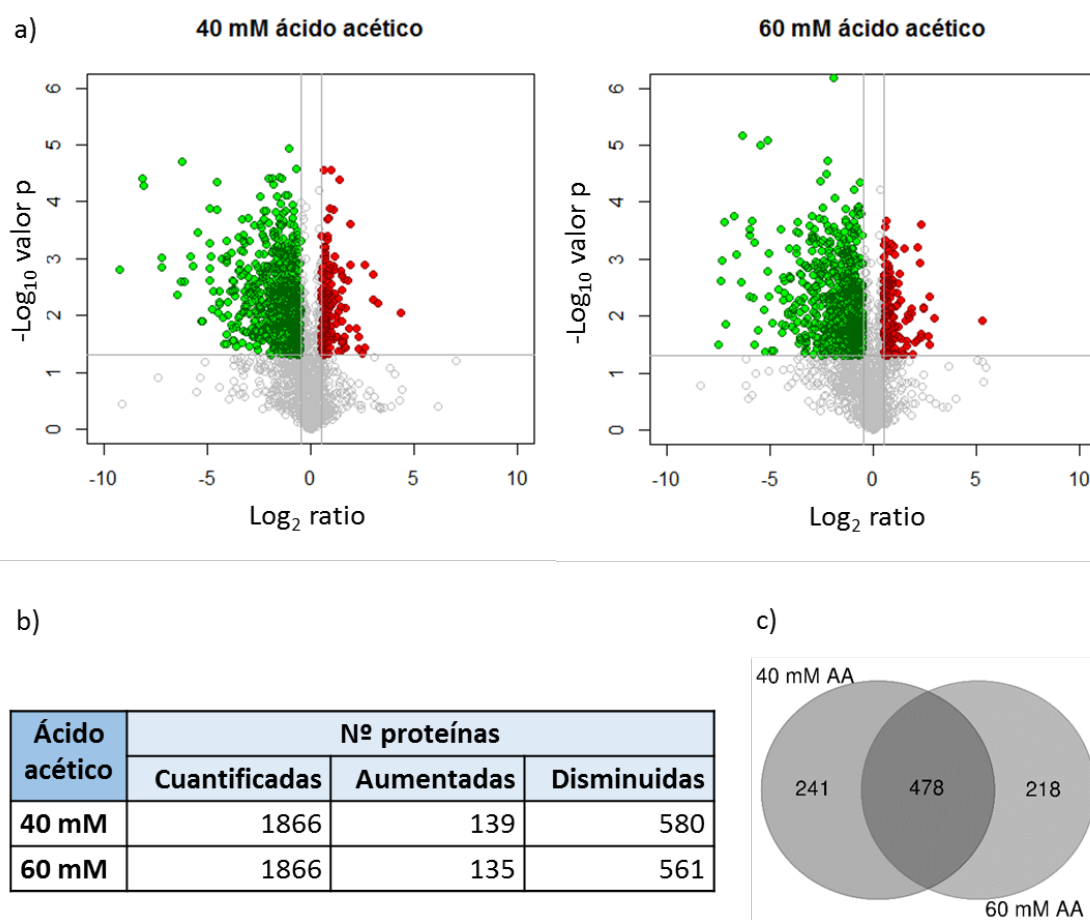


Figura 10. Cambios proteómicos en *C. albicans* obtenidos mediante DIA tras el tratamiento con ácido acético (AA). a) Gráficos en volcán representando los cambios en la abundancia de las proteínas en rojo o en verde atendiendo a si las proteínas aumentaron ($-\log_{10}$ valor $p > 1,3$; \log_2 ratio $> 0,5$) o disminuyeron significativamente ($-\log_{10}$ valor $p > 1,3$; \log_2 ratio $< -0,5$) en cada caso. b) Tabla con el número de proteínas cuantificadas y proteínas que presentaron cambios en abundancia. c) Diagrama de Venn mostrando el número de proteínas que presentaron cambios comunes tras el tratamiento con las dos concentraciones de ácido acético y las que solo cambiaron en una de las condiciones.

A continuación, se analizarán de forma específica las proteínas y procesos biológicos más afectados tras la exposición a cada agente, peróxido de hidrógeno o ácido acético. Los procesos biológicos más significativos obtenidos mediante el análisis con la herramienta *GO term* (CGD) de las proteínas que presentaron cambios en abundancia serán representados en mapas de calor conjuntos con el fin de poder comparar los cambios en las proteínas vinculadas a cada proceso en todas las condiciones (Figuras 11 y 13).

1.2.3 Análisis de los procesos biológicos afectados en *C. albicans* como consecuencia del tratamiento con peróxido de hidrógeno

El análisis comparativo de las muestras tratadas con las distintas concentraciones de peróxido de hidrógeno, mostró que aproximadamente el 50% de los cambios resultaron comunes en ambas condiciones (Figura 9c). Sorprendentemente, el número de proteínas que cambiaron su abundancia, así como su ratio de cambio fue mayor tras el tratamiento con la dosis más baja de peróxido de hidrógeno (5 mM).

El número de proteínas que aumentaron su abundancia relativa tras el tratamiento con peróxido de hidrógeno fue muy superior al de las que disminuyeron con 376 y 216 proteínas incrementadas tras los tratamientos con 5 mM y 10 mM de peróxido de hidrógeno (Figura 9a y anexo). El análisis mediante enriquecimiento ontológico de las proteínas que **aumentaron** significativamente su abundancia relativa tras el tratamiento con peróxido de hidrógeno nos permitió señalar los principales procesos biológicos alterados (Tabla suplementaria 2). Como era esperable, uno de los procesos más significativos tras el tratamiento con ambas concentraciones de peróxido de hidrógeno fue la **respuesta a estrés oxidativo**. En este proceso se incluyeron 38 y 25 proteínas que aumentaron su abundancia tras el tratamiento con 5 y 10 mM de peróxido de hidrógeno respectivamente (Figura 11a). Entre ellas se observó un aumento en la abundancia de proteínas clave por su función como antioxidantes a ambas concentraciones como la catalasa Cat1, las superóxido dismutasas 1 y 2 (Sod1 y Sod2), la glutarredoxina Ttr1 y las tiorredoxinas Tsa1, Trx1 y Trr1. Sin embargo, la representación en un mapa de calor de todas las proteínas enmarcadas en este proceso biológico, puso de manifiesto que a 10 mM de peróxido de hidrógeno la respuesta a estrés oxidativo resultó inferior en comparación con la que encontramos a 5 mM, incluyendo ciertas proteínas muy relevantes en la respuesta a estrés oxidativo como Tsa1, Cip1, Glx3 o Rad50 que únicamente aumentaron su abundancia a 5 mM de peróxido de hidrógeno (Figura 11a).

Otro de los procesos biológicos que destacó entre las proteínas que aumentaron significativamente su abundancia fue el **catabolismo celular** con 101 y 34 proteínas aumentadas tras el tratamiento a 5 y 10 mM de peróxido de hidrógeno. Más específicamente **el catabolismo mediado por el proteosoma** con un incremento en la abundancia de 40 y 20 proteínas tras el tratamiento con 5 mM y 10 mM de peróxido de hidrógeno respectivamente. Entre ellas se incluían proteínas que conforman el proteosoma, así como proteínas que participan en la ubiquitinación previa (Figura 11b). Esta estructura es responsable de la degradación de proteínas de vida corta, proteínas reguladoras y proteínas mal plegadas o que han sufrido algún tipo de daño como por ejemplo de tipo oxidativo.

El **plegamiento de proteínas** también se incluyó entre los procesos que se caracterizaron por un aumento en la abundancia relativa de 17 y 15 proteínas tras el tratamiento con 5 y 10 mM de peróxido de hidrógeno (Tabla suplementaria 2). Este fenómeno podría estar relacionado con un intento de reparar proteínas que están sufriendo daños oxidativos (Figura 11c).

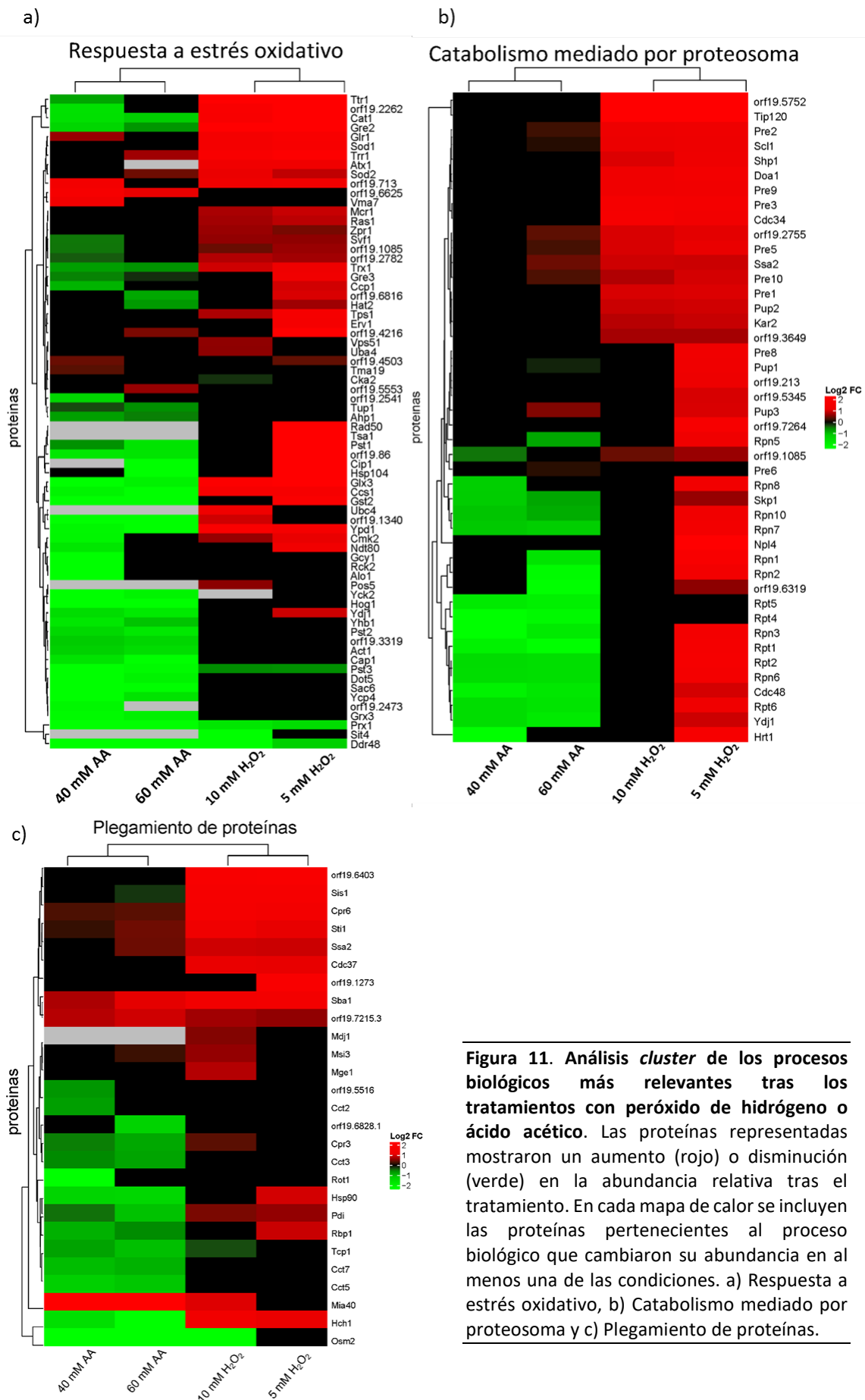


Figura 11. Análisis *cluster* de los procesos biológicos más relevantes tras los tratamientos con peróxido de hidrógeno o ácido acético. Las proteínas representadas mostraron un aumento (rojo) o disminución (verde) en la abundancia relativa tras el tratamiento. En cada mapa de calor se incluyen las proteínas pertenecientes al proceso biológico que cambiaron su abundancia en al menos una de las condiciones. a) Respuesta a estrés oxidativo, b) Catabolismo mediado por proteosoma y c) Plegamiento de proteínas.

El número de proteínas que disminuyeron su abundancia tras el tratamiento con peróxido de hidrógeno fue notablemente inferior al de las que aumentaron (Figuras 9a y b y anexo). Un total de 47 y 80 proteínas disminuyeron su abundancia relativa tras el tratamiento con 5 y 10 mM de peróxido de hidrógeno (Figura 9a). El análisis mediante enriquecimiento ontológico de las proteínas que **disminuyeron** mostró el **metabolismo mediado por ATP** como proceso más significativo con 8 y 6 proteínas incluidas tras los tratamientos con 5 mM y 10 mM de peróxido de hidrógeno. Este proceso incluyó fundamentalmente proteínas de la cadena respiratoria (Cox4, Cox5, Cox6, Cox8, Cox9 y Qcr7). El análisis de las proteínas que disminuyeron su abundancia mediante la herramienta GO centrada en componente celular mostró una disminución significativa de proteínas de pared celular con 10 y 13 proteínas cuya abundancia disminuyó tras el tratamiento con 5 y 10 mM de peróxido de hidrógeno respectivamente. Entre estas se encontraron proteínas como Ecm33, Pga4, Pga52, Sun41 o Tos1 (Tabla 4).

Tabla 4. Proteínas de pared celular y proteínas relacionadas con la síntesis de ATP cuya abundancia disminuyó tras los tratamientos con peróxido de hidrógeno.

Identificador	Proteína	Pared celular		Identificador	Proteína	Síntesis de ATP	
		Ratio (log ₂)				Ratio (log ₂)	
		5 mM	10 mM			5 mM	10 mM
orf19.1911	Pga52	-4,03	-3,81	orf19.5383	Pma1	-1,26	ns
orf19.6081	Phr2	-2,19	-2,22	orf19.5213.1	Cox8	-1,16	-1,22
orf19.3010.1	Ecm33	-1,72	-1,18	orf19.5629	Qcr7	-0,98	-1,15
orf19.6928	Sap9	-1,70	-1,52	orf19.1471	Cox4	-0,98	-1,00
orf19.4035	Pga4	-1,28	-1,27	orf19.2439.1	orf19.2439.1	-0,89	ns
orf19.1690	Tos1	-1,16	-0,89	orf19.873.1	Cox6	-0,61	-0,63
orf19.4082	Ddr48	-1,09	-2,39	orf19.4759	Cox5	-0,56	-0,74
orf19.2877	Pdc11	-0,96	-0,97	orf19.5213.2	Cox9	ns	-1,16
orf19.3997	Adh1	-0,63	-0,73				
orf19.3642	Sun41	-0,54	ns				
orf19.4477	Csh1	ns	-0,87				
orf19.395	Eno1	ns	-0,54				
orf19.3575	Cdc19	ns	-0,52				
orf19.5636	Rbt5	ns	-2,82				

Proteínas más abundantes tras el tratamiento con peróxido de hidrógeno

Con el fin de realizar una valoración de las proteínas que parecen tener un papel más importante tras el estrés oxidativo provocado se estudiaron las 10 proteínas que sufrieron un aumento más remarcado tras el tratamiento con 5 y 10 mM de peróxido de hidrógeno (Tabla 5).

Tabla 5. Lista de las 10 proteínas con un aumento de la abundancia relativa más remarcado tras el tratamiento con peróxido de hidrógeno.

orf19.	Proteína	Descripción	Proceso biológico	Peróxido de hidrógeno			
				5 mM		10 mM	
				Ratio log ₂	Valor p	Ratio log ₂	Valor p
3150	Gre2	Reductasa	Respuesta a estrés oxidativo y osmótico	4,97	0,00	4,60	0,04
2467	Prn1	Proteína similar a las pirinas	Desconocido	4,90	0,02	5,15	0,00
6729	Tip120	Regulación de complejo SCF del proteosoma	Catabolismo por proteosoma	3,58	0,00	3,16	0,02
5752	-	Regulación de complejo SCF del proteosoma	Catabolismo por proteosoma	3,56	0,02	3,45	0,03
3443	Oye2	NAPDH deshidrogenasa	Oxidoreducción y apoptosis	3,55	0,00	3,15	0,01
3433	Oye23	NAD(P)H oxidoreductasa	Oxidoreducción	3,54	0,01	3,23	0,02
2067	-	Metabolismo mitocondrial	Secuestro de hierro	3,40	0,01	3,19	0,01
3940.1	Cup1	Metalotioneina. Resistencia a cobre	Homeostasis celular del cobre	3,20	0,02	2,93	0,03
1331	Hsm3	Partícula reguladora del proteosoma	Regulación del proteosoma y reparación del ADN	2,92	0,01	2,59	0,05
4354	Mcm2	Fosforilada, de función desconocida	Replicación del ADN	2,87	0,02	2,93	0,02

El aumento en la abundancia de estas proteínas fue muy notable respecto al control (\log_2 ratio > 2,87). En la mayoría de estas proteínas tanto la significancia como el ratio de cambio fueron inferiores al exponer las células a una concentración mayor de peróxido de hidrógeno (10 mM). Los procesos biológicos en los que se encontraban implicadas estas proteínas remarcaron de nuevo la importancia del proteosoma (Hsm3, orf19.5752 y Tip120), proteínas previamente relacionadas con respuesta a estrés oxidativo (Gre2, Oye2 y Oye23), de reparación del ADN (Hsm3) y la replicación de ADN (Mcm2) así como proteínas implicadas en el metabolismo de hierro y cobre (orf19.2067 y Cup1).

Resultó particularmente interesante la participación de la proteína Prn1, proteína con similitud a las pirinas, cuya función, proceso biológico y componente celular resulta aún desconocido en *C. albicans*. Además, al carecer de homólogo en *S. cerevisiae* tampoco existe información al respecto en esta levadura modelo. Esta proteína presentó el mayor incremento en su abundancia relativa tras el tratamiento con 10 mM de peróxido de hidrógeno, siendo la segunda proteína con un mayor aumento en abundancia tras el tratamiento con 5 mM de peróxido de hidrógeno. Además, Prn1 resultó la única proteína cuya significancia y ratio aumentaron a una concentración mayor de peróxido de hidrógeno. Esto sugería la importancia de la participación de Prn1 en el estrés oxidativo, por ello realizamos un análisis fenotípico del mutante *prn1Δ* para comprobar su

mayor sensibilidad al estrés oxidativo producido por altas dosis de peróxido de hidrógeno (80 y 100 mM).

Para ello se utilizó el mutante *prn1Δ* de la colección de Noble (Noble *et al.*, 2010), el control de esta misma colección (SN250) y la cepa silvestre empleada en este trabajo (SC5314). Como se observa en la Figura 12, la sensibilidad del mutante *prn1Δ* al tratamiento con dosis de 80 y 100 mM de peróxido de hidrógeno fue superior comparada tanto con la cepa silvestre empleada en este trabajo (SC5314) como con la cepa control de la colección a partir de la que se construyó el mutante (SN250).

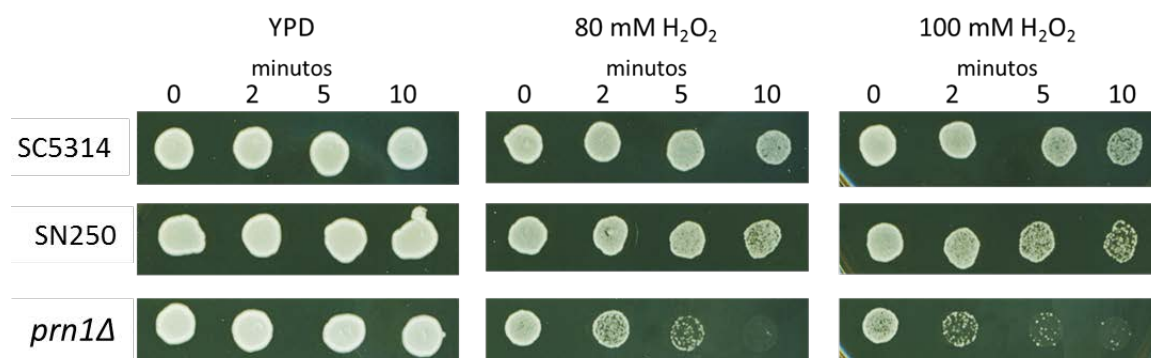


Figura 12. Sensibilidad a peróxido de hidrógeno del mutante *prn1Δ* y las cepas control SC5314 y SN250.

1.2.4 Análisis de los procesos biológicos alterados en *C. albicans* tras la exposición a ácido acético

Como ya se ha comentado, tras el tratamiento con ácido acético se produjo una disminución exacerbada de la abundancia relativa de 580 y 561 proteínas tras el tratamiento con 40 mM y 60 mM respectivamente. El número de proteínas que disminuyeron su abundancia resultó muy superior al de las que aumentaron su abundancia (Figura 10a y b). Estas cifras fueron similares tras el tratamiento con las dos concentraciones de ácido acético, coincidiendo dos terceras partes de las proteínas que sufrieron cambios entre concentraciones (Figura 10c).

Utilizando las proteínas que mostraron cambios significativos se obtuvieron enriquecimientos ontológicos en procesos biológicos relevantes. A pesar de que existían proteínas que únicamente variaron en una de las dos concentraciones, los procesos biológicos más relevantes que se vieron enriquecidos fueron los mismos (Tabla suplementaria 3). Esto se muestra en los mapas de calor obtenidos a partir de los procesos biológicos más significativos encontrados (Figuras 11 y 13).

Entre los procesos biológicos caracterizados por una **disminución** en la abundancia de proteínas destacó la **biosíntesis de aminoácidos** (Figura 13a). Hasta 100 proteínas pertenecientes a la ruta de biosíntesis de alanina, arginina, asparagina, cisteína, fenilalanina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, prolina, tirosina, triptófano, serina y valina disminuyeron su abundancia tras ambas concentraciones de ácido acético, lo que sugiere una inhibición de este proceso. Del mismo modo numerosas proteínas englobadas dentro del proceso de regulación de la **polimerización de actina** también disminuyeron de forma sistemática con ácido acético (Figura 13b).

En otro proceso biológico crucial como es la biogénesis del ribosoma se observaron dos grupos con comportamientos contrarios. Más de 30 proteínas que forman parte de las subunidades grande y pequeña del ribosoma (familia de las Rps y Rpl) aumentaron su abundancia tras el tratamiento con ácido acético. Sorprendentemente, hasta 48 proteínas incluidas en este mismo proceso disminuyeron su abundancia. Estas proteínas están implicadas en el procesamiento de ARN ribosomal (Figura 13c).

En contraposición a lo que ocurría tras el tratamiento con peróxido de hidrógeno, donde se observó un aumento en la abundancia de proteínas relacionadas con el **proteosoma, estrés oxidativo y plegamiento** de proteínas en este caso se produjo una **disminución** en la abundancia de las proteínas implicadas. Este fenómeno será comentado en más profundidad en el siguiente apartado (Figura 11).

1.2.5 Análisis comparativo de la respuesta proteómica a los distintos agentes: plegamiento de proteínas, estrés oxidativo y proteosoma

Como se ha mencionado anteriormente, el patrón tan distinto que muestran los gráficos en volcán representando los cambios en la abundancia relativa de las proteínas tras los tratamientos de peróxido de hidrógeno y ácido acético sugiere una respuesta muy distinta en cada caso.

La representación conjunta en mapas de calor de los procesos más significativos en cada tratamiento ha permitido resaltar procesos que se observaron alterados de forma opuesta como el plegamiento de proteínas, la respuesta a estrés oxidativo y el catabolismo mediado por el proteosoma (Figura 11). En estos tres procesos el patrón observado fue un aumento en la abundancia de proteínas tras el tratamiento con peróxido de hidrógeno y una disminución en la abundancia tras la exposición a ácido acético.

Concretamente a nivel del proteosoma, este efecto fue más acusado. El proteosoma eucariota se compone de una región central catalítica (20S) con tres actividades proteolíticas similares a quimi tripsina, tripsina y peptidil-glutamil-péptido hidrolasa, y una región reguladora (19S) responsable de captar el ATP necesario, reconocer y deubiquitar los sustratos dirigidos al proteosoma. En la afectación del proteosoma fue destacable que el tratamiento con 5 mM de peróxido de hidrógeno provocó el aumento en la abundancia de hasta 21 de las 25 proteínas que conforman esta estructura (Figura 14a). Sin embargo, una dosis superior de peróxido de hidrógeno (10 mM) solo provocó el aumento de 7 proteínas pertenecientes a la fracción catalítica (Pre1, Pre2, Pre3, Pre5, Pre9, Pre10 y Pup2). Lo contrario ocurrió tras el tratamiento con ácido acético que provocó la disminución de proteínas del proteosoma de forma localizada, ocurriendo solamente una disminución en subunidades de la fracción reguladora del mismo (Rpn1, Rpn2, Rpn3, Rpn5, Rpn6, Rpn7, Rpn8, Rpt1, Rpt2, Rpt4, Rpt5 y Rpt6). Este efecto también fue más acentuado a una dosis mayor de ácido acético observándose una disminución en la abundancia de 10 y 13 proteínas tras el tratamiento con 40 y 60 mM de ácido acético respectivamente (Figura 14a).

Con el fin de comprobar si estos cambios en la abundancia de las proteínas del proteosoma conllevaban cambios a nivel funcional realizamos una medición de la actividad similar a quimiotripsina del proteosoma 20S. Los resultados obtenidos correlacionaron perfectamente con lo esperado tras el análisis de los datos proteómicos (Figura 14b). La exposición a peróxido de hidrógeno exacerbó la actividad del proteosoma, y ésta además resultó tener el mismo efecto dosis dependiente que se predecía con los datos proteómicos, observándose un incremento del 67% y el 31% de la actividad respecto al control tras los tratamientos con 5 mM y 10 mM de peróxido de hidrógeno. El efecto inverso también se corroboró para el ácido acético, en el que la actividad de este complejo se redujo hasta un 50% respecto a la actividad presentada por el control (Figura 14b). Para descartar que este efecto de disminución de actividad fuese provocado solamente por la disminución del pH medimos también la actividad del proteosoma de *C. albicans* creciendo en un medio acidificado con HCl hasta pH 4 (similar al de los tratamientos con ácido acético) y su actividad resultó similar al control con pH 6.

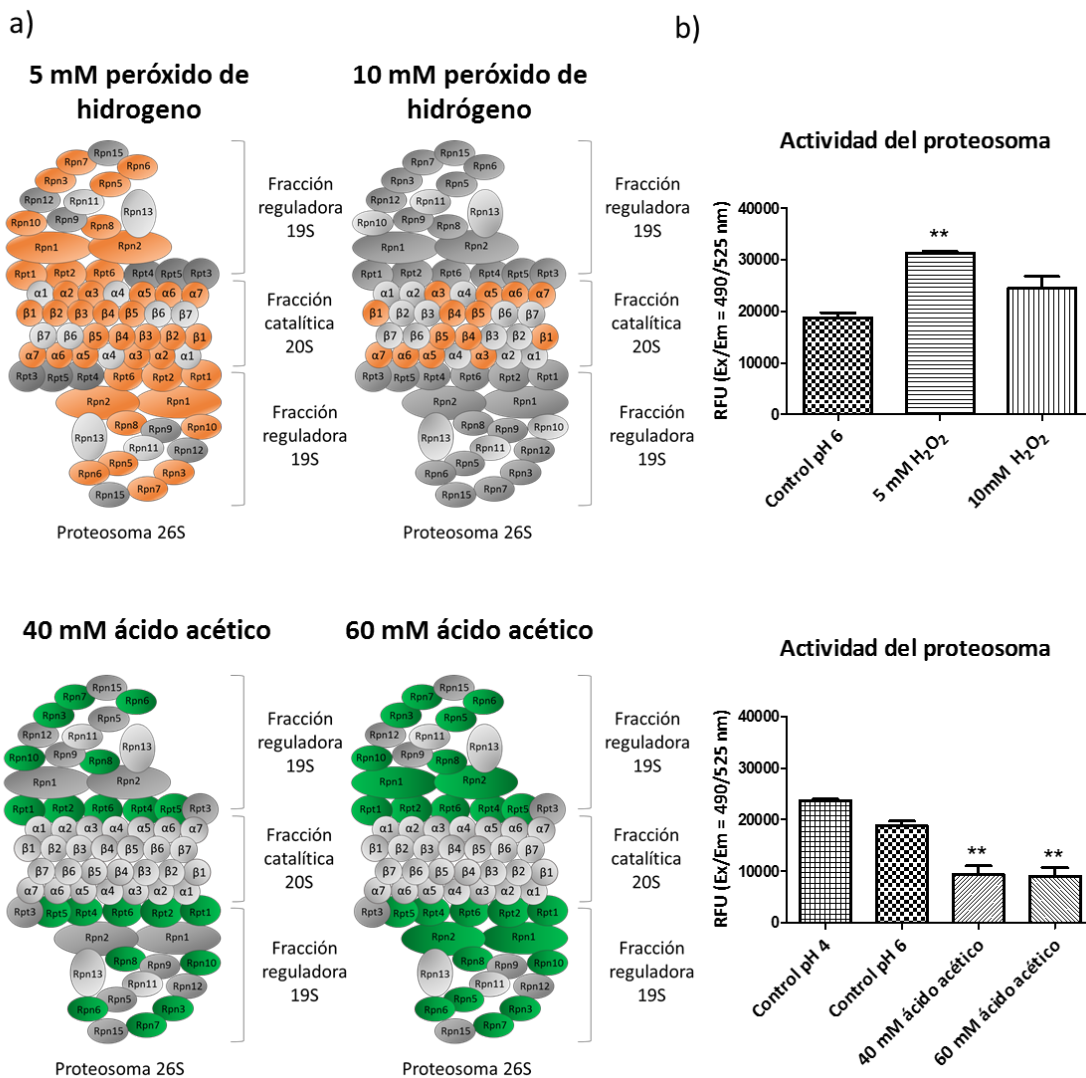


Figura 14. Cambios observados en proteínas del proteosoma tras la exposición a ácido acético y peróxido de hidrógeno. a) En naranja o verde se muestran las proteínas que aumentaron o disminuyeron significativamente. b) Validación de la actividad del proteosoma 20S mediante un kit fluorométrico.

2. ESTUDIO DE LA DINÁMICA DEL PROTEOMA DE *C. albicans* DURANTE LA INTERACCIÓN CON MACRÓFAGOS HUMANOS

Como ya se comentó anteriormente la primera línea de defensa frente a patógenos la constituyen las células fagocíticas del sistema inmune innato, entre las que se encuentran los macrófagos. En este trabajo se utilizó una línea celular de macrófagos humanos (THP-1) con el fin de profundizar en el conocimiento de la respuesta de *C. albicans* durante la interacción con el hospedador. Debido a que la interacción de *C. albicans* con los macrófagos es un proceso altamente dinámico decidimos realizar un estudio que mostrase los cambios en el proteoma de *C. albicans* a lo largo de la interacción. Con este fin, basándonos en estudios previos proteómicos de interacción seleccionamos el tiempo 3 h como el inicial en el que un alto porcentaje de las células de *C. albicans* ya han sido fagocitadas. Además, realizamos el análisis de dos tiempos posteriores 6 y 9 h de interacción de *C. albicans* con macrófagos para mostrar cambios a tiempos más avanzados en los que *C. albicans* habría conseguido escapar del interior del macrófago. El ratio *C. albicans*-macrófago empleado fue 1, el mismo empleado en estudios previos con el fin de poder realizar una comparación (Fernández-Arenas *et al.*, 2007, Cabezón *et al.*, 2016, Vaz *et al.*, 2019).

2.1 Estudio de marcadores fenotípicos en *C. albicans* en la interacción con macrófagos

La observación mediante microscopía óptica de la interacción a los tres tiempos que iban a ser analizados proporcionó una primera visión del avance de la infección (Figura 15). A las 3h se observó que prácticamente todas las células de *C. albicans* se encontraban en contacto con los macrófagos, *C. albicans* había crecido en su forma filamentosa (hifa) debido a la presencia de FBS en el medio de cultivo y se observaban los pseudópodos de los macrófagos. A este tiempo en nuestro laboratorio hemos descrito la internalización de hasta un 80% de las células de *C. albicans* por los macrófagos humanos THP-1 usando el mismo ratio (Vaz *et al.*, 2019). A las 6h lo que se observan son predominantemente hifas de *C. albicans* que han conseguido escapar del interior del macrófago con la consecuente muerte de algunos de ellos, aunque siguen observándose algunos macrófagos en la placa. Por último, a las 9 h las hifas de *C. albicans* se encuentran cubriendo la placa por completo, resultando casi imposible distinguir algún macrófago.

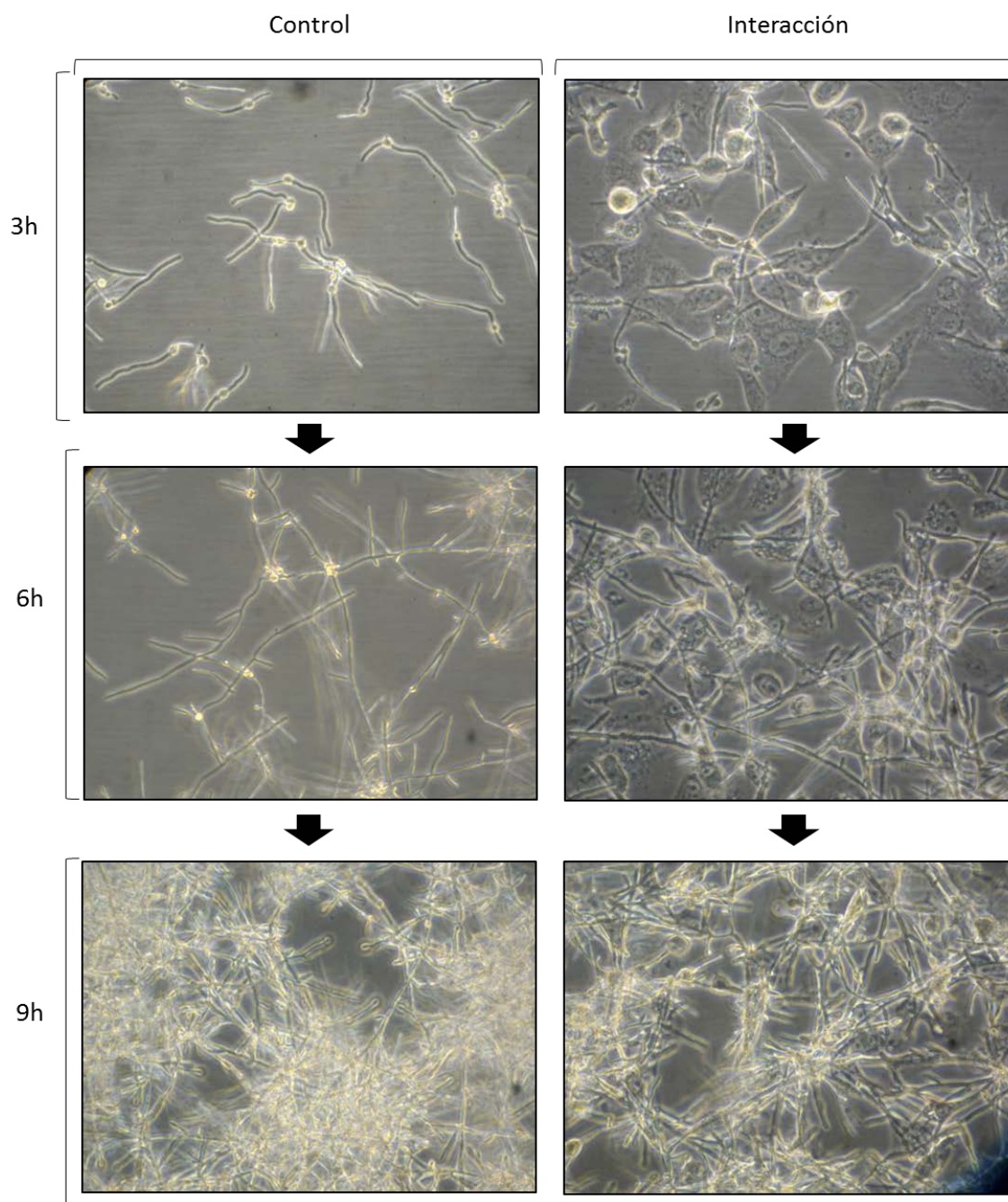
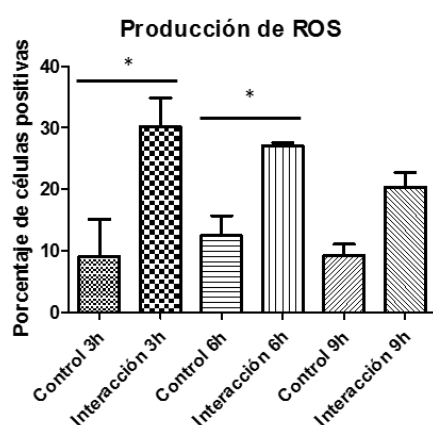


Figura 15. Microscopía de contraste de fases de la interacción *in vitro* de *C. albicans* con macrófagos humanos THP-1 en los tiempos seleccionados para el estudio proteómico. A la izquierda se muestran las imágenes de *C. albicans* creciendo en las mismas condiciones pero en ausencia de macrófagos y a la derecha interaccionando con los macrófagos a los mismos tiempos 3, 6 y 9 h.

Ciertos estudios han propuesto la inducción de una muerte regulada en *C. albicans* tras su interacción con el macrófago (Fernández-Arenas *et al.*, 2007, Cabezón *et al.*, 2016). Con el fin de evaluar el daño producido en *C. albicans* en nuestras condiciones se midió el porcentaje de células que presentaron una pérdida de la permeabilidad selectiva de la membrana mediante marcaje con yoduro de propidio. En todos los tiempos analizados tanto en el control como en la interacción el porcentaje de células marcadas con yoduro de propidio fue inferior al 3%. Además, se cuantificó el porcentaje de células que presentaron marcaje de ROS y actividad caspasa (Figura 16). El

porcentaje de células positivas para ROS en el control se mantuvo en torno a un 10% a las 3, 6 y 9 h. Sin embargo, los niveles más altos de ROS se alcanzaron en la interacción a las 3 h con un 30% de las células positivas para este marcador. Tras 6 h de interacción a pesar de que los niveles de ROS observados son inferiores a los observados a 3 h de interacción la diferencia respecto al control sigue siendo significativa con un 27% de las células en la interacción positivas. Tras 9 h de interacción los niveles de ROS disminuyeron respecto a los tiempos de interacción anteriores con un 20% de células positivas, un porcentaje que sigue siendo superior al que muestran las células del control a 9 h pero que deja de ser un cambio significativo (Figura 16a). Los niveles de actividad caspasa en las células de *C. albicans* en la interacción fueron superiores al control en los tres tiempos, siendo únicamente significativa la diferencia respecto al control tras 6 h de interacción (Figura 16b).

a)

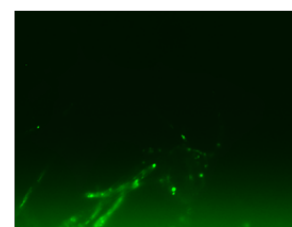


Producción de ROS en interacción 3h

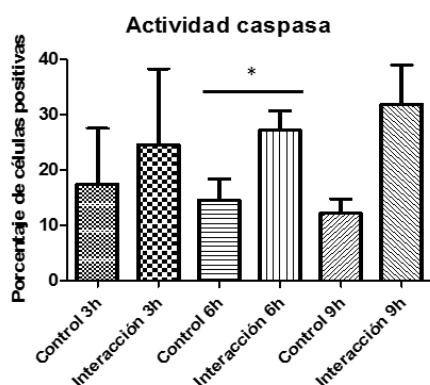
Contraste de fases



Fluorescencia

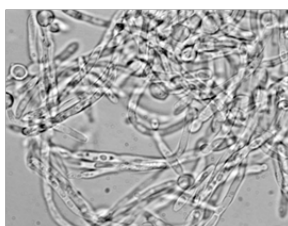


b)



Actividad caspasa en interacción 6h

Contraste de fases



Fluorescencia

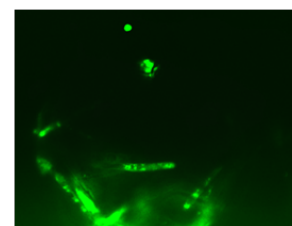


Figura 16. Producción de ROS (a) y actividad caspasa (b) en células de *C. albicans* interaccionando con macrófagos. Los gráficos muestran el porcentaje de células positivas para la actividad caspasa y producción de ROS en el control y durante la interacción con macrófagos a los distintos tiempos seleccionados. Los datos representan los valores de al menos tres réplicas biológicas medidas mediante recuento de al menos 100 células en microscopio óptico de fluorescencia.

2.2 Estudio proteómico de los cambios producidos en *C. albicans* durante la interacción con macrófagos

Con el fin de analizar los cambios proteómicos producidos en *C. albicans* en cada tiempo de interacción, se utilizaron como controles las células de *C. albicans* incubadas en las mismas condiciones, pero sin macrófagos. En este estudio se analizaron 4 réplicas biológicas de cada tiempo de interacción usando el mismo procedimiento empleado para la cuantificación de las muestras de *C. albicans* tras el tratamiento con peróxido de hidrógeno y ácido acético. Los extractos citoplasmáticos de las células de *C. albicans* se analizaron en modo DIA y los datos se interpretaron empleando la librería creada para tal propósito y que contenía también información sobre estas muestras (apartado 2.1). Dicho análisis permitió la cuantificación relativa de 2017, 2073 y 2065 proteínas tras 3, 6 y 9 h de interacción con los macrófagos respectivamente.

El análisis estadístico comparativo de *C. albicans* en cada tiempo de interacción respecto a su control al mismo tiempo mostró grandes cambios a los tres tiempos, presentando, sin embargo, patrones muy distintos de proteínas que aumentaron y disminuyeron su abundancia relativa en cada uno de los tiempos diferenciando claramente tres puntos importantes durante la interacción. El número de proteínas que presentaron cambios en cada tiempo mostró el grado de alteración de *C. albicans*, mientras que a 3 h un total de 42 y 143 proteínas aumentaron y disminuyeron su abundancia respectivamente, a 6 h la disminución de 394 y el aumento de solo 7 proteínas indicó que a este tiempo existe una remodelación profunda del proteoma de la célula. El número de proteínas que sufrieron cambios en abundancia tras 9 h de interacción fue notablemente inferior al resto de los tiempos estudiados, lo que sugiere que a este tiempo las células de *C. albicans* se encuentran menos alteradas. Los gráficos en volcán de los cambios a los tres tiempos muestran las variaciones mencionadas (Figura 17 y anexo).

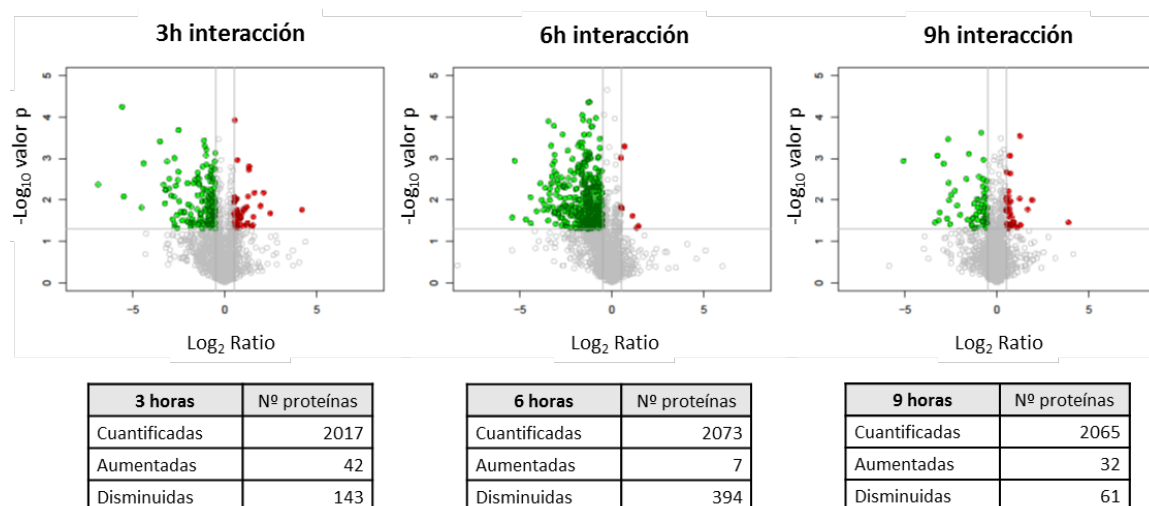


Figura 17. Gráficos en volcán representando los resultados proteómicos obtenidos mediante DIA tras la interacción de *C. albicans* con los macrófagos a las 3, 6 y 9 h. Los cambios en la abundancia de las proteínas se representan en rojo o en verde atendiendo a si las proteínas aumentaron ($-\log_{10}(\text{valor } p) > 1,3$; $\log_2(\text{ratio}) > 0,5$) o disminuyeron significativamente ($-\log_{10}(\text{valor } p) > 1,3$; $\log_2(\text{ratio}) < -0,5$) en cada caso.

2.2.1 Cambios mantenidos a lo largo del tiempo de interacción

Estudiar en profundidad los cambios producidos a nivel de proteína que perduran a lo largo de los tres tiempos de interacción puede darnos una idea de que procesos son claves durante todo el tiempo entre la lucha del patógeno y el hospedador. Como se observa en el diagrama de Venn, la mayor coincidencia de proteínas se dio entre los tiempos más cortos, 3 y 6 h, siendo prácticamente el 50% de las proteínas coincidentes pertenecientes a mitocondria (Figura 18).

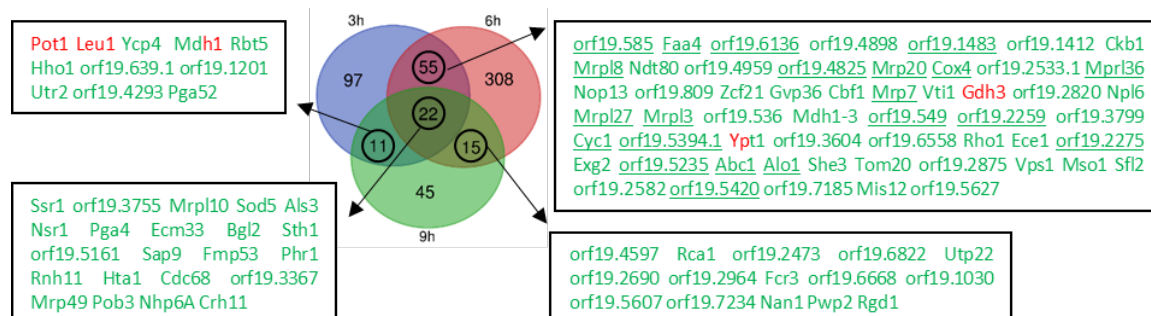


Figura 18. Diagrama de Venn señalando aquellas proteínas comunes entre los tres tiempos de interacción analizados (3, 6 y 9 h). En verde y rojo se representan todas las proteínas que disminuyeron o aumentaron respectivamente tras la interacción. Las proteínas que se presentan en ambos colores sufrieron cambios opuestos en cada condición, siendo el primer color el tiempo más corto y el segundo color el tiempo más largo comparado. Subrayadas aparecen aquellas proteínas pertenecientes a mitocondria que sufrieron cambios a 3 y 6 h de interacción.

Un total de 22 proteínas mostraron el mismo patrón de cambio mantenido a los tres tiempos. Estas proteínas estaban implicadas en procesos biológicos trascendentales en la célula como la remodelación de la pared celular del hongo y el ensamblaje de la cromatina u organización del nucleosoma. Su representación mediante la herramienta bioinformática String mostró el agrupamiento de estas proteínas en tres componentes celulares alterados: núcleo, pared celular y mitocondria. La relación entre las proteínas incluidas dentro de cada grupo es estrecha especialmente entre las proteínas del núcleo habiendo sido previamente determinada su relación de forma experimental (Figura 19). Todas las proteínas de **pared celular, núcleo y mitocondria** de *C. albicans* incluidas en este grupo disminuyeron.

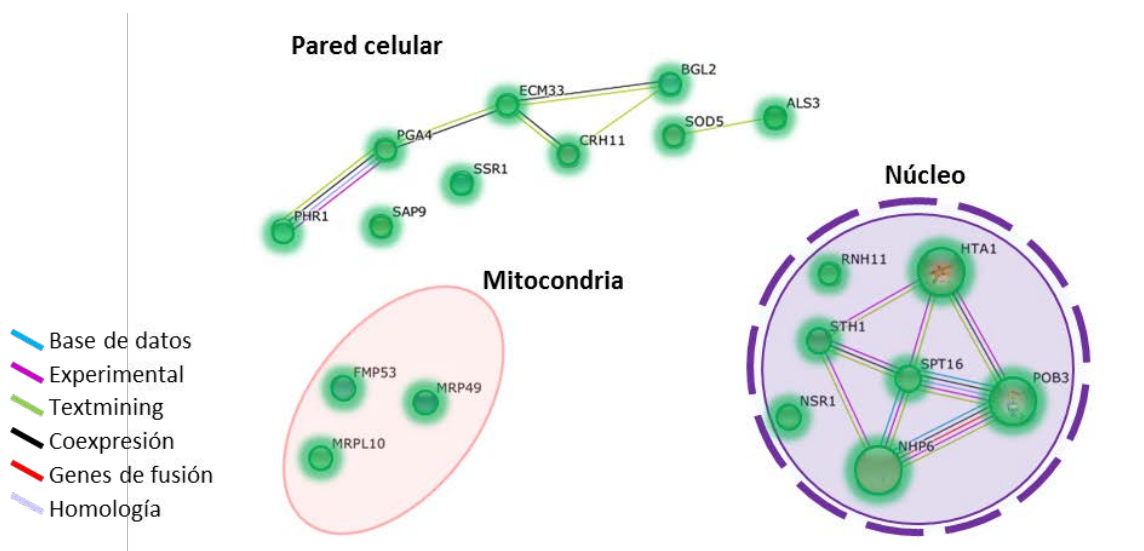


Figura 19. Interacciones de las proteínas con cambios en abundancia a 3h, 6h y 9h pertenecientes a pared celular, mitocondria y núcleo. Se representan en verde todas las proteínas que disminuyeron su abundancia. Los datos de interacción entre proteínas se obtuvieron de la herramienta informática String. Se señalan con líneas de distinto color el tipo de interacción descrito.

Muchas de las proteínas pertenecientes a pared celular están implicadas en la adhesión al hospedador (Als3, Ecm33, Phr1, Sap9 y Sod5) siendo algunas de ellas inmunogénicas (Als3, Bgl2, Ecm33, Pga4) (Pitarch *et al.*, 2006, Mochon *et al.*, 2010, Parra-Giraldo, 2013). La disminución de la proteína Bgl2 fue validada mediante western blotting a los tres tiempos corroborando el resultado obtenido mediante proteómica (Figura 20).

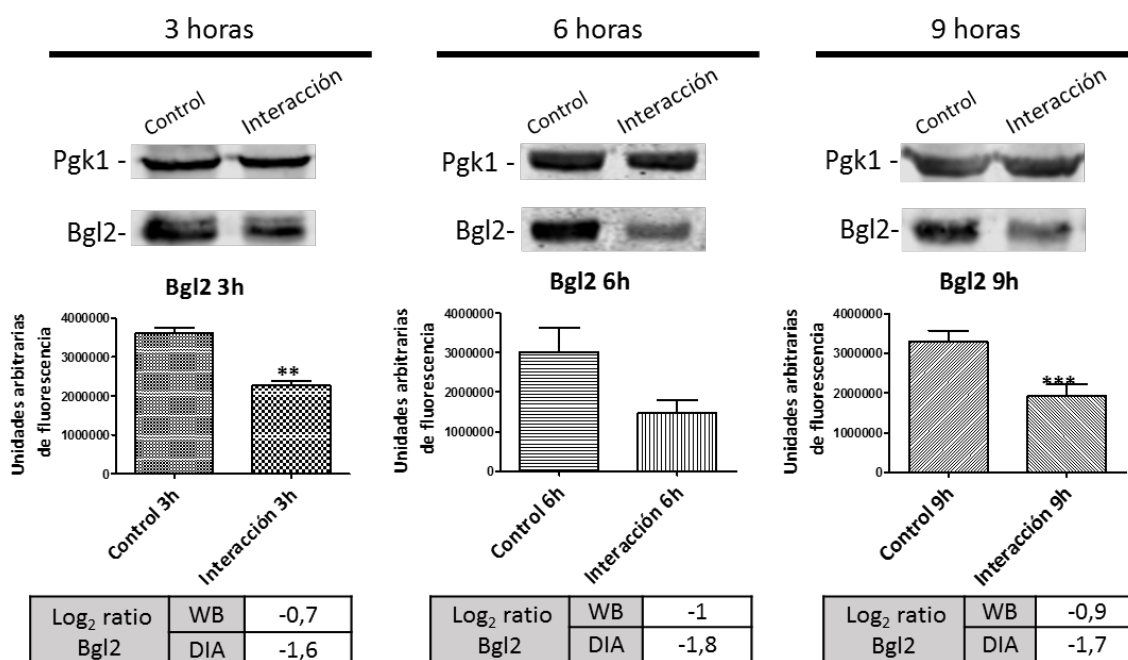


Figura 20. Validación mediante western blot de la proteína de pared celular Bgl2. Imágenes representativas de los western blot a las 3h, 6h y 9h de interacción con el macrófago. Los gráficos muestran la media de los resultados obtenidos en al menos tres replicas biológicas (t-test pareado, valor $p < 0.05$ *). Tablas con los resultados de ratio obtenidos mediante DIA y mediante western blot (WB).

2.2.2 Cambios relevantes específicos en cada tiempo de interacción estudiado

Como se ha descrito anteriormente, la selección de los tiempos citados pretendía representar el avance de la interacción de *C. albicans* con el macrófago. La mayoría de los cambios proteómicos observados fueron específicos de cada tiempo, aunque ya se ha resaltado que existen algunas proteínas que permanecen alteradas a lo largo de los tres tiempos de interacción analizados.

Cambios proteómicos en *C. albicans* tras de 3 h de interacción

El primer tiempo seleccionado fue el de 3 h de interacción en el que se ha descrito que hasta el 80% de las células de *C. albicans* ya han sido fagocitadas (Vaz *et al.*, 2019). Se realizó un estudio de enriquecimiento en las proteínas que cambiaron su abundancia integrando la información de dos herramientas bioinformáticas GO Term Finder y Genecodis (Tabla suplementaria 4 y anexo). Aquellas proteínas que **augmentaron** tras 3 h de interacción de forma específica, estaban enriquecidas en los procesos de **traducción de proteínas** y de **regulación del proteosoma** entre otros. En el aumento del proceso de traducción destacaron mayoritariamente proteínas de tipo aminoacil ARNt ligasas y sintetasas (Frs1, Frs2, Gln4, Gus1, Mes1, Ths1 y Vas1). El aumento en proteínas del proteosoma se produjo esencialmente en las proteínas de la fracción reguladora Rpn2, Rpt1 y Rpt4. Esto podría estar ligado a la reparación de un posible daño oxidativo en la célula causado por los macrófagos, lo que va en consonancia con el aumento de proteínas relacionadas con **protección frente estrés oxidativo** (Atx1, Sod2 y Svf1). Es interesante señalar una proteína con especial importancia en la interacción patógeno hospedador por su papel en el secuestro de zinc del hospedador, la proteína Pra1. En este estudio esta proteína solo pudo identificarse en las células de *C. albicans* interaccionando con el hospedador, pero no obtuvimos valores en el control, quizá por estar debajo del límite de detección. A pesar de que esto nos impida tener unos valores de ratio, el valor p obtenido resultó significativo lo que indicaría un aumento de esta proteína (anexo).

El número de proteínas que **disminuyeron** su abundancia tras 3 h de interacción fue 3 veces superior al de las que aumentaron (Figura 17 y anexo). Entre ellas numerosas **proteínas de superficie** como Ece1, Efg1, Pga52, Rbt5, Sun41 y Utr2, además de las proteínas de pared celular que disminuyeron en los tres tiempos. Del mismo modo, se produjo la disminución de proteínas implicadas en la organización de la cromatina, añadiéndose a las encontradas a los tres tiempos. Por último, la mayoría de las proteínas que disminuyeron formaban parte de la mitocondria con hasta 39 proteínas afectadas. Estos resultados reafirman la alteración de los mismos componentes ya señalados como comunes a lo largo del tiempo que serán comentados en el apartado 2.5.

Cambios proteómicos relevantes tras 6 h de interacción: Descenso acusado de proteínas mitocondriales

En el siguiente tiempo analizado, se observó un **descenso** dramático de más de 300 proteínas lo que señaló este tiempo como un punto crítico en el transcurso de la interacción. Dentro de estas proteínas el grupo más destacado estuvo compuesto por hasta 140 **proteínas mitocondriales** (ver apartado 2.5 y anexo). Una visión más detallada de la alteración mitocondrial puso de manifiesto la fosforilación oxidativa como principal proceso alterado, presentando proteínas disminuidas en todos los complejos que conforman la cadena respiratoria (Figura 21). Fue destacable además

otro grupo de proteínas que participan en el tráfico a la matriz mitocondrial como Tim17, Tim23, Tim44, Tim50, Tom20 y Tom40. En conjunto esta severa reducción en el número de proteínas mitocondriales señala una posible alteración en la función de este orgánulo causado por la interacción.

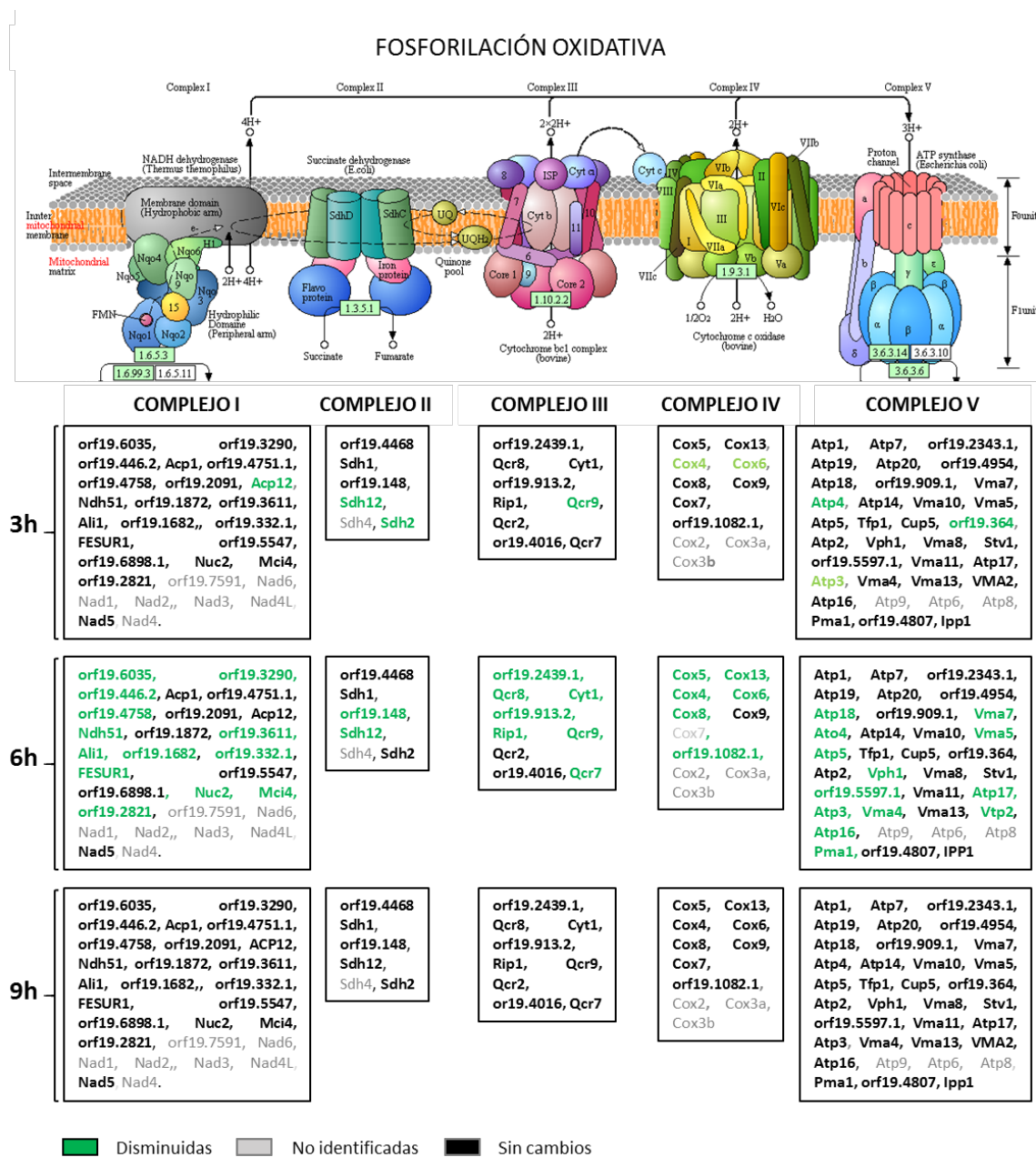


Figura 21. Proteínas pertenecientes a los distintos complejos que intervienen en la fosforilación oxidativa. Las proteínas que disminuyeron su abundancia relativa de forma significativa se señalan en verde, sin cambios se representan en negro y aquellas que no fueron identificadas se muestran en gris. Adaptada de KEGG.

Para comprobar esta posible disfunción mitocondrial utilizamos el marcador fluorescente JC-1 que permite valorar la actividad mitocondrial de una célula. A diferencia de otros marcadores inespecíficos empleados para valorar la actividad mitocondrial como el DHR123 capaz de detectar un aumento en ROS, el JC-1, detecta específicamente cambios en el potencial de la membrana mitocondrial. Este marcador se presenta como un monómero verde fluorescente unido a membranas despolarizadas, o como “agregado en J” de color naranja ligado a membranas que se encuentran hiperpolarizadas. Tras comparar el número de células que presentaron agregados en J, y por tanto mitocondrias activas en el control o la interacción a 6 h, se confirmó la disfunción de mitocondrias en hifas de *C. albicans* que habían interactuado con el macrófago al tiempo indicado. Además, este efecto se observó de forma muy exacerbada, como ocurría con el descenso de proteínas de mitocondria, mientras que un 80% de las células control presentaban numerosas mitocondrias activas, escasamente un 6% de las hifas en la interacción presentaron alguna mitocondria activa (Figura 22).

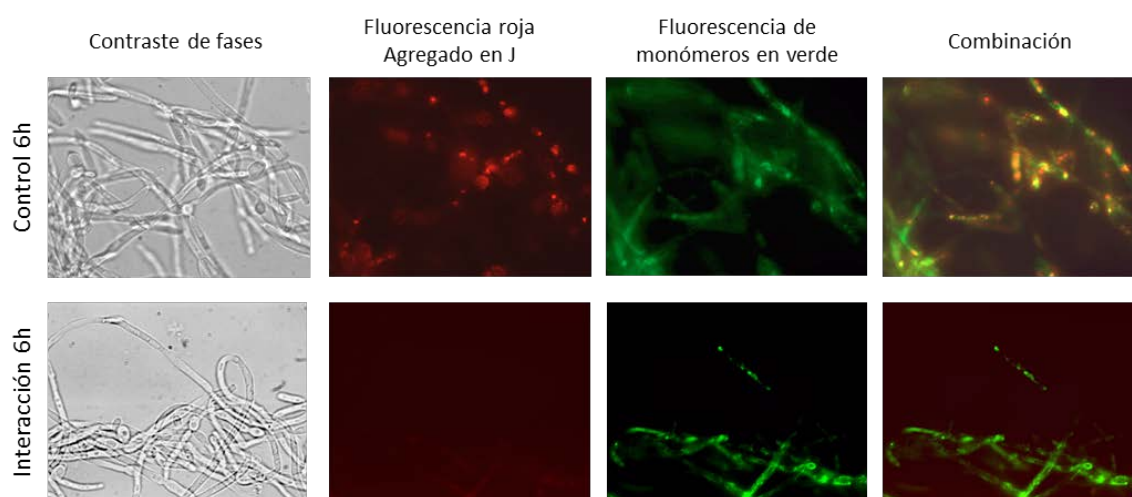


Figura 22. Actividad mitocondrial de las hifas de *C. albicans* tras 6 h de interacción con el macrófago respecto al control. El marcaje con JC-1 muestra en naranja los agregados en J correspondientes a mitocondrias activas (membrana polarizada) en verde se tiñen las membranas no polarizadas.

Tras estos resultados quisimos comprobar si los macrófagos pueden estar liberando en el medio proteínas, vesículas, agentes oxidantes o citoquinas entre otras sustancias para atacar al patógeno, que pudiesen afectar la actividad mitocondrial de *C. albicans*. Para observar el efecto de las posibles sustancias liberadas al medio, expusimos hifas de *C. albicans* control 6 h al sobrenadante recuperado de una interacción de 6 h o al sobrenadante procedente de macrófagos que no habían tenido contacto con *C. albicans*. Las células de *C. albicans* se expusieron a los sobrenadantes indicados durante 2 h. Los resultados obtenidos fueron muy interesantes ya que ambos sobrenadantes provocaron una disminución de la actividad mitocondrial en las células tras 2 h de tratamiento. Este efecto además fue mucho más marcado cuando el sobrenadante procedía de la interacción, lo que indica que los productos liberados por el macrófago en respuesta a *C. albicans* acumulados en el sobrenadante pueden alterar la actividad mitocondrial de *C. albicans* (Figura 23).

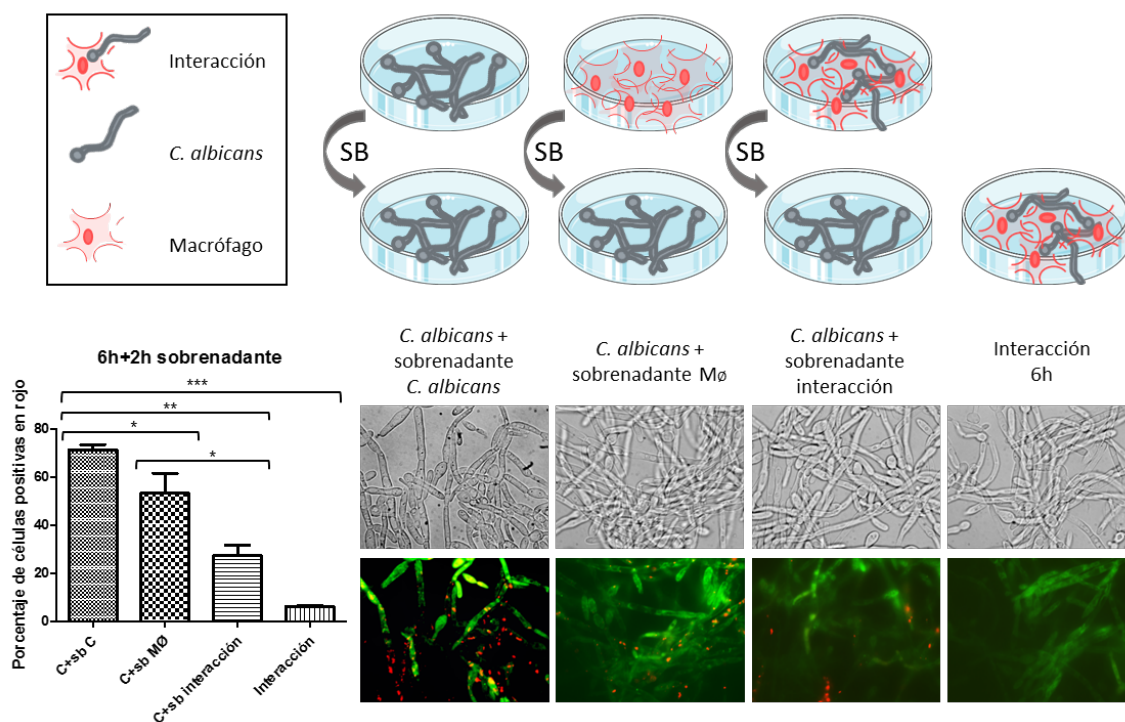


Figura 23. Actividad mitocondrial en hifas de *C. albicans* tratadas 2 h con sobrenadantes (SB) de distintas condiciones. El gráfico muestra el porcentaje de células con agregados en J (naranja) tras el tratamiento con sobrenadantes de *C. albicans* control (C+ sb C), sobrenadante de macrófagos (C+sb MØ), sobrenadante de *C. albicans* tras 6 h de interacción (C+sb Interacción) y en la interacción. Con asteriscos se muestran los cambios significativos (t-test pareado). SB: Sobrenadante

Debido a la correlación que existe entre el daño mitocondrial y una **disminución en el ergosterol**, pusimos atención en las proteínas cuantificadas implicadas en la biosíntesis del ergosterol. Como se representa en la Figura 24, se observó una disminución generalizada de proteínas implicadas en la síntesis de ergosterol.

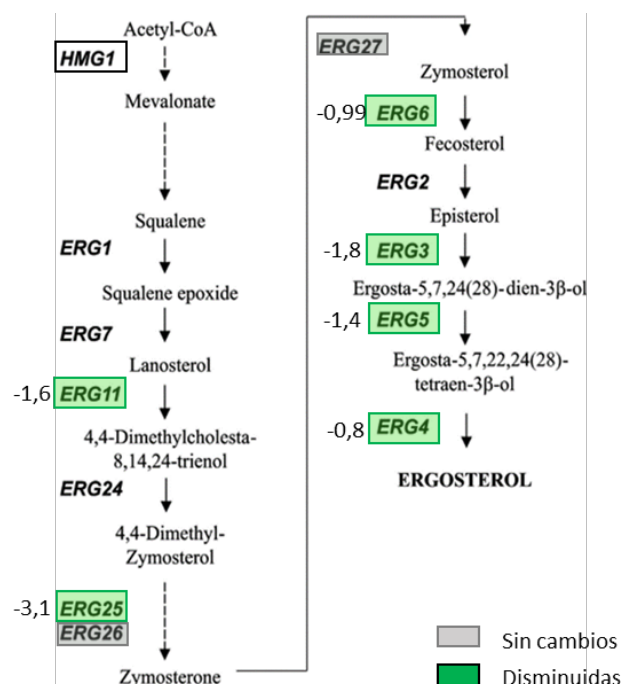


Figura 24. Ruta de biosíntesis del ergosterol en levadura. Las proteínas de *C. albicans* que disminuyeron significativamente su abundancia a 6 h se muestran en verde, en gris si no mostraron cambios significativos en su abundancia a 6 h. La proteína Hmg1 se cuantificó únicamente en el control. Los números situados al lado de cada proteína representan el log₂ ratio. Figura adaptada de Veen, M y colaboradores (Veen *et al.*, 2003)

Paralelamente a estos cambios drásticos producidos a nivel mitocondrial, otro grupo de proteínas disminuidas se enmarcó dentro del proceso biológico dedicado al tráfico y localización intracelular con 85 proteínas (Tabla 6).

Tabla 6. Proteínas relacionadas con localización celular que disminuyeron su abundancia relativa tras 6 h de interacción de *C. albicans* con los macrófagos.

Proteínas relacionadas con localización celular disminuidas a 6 h
Age2, Als3, Apl2, Arf3, orf19.3681, orf19.2489, orf19.6247.1, orf19.1229, orf19.5095, orf19.1448.1, orf19.6828.1, orf19.2917, orf19.3122.2, orf19.933, orf19.3183, orf19.4346, orf19.6668, orf19.5618, orf19.5627, orf19.5711, orf19.6565, orf19.6558, Cbf1, Cbk1, Cdc11, Cdc28, Cdc42, orf19.2518, orf19.2533.1, orf19.2820, orf19.6418, Dbp5, Emp24, Erg1, Erg11, Hta1, Ist2, Lsp1, Ltv1, Mso1, Nam7, Nmd5, Ole1, Pam17, Phb2, Pho88, Pmt1, Pmt2, Pob3, Ret2, Rgd1, Rho1, Rho3, Rvs167, Sar1, Sec26, Sec27, Sec61, Sec62, Sec7, She3, Sis1, Sla2, Slm2, Spc2, Sur7, Tim23, Tim44, Tim50, Tim54, Tom20, Tom40, Tpd3, Tub1, Tub2, Utp22, Vac8, Vma5, Vps1, Vps21, Vps4, Vti1, Ykt6, Ypt1, Ypt52

Únicamente 7 proteínas aumentaron su abundancia tras 6 h de interacción con el macrófago entre ellas dos proteínas implicadas en el metabolismo de glutamato (Gad1 y Gdh3) y dos metiltransferasas (Bud23 y orf19.7140) (Tabla 7). Al ser un grupo reducido de proteínas no se observó ningún enriquecimiento en procesos biológicos aparte del metabolismo del glutamato.

Tabla 7. Proteínas que aumentaron su abundancia relativa tras 6 h de interacción de *C. albicans* con los macrófagos.

Nombre sistemático	Proteína	Función	Ratio (log ₂)
C5_01060C_A	Bud23	Actividad metiltransferasa de ARN ribosomal	1,45
C2_06630C_A	orf19.36.1	Función desconocida	1,35
C5_04360C_A	orf19.3922	Actividad nucleotidasa	1,13
C4_06120W_A	Gdh3	NADP glutamato deshidrogenasa	0,69
CR_01730W_A	Ifu5	Proteína asociada a respuesta a drogas	0,56
C1_11660W_A	Gad1	Glutamato descarboxilasa	0,5
C7_04280C_A	orf19.7140	Actividad metiltransferasa	0,5

Cambios en la abundancia de las proteínas tras 9 h de interacción

En este tiempo en el que apenas se observan macrófagos en la interacción y predominan las hifas de *C. albicans*, todo apunta a una fase de recuperación del hongo tras escapar del macrófago. Esta observación al microscopio de la interacción (Figura 15) concuerda con los resultados proteómicos obtenidos, en los que existen menos cambios específicos de este tiempo aunque si persiste la disminución de proteínas del núcleo y pared celular. Se observa del mismo modo una normalización de los niveles de proteínas mitocondriales respecto al tiempo anterior. Atendiendo al número de proteínas que **aumentaron**, destacan proteínas ligadas a **gluconeogénesis** como Mdh1, Pck1 y Fbp1, además de proteínas que intervienen en la **beta oxidación** como Fox3 y Pot1 (ver anexo).

2.2.3 Análisis comparativo de los componentes más afectados durante la interacción: mitocondria, pared celular y núcleo

Como se expuso en el apartado 2.3, el diagrama de Venn de proteínas con cambios comunes en los tres tiempos mostró como principales componentes afectados a lo largo del tiempo la superficie celular, principalmente las proteínas de pared tipo GPI, proteínas mitocondriales y proteínas del núcleo involucradas esencialmente en procesos de reorganización del nucleosoma. El componente más notablemente alterado fue la mitocondria. Para tratar de observar si este cambio en la abundancia de las proteínas mitocondriales se iniciaba antes de las 6 h se representó en un mapa de calor la abundancia de las proteínas mitocondriales en todas las réplicas biológicas a los tres tiempos (Figura 25). En esta Figura se agruparon las proteínas mitocondriales atendiendo al cambio observado en cada tiempo lo que puso de manifiesto que el tiempo 6 h resultaba clave, pero que también a las 3 h podía observarse que este proceso ya se había iniciado (Figura 25). Especialmente en el cluster 5 se puede observar que el patrón de cambio de estas proteínas ya existía a las 3 h aunque a 6 h fue más remarcable y a 9 h presentaba una recuperación casi completa (Figura 26). Este cluster reúne un total de 43 proteínas relacionadas con la biosíntesis de amidas. Si observamos el cluster 4 vemos el mismo efecto señalado pero de forma más leve.

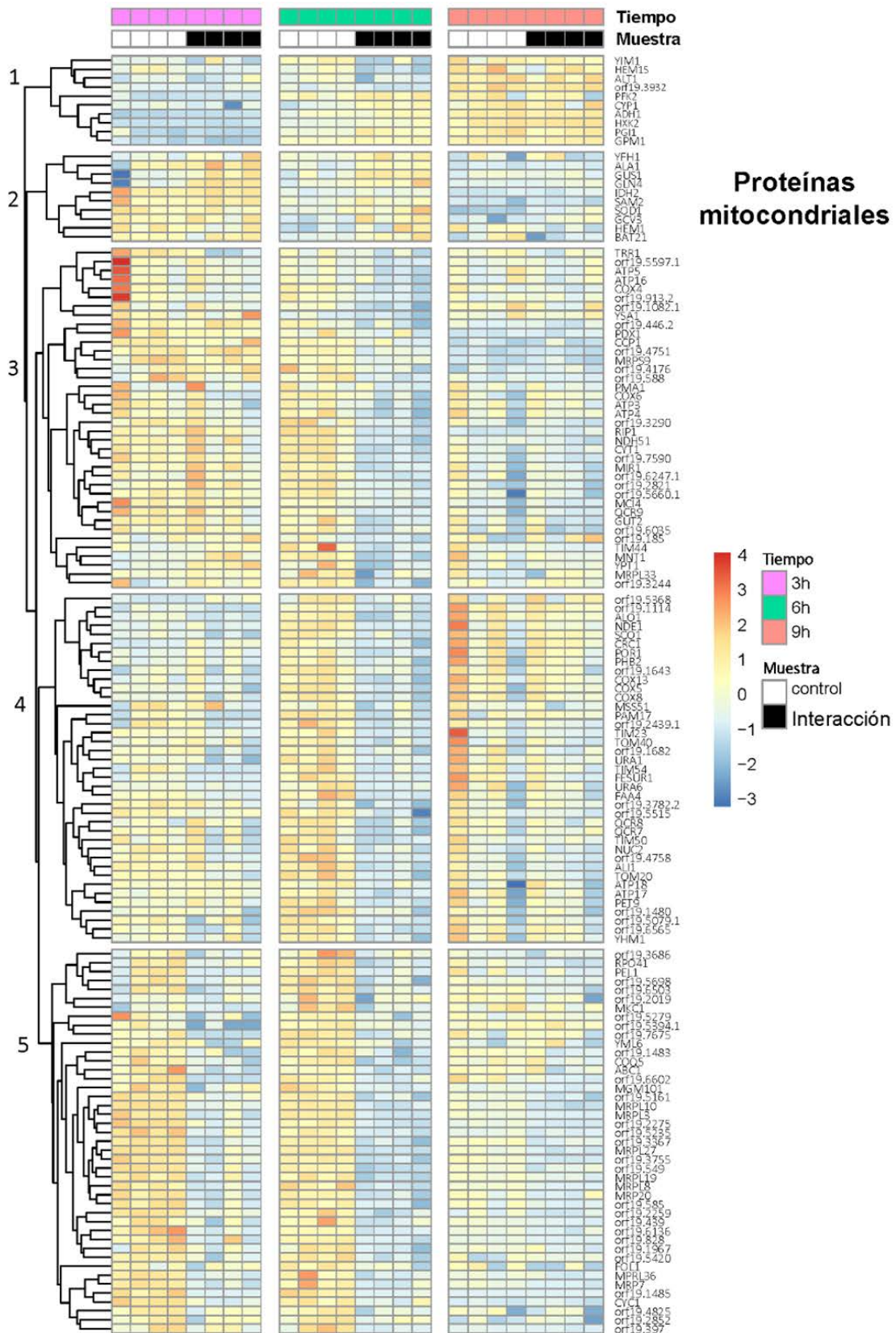


Figura 25. Mapa de calor de las proteínas mitocondriales que mostraron cambios a las 6 h. Se representan los valores de abundancia en cada réplica biológica. El patrón de descenso generalizado a 6 h es también ligeramente visible a las 3 h pero no a las 9 h de interacción

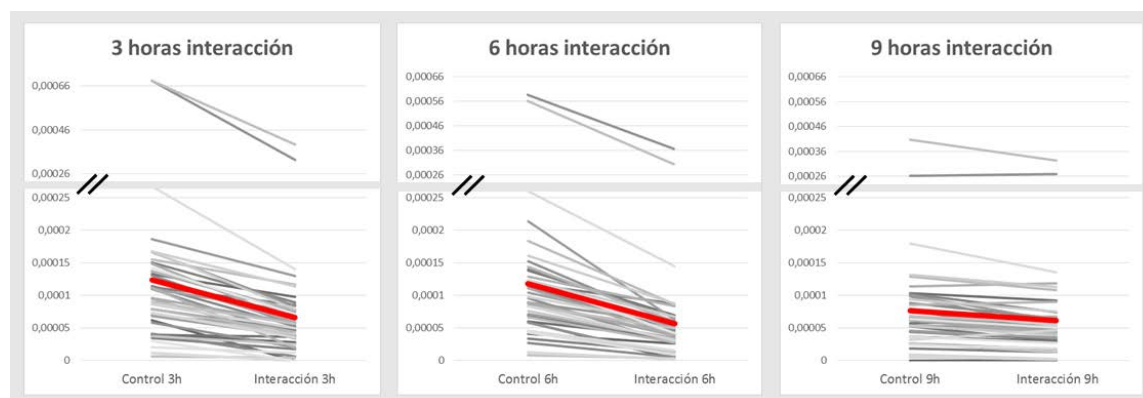


Figura 26. Representación de los cambios en las proteínas del cluster 5 a los tres tiempos analizados.

Como se mencionó anteriormente, otros componentes celulares que presentaron cambios en la abundancia relativa de sus proteínas en los tres tiempos fueron la pared celular y el núcleo. Un grupo de estas proteínas disminuyeron su abundancia a los tres tiempos (Figura 18), pero otras proteínas también pertenecientes a estos componentes cambiaron su abundancia de forma específica en cada tiempo de interacción estudiado (Tabla 8 y 9).

Tabla 8. Proteínas pertenecientes a la pared celular de *C. albicans* que mostraron una disminución en la abundancia relativa en al menos uno de los tiempos estudiados.

Identificador	Proteína	Cambios específicos			Identificador	Proteína	Cambios comunes		
		Ratio (\log_2)					Ratio (\log_2)		
		3 h	6 h	9 h			3 h	6 h	9 h
orf19.2952	Exg2	-1,85	-1,11	ns	orf19.4565	Bgl2	-1,61	-1,82	-1,66
orf19.3374	Ece1	-1,20	-3,04	ns	orf19.6928	Sap9	-0,94	-0,76	-0,69
orf19.3642	Sun41	-0,91	ns	ns	orf19.3829	Phr1	-0,87	-0,84	-0,70
orf19.1671	Utr2	-0,84	ns	-0,75	orf19.1816	Als3	-0,83	-0,57	-0,76
orf19.1911	Pga52	-0,70	ns	-0,75	orf19.7030	Ssr1	-0,83	-1,12	-0,97
orf19.5636	Rbt5	-0,68	ns	-0,55	orf19.2060	Sod5	-0,81	-0,77	-0,76
orf19.1738	Ugp1	-0,60	ns	ns	orf19.2706	Crh11	-0,67	-0,69	-0,60
orf19.637	Sdh2	-0,58	ns	ns	orf19.3010.1	Ecm33	-0,64	-0,59	-0,55
orf19.5102	Plb5	ns	ns	-1,04	orf19.4035	Pga4	-0,52	-0,72	-0,54
orf19.2443	Rgd1	ns	-2,54	-1,25					

ns: proteínas cuyo cambio no resultó significativo

El número de proteínas pertenecientes al núcleo de *C. albicans* que mostraron una disminución en la abundancia relativa fue menor a tiempos más avanzados. El número de proteínas que disminuyeron su abundancia a 3, 6 y 9 h fue de 32, 28 y 22 proteínas respectivamente (Tabla 9).

Tabla 9. Proteínas pertenecientes al núcleo de *C. albicans* que mostraron una disminución de la abundancia en al menos uno de los tiempos estudiados.

Identificador	Proteína	Cambios específicos							
		Ratio (\log_2)							
		3 h	6 h	9 h					
orf19.5137.1	Hho1	-5,58	control	-5,07	orf19.3604	orf19.3604	-0,75	-0,71	ns
orf19.610	Efg1	-4,52	ns	ns	orf19.7481	Mdh1	-0,64	ns	ns
orf19.2876	Cbf1	-4,41	-2,49	ns	orf19.536	orf19.536	-0,64	-1,30	ns
orf19.1730	orf19.1730	-3,22	-3,31	ns	orf19.6843	orf19.6843	-0,63	ns	ns
orf19.2102	Ckb1	-2,92	-1,12	ns	orf19.2820	orf19.2820	-0,61	-0,54	ns
orf19.2119	Ndt80	-2,71	-2,50	ns	orf19.172	Rpc19	-0,52	ns	ns
orf19.2055	Npl6	-2,31	-0,86	ns	orf19.5627	orf19.5627	-0,50	-0,58	ns
orf19.3969	Sfl2	-1,97	-1,79	ns	orf19.6102	Rca1	ns	-1,66	-1,37
orf19.1885	Taf4	-1,71	-1,15	ns	orf19.2964	orf19.2964	ns	-3,23	-1,12
orf19.3761	Cdc54	-1,50	-0,95	ns	orf19.2688	Nan1	ns	-1,17	-1,33
orf19.809	orf19.809	-1,41	-2,66	ns	orf19.3276	Pwp2	ns	-1,15	-1,35
orf19.6645	Hmo1	-1,39	ns	-1,03	orf19.7234	orf19.7234	ns	-1,42	-0,94
orf19.1164	Gar1	-1,36	-1,23	ns	orf19.1833	orf19.1833	ns	-0,62	-0,79
orf19.1623	Cap1	-1,00	ns	ns	orf19.2473	orf19.2473	ns	-3,13	-1,19
orf19.6766	Nop13	-0,93	-1,44	ns	orf19.1030	orf19.1030	ns	-0,70	-0,59
orf19.6424	orf19.6424	-0,90	-0,65	ns	orf19.5623	Arp4	ns	ns	-0,70
orf19.976	Bre1	-0,86	ns	-0,61	orf19.3393	orf19.3393	ns	ns	-1,24
orf19.6011	Sin3	-0,77	ns	ns	orf19.5241	Snt1	ns	control	-2,70
orf19.3476	Hrr25	-0,75	-0,70	ns	orf19.1569	Utp22	ns	-1,73	-2,65

Identificador	Proteína	Cambios comunes		
		Ratio (\log_2)		
		3 h	6 h	9 h
orf19.6924	Hta1	-2,51	-1,99	-2,60
orf19.239	Sth1	-2,48	-3,67	-3,23
orf19.2884	Cdc68	-2,20	-3,22	-2,62
orf19.1560	Pob3	-1,46	-3,12	-2,28
orf19.6090	Nsr1	-2,75	-2,20	-1,99
orf19.5614	Rnh11	-1,83	-1,61	-0,55
orf19.4623.3	Nhp6A	-2,73	-2,39	-1,52

ns: cambios no significativos, control: proteínas únicamente cuantificadas en el control de forma significativa.

3. CUANTIFICACIÓN MEDIANTE PROTEÓMICA DIRIGIDA (SRM) DE PROTEÍNAS RELACIONADAS CON LA MUERTE CELULAR REGULADA DE *C. albicans*

La muerte celular regulada en *C. albicans* ha sido ampliamente estudiada por la posibilidad de usarse como estrategia para el desarrollo de fármacos que puedan inducir este proceso en el hongo. Como ya se ha comentado, la existencia de este tipo de muerte celular en *C. albicans* ha sido ampliamente cuestionada por la ausencia de proteínas homólogas a las de mamíferos que participan en apoptosis. Por esta razón y dada la importancia de conocer mejor la muerte celular regulada en *C. albicans* para la búsqueda de nuevas estrategias terapéuticas, decidimos diseñar un método de análisis proteómico que incluyese todas las proteínas que previamente se habían visto relacionadas con procesos de muerte regulada en levaduras. De este modo se podría valorar la participación de cada proteína dependiendo del agente inductor y observar si existe un patrón general entre distintos agentes inductores de apoptosis.

Existen numerosas proteínas descritas por su papel en procesos de muerte celular regulada, sin embargo, estas proteínas no son fácilmente cuantificables mediante estrategias proteómicas convencionales como *shotgun* ya que no suelen ser proteínas especialmente abundantes en la célula. Con el objetivo de forzar la cuantificación de estas proteínas de interés realizamos un estudio de proteómica dirigida (SRM). Este tipo de análisis nos permitiría crear un panel de proteínas que pudiese ser utilizado en varias condiciones que indujesen la muerte celular regulada en *C. albicans*.

Para el análisis de proteínas mediante SRM se debe realizar una selección previa de un grupo de péptidos proteotípicos pertenecientes a cada una de las proteínas de interés. Para una mejor cuantificación y comparación entre muestras decidimos realizar el análisis añadiendo péptidos proteotípicos sintetizados con marcaje pesado, lo que permitiría normalizar los datos cuantitativos entre los análisis y asegurarnos de que el péptido cuantificado correspondía al endógeno en la muestra. Estos péptidos proteotípicos fueron validados mediante fragmentación MS/MS, y a partir de estos datos se seleccionan las tres mejores transiciones para ajustar el método de forma que en un único análisis fuesen capaz de cuantificarse todos los péptidos de interés.

3.1 Creación de un método de SRM para la cuantificación de proteínas relacionadas con muerte celular regulada

El primer paso para la creación del método de SRM consiste en realizar una buena selección de las proteínas de interés. Para ello se realizó una búsqueda en diversas bases de datos utilizando términos relacionados con muerte celular regulada. Ya que la muerte por apoptosis está mejor caracterizada en la levadura *S. cerevisiae*, muchas de las proteínas relacionadas con procesos de muerte por apoptosis procedían de estudios en este microorganismo. En total se seleccionaron 32 proteínas de gran importancia en este proceso (Tabla 10).

Tabla 10. Proteínas relacionadas con procesos de muerte celular regulada en *C. albicans* y *S. cerevisiae* (*S.c*) a través de la participación de la mitocondria, la ruta Ras/PKA/AMPC, la Metacaspasa 1 (Mca1) u otras vías.

<i>C. albicans</i>	<i>S.c</i>	Descripción	Apoptosis ^a	Referencias ^b	
Cpd1	Aif1	Factor mitocondrial inductor de apoptosis	PRO	3, 10, 11, 13, 31	Mitocondria
Nuc1	Nuc1	Nucleasa mitocondrial	PRO	3,13	
Pet9	Pet9	Proteína mitocondrial transportadora de ADP/ATP	PRO	19	
Por1	Por1	Porina de la membrana externa mitocondrial	PRO/ANTI	6, 17, 19, 32	
Cpr3	Cpr3	Peptidil propil cis trans isomerasa	PRO	9, 11	
Cyc1	Cyc1	Citocromo C	PRO	3, 33, 34	
Nde1	Nde1	NADH deshidrogenasa	PRO	3, 11	
Rsm23	Rsm23	Subunidad ribosomal mitocondrial	PRO	1	
Sod2	Sod2	Superóxido dismutasa mitocondrial	ANTI	3	
Dnm1	Dnm1	Proteína con actividad GTPasa	PRO	3, 5	
Tma19	Tma19	Proteína asociada a la traducción	PRO	3, 24	
orf19.4423	Ysp2	Glucosiltransferasa de mitocondria	PRO	3, 22	
Oye2	Oye2	NAPDH deshidrogenasa	ANTI	6, 18	
Oye32	Oye3	NAD(P)H oxidoreductasa	PRO	18, 30	
Ymx6	Nde1	NADH deshidrogenasa	PRO	3, 11, 8	
orf19.916	Bxi1	Proteína implicada en apoptosis	ANTI	2, 4	
Ras1	Ras2	GTPasa de señalización en la ruta RAS	PRO	10, 20	Ras/PKA/AMPC
Bcy1	Bcy1	Subunidad reguladora de la proteína quinasa A	ANTI	20	
Tpk1	Tpk1	Subunidad catalítica de la proteína quinasa A	PRO	20	
Cyr1	Cyr1	Adenilato ciclasa		21	
Efg1	Sok2	Factor de transcripción	ANTI	27	
Mca1	Mca1	Metacaspasa implicada en apoptosis	PRO	7, 10, 15	Mca1
Cdc48	Cdc48	ATPasa microsomal	ANTI	7, 10, 14	
Tdh3	Tdh3	Gliceraldehido 3 fosfato deshidrogenasa	PRO	25	
Wwm1	Wwm1	Proteína de función desconocida	PRO	7, 35	
orf19.643	Bir1	Ortólogo relacionado con apoptosis	ANTI	3, 6, 13, 29	
Nma111	Nma111	Serín proteasa	PRO	3, 6, 13, 28, 29	
orf19.5943.1	Stm1	Proteína de función desconocida	ANTI	12, 17	Otras
Svf1	Svf1	Factor de supervivencia	ANTI	9, 16	
Cst20	Ste20	Proteína quinasa	PRO	3	
orf19.2541	Tat-D	Proteína con actividad endonucleasa	PRO	3, 23	
Rny11	Rny1	Proteína con actividad endonucleasa	PRO	26	

^a Clasificación de las proteínas según su participación como pro (PRO) o anti (ANTI)-apoptóticas.

^b Referencias: 1 (Berger T & Kretzler, 2000), 2 (Buttner *et al.*, 2011), 3 (Carmona-Gutierrez *et al.*, 2010), 4 (Cebulski *et al.*, 2011), 5 (Fannjiang *et al.*, 2004), 6 (Fernández-Arenas *et al.*, 2007), 7 (Hill & Nystrom, 2015),

8 (Hromatka *et al.*, 2005), 9 (Kazemzadeh *et al.*, 2012), 10 (Léger T, 2015), 11 (Liang *et al.*, 2008), 12 (Ligr, 2001), 13 (Madeo *et al.*, 2009), 14 (Madeo *et al.*, 1997), 15 (Madeo *et al.*, 2002), 16 (Heiden Matthew G. Vander *et al.*, 2002), 17 (Kitahara *et al.*, 2015), 18 (Odat *et al.*, 2007), 19 (Pereira *et al.*, 2008), 20 (Phillips *et al.*, 2003), 21 (Phillips *et al.*, 2006), 22 (Pozniakovsky *et al.*, 2005), 23 (Qiu *et al.*, 2005), 24 (Rinnerthaler *et al.*, 2006), 25 (Silva *et al.*, 2011), 26 (Thompson & Parker, 2009), 27 (Vachova & Palkova, 2005), 28 (Vendrell *et al.*, 2011), 29 (Walter *et al.*, 2006), 30 (Wang *et al.*, 2006), 31 (Wissing *et al.*, 2004), 32 (Zaid *et al.*, 2005), 33 (Ludovico *et al.*, 2002), 34 (Manon *et al.*, 1997) y 35 (Szallies *et al.*, 2002).

El siguiente paso consiste en realizar una selección de péptidos proteotípicos que reúnan una serie de características que permitan su detección y buena cuantificación mediante proteómica dirigida, para ello se empleó la base de datos PeptideAtlas (Vialas *et al.*, 2016). Además, como en este trabajo quisimos mejorar la cuantificación mediante el uso de péptidos sintéticos con marcaje pesado, una de las características que debían cumplir los péptidos seleccionados era que pudiesen ser sintetizados (ver apartado 7.1 materiales y métodos). Una vez seleccionados los péptidos proteotípicos, debe realizarse la selección de las 3 mejores transiciones y para ello es necesario detectar y asegurar una correcta fragmentación mediante MS/MS de los péptidos en muestras de *C. albicans*.

Tras realizar la validación de los péptidos sintéticos mediante MS/MS y comprobar que no existía interferencia de péptidos sintéticos marcados en la señal de péptidos endógenos se construyó un método de SRM para la cuantificación relativa de 32 proteínas, 63 péptidos y 462 transiciones (Tabla 11 y Tabla suplementaria 5).

Tabla 11. Proteínas y péptidos proteotípicos de *C. albicans* relacionados con muerte celular regulada que conformaron el método de SRM.

<i>C. albicans</i>	Péptidos proteotípicos	<i>C. albicans</i>	Péptidos proteotípicos
Bcy1	LLGPVVEVLK	orf19.643	DSLELENPITK
	TSVSAEALNPAK		SSGLPNSNVPTTDANNSTK
	GDYFGELALIK	orf19.916	QFGDNIPDDFK
Cdc48	GVLFFGPPGTGK	Oye2	LIDIVGAER
	NSPSIIFIDEIDSIAPK		DNIPDTLQLEYYSQR
Cpd1	TIFPIKPTIEK	Oye32	SSIPNDVPVFLR
Cpr3	HVVFGDEVVDGFDVVK		GIALVDVSSGGNDYR
	IIPQFMLQGGDFETGK	Pet9	TAADEGVVSFWR
Cst20	GSSHPNIVNFIDSYLLK		TLASDGIAGLYR
	SELDSETDTLSSATNSPNLLR	VVAAEGVGSFLK	
Cyc1	SGLAEGYSYTDANK	Por1	SSNVNVEFATK
Cyr1	LPVLYGTHQVPHVTNSK		IELSELTPGLK
Dnm1	SLDESLFDEQQFFANHPAYK	Ras1	INVEEAFYGLVR
	FANSFVGSIEGTSVNETAAR	DSDNVPVLVVGNGK	
	ENQDGNNSSEEVVEDLEADIK	Rny11	GSILQQNYLPIDTVSK
Efg1	EQIVDMLYPLFVR	Rsm23	ANTATLYDFLSQNR
	GVWIPFER		ISDSPEINIDEQFEK
Mca1	QNILDIAIQWLK		NLNLEQTAPTILIAETLSNK
	EAGAGLLQSAMAYATGDR	Sod2	NLWHVINWK
Nde1	NLDTTLYNVVIVSPR	Svf1	VDVMAEIPQFVK

	VSLVEALPNVLTNFNK VDGTDNIFALGDCTFTK		ILIASIDNQVVHSDTK
Nma111	LTQLELAPDLAK VGLLVAELVLPDGPADK	Tdh3	VVDLLEHVAK VPTTDVSVVDLTVR SGVDYVIESTGVFTK
Nuc1	LVVGETQGSEK FGFPGPIHDLNR VTYEYVIGSPPNIAVPTHFFK	Tma19	EDGTPYVVAIWK AYLAENDPDSVEAFEK
orf19.2541	LHENLPFPSIK	Tpk1	DLKPENILLDK
orf19.4423	SNSLIVSSSNSSK L TSAQGSSELLNPPTK	Ymx6	GLLVDDQLK THAQTHFHTLVGFR
orf19.5943.1	SLQEYLAELELSK DVAPPQSTATK VFLDIDANFGDEQPQTTR	Wwm1	GIGSFVMNQAISSATGSK

3.2 Cuantificación mediante SRM de las proteínas relacionadas con muerte celular regulada en condiciones inductoras de estrés en *C. albicans*

La cuantificación de proteínas apoptóticas mediante SRM se realizó en condiciones en las que previamente había sido descrita la presencia de una muerte regulada en *C. albicans*. A pesar de que la observación de un fenotipo apoptótico no fue posible en todas las condiciones se realizó la cuantificación mediante SRM en todas ellas para determinar posibles proteínas implicadas en una muerte regulada.

Además de las condiciones que han sido analizadas mediante DIA, se incorporaron al análisis mediante SRM nuevas condiciones previamente descritas por otros autores como inductoras de una muerte celular regulada en *C. albicans*. Debido a que a las dosis de 40 y 60 mM de ácido acético no se observó pérdida de viabilidad analizamos mediante SRM una dosis mayor, 120 mM, en la que se observó la pérdida de un porcentaje de células viables, pero sin observarse un porcentaje de lisis alto (6%) (Figura 27). Además, debido a que diversos estudios han puesto de manifiesto la capacidad de la AMB (AMB) de promover una muerte regulada en *C. albicans* (Phillips *et al.*, 2003, Yang *et al.*, 2010) quisimos incluir el análisis mediante SRM de *C. albicans* expuesta a distintas concentraciones de AMB. Este antifúngico cuya diana se encuentra en el ergosterol de la membrana de hongos desencadena paralelamente un daño de tipo oxidativo en la célula con afectación de la mitocondria. Se seleccionaron tres concentraciones de AMB: 1, 2 y 4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ atendiendo a estudios previos (Phillips *et al.*, 2006, Yang *et al.*, 2010). En todas las concentraciones analizadas se observó una drástica pérdida de viabilidad en el cultivo de células tratadas respecto al control (Figura 27). El porcentaje de células que presentaron marcaje con yoduro de propidio por pérdida de permeabilidad selectiva en la membrana fue inferior al 1% en las concentraciones 1 y 2 $\mu\text{g}/\text{ml}$, siendo superior tras el tratamiento con 4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de AMB en el que el porcentaje de células marcadas alcanzó hasta un 8%.

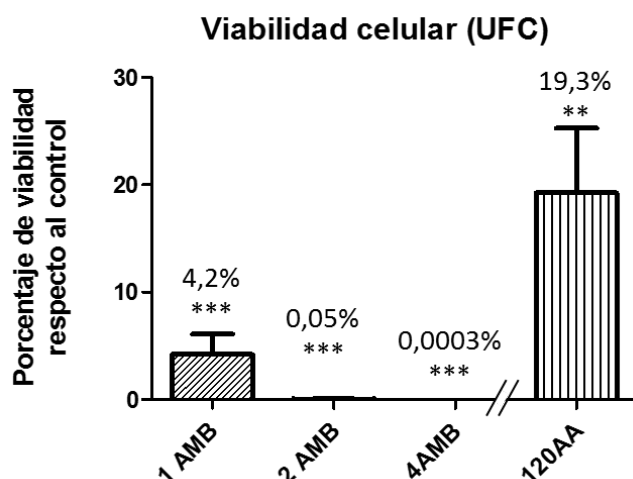


Figura 27. Porcentaje de viabilidad de las células tras los tratamientos con AMB y ácido acético (AA) respecto al control. El porcentaje de viabilidad se calculó igualando la densidad óptica de cada cultivo y contando en placa el número de unidades formadoras de colonias (UFCs). El cambio estadísticamente significativo respecto al control (t-test pareado) se indica con asteriscos (* valor $p < 0,05$, ** valor $p < 0,01$, *** valor $p < 0,001$).

Se analizaron un total de 4 réplicas biológicas de cada condición usando el método de SRM diseñado. La complejidad de cada una de las muestras provoca que los péptidos que se vean favorecidos para su detección y cuantificación sean distintos en cada caso (Tabla 12 y Tabla suplementaria 6). De las 32 proteínas que conformaban nuestro panel, 23 pudieron ser cuantificadas en alguna condición, sólo 9 de ellas no se identificaron en ninguna de las muestras (Cst20, Cpd1, Cyr1, Dnm1, orf19.2541, Rny11, Sod2, Ymx6 y Wwm1).

Tabla 12. Número de péptidos y proteínas cuantificadas mediante el método de SRM en cada condición empleada.

	Método SRM	<i>C. albicans</i> -macrófago			Peróxido de hidrógeno (mM)		Ácido acético (mM)			Anfotericina B ($\mu\text{g/ml}$)		
		3h	6h	9h	5	10	40	60	120	1	2	4
Proteínas	32	17	19	19	15	15	20	19	19	19	19	18
Péptidos	63	31	37	38	27	27	43	43	32	39	39	35

Las condiciones en las que se consiguió cuantificar un mayor número de péptidos fueron las del tratamiento con ácido acético a ambas concentraciones 40 y 60 mM donde hasta 43 péptidos pertenecientes a 20 proteínas en cada caso se pudieron cuantificar (Tabla 12). Además, estas muestras fueron las que presentaron mayor número de cambios en la abundancia de proteínas (Tabla 13).

Tabla 13. Resultados de la cuantificación de proteínas relacionadas con muerte celular regulada mediante SRM.

Proteína	Ratio										
	<i>C. albicans</i> -macrófago			Peróxido de hidrógeno (mM)		Ácido acético (mM)			Anfotericina B (µg/ml)		
	3h	6h	9h	5	10	40	60	120	1	2	4
Bcy1	ns	-0,3	ns	ns	ns	-0,4	-1,0	ns	0,1	ns	ns
Cdc48	ns	ns	ns	0,5	0,8	-1,8	-1,7	ns	-0,4	ns	ns
Cpr3	ns	ns	ns	ns	ns	-1,9	-2,5	0,3	ns	ns	ns
Cyc1	-1,4	ns	-0,6	-1,8	-1,3	2,0	1,5	ns	0,7	ns	ns
Efg1	-2,1	ns	ns	-1,1	ns	0,9	-1,0	-0,7	-0,3	ns	ns
Mca1	-	-	ns	ns	-0,5	-1,7	-1,0	-0,5	-0,9	ns	ns
Nde1	ns	-0,5	ns	-	-	-	-	ns	0,6	ns	ns
Nma111	ns	ns	ns	-	-	-0,9	-0,7	ns	ns	ns	ns
Nuc1	ns	ns	ns	-2,6	-0,7	-0,4	-0,7	ns	ns	ns	ns
orf19.4423	-	-	-	-	-	-0,6	ns	-	-	-	-
orf19.643	-	ns	-	-	-	-1,0	-1,2	-	-	-	-
orf19.916	-	-	-	-	-	ns	ns	-	-	-	-
Oye2	-	-	ns	2,0	2,1	-0,9	-1,4	ns	ns	ns	ns
Oye32	ns	ns	ns	0,7	1,4	ns	-0,3	2,6	2,3	ns	ns
Pet9	ns	ns	ns	-	-	-	-	ns	ns	ns	-
orf19.5943.1	ns	-0,2	ns	-0,5	-0,2	0,3	0,4	ns	ns	ns	ns
Por1	ns	-0,5	ns	ns	0,4	0,3	ns	ns	ns	ns	ns
Ras1	ns	ns	ns	0,5	ns	-0,5	-0,4	ns	ns	ns	ns
Rsm23	ns	ns	ns	-	-	ns	-	ns	ns	ns	ns
Svf1	ns	ns	ns	0,6	0,5	-0,3	-1,0	ns	0,4	ns	ns
Tdh3	ns	ns	-0,9	-0,5	-0,8	-1,1	ns	ns	ns	ns	ns
Tma19	ns	ns	ns	-1,0	-0,6	0,2	ns	ns	ns	ns	ns
Tpk1	-	ns	-	-	-	-	-	-	-	-	-

En color se muestran las proteínas que aumentaron (\log_2 ratio > 0, naranja), disminuyeron (ratio \log_2 < 0, verde) su abundancia significativamente (valor $p < 0,05$), no cambiaron de forma significativa (blanco, ns) o no pudieron ser cuantificadas (gris) en cada condición.

Los cambios en proteínas apoptóticas observados a lo largo del tiempo de **interacción con el macrófago** se produjeron esencialmente tras 6 h de interacción. Mientras que a 3 h se observó la disminución de las proteínas Cyc1 y Efg1, a 6 h disminuyó la abundancia de las proteínas Bcy1, Nde1, orf19.5943.1 y Por1. Tras 9 h de interacción únicamente las proteínas Cyc1 y Tdh3 presentaron una disminución significativa.

En las muestras tratadas con **peróxido de hidrógeno**, en las que los marcadores fenotípicos demostraron la existencia de apoptosis, se observó un aumento de las proteínas Oye2 y Oye32, que en *S. cerevisiae* han demostrado inducir una muerte regulada mediante la formación de heterodímeros de estas dos proteínas (Odat 2007). Además, el aumento de la proteína Ras1 va en consonancia con los resultados ya descritos de inducción de apoptosis mediante esta ruta (Phillips

2006). También se observó un aumento en la abundancia de la proteína Svf1, clave para la supervivencia de las células tras la exposición a un estrés oxidativo. La proteína Cdc48, estrechamente relacionada con la actividad del proteosoma también aumentó su abundancia relativa tras el tratamiento con ambas concentraciones de peróxido de hidrógeno. El aumento en la abundancia relativa de estas proteínas fue acompañado de una disminución de otras relacionadas con mitocondria como Cyc1, Nuc1 y Tma19. La proteína Tdh3 también se encontró menos abundante tras la exposición a peróxido de hidrógeno, lo que se ha descrito en otras condiciones apoptóticas (Cabezón *et al.*, 2016).

La respuesta con el tratamiento a 40 mM y 60 mM de **ácido acético** se caracterizó por un descenso en la abundancia de gran parte de las proteínas que se cuantificaron, 12 de las 20 proteínas cuantificadas mostraron un descenso en la abundancia. Solamente las proteínas Cyc1, Efg1, orf19.5943.1, Por1 y Tma19 mostraron un aumento en la abundancia relativa respecto al control. El tratamiento con ácido acético a una dosis superior, 120 mM, mostró un patrón totalmente distinto al observado a dosis inferiores con el aumento en la abundancia de las proteínas Oye32 y Cpr3 y un descenso en la abundancia de las proteínas Efg1 y Mca1.

Los datos obtenidos mediante SRM mostraron de nuevo el aumento de la proteína Oye32 tras el tratamiento con 1 µg/ml de **AMB** al igual que se observó tras los tratamientos con 5 y 10 mM de peróxido de hidrógeno y 120 mM de ácido acético, condiciones que provocaron una notable pérdida de viabilidad celular (Figura 28). A esta misma concentración de AMB además se observó un aumento del citocromo C (Cyc1) y una disminución en la abundancia de las proteínas Cdc48, Efg1 y Mca1. Un tratamiento con 2 y 4 µg/ml de AMB no resultó en cambios significativos en ninguna de las proteínas del panel de SRM.

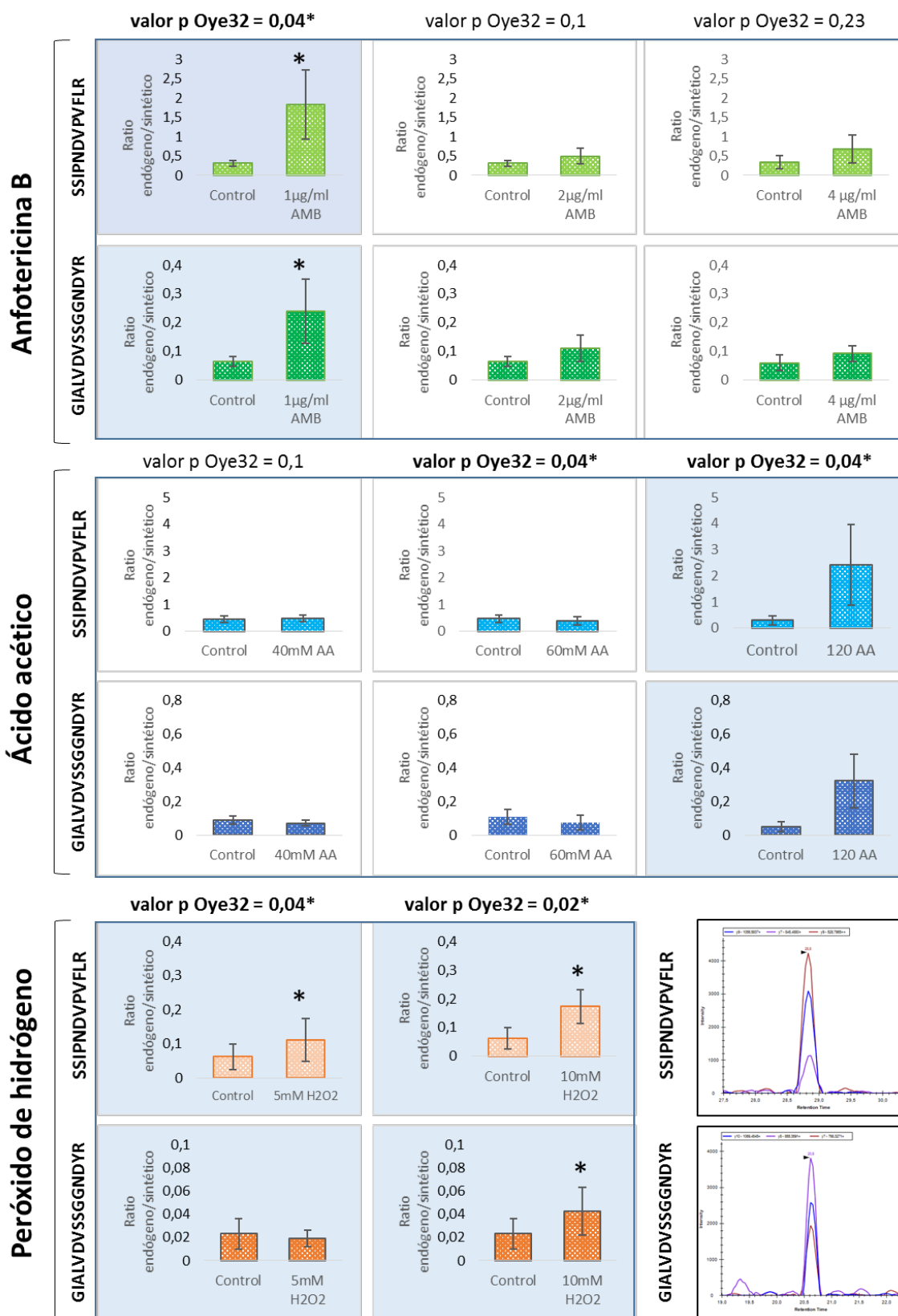


Figura 28. Cuantificación de los péptidos de la proteína Oye32 obtenidos mediante SRM en presencia de AMB, ácido acético y peróxido de hidrógeno. En la parte inferior derecha se muestra un cromatograma representativo de los péptidos cuantificados en 120 mM de ácido acético. Con fondo azul las condiciones en las que se produjo una pérdida de viabilidad y un aumento significativo (*) en la proteína Oye32.

DISCUSIÓN

Las tres estrategias para combatir las infecciones por *C. albicans* implican el estudio a nivel de prevención, diagnóstico y tratamiento. Para este último es crucial realizar investigaciones que permitan profundizar en los mecanismos implicados en la respuesta de *C. albicans* a distintos estreses y por tanto su patogenicidad. Por ejemplo, la capacidad de *C. albicans* para sobrevivir en ambientes con altas concentraciones de ROS liberadas por los fagocitos es muy relevante en el contexto de la interacción patógeno-hospedador debido a que la inactivación de proteínas implicadas en estrés oxidativo disminuye la virulencia de este hongo. Encontrar proteínas relevantes para la superación de este u otros estreses o relacionadas con una muerte celular regulada en *C. albicans* podría ayudar en el desarrollo de nuevas terapias farmacológicas dirigidas a estas proteínas como diana que puedan emplearse solas o en combinación con otros fármacos para potenciar su efecto. Con este objetivo, el presente estudio proteómico mediante DIA ha permitido definir mejor el escenario en el que se encuentra *C. albicans* ante situaciones de estrés oxidativo provocado por peróxido de hidrógeno, en presencia de ácido acético o en la interacción con células del sistema inmune innato como los macrófagos. Así mismo el desarrollo de un método de proteómica dirigida (SRM) que permite cuantificar un grupo de proteínas relacionadas con procesos de muerte regulada en *C. albicans* facilita el estudio del papel de estas proteínas ante distintas condiciones que puedan inducir este tipo de muerte en *C. albicans*.

1. Estudio a gran escala del proteoma de *C. albicans* mediante la estrategia proteómica DIA

La aparición de nuevas estrategias proteómicas a gran escala como la técnica DIA junto con la mejora en los equipos de espectrometría de masas está consiguiendo solventar los inconvenientes ligados a técnicas como DDA en la que proteínas poco abundantes resultaban difíciles de cuantificar y se cometía un sesgo con la cuantificación únicamente de las proteínas más abundantes (Gillet *et al.*, 2012). En este trabajo, se ha creado una librería de espectros de *C. albicans* que incluye información de 25645 péptidos pertenecientes a 2879 proteínas, lo que supone una identificación de un 46,5% del proteoma de *C. albicans*. Para crear la librería se emplearon extractos proteicos de 11 condiciones distintas de crecimiento de *C. albicans* que fueron analizados en modo DDA (**Tabla 3**). Esta librería a disposición de la comunidad científica podrá usarse en otros estudios proteómicos de *C. albicans* para la interpretación de espectros obtenidos mediante DIA y podrá también emplearse para la selección de péptidos para estudios de proteómica dirigida.

La librería de espectros de *C. albicans* creada ha permitido la interpretación de los resultados obtenidos mediante DIA permitiendo la cuantificación precisa de un promedio de 2000 proteínas en las 11 condiciones analizadas de *C. albicans*. Los cambios significativos en la abundancia de numerosas proteínas proporcionan una visión global de los principales procesos biológicos y componentes celulares alterados en este hongo patógeno oportunista frente a distintos ambientes. En algunos casos la cobertura de gran número de proteínas cuantificadas de cada componente junto a los cambios observados en un gran número de proteínas pertenecientes a un mismo orgánulo como ocurrió en 25 de las 33 subunidades del proteosoma o hasta en 140 proteínas mitocondriales reafirman la alteración de estos componentes. Dentro de cada proceso biológico y componente celular el estudio proteómico nos permitió obtener datos de diferentes

ratios de cambio en cada proteína señalando la importancia de cada una ante las distintas situaciones.

2. Elementos clave en la protección al estrés oxidativo producido por peróxido de hidrógeno en *C. albicans*

En este trabajo se realizó un estudio fenotípico y proteómico mediante DIA de células de *C. albicans* expuestas a las concentraciones de 5 y 10 mM de peróxido de hidrógeno. La caracterización fenotípica de las células nos permitió observar el aumento de ROS y actividad caspasa, así como un porcentaje de muerte por apoptosis a ambas concentraciones coincidiendo con lo descrito por otros autores (Phillips *et al.*, 2003). En este escenario el estudio proteómico mediante DIA mostró el aumento en la abundancia de 376 y 216 proteínas frente a la disminución de 47 y 80 proteínas tras el tratamiento con 5 y 10 mM de peróxido de hidrógeno, respectivamente. Este predominio de proteínas que aumentaron su abundancia, siendo hasta 8 veces superior al número de proteínas cuya abundancia disminuyó, muestra una participación activa de la célula en la lucha frente al estrés oxidativo con la síntesis de proteínas que puedan prevenir el daño oxidativo.

El estudio de las proteínas que aumentaron, puso de manifiesto la importancia de procesos de **defensa a estrés oxidativo, regulación del catabolismo y plegamiento de proteínas (Figura 11)**. Algunas de las proteínas implicadas en estos tres procesos ya habían sido descritas en trabajos proteómicos y transcriptómicos de *C. albicans* tras la exposición a peróxido de hidrógeno (Wang *et al.*, 2006, Kusch *et al.*, 2007, Yin *et al.*, 2009). Sin embargo, en los estudios mencionados el número de proteínas relacionadas con los procesos citados que presentaron un aumento en la abundancia fue inferior en comparación con este trabajo. En la respuesta a estrés oxidativo producida por peróxido de hidrógeno en *C. albicans* la señalización vía Cap1 y Hog1 regula los tres sistemas principales que median en la detoxificación y que incluyen el sistema mediado únicamente por la Catalasa Cat1, el sistema glutatión y el sistema tiorredoxina (revisado en (Komalapriya *et al.*, 2015)). Además, la ruta de las pentosas fosfato aumenta la producción de NADPH necesario para el funcionamiento de los sistemas glutatión y tiorredoxina tras la exposición a peróxido de hidrógeno con la participación de las proteínas Zwf1 y Tal1 (Wang *et al.*, 2006). En este trabajo se han cuantificado muchas de las proteínas pertenecientes a estos sistemas clave en la detoxificación de peróxido de hidrógeno. La mayoría de estas proteínas sufrieron un aumento en la abundancia más exacerbado tras el tratamiento con una concentración de 5 mM que con 10 mM. Algunas de las proteínas citadas no sufrieron un aumento en su abundancia tras el tratamiento con una dosis de 10 mM de peróxido de hidrógeno (Figura 29). La ausencia de la participación de estas proteínas cruciales en la defensa frente a daño oxidativo tras un tratamiento con una dosis superior llevaría a daños en las células que podrían ser los causantes de dirigirse hacia una muerte regulada.

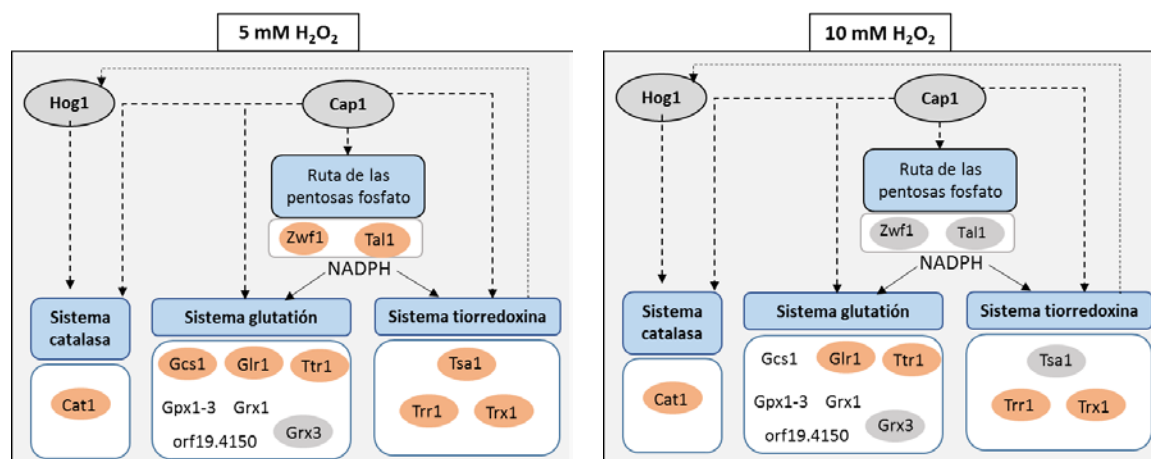


Figura 29. Cuantificación de las proteínas implicadas en los principales sistemas de detoxificación de ROS en *C. albicans*. En naranja o gris aquellas proteínas que aumentaron su abundancia o sin cambios, respectivamente. Las proteínas no sombreadas no fueron cuantificadas en este análisis.

Además de los sistemas de defensa frente a estrés oxidativo mencionados, otros autores han proporcionado información sobre la existencia de sistemas independientes de Hog1 y Cap1 (González-Párraga *et al.*, 2010). Entre ellos el aumento de la expresión de genes involucrados en la biosíntesis de trehalosa, la trehalosa 6 fosfato sintasa (TPS1) y la trehalosa 6 fosfato fosfatasa (TPS2). Este disacárido se acumula en grandes cantidades en *C. albicans* en presencia de un estrés de tipo oxidativo. Nuestros resultados mostraron un aumento en la abundancia de Tps1 y Tps2 tras el tratamiento con 5 mM y 10 mM de peróxido de hidrógeno lo que mostraría la participación de vías independientes de los reguladores Cap1 y Hog1 en nuestras condiciones. La ausencia de trehalosa en células tratadas con peróxido de hidrógeno se ha descrito como un posible factor inductor de apoptosis (Lu *et al.*, 2011). Nuestros resultados mostraron un ratio de aumento inferior tras el tratamiento con 10 mM de peróxido de hidrógeno en comparación con 5 mM lo que parece indicar que habría una menor acumulación de trehalosa y quizá sea uno de los factores que contribuyen a la inducción de un mayor porcentaje de células apoptóticas tras el tratamiento con 10 mM de peróxido de hidrógeno. La actividad antioxidante de las superóxido dismutasas (SOD), también descrita como independiente de los factores reguladores Cap1 y Hog1, tuvo un papel importante en este trabajo a las dos concentraciones de peróxido de hidrógeno. Concretamente las dos SOD que pudieron ser cuantificadas en este trabajo mostraron un aumento significativo en abundancia, tanto la citosólica Sod1 (Cu-Zn, SOD) como la mitocondrial Sod2 (Mn-SOD).

Otro de los procesos que destacó por un aumento en la abundancia de numerosas proteínas fue el catabolismo mediado por el proteosoma incluyendo numerosas subunidades que conforman esta estructura. El proteosoma es responsable de la eliminación de proteínas dañadas por oxidación lo que va en consonancia con un aumento tras la exposición a peróxido de hidrógeno (Leach *et al.*, 2011). Un estudio proteómico previo de *C. albicans* tras la exposición a 5 mM de peróxido de hidrógeno también observó el aumento de 3 proteínas implicadas en la degradación mediante el proteosoma, Cdc48, Pre9 y Pup3 (Yin *et al.*, 2009). Otro estudio transcriptómico de *C. albicans* tratada con 0,5 mM de peróxido de hidrógeno observó el aumento de 5 proteínas relacionadas con el mismo proceso, Rpt2, Rpn3, Doa4, Ubp6 y orf19.2498 (Wang *et al.*, 2006). En

nuestro estudio se observó el aumento en la abundancia de 39 proteínas relacionadas con la degradación vía proteosoma tras el tratamiento con 5 mM de peróxido de hidrógeno incluyendo las que se habían observado en los estudios previos. El tratamiento con 10 mM de peróxido de hidrógeno mostró el aumento de 25 de estas proteínas (**Figura 11b**).

El aumento en la abundancia de proteínas que participan en el plegamiento también estaría relacionado con la corrección del daño oxidativo causado en la estructura de las proteínas. Este fenómeno también se había observado en otros estudios proteómicos de *C. albicans* y estrés oxidativo (Kusch *et al.*, 2007, Yin *et al.*, 2009).

Los datos obtenidos de dos concentraciones distintas de peróxido de hidrógeno nos permitieron evaluar una respuesta de la célula dependiente de la concentración. El crecimiento y la viabilidad de las células tratadas con una concentración de 5 mM de peróxido de hidrógeno fueron superiores al observado tras el tratamiento con una concentración de 10 mM. Los resultados proteómicos fueron en consonancia con estos resultados observándose una respuesta mucho más activa de las células a 5 mM con un incremento en un mayor número de proteínas. Sin embargo, el tratamiento con una dosis del doble de peróxido de hidrógeno (10 mM), derivó en un menor número de proteínas con un aumento en abundancia y un mayor número de proteínas que disminuyeron su abundancia. Este fenómeno que parece indicar una menor respuesta por parte de las células tras un tratamiento a una dosis superior de peróxido de hidrógeno (10 mM) que se correlacionó con un mayor porcentaje de células apoptóticas. Los resultados proteómicos nos permiten hacer una valoración de que proteínas resultan decisivas en la supervivencia o muerte de la célula. Como se observa claramente en el mapa de calor (**Figura 11a y b**) es interesante observar que un mayor porcentaje de muerte por apoptosis a 10 mM de peróxido de hidrógeno correlacionó con un menor número de proteínas aumentadas relacionadas con procesos de prevención de estrés oxidativo o funcionamiento del proteosoma. Este efecto sitúa en el punto de mira a estas proteínas que aumentaron a 5 mM, pero no a 10 mM y que por tanto parecen resultar claves en el destino de la célula. Mientras que el aumento en la abundancia de las mismas parece prevenir la muerte por apoptosis en un porcentaje de *C. albicans*, la ausencia de un aumento en la abundancia de las mismas parece llevar a un mayor porcentaje de células apoptóticas. El estudio proteómico nos permite saber que proteínas son las que han dejado de sobreproducirse y por tanto pueden ser cruciales en este tipo de muerte celular. Concretamente a nivel del proteosoma, principalmente proteínas que forman parte de la fracción reguladora, encargada de suministrar el ATP necesario para la degradación de proteínas, dejan de ser más abundantes tras el tratamiento con 10 mM de peróxido de hidrógeno. La valoración funcional de la actividad del proteosoma demuestra que los datos proteómicos se correlacionan perfectamente con la actividad de esta estructura, el aumento de proteínas de las fracciones catalítica y reguladora lleva a un aumento de la actividad que es directamente proporcional al número de subunidades que aumentaron su abundancia. El tratamiento con 5 mM de peróxido de hidrógeno llevó a un aumento en la abundancia de 21 de las 25 subunidades del proteosoma, lo que se tradujo en un incremento de la actividad del 67% respecto al control. Por el contrario un aumento de 7 subunidades de la fracción catalítica tras el tratamiento con 10 mM de peróxido de hidrógeno resultó en un incremento del 30% de la actividad frente al control (**Figura 14**). Estos resultados indican que las subunidades reguladoras podrían ser las que, tras un estrés oxidativo más severo, dejarían de suministrar la energía necesaria para una mayor actividad del proteosoma ante situaciones de estrés oxidativo.

En *S. cerevisiae* se ha descrito que las proteínas expuestas a un daño oxidativo extensivo no pueden ser degradadas y tienden a formar agregados que alteran el proteosoma 20S y la función mitocondrial lo que lleva a un aumento de ROS (revisado en (Costa *et al.*, 2007)). En nuestros resultados se corrobora este fenómeno en el que tras el tratamiento con una dosis de 10 mM de peróxido de hidrógeno se estarían acumulando más proteínas oxidadas por un defecto en la activación de los sistemas de detoxificación. Esta acumulación de proteínas oxidadas provocaría una menor actividad del proteosoma, respecto al tratamiento con 5 mM de peróxido de hidrógeno, como se ha observado tanto a nivel proteómico como funcional en este trabajo. A su vez una menor actividad del proteosoma, tras un tratamiento a más concentración de peróxido de hidrógeno, provocaría daños a nivel mitocondrial, lo que en este trabajo se tradujo en una disminución en la abundancia de proteínas mitocondriales. Con el fallo mitocondrial aumentarían las especies reactivas de oxígeno, un fenotipo también observado en el presente estudio (Figura 30). Los resultados obtenidos en este trabajo reafirman por tanto la importancia de estos componentes en la respuesta a estrés oxidativo.

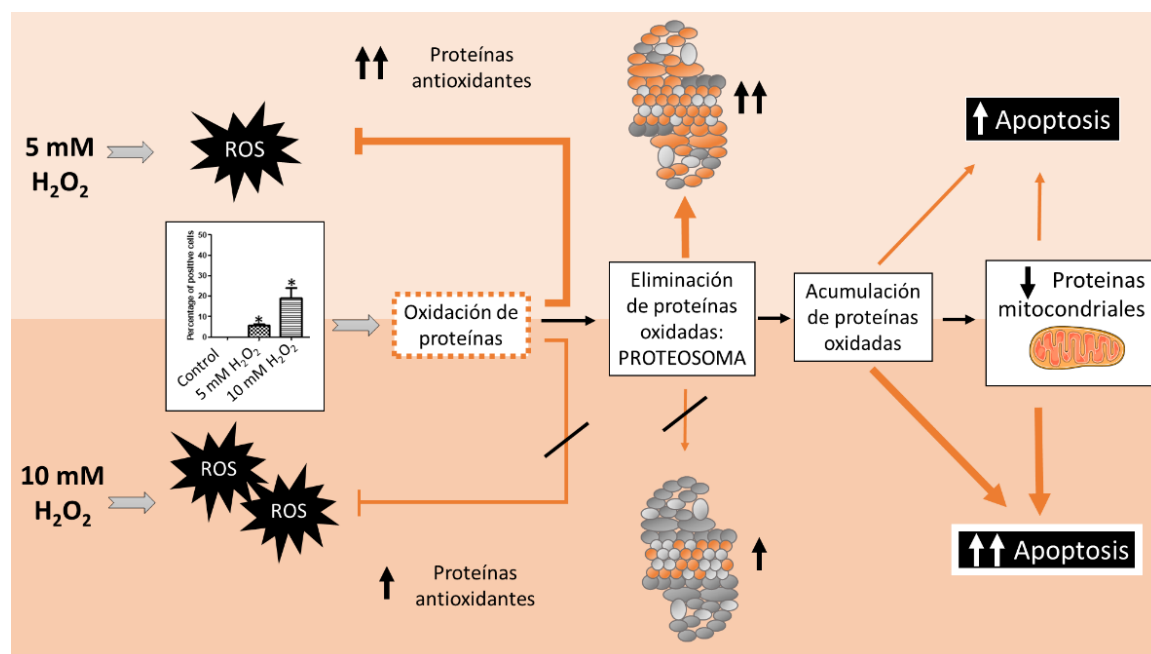


Figura 30. Visión global de la respuesta de *C. albicans* a peróxido de hidrógeno integrando los resultados obtenidos en este trabajo. El daño se iniciaría con un aumento de ROS que provocaría al aumento de proteínas antioxidantes y una mayor actividad del proteosoma a 5 mM de peróxido de hidrógeno que prevendría la acumulación de proteínas oxidadas y por tanto la muerte por apoptosis. A una dosis de 10 mM el aumento de proteínas protectoras frente a estrés oxidativo fue inferior así como la actividad del proteosoma, lo que llevaría a una mayor acumulación de proteínas oxidadas que ocasionarían un daño mitocondrial y una mayor muerte de la célula por apoptosis. El grosor de las líneas de la figura indica una mayor activación del proceso. Adaptada de Costa *et al.*, 2007.

La implicación del proteosoma en la muerte celular regulada ha sido previamente descrita y su inhibición como posible estrategia terapéutica está siendo estudiada para el tratamiento de algunos tipos de cáncer y también para combatir infecciones por malaria (Dou, 2014, Gupta *et al.*, 2018, Pereira *et al.*, 2018). El sistema ubiquitina-proteosoma se encuentra sobreexpresado en ciertos tipos de cáncer debido a que la alta tasa de crecimiento en células cancerígenas debe acompañarse de una alta actividad del proteosoma. Por ello el tratamiento con inhibidores de

esta estructura se está empleando en algunos casos en sinergia con agentes quimioterapéuticos en diversos tipos de cáncer y del mismo modo para el desarrollo de nuevos fármacos que prevengan la replicación de *Plasmodium* (Pereira *et al.*, 2018, Yuan *et al.*, 2018).

La disminución en la abundancia de proteínas de la pared celular de *C. albicans* entre las que se incluyeron proteínas con anclaje GPI como Pga52, Pga4 o Rbt5 y multifuncionales como Adh1, Cdc19, Pdc11 o Eno1 tras la exposición a peróxido de hidrógeno, ha sido previamente descrita por otros autores (Serrano-Fujarte *et al.*, 2016). En ese trabajo los autores proponen la modulación de la abundancia de proteínas multifuncionales de pared como posible respuesta defensiva al estrés oxidativo y lo relacionan con la formación de biopelículas. Sin embargo, la disminución en la abundancia de estas proteínas podría estar más relacionada con su participación en rutas metabólicas como la glicolisis, un efecto previamente observado tras el tratamiento con peróxido de hidrógeno. La alteración del metabolismo de los carbohidratos estaría redirigiéndose hacia la regeneración del NADPH necesario como cofactor para los sistemas glutatión y tiorredoxina reductasa con la participación de Zwf1 y Tal1 como se comentó anteriormente, un efecto previamente observado en la levadura *S. cerevisiae* (Godon *et al.*, 1998).

Los resultados proteómicos obtenidos han permitido conocer los mecanismos de defensa frente a estrés oxidativo en *C. albicans*, pero también obtener una visión global del proteoma de la célula en condiciones apoptóticas. Esta información es de gran relevancia para el desarrollo de posibles fármacos que puedan desencadenar este tipo de muerte celular regulada. Además de numerosas proteínas cruciales para la adaptación de *C. albicans* a un estrés oxidativo esta herramienta nos ha permitido descubrir una nueva proteína similar a las pirinas de función desconocida, Prn1, que demostró tener un papel crucial en la respuesta a estrés oxidativo en este hongo. Las pirinas son proteínas conservadas evolutivamente encontradas en todos los reinos que han demostrado estar implicadas en diversos procesos moleculares, principalmente asociados a estrés celular y cuya sobreexpresión se ha asociado a muerte celular por apoptosis (Orzaez *et al.*, 2001, Gelbman *et al.*, 2007). Recientemente, se ha descrito la importancia de un gen similar a una pirina de *Streptomyces ambofaciens* en la resistencia a estrés oxidativo (Tala *et al.*, 2018). En *C. albicans* se han descrito 4 proteínas similares a pirinas (Prn1-4) ninguna de ellas presenta un homólogo en *S. cerevisiae*. En nuestros resultados se cuantificaron dos de ellas Prn1 y Prn4. Únicamente Prn1 mostró un aumento muy relevante en la abundancia tras los tratamientos, siendo la segunda proteína más aumentada a 5 mM y la más aumentada a 10 mM de peróxido de hidrógeno. Este resultado puso de manifiesto su importancia en la respuesta a estrés oxidativo en *C. albicans*. Además, el ensayo realizado en un mutante de *C. albicans* (*prn1Δ*) demostró que el mutante resultaba más susceptible a una dosis letal de peróxido de hidrógeno por lo que podría tener un papel protector en la célula. A la vista de los resultados sería interesante determinar otras posibles funciones de esta proteína y su papel en la muerte celular regulada y en la virulencia de *C. albicans*.

En general, con este trabajo se ha conseguido definir mejor el panorama de las células de *C. albicans* ante un estrés oxidativo producido por peróxido de hidrógeno. Se ha reafirmado la importancia de ciertos componentes que habían sido previamente descritos en la levadura *S. cerevisiae* y se ha ampliado el conocimiento en las proteínas participantes en los sistemas protectores de estrés oxidativo.

3. Inhibición del crecimiento de *C. albicans* en presencia de ácido acético

Los ácidos orgánicos débiles representan los metabolitos más abundantes derivados del metabolismo presente en la microbiota del cuerpo humano, de la que *C. albicans* también forma parte como microorganismo comensal. Entre estos ácidos orgánicos débiles se encuentra el ácido acético que además ha sido estudiado por su capacidad de promover una respuesta apoptótica en *C. albicans* (Phillips *et al.*, 2003). Sin embargo, existen pocos estudios que describan los efectos globales que éste ácido débil tiene sobre *C. albicans*, el más general utiliza una estrategia transcriptómica a una concentración de 75 mM y los autores describen cambios muy leves al tiempo más corto analizado (4 h). En el trabajo mencionado, Cottier y colaboradores observan cambios en el transcriptoma de *C. albicans* fundamentalmente tras una exposición crónica a ácido acético (28 h, 52 h y 76 h) por lo que resulta difícil realizar una comparación con el presente trabajo en el que la exposición a ácido acético solo se analizó a 200 min (Cottier *et al.*, 2015).

En este trabajo realizamos un estudio del efecto de la exposición de *C. albicans* a dos concentraciones de ácido acético, 40 y 60 mM. El aspecto más destacado observado fue la detención del crecimiento de las células del cultivo en presencia de ambas concentraciones de ácido acético. Curiosamente, la viabilidad de las células se mantuvo prácticamente intacta (**Figura 6**) lo que sugirió una alteración reversible en las células que cesaría con la eliminación del tratamiento y por tanto un efecto fungistático como otros autores han descrito recientemente (Cottier *et al.*, 2017). El tratamiento de *C. albicans* con unas condiciones similares a las empleadas se había descrito como un inductor de apoptosis (Phillips *et al.*, 2003). En el presente estudio se observó un aumento del porcentaje de ROS y actividad caspasa, dos marcadores que habían sido considerados anteriormente como apoptóticos. Sin embargo, la ausencia de externalización de fosfatidilserina, único marcador considerado en la actualidad como apoptótico, descartó la existencia de este tipo de muerte celular regulada en las células tratadas con ácido acético.

El estudio de las células tratadas con ácido acético mediante la estrategia proteómica DIA nos ha permitido encontrar cambios en más de 700 proteínas tras la exposición a dos concentraciones distintas de ácido acético. Los patrones de respuesta a ácido acético se caracterizaron principalmente por una disminución en la abundancia de proteínas, con 580 y 561 proteínas menos abundantes tras el tratamiento con 40 y 60 mM de ácido acético, lo que iría en consonancia con la inhibición del crecimiento observada. El número de proteínas que aumentó su abundancia fue 5 veces menor con 139 y 135 proteínas más abundantes tras el tratamiento con 40 y 60 mM de ácido acético. El estudio de las proteínas cuya abundancia aumentó o disminuyó tras el tratamiento destacó procesos biológicos alterados de gran relevancia (Figura 31).

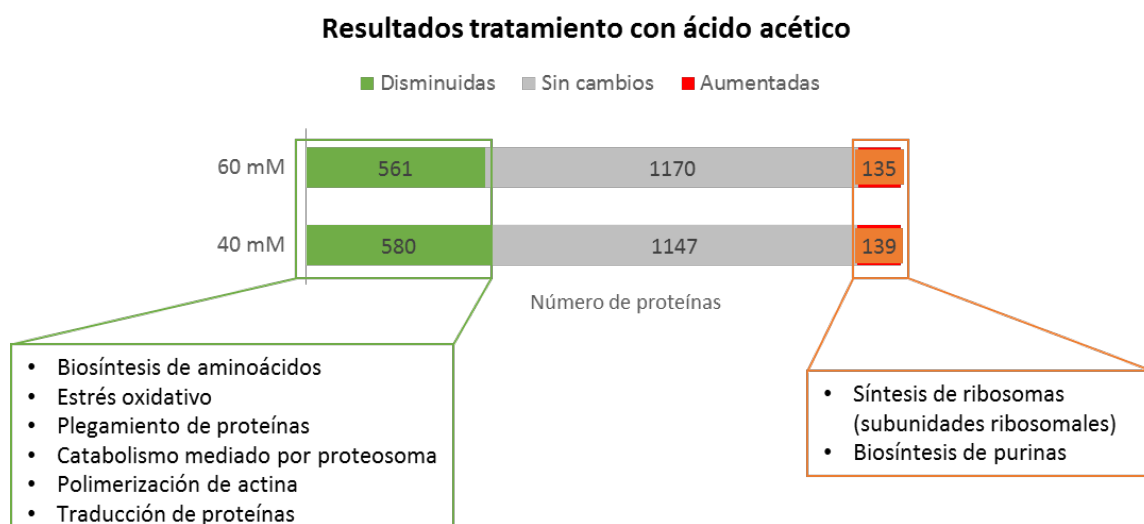


Figura 31. Resumen de los procesos biológicos más relevantes obtenidos a partir de las proteínas que presentaron cambios en abundancia tras el tratamiento con ácido acético.

Hasta 100 proteínas implicadas en la **biosíntesis de aminoácidos** (alanina, arginina, asparagina, cisteína, fenilalanina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, prolina, tirosina, treonina, triptófano, serina, valina) disminuyeron su abundancia lo que implica un efecto generalizado de inhibición de este proceso biológico. Este fenómeno se había descrito previamente en un estudio en *S. cerevisiae* en el que observaron una disminución generalizada de la concentración intracelular de aminoácidos tras la exposición a ácido acético (Almeida *et al.*, 2009). Otros autores sugieren que el bloqueo en la biosíntesis de aminoácidos observado tras el tratamiento con ácido acético podría suponer un ahorro energético que ayudaría a mejorar la respuesta celular a la toxicidad provocada (Sousa *et al.*, 2013, Dong *et al.*, 2017).

A pesar de los altos niveles de ROS observados, la célula presentó una disminución en la abundancia de proteínas implicadas en una **respuesta a estrés de tipo oxidativo** y una disminución de la abundancia de numerosas proteínas relacionadas con respuesta general a estrés (Tabla suplementaria 3). La disminución generalizada de proteínas de respuesta a estrés tras la exposición a ácido acético ha sido descrita en varios estudios proteómicos en *S. cerevisiae* (Almeida *et al.*, 2009, Longo *et al.*, 2015). Concretamente en nuestras condiciones se observó una disminución en la abundancia de numerosas proteínas relacionadas con estrés oxidativo, entre otras proteínas muy relevantes como Cap1, Cat1, Glx3 o Prx1. Este efecto se había mostrado en un trabajo realizado en *S. cerevisiae* en el que observaron que mutantes de este tipo de genes resultaban más resistentes a una muerte celular regulada inducida por ácido acético, sugiriendo que ciertos niveles de estrés oxidativo podrían tener un efecto beneficioso en la vida de la célula (Sousa *et al.*, 2013).

La gran cantidad de proteínas disminuidas indican que la célula se encontraría metabólicamente inactiva, ciertas proteínas implicadas en la glicolisis como Pgi1, Fba1, Tdh3, Pgc1 y Eno1 también disminuyeron su abundancia al igual que en otro estudio proteómico realizado en *S. cerevisiae* tras la exposición a ácido acético (Longo *et al.*, 2015). Además, numerosas proteínas relacionadas con la polimerización de actina también fueron menos abundantes, lo que podría relacionarse con la ausencia de crecimiento observada tras el tiempo de tratamiento. La disminución en

abundancia de proteínas del citoesqueleto de actina, el plegamiento de proteínas y el catabolismo también se había descrito previamente en *S. cerevisiae* (Longo *et al.*, 2015). Resultó sorprendente encontrar más de 30 subunidades ribosomales y proteínas implicadas en la biosíntesis de purinas cuya abundancia aumentó tras el tratamiento y sin embargo otras proteínas implicadas en la traducción de proteínas como la familia Tif (*Translation initiation factor*) disminuidas, un efecto previamente descrito en *S. cerevisiae* (Almeida *et al.*, 2009, Longo *et al.*, 2015). Este fenómeno *a priori* contradictorio podría explicarse por una teoría que establece que la producción de subunidades ribosomales se realiza en exceso y se encontraría regulada por un correcto funcionamiento del proteosoma que degradaría aquellas que no fuesen necesarias (Sung *et al.*, 2016). En nuestras condiciones las subunidades de la fracción reguladora del proteosoma se encuentran disminuidas y esto repercutió en una disminución de la actividad de esta estructura (**Figura 14**). Este fallo en el funcionamiento del proteosoma podría estar llevando a la acumulación de subunidades ribosomales que se hubiesen producido en exceso. Quizá este mecanismo ayudaría a la célula a reestablecer más rápidamente su crecimiento cuando las condiciones mejoren, manteniéndose mientras tanto en un estado de latencia.

A pesar de que tras el tratamiento con ambas concentraciones de peróxido de hidrógeno y ácido acético las células de *C. albicans* mostraron marcadores fenotípicos comunes como un aumento en el porcentaje de células positivas para ROS y una mayor actividad caspasa, la visión global de los cambios proteómicos observados frente a estos estreses corrobora la ausencia de una respuesta general común a distintos estreses como ya han concluido otros autores (Enjalbert *et al.*, 2003, Cottier *et al.*, 2015). De hecho, ciertos procesos tuvieron una respuesta opuesta frente al agente como ocurrió en el caso de proteínas implicadas en respuesta a estrés oxidativo, el plegamiento de proteínas o el catabolismo mediado por proteosoma. En estos tres procesos el tratamiento con peróxido de hidrógeno provocó un aumento en la abundancia de proteínas implicadas mientras que el tratamiento con ácido acético provocó una disminución de proteínas pertenecientes a los mismos procesos.

4. Dinámica del proteoma de *C. albicans* en la interacción con el hospedador

El estudio de la modulación del proteoma de *C. albicans* durante la interacción con el hospedador resulta de gran valor para comprender los mecanismos que este patógeno oportunista emplea para escapar del ataque del sistema inmune innato. En esta dirección, en nuestro grupo se han realizado diversos estudios proteómicos utilizando macrófagos murinos que han permitido tener una visión global de esta interacción (Fernández-Arenas *et al.*, 2007, Cabezón *et al.*, 2016).

En este trabajo con el fin de seguir profundizando en la comprensión de estos mecanismos de *C. albicans* hemos realizado un estudio más extenso en el tiempo de esta interacción (3, 6 y 9 h) y hemos empleado una línea celular de macrófagos humanos (THP-1). Los grandes avances que se han producido en proteómica en los últimos años nos han permitido mejorar la sensibilidad y reproducibilidad en los análisis cuantitativos mediante espectrometría de masas. En este tipo de experimentos de interacción es particularmente importante la precisión y robustez de la cuantificación debido a que son experimentos complejos y dinámicos en los que puede existir interferencia entre proteomas, y variabilidad intrínseca al modelo experimental. El análisis

mediante DIA en comparación con DDA ha demostrado ser el método de elección para estos modelos de infección (Jean Beltran *et al.*, 2017, Michalik *et al.*, 2017). Además se ha observado que esta técnica DIA es especialmente útil para la cuantificación fiable de proteínas que forman parte de la mitocondria (Gillet *et al.*, 2012), lo que se corrobora en este trabajo ya que ha permitido ver cambios muy relevantes en este orgánulo durante la interacción.

El análisis proteómico nos permitió destacar cambios comunes en los tres tiempos de interacción analizados (3, 6 y 9 h), así como específicos en cada tiempo que se relacionaron a su vez con los marcadores fenotípicos observados de aumento de ROS y actividad caspasa observados a los tres tiempos. En la Figura 32 se muestra un resumen de los principales procesos biológicos que estarían alterados en los distintos tiempos de interacción de *C. albicans* con el macrófago de acuerdo a los resultados proteómicos y validaciones realizadas en este trabajo.

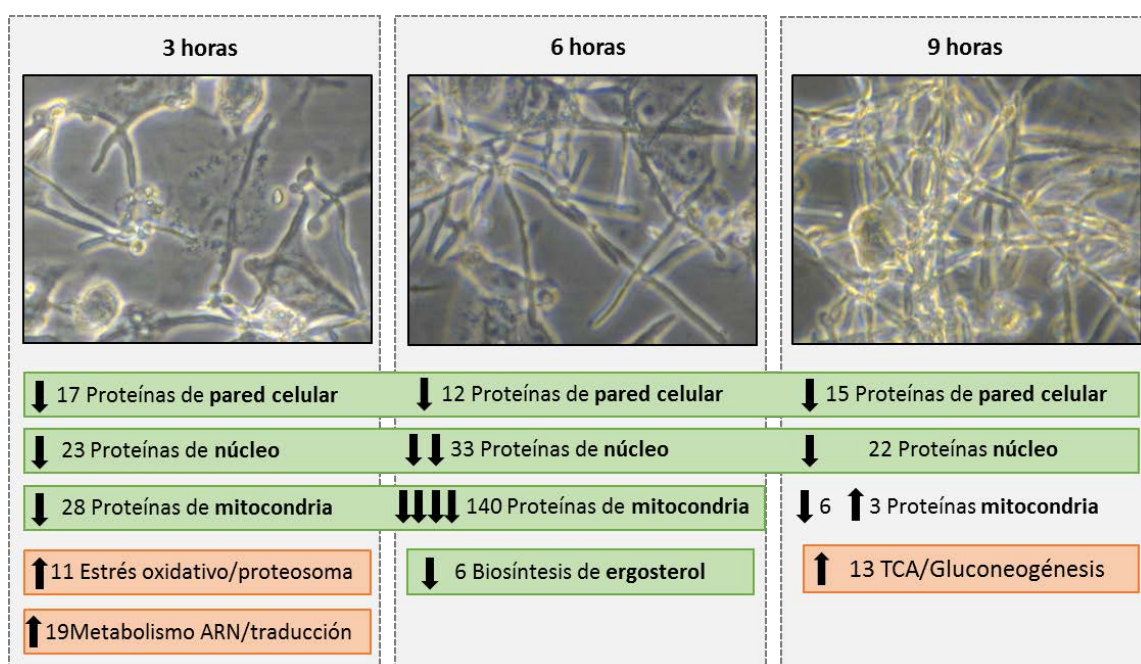


Figura 32. Resumen de los procesos biológicos y componentes celulares alterados en cada tiempo de interacción analizado.

Los resultados obtenidos mediante el análisis proteómico mostraron cambios en proteínas de **pared celular, núcleo y mitocondria** que se mantuvieron a lo largo de los tres tiempos de interacción. La mayoría de las proteínas de núcleo cuya abundancia permaneció disminuida durante los tres tiempos de interacción participan en procesos de reorganización de la cromatina (Hta1, Pob3, orf19.239, Nhp6A, Cdc68). Concretamente algunas de estas proteínas se han propuesto como posible diana terapéutica en hongos como es el caso del complejo CP, que recibe su nombre por las dos proteínas que lo componen, Cdc68 y Pob3, y en el que participa también otra de las proteínas que disminuyeron su abundancia, Nhp6A. Este complejo está implicado en la elongación durante la transcripción y su inhibición en *S. cerevisiae* conduce rápidamente a una muerte celular. La depleción de ambos alelos no es posible lo que sugiere su papel esencial para el hongo (Buurman *et al.*, 2002). Esta disminución de proteínas esenciales en el núcleo predice un daño que estaría afectando a la transcripción y traducción de proteínas. La disminución en la abundancia de proteínas relacionadas con la remodelación de la pared celular podría estar

relacionada con un menor crecimiento de la hifa provocado por el ambiente hostil de la interacción con el macrófago. La disminución en la abundancia de la proteína de pared Bgl2, principal β -1,3-glucosiltransferasa implicada en la biogénesis de la pared celular, ha sido validada en este trabajo mediante western blotting. En consonancia con nuestros resultados, otros autores habían observado mediante microscopía electrónica de transmisión daños a nivel de la pared celular de *C. albicans* tras la interacción con macrófagos murinos (Cabezón *et al.*, 2016). En un reciente estudio transcriptómico de *C. albicans* interaccionando con macrófagos a los tiempos 1, 2 y 4 h, Muñoz y colaboradores también describieron la represión de los genes que codifican las proteínas de pared celular Als3, Bgl2, Crh11, Ecm33, Sod5 y Ssr1 que disminuyeron su abundancia en este trabajo a los tres tiempos de interacción (Muñoz *et al.*, 2019). La remodelación de la pared ha sido relacionada con una evasión de la respuesta inmune (Hopke *et al.*, 2016), muchas de las proteínas relacionadas con pared celular cuya abundancia disminuyó en este trabajo han sido descritas como inmunogénicas (Als3, Bgl2, Ecm33 y Pga4) lo que podría alterar el reconocimiento de la hifa (Pitarch *et al.*, 2006, Mochon *et al.*, 2010, Parra-Giraldo, 2013)(Figura 33).

Respuesta específica de la célula en cada tiempo de interacción con el hospedador

A pesar de que existieron cambios como los citados que se mantuvieron a lo largo de los tres tiempos analizados, la mayoría de los cambios en abundancia de proteínas se produjeron de forma específica en cada tiempo. Los resultados obtenidos al tiempo más corto analizado (3 h) concuerdan con los observados por otros trabajos realizados en macrófagos murinos de nuestro grupo y otros autores en los que se encontraron proteínas antioxidantes y del proteosoma más abundantes tras la interacción (Fernández-Arenas *et al.*, 2007, Kitahara *et al.*, 2015, Cabezón *et al.*, 2016). Ambos efectos estarían relacionados ya que el proteosoma, como se comprobó con los resultados obtenidos con peróxido de hidrógeno juega un papel trascendental en la eliminación de proteínas alteradas por daño oxidativo; sin embargo, algunos autores sugieren que el aumento en la abundancia de subunidades del proteosoma podría estar relacionado con el uso de otros nutrientes en el interior del fagolisosoma (Kitahara *et al.*, 2015).

El aumento de proteínas antioxidantes revela el **estrés oxidativo** que se está produciendo en la célula también demostrado por el aumento de ROS observado. A su vez este daño oxidativo podría estar ligado a una disminución en la abundancia de proteínas mitocondriales como se observó tras el tratamiento con peróxido de hidrógeno a nivel del complejo III y IV de la cadena respiratoria.

A las 3 h de interacción encontramos aumentadas algunas proteínas ligadas a **hipoxia**, una de ellas obtuvo el mayor ratio de cambio a este tiempo, orf19.670.2 (ratio = 18), la otra fue únicamente cuantificada en la interacción a 3 h pero no en el control con un valor p significativo, orf19.3517 (Stewart *et al.*, 2011). Un ambiente pobre en oxígeno, como en el que se pueden encontrar las células de *C. albicans* en el interior del fagolisosoma, se ha visto relacionado con una remodelación de la pared de *C. albicans* y su virulencia (Lopes *et al.*, 2018, Pradhan *et al.*, 2018) (Figura 33).

Es interesante destacar algunas proteínas que, pese a no incluirse en uno de los procesos biológicos enriquecidos, poseen un valor crucial en la interacción de *C. albicans* con el hospedador. Un ejemplo es la proteína Pra1, relevante por su papel en el secuestro de zinc del hospedador (Citiulo *et al.*, 2012). En este estudio esta proteína con un valor p significativo solo pudo cuantificarse en las células de *C. albicans* interaccionando con el hospedador a las 3 h, pero

no en el control a 3 h, quizá por estar debajo de nuestro límite de detección. Este hecho, sustenta la idea de que esta proteína aumentaría tras la interacción con el fin de obtener este micronutriente. También resultó interesante el aumento de la glutamato deshidrogenasa Gdh3, responsable de la degradación de glutamato a amonio y que se ha ligado a la neutralización del pH intracelular dentro del macrófago favoreciendo la filamentación de *C. albicans* (Lorenz *et al.*, 2004).

El aumento de las proteínas citadas a las 3 h indica que la célula de *C. albicans* precisa de la **síntesis de proteínas** necesarias para superar activamente el ambiente hostil creado en el interior del macrófago. En consonancia con esto también se observó un aumento de proteínas ligadas a procesos de traducción, esencialmente ARNt ligasas y sintetasas, curiosamente un estudio transcriptómico realizado en macrófagos murinos describió la disminución de la expresión de los genes implicados (Lorenz *et al.*, 2004).

El cambio más drástico observado en *C. albicans* a los tiempos de interacción estudiados ocurrió a 6 h, donde se observa una salida de las células de *C. albicans* al exterior, pero aún los niveles de ROS permanecen aumentados. A nivel proteómico este tiempo se correspondió con una **disminución generalizada de proteínas mitocondriales** implicadas en diversos procesos biológicos entre los que destacó la cadena respiratoria. La representación de la abundancia de todas las proteínas mitocondriales que disminuyeron a 6 h en un mapa de calor mostró que esta alteración mitocondrial ya se había iniciado más levemente en el tiempo anterior (3 h) y que sin embargo conseguía reestablecer sus valores en el último tiempo analizado (9 h) (**Figura 25**). Este resultado concuerda con estudios previos de interacción de *C. albicans* con macrófagos murinos que también habían observado, aunque no de forma tan notable, una disminución en la abundancia de algunas proteínas mitocondriales de la cadena respiratoria como Cox4 y Cox5 a las 3 h de interacción (Fernández-Arenas *et al.*, 2007). Esta caída en la abundancia de un gran número de proteínas mitocondriales se vio correlacionada con una **disminución exacerbada de la actividad mitocondrial a 6 h**. Además, el estudio del sobrenadante procedente de la interacción de *C. albicans* con los macrófagos mostró tener un papel relevante en esta disminución de la actividad mitocondrial, siendo mayor el efecto causado por el sobrenadante procedente de la interacción con *C. albicans* que el de macrófagos control. Este efecto va en consonancia con los resultados obtenidos en estudios previos realizados en macrófagos THP-1 interaccionando con *C. albicans* en los que se ha descrito un aumento en la secreción de citoquinas como IL-1 β , IL-12, TNF- α y cambios en la composición proteica de las vesículas liberadas por los macrófagos THP-1 durante la interacción con *C. albicans* respecto a macrófagos control (Reales-Calderón *et al.*, 2017, Vaz *et al.*, 2019). Esto indica que incluso después de escapar del interior del macrófago *C. albicans* está sufriendo alteraciones provocadas por las sustancias liberadas en el medio durante la interacción.

La mitocondria es esencial para la producción de la energía necesaria en la célula en forma de ATP, pero también posee un papel relevante en la virulencia, la interacción patógeno-hospedador y la tolerancia a fármacos lo que está resultando un área de gran interés (Geraghty & Kavanagh, 2003, Shingu-Vazquez & Traven, 2011, Li & Calderone, 2017, Verma *et al.*, 2017). Se ha descrito una conexión entre una disfunción mitocondrial y una alteración en la resistencia a azoles. Ésta estriba en que éste orgánulo es el lugar de síntesis del grupo hemo, un importante cofactor enzimático

involucrado en la biosíntesis de esteroides, enzimas de la cadena respiratoria y enzimas citocromo P450. Concretamente en hongos el grupo hemo es un cofactor para la citocromo P450 Cyp51/Erg11 que cataliza un paso clave en la biosíntesis de ergosterol y de gran interés por ser la diana de antifúngicos como los azoles (Verma *et al.*, 2017). Tras 6 h de interacción, la mayoría de las proteínas involucradas en la biosíntesis del ergosterol disminuyeron su abundancia, un efecto ya observado a nivel transcriptómico por otros autores en la interacción de *C. albicans* con macrófagos (Muñoz *et al.*, 2019). La disminución en proteínas relacionadas con la biosíntesis de ergosterol iría en consonancia con la caída en la actividad mitocondrial observada. Otros autores relacionan un daño mitocondrial con defectos en la biosíntesis de fosfatidiletanolamina (PE) que en última instancia afectaría a la distribución de proteínas de pared celular con anclaje GPI (Qu *et al.*, 2012). Esto podría relacionarse con la disminución observada en nuestros resultados de proteínas de pared con anclaje GPI (Figura 33).

Algunos autores han propuesto que el desacoplamiento mitocondrial puede darse tras el estrés oxidativo producido por algunos fármacos e incluso se ha sugerido que este puede ser un mecanismo de defensa en *C. albicans* para adaptarse al ambiente generado por los neutrófilos (Belenky *et al.*, 2013) (Cheng *et al.*, 2007). Otros autores sostienen que ante situaciones de estrés oxidativo podría darse un cambio de metabolismo respiratorio a fermentativo con el fin de disminuir la producción de radicales mediante una respiración activa de la célula (Brand, 2000). En consonancia con esta teoría a 6 h existió un ligero aumento de la proteína Adh1 (\log_2 ratio=0,33) apoyando la hipótesis de un aumento del metabolismo fermentativo en la célula respecto al control en un ambiente en el que ya no existe limitación de glucosa por la salida al exterior pero si una gran cantidad de radicales liberados por el macrófago en el estallido oxidativo (Brand, 2000, Belenky *et al.*, 2013). Recientemente se ha observado que la inhibición de la respiración clásica y alternativa en *C. albicans* llevaría a una remodelación de la pared y un aumento del reconocimiento por el macrófago (Duvenage *et al.*, 2019) esto establece una vez más una conexión entre la actividad mitocondrial y su repercusión en la pared de este hongo (Figura 33). Tras los resultados observados en este y otros trabajos existe una posible hipótesis que explicaría la conexión entre los resultados observados en las células de *C. albicans* tras la interacción: el aumento de ROS y el ambiente en el interior del fagolisosoma desencadenarían una alteración mitocondrial que provocaría una remodelación de la pared celular y una disminución del ergosterol, esto a su vez repercutiría en la sensibilidad a antifúngicos, en el reconocimiento por parte del sistema inmune o la virulencia de *C. albicans* (Figura 33).

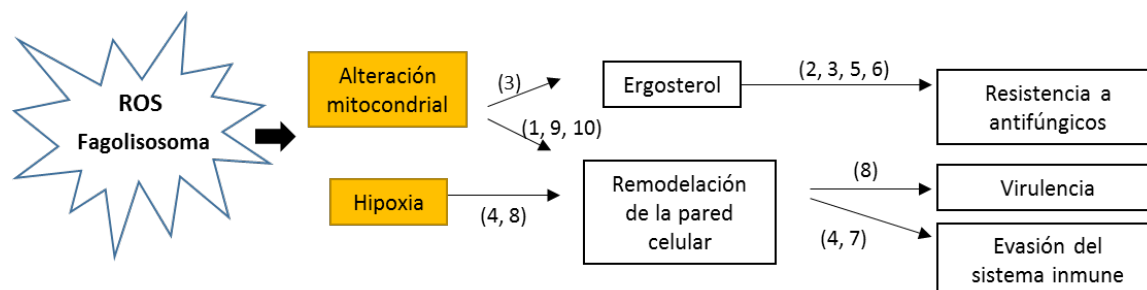


Figura 33. Factores que pueden repercutir en la remodelación de la pared celular o la disminución de la biosíntesis de ergosterol en *C. albicans* y que a su vez tienen un efecto en la resistencia a antifúngicos, virulencia o evasión del sistema inmune. Referencias figura: 1 (She *et al.*, 2013), 2 (Li & Calderone, 2017), 3 (Geraghty & Kavanagh, 2003), 4 (Pradhan *et al.*, 2018), 5 (Shingu-Vazquez & Traven, 2011), 6 (Verma *et al.*, 2017), 7 (Hopke *et al.*, 2016), 8 (Lopes *et al.*, 2018), 9 (Qu *et al.*, 2012) y 10 (Dagley *et al.*, 2011).

Por último, un menor número de proteínas alteradas en el último tiempo estudiado (9 h) predice una posible recuperación de *C. albicans*. Esta recuperación se hace patente a nivel de proteínas mitocondriales que fue el rasgo más remarcado observado a 6 h aunque aún algunas proteínas asociadas a matriz mitocondrial permanecen con menor abundancia que en el control. A diferencia de lo observado al tiempo 6 h, un mayor número de proteínas aumentaron su abundancia. Entre ellas algunas relacionadas con la β -oxidación de ácidos grasos, ciclo de los ácidos tricarboxílicos (TCA) y gluconeogénesis (Figura 34). La participación de las proteínas Pot1 y Pot2 en la β -oxidación, la proteína Pck1 del ciclo del TCA y Fbp1 específica de gluconeogénesis, apoyaría la hipótesis de un flujo metabólico en ese sentido para la producción de glucosa. Este cambio a nivel metabólico podría deberse a una disminución en la cantidad de glucosa en el medio tras el consumo por parte del macrófago y de las propias células de *C. albicans* tras la interacción. Un cambio metabólico de *C. albicans* tras la interacción con macrófagos provocado por una disminución de la glucosa ya ha sido propuesto por otros autores que apoyan una respuesta de *C. albicans* a la producción de lactato producido por el macrófago mediante la inducción del gen transportador de lactato *JEN1*, cuya proteína no ha sido identificada en este trabajo (Tukey *et al.*, 2018).

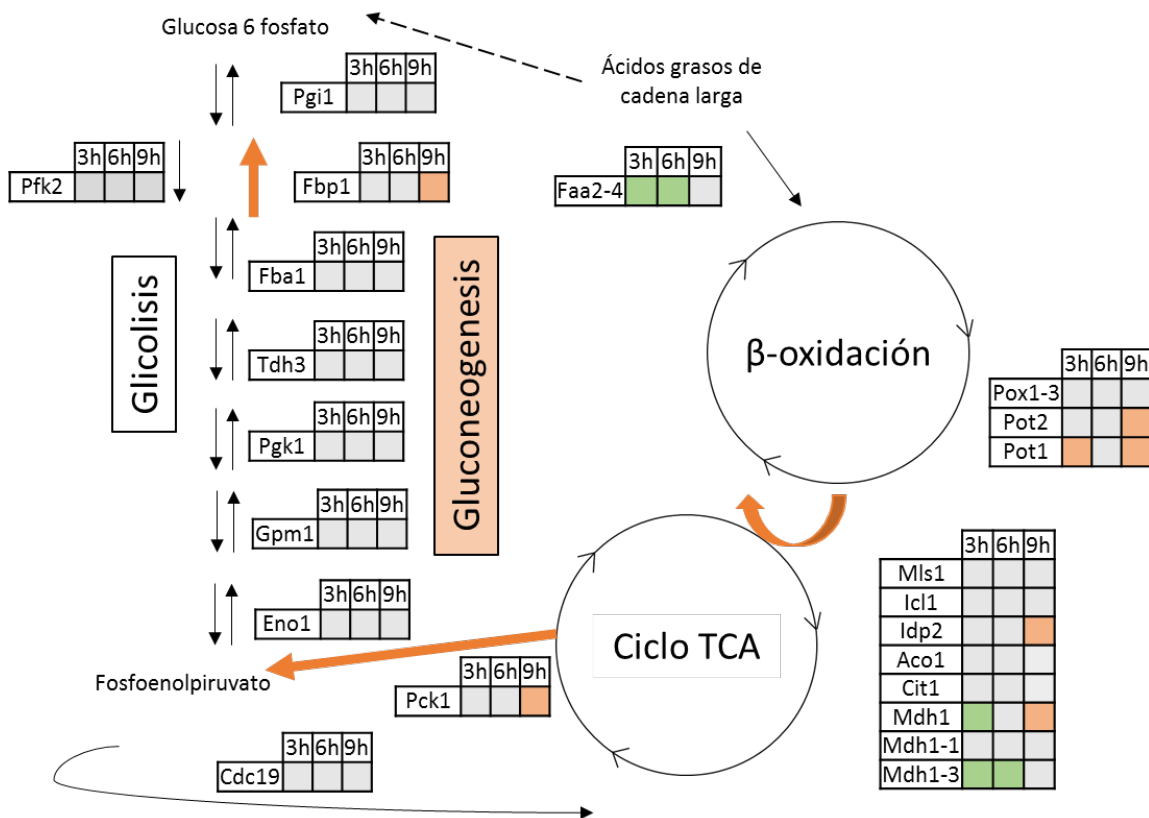


Figura 34. Cambios en la abundancia de las proteínas implicadas en la gluconeogénesis, β -oxidación de ácidos grasos o el ciclo del TCA. En naranja las proteínas que aumentaron su abundancia, en verde aquellas que disminuyeron su abundancia y en gris las proteínas sin cambios en abundancia.

Algunos de los cambios observados en el transcurso de la interacción de *C. albicans* con los macrófagos también se han observado recientemente en un estudio proteómico realizado *ex vivo* en la hemolinfa de larvas de *Galleria mellonella* que contiene una gran cantidad de células del sistema inmune innato parecidas a neutrófilos y macrófagos (Sheehan & Kavanagh, 2019). En ese estudio se observó, en concordancia con nuestros resultados, una disminución de proteínas mitocondriales, de biosíntesis de ergosterol e histonas, así como un aumento de proteínas de respuesta a estrés oxidativo y fermentación.

5. Evaluación específica de la participación de proteínas relacionadas con muerte celular regulada en diversas condiciones

Debido a la importancia del estudio de la muerte celular regulada en patógenos por su potencial como estrategia terapéutica, en este trabajo se diseñó un método de proteómica dirigida (SRM) para la cuantificación de un panel de proteínas previamente relacionadas con este proceso en levaduras. La proteómica dirigida permite la cuantificación de proteínas poco abundantes dentro de una muestra y optimiza el estudio proteómico dirigiendo el análisis hacia la detección y fragmentación únicamente de los péptidos/proteínas de interés para el investigador para su posterior cuantificación (Gallien *et al.*, 2011). El método construido en el presente estudio se diseñó para la cuantificación de 63 péptidos pertenecientes a 32 proteínas, de los cuales 50 péptidos de 23 proteínas se cuantificaron en las muestras analizadas. En este trabajo se analizaron mediante SRM extractos celulares de *C. albicans* creciendo en varias condiciones que habían sido previamente descritas por otros autores como inductoras de muerte celular regulada (Phillips *et al.*, 2003, Cabezón *et al.*, 2016). Algunas muestras fueron paralelamente analizadas mediante DIA y SRM lo que permitió realizar una comparación de la cuantificación entre métodos (Tabla 14).

Tabla 14. Condiciones de *C. albicans* analizadas mediante DIA y/o SRM en este trabajo.

Condiciones		DIA	SRM
Interacción <i>C. albicans</i> con macrófagos	3h	✓	✓
	6h	✓	✓
	9h	✓	✓
Peróxido de Hidrógeno	5 mM	✓	✓
	10 mM	✓	✓
Ácido acético	40 mM	✓	✓
	60 mM	✓	✓
	120 mM		✓
Anfotericina B	1 µg/ml		✓
	2 µg/ml		✓
	4 µg/ml		✓

"✓" Analizado mediante la estrategia indicada. En gris no analizados mediante la estrategia indicada.

La integración de los datos obtenidos mediante DIA y el método de SRM desarrollado en este trabajo mostraron buena correlación entre métodos en la mayoría de las proteínas lo que refuerza la validez del panel de péptidos seleccionados para la cuantificación de las proteínas mediante SRM (Tabla 15). En algunos casos, como ocurrió en las proteínas Cyc1, Nuc1 y orf19.5943.1 los resultados obtenidos mediante SRM y DIA discreparon. Esto podría deberse a que el número de

péptidos seleccionados para el método de SRM quizá no sea suficiente para obtener una cuantificación precisa de la proteína o bien puede que los péptidos seleccionados no sean cuantitativos, es decir, péptidos que sean representativos de la cantidad de proteína que existe en la muestra (Worboys *et al.*, 2014). Algunas proteínas especialmente relevantes en la muerte celular regulada se cuantificaron únicamente mediante SRM, como la proteína orf19.4423 (homólogo de Ysp1, *Yeast Suicide Protein* en *S. cerevisiae*), orf19.643 (homólogo de Bir1 en *S. cerevisiae*, inhibidor de la apoptosis) y orf19.916 (homólogo de Bxl en *S. cerevisiae*). Sin embargo, estas proteínas fueron cuantificadas mediante SRM únicamente con un péptido por lo que sería recomendable implementar el método con otros péptidos proteotípicos con los que asegurar una buena cuantificación a nivel de proteína.

Tabla 15. Comparativa de los resultados obtenidos mediante SRM y DIA en el panel de las proteínas relacionadas con muerte celular regulada.

Proteína	Interacción			Peróxido de Hidrógeno		Ácido acético	
	3 h	6 h	9h	5 mM	10 mM	40 mM	60 mM
Bcy1	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Cdc48	✓	✓	✓	✓	X	✓	✓
Cpr3	✓	✓	✓	DIA	DIA	✓	✓
Cyc1	✓	X	X	X	X	✓	~
Efg1	✓	✓	✓	~	~	X	✓
Mca1	✓	DIA	✓	✓	X	✓	X
Nde1	✓	✓	✓	-	-	-	SRM
Nma111	✓	✓	✓	DIA	DIA	X	X
Nuc1	✓	✓	✓	X	X	X	X
orf19.4423	-	-	-	-	-	SRM	SRM
orf19.5943.1	✓	X	✓	X	X	X	~
orf19.643	-	SRM	-	-	-	SRM	SRM
orf19.916	-	-	-	-	-	SRM	SRM
Oye2	-	DIA	-	✓	✓	X	X
Oye32	✓	✓	✓	✓	~	X	X
Pet9	✓	X	✓	DIA	DIA	DIA	DIA
Por1	✓	✓	✓	✓	X	X	✓
Ras1	✓	✓	✓	✓	X	~	X
Rsm23	✓	✓	✓	DIA	DIA	✓	DIA
Svf1	X	✓	✓	✓	✓	✓	~
Tdh3	✓	✓	✓	~	~	✓	X
Tma19	✓	✓	✓	X	X	✓	✓
Tpk1	-	SRM	-	-	-	-	-

"✓" Mismo resultado en DIA y SRM

"X" Distinto resultado en DIA y SRM

"~" el cambio no fue significativo con una de las estrategias, pero el ratio presentó la misma tendencia

"-" no cuantificada con ninguna estrategia

"SRM" cuantificada solo mediante SRM

"DIA" cuantificada solo mediante DIA

La comparación se realizó teniendo en cuenta los valores de cambios significativos (valor $p < 0,05$) pero sin realizar un umbral de corte para el ratio, considerando aumentadas las proteínas con $\text{ratio} > 0$ y disminuidas con $\text{ratio} < 0$.

Los resultados obtenidos mediante DIA y SRM del panel de proteínas relacionadas con una muerte regulada en *C. albicans* durante la interacción con el macrófago mostraron pocos cambios en este grupo de proteínas siendo difícil su interpretación como una respuesta de muerte celular regulada (**Tabla 13**). Los cambios que se produjeron en estas proteínas se encontraban ligados al estado general de la célula ya explicado anteriormente, con un ligero aumento en la proteína Svf1 relacionada con la protección frente a estrés oxidativo a 3 h (Svf1, con cambios significativos únicamente encontrados en DIA) y relacionados con la ruta de filamentación mediada por Ras1 con una disminución de la proteína Efg1 a 3 h y una disminución en la abundancia de la proteína reguladora Bcy1 a 6 h. Este resultado podría relacionarse, como ya se ha comentado, con la posible inhibición del crecimiento de *C. albicans* en un ambiente hostil proporcionado por el macrófago. Además, al tiempo 6 h se observaron proteínas mitocondriales con abundancia disminuida (Nde1, Pet9, Por1 y Cyc1) confirmando la alteración mitocondrial que se había puesto de manifiesto mediante DIA de forma más general. Resulta difícil interpretar estas señales como inductoras de muerte celular regulada en la célula, aunque la disfunción mitocondrial podría promover este tipo de muerte en las células.

Las muestras tratadas con peróxido de hidrógeno mostraron marcadores apoptóticos hasta en el 30% de las células. En línea con estos resultados se encontraron numerosos cambios en el grupo de proteínas del panel, entre ellas proteínas estrechamente relacionadas con una respuesta a estrés oxidativo como Oye2 y Oye32, cuyo heterodímero ha demostrado promover la apoptosis y la proteína Ras1 también descrita por tener un efecto proapoptótico (Phillips *et al.*, 2006, Odat *et al.*, 2007). Sin embargo, también aumentaron señales antiapoptóticas como el aumento en la abundancia de las proteínas Svf1 y Sod2 (ésta última únicamente cuantificada mediante DIA) que prevendrían la muerte de la célula. Estos resultados evidencian la lucha de las células de *C. albicans* frente al estrés oxidativo causado por exposición a peróxido de hidrógeno, no siendo posible superarlo en ese 40% de células que se dirigen hacia una muerte por apoptosis. En estas condiciones la abundancia de la metacaspasa Mca1 no pareció tener un papel relevante en la muerte regulada de *C. albicans*, este efecto podría deberse al procesamiento de esta proteína que dificultaría la cuantificación de los péptidos mediante las dos aproximaciones proteómicas empleadas en este trabajo (Léger T, 2015). Otros autores demostraron que el mutante *yca1* en *S. cerevisiae* resultó más sensible a los daños producidos por oxidación y una mayor muerte por apoptosis (Khan *et al.*, 2005) por lo que el papel de la metacaspasa como proteína inductora de apoptosis aún está siendo estudiado.

A pesar de que no se observó una muerte regulada en las células tratadas con concentraciones de 40 y 60 mM de ácido acético también se realizó una valoración de los cambios producidos en estas proteínas que pudiesen proporcionarnos una idea de su comportamiento en un estado de inhibición de la célula. Al igual que se observó con el análisis proteómico global el patrón de cambios en las proteínas indicó una disminución generalizada en su abundancia. Sin embargo fue interesante observar un aumento del citocromo C (Cyc1) tras ambas concentraciones, cuya liberación de la mitocondria al espacio citoplasmático se ha relacionado con apoptosis tras el tratamiento con ácido acético (Ludovico *et al.*, 2002, Giannattasio *et al.*, 2008). Debido a que nuestras muestras proteicas proceden de un extracto citoplasmático no podemos distinguir si esa proteína estaría aún en el interior de la mitocondria o habría sido ya liberada al citoplasma. La

liberación de citocromo c desde la mitocondria se propuesto por otros autores como un paso previo a la muerte por apoptosis en *C. albicans* provocada por ácido acético, que produciría su efecto a tiempos más avanzados (Guaragnella *et al.*, 2011, Cottier *et al.*, 2015). La disminución generalizada de muchas de las proteínas incluidas en este panel confirmaría el estado de inhibición general del funcionamiento de la célula en estas condiciones y a la vez refuerza la cuantificación de estas proteínas mediante los péptidos seleccionados en el método de SRM desarrollado.

Como se ha comentado, una proteína de especial interés en apoptosis, orf19.643 (Bir1 en *S. cerevisiae*), se consiguió cuantificar únicamente mediante SRM en estas muestras tratadas con ácido acético. Su disminución se ha relacionado con una mayor muerte por apoptosis al tratarse de un inhibidor de este proceso, sin embargo en nuestras muestras la disminución de esta proteína no pareció desencadenar una muerte celular regulada en estas células (Walter *et al.*, 2006). El tratamiento con una dosis superior de ácido acético (120 mM) provocó una notable pérdida de viabilidad en las células no observada tras los tratamientos a 40 y 60 mM durante el mismo tiempo (200 min). El análisis proteómico mediante SRM del panel de proteínas relacionadas con muerte celular mostró un patrón totalmente distinto al observado con dosis inferiores con el aumento de las proteínas Cpr3 y Oye32 ambas conocidas por su papel como pro-apoptóticas y la disminución de la proteína antiapoptótica Efg1 junto con la proteína Mca1 cuyo papel en apoptosis aún está siendo discutido.

El panel de SRM diseñado también se utilizó para observar cambios en las proteínas tras el tratamiento con dosis de AMB que provocaron una pérdida severa de la viabilidad (**Figura 27**). Este fármaco, paralelamente a su acción como antifúngico actuando sobre el ergosterol, es conocido por inducir una respuesta apoptótica y un daño oxidativo (Phillips *et al.*, 2003, Al-Dhaheri & Douglas, 2010, Yang *et al.*, 2010, Mesa-Arango *et al.*, 2014). Los resultados obtenidos muestran, en primer lugar, que los tratamientos con dosis de 2 y 4 µg/ml de AMB no provocan cambios en la abundancia de las proteínas del panel. A pesar de que el porcentaje de células con marcaje yoduro de propidio positivas al tiempo del tratamiento no fue considerable (<8%), estas células podrían estar demasiado dañadas para sobrevivir al estrés producido por el fármaco. A la dosis inferior probada (1 µg/ml) existieron numerosos cambios en la abundancia de las proteínas del panel. De nuevo, el patrón de respuesta muestra el daño oxidativo causado, y representado por el aumento de las proteínas Oye32 y Svf1, además se produjo una disminución de la proteína Efg1 probablemente debido a una inhibición del crecimiento. Sin embargo, no se observó un aumento en la proteína Ras1 como se había descrito por otros autores en concentraciones más altas de AMB (Phillips *et al.*, 2006).

En general, resultó difícil observar un patrón que indicase la existencia de una muerte celular regulada provocada por la participación de ciertas proteínas ya que como se ha indicado los distintos estreses no conducen a una respuesta común. Del mismo modo, cada agente podría estar induciendo la muerte regulada de la célula por mecanismos muy distintos que implicasen la participación de distintas proteínas. La única proteína cuyo aumento en la abundancia fue común en todos los tratamientos en los que se observó una pérdida de viabilidad fue la proteína Oye32, a excepción de las dosis más altas de tratamiento con AMB en las que se produjo pérdida de viabilidad, pero ausencia de cambios en las proteínas cuantificadas. Esta proteína se encuentra

estrechamente ligada a una respuesta a estrés oxidativo, una característica común en todos los tratamientos empleados en este trabajo. El aumento en la abundancia de Oye32 tras el tratamiento con peróxido de hidrógeno y AMB había sido previamente descrito (Liu *et al.*, 2005, Wang *et al.*, 2006), sin embargo en este trabajo hemos observado un aumento significativo en la abundancia de esta proteína tras el tratamiento con 120 mM de ácido acético. A la vista de los resultados, sería interesante comprobar la existencia de apoptosis u otro tipo de muerte regulada en estas condiciones que puedan relacionar Oye32 con este proceso. También podrían analizarse con este panel otras condiciones de crecimiento de *C. albicans* para confirmar si el aumento de esta proteína podría usarse como un marcador de un daño oxidativo grave que conduce a una muerte regulada de la célula. Estos resultados refuerzan una vez más la importancia del estrés oxidativo y las proteínas que participan en la respuesta a este estrés en el destino de la célula.

El estudio de más condiciones y a lo largo de distintos tiempos de exposición mediante el método de SRM diseñado permitirá monitorizar los cambios en la abundancia de las proteínas incluidas en el panel y correlacionar estos resultados con marcadores fenotípicos como ROS, externalización de la fosfatidilserina, daños en el ADN o la pérdida de viabilidad celular. Además, el panel de SRM diseñado para estudiar proteínas relacionadas con muerte regulada podría usarse para analizar otros procesos de interés ya que incluye proteínas relacionadas con estrés oxidativo (Oye2, Oye32, Sod2 y Svf1), filamentación (Ras1, Efg1, Bcy1y Tpk1) y metabolismo (Tdh3). Tras los resultados obtenidos mediante DIA, el panel de SRM podría ampliarse añadiendo proteínas que han demostrado ser de gran relevancia en la respuesta a estrés oxidativo, como por ejemplo proteínas del proteosoma. Además, la librería de espectros creada mediante DDA y la cuantificación de estos péptidos mediante DIA proporcionan información sobre nuevos péptidos que podrían incluirse en el método de SRM mejorando la cuantificación de proteínas de interés. El panel de SRM creado permite la cuantificación fiable de este conjunto de proteínas sin necesidad de realizar un estudio global mediante DIA que conlleva un análisis proteómico y bioinformático mucho más complejo.

En resumen, en este trabajo mediante DIA se ha expandido el conocimiento en la respuesta de *C. albicans* a distintas condiciones estresantes reforzando del mismo modo anteriores resultados realizados en este patógeno oportunista. Estos resultados apoyan el hecho de que el patógeno es capaz de adaptarse a un ambiente cambiante en el hospedador con una variedad de estreses que incluyen el oxidativo, ácido o inanición entre otros, afectando elementos clave como la pared celular, el proteosoma o la mitocondria. Los cambios en abundancia de gran número de proteínas de estos componentes refuerzan la intensa alteración de los mismos. Además, la validación funcional de la actividad de algunos componentes como la mitocondria o el proteosoma permite establecer una correlación directa entre la abundancia de las proteínas y la actividad de la estructura de la que forman parte.

La observación *in vitro* de la modulación proteómica de *C. albicans* a lo largo del tiempo de interacción con el macrófago ha permitido, por ejemplo, la observación de una pérdida de actividad mitocondrial que defendería el estudio de una diana mitocondrial como estrategia antifúngica de interés (McLellan *et al.*, 2018).

Además de proporcionar una visión global de los procesos biológicos alterados tras los tratamientos, la cuantificación de cada proteína mide su grado de participación en las condiciones estudiadas lo que resulta interesante para el desarrollo de dianas terapéuticas.

CONCLUSIONES

1. El análisis del proteoma de *C. albicans* mediante la estrategia de adquisición dependiente de datos (DDA) ha permitido la creación de una **librería** con información de 2879 proteínas. Esta librería se empleó para la **cuantificación mediante adquisición independiente de datos (DIA)** de más de 2000 proteínas de *C. albicans* en distintas condiciones de estrés proporcionando una visión global de los cambios más relevantes del proteoma.
2. Los cambios proteómicos producidos en *C. albicans* tras la exposición a peróxido de hidrógeno se caracterizaron por un aumento en la abundancia de proteínas relacionadas con respuesta a **estrés oxidativo, catabolismo mediado por proteosoma** y el **plegamiento de proteínas**. Se detectó un menor número de proteínas aumentadas a una concentración mayor de peróxido de hidrógeno (10 mM), coincidiendo con un mayor porcentaje de apoptosis.
3. El aumento en la abundancia de proteínas del **proteosoma** provocó un **incremento en la actividad** de esta estructura que correlacionó con el número de proteínas que aumentaron su abundancia en cada concentración.
4. La proteína **Prn1** de función desconocida en *C. albicans* se encontró entre las proteínas que sufrieron un aumento más remarcado tras el tratamiento con peróxido de hidrógeno. El estudio del mutante *prn1Δ* mostró su mayor sensibilidad al estrés oxidativo producido por peróxido de hidrógeno.
5. El tratamiento de *C. albicans* con 40 mM y 60 mM de ácido acético provocó la detención del crecimiento sin provocar la muerte de las células. El análisis proteómico mostró una **disminución global** en la abundancia de una gran proporción de proteínas vinculadas a la **biosíntesis de aminoácidos, la polimerización de la actina, el procesamiento de ARNr**, la respuesta a **estrés oxidativo** y el **catabolismo de proteínas** mediado por el proteosoma.
6. La disminución en la abundancia de subunidades de la **fracción reguladora del proteosoma** observada tras el tratamiento con ácido acético provocó una **disminución de la actividad** de esta estructura. Mostrando un efecto opuesto en la actividad de esta estructura al observado tras el tratamiento con peróxido de hidrógeno.
7. El estudio de los cambios producidos en el proteoma de *C. albicans* a tres tiempos de interacción con macrófagos humanos reveló cambios mantenidos en el tiempo en proteínas de **pared celular, mitocondria y núcleo**.
8. Tras **3 h** de interacción con el macrófago *C. albicans* muestra esencialmente una respuesta al **daño oxidativo** con el aumento de proteínas antioxidantes y un aumento en proteínas del proteosoma.
9. Tras **6 h** de interacción *C. albicans* sufre una profunda alteración a nivel mitocondrial que queda patente con la amplia disminución en la abundancia de un gran número de proteínas mitocondriales. A este tiempo se observó una **disminución en la actividad mitocondrial** también provocada por el sobrenadante procedente de la interacción. Numerosas proteínas implicadas en la **biosíntesis de ergosterol** también disminuyeron su abundancia relativa tras 6 h.
10. Tras **9 h** de interacción los cambios en el proteoma de *C. albicans* reflejan un estado de recuperación caracterizado por un menor número de proteínas con cambios en abundancia y el aumento de algunas proteínas involucradas en la **gluconeogénesis**.
11. Se ha diseñado y comprobado la utilidad de un método SRM para la detección y la **cuantificación** de un panel de **32 proteínas** relacionadas con **muerte regulada**. Los resultados obtenidos mediante SRM y DIA correlacionaron demostrando que ambos métodos son complementarios.

12. El **método de SRM** permitió la **cuantificación de 23 proteínas** implicadas en muerte celular regulada de *C. albicans* tras los tratamientos con peróxido de hidrógeno, ácido acético o anfotericina B y tras la interacción con macrófagos. En condiciones de apoptosis provocada por peróxido de hidrógeno se produjo un aumento de las proteínas relacionadas con respuesta a estrés oxidativo incluidas en el panel.
13. El **aumento en la abundancia de la proteína Oye32** se observó en la mayoría de las condiciones que provocaron una pérdida de viabilidad como 1 µg/ml de AMB, 120 mM de ácido acético y peróxido de hidrógeno
14. La **librería de espectros** de *C. albicans*, así como el **panel de SRM** generados en este trabajo son **herramientas proteómicas** que pueden ser empleadas por la comunidad científica resultando de gran utilidad para el análisis global o específico de proteínas de *C. albicans*.

CONCLUSIONS

1. *C. albicans* proteome analysis using DDA strategy allowed the creation of a spectral library with information of 2879 proteins. This library was used for the DIA quantitation of more than 2000 *C. albicans* proteins under different conditions providing a global view of the most relevant changes of the proteome.
2. Proteomic changes observed after the exposure of *C. albicans* to hydrogen peroxide revealed an increase in the abundance of proteins related to oxidative stress response, proteasome-mediated catabolism and protein folding. These biological processes had less number of more abundant proteins at the highest concentration of hydrogen peroxide (10 mM), correlating with a higher apoptosis percentage.
3. The increase in the abundance of proteins from the proteasome lead to an increase in the activity of this component, which was correlated with the number of proteins more abundant.
4. Prn1, protein with an unknown function, was among the proteins that underwent the most notable increased in abundance after treatment with hydrogen peroxide. The study of *prn1Δ* mutant revealed a greater susceptibility to the oxidative stress produced by hydrogen peroxide.
5. *C. albicans* treatment with 40 and 60 mM of acetic acid promoted a growth arrest but not cell death. In these conditions the proteomic analysis exhibited a global decrease in the abundance of a high number of proteins involved in amino acid biosynthesis, actin polymerization, rRNA processing, response to oxidative stress and protein catabolism mediated by proteasome.
6. The decrease in the abundance of subunits from the proteasome regulatory particle observed after acetic acid exposure drives to a decrease in the activity of this structure. This effect was the opposite after treatment with hydrogen peroxide.
7. The study of *C. albicans* proteomic changes at the three times of interaction with human macrophages revealed changes maintained over time in proteins from cell wall, nucleus and mitochondria.
8. After 3 h of interaction with macrophages, *C. albicans* showed essentially a response to oxidative damage with an increase of antioxidant proteins and an increase in proteins from proteasome.
9. After 6 h of interaction, *C. albicans* undergoes a profound alteration at the mitochondrial level showed by an extensive decrease in the abundance of a large number of mitochondrial proteins. This was related to a decrease in mitochondrial activity, which was also induced by the supernatant from the interaction. Several proteins involved in ergosterol biosynthesis also decreased their abundance after 6 h.
10. After 9 h of interaction, *C. albicans* proteome variations reflected a state of recovery characterized by less changes in protein abundance and an increase in proteins involved in gluconeogenesis.
11. A SRM method has been designed and tested being useful for the detection and quantitation of a set of proteins related to regulated cell death. The results obtained by SRM and DIA showed a good correlation demonstrating that both methods are complementary.
12. The SRM method allowed the quantification of 23 *C. albicans* proteins involved in regulated cell death after treatments with hydrogen peroxide, acetic acid or amphotericin B and after the interaction with macrophages. In apoptotic conditions caused by hydrogen peroxide there was an increase in the proteins related to oxidative stress response.

13. The increase in the abundance of Oye32 was observed in most conditions that lead to a loss of viability such as 1 µg/ml of amphotericin B, 120 mM of acetic acid and 5 and 10 mM hydrogen peroxide.
14. The *C. albicans* spectral library and the SRM method created in this work are powerful proteomic tools available for the scientific community and could be useful for a global or specific study of *C. albicans* proteins.

BIBLIOGRAFÍA

- Adams JM & Cory S (2007) Bcl-2-regulated apoptosis: mechanism and therapeutic potential. *Curr Opin Immunol* **19**: 488-496.
- Ahrne E, Molzahn L, Glatter T & Schmidt A (2013) Critical assessment of proteome-wide label-free absolute abundance estimation strategies. *Proteomics* **13**: 2567-2578.
- Al-Dhaheri RS & Douglas LJ (2010) Apoptosis in *Candida* biofilms exposed to amphotericin B. *J Med Microbiol* **59**: 149-157.
- Almeida B, Ohlmeier S, Almeida AJ, Madeo F, Leao C, Rodrigues F & Ludovico P (2009) Yeast protein expression profile during acetic acid-induced apoptosis indicates causal involvement of the TOR pathway. *Proteomics* **9**: 720-732.
- Alonso-Monge R, Navarro-García F, Román E, Negredo AI, Eisman B, Nombela C & Pla J (2003) The Hog1 mitogen-activated protein kinase is essential in the oxidative stress response and chlamydospore formation in *Candida albicans*. *Eukaryot Cell* **2**: 351-361.
- Bain JM, Lewis LE, Okai B, Quinn J, Gow NA & Erwig LP (2012) Non-lytic expulsion/exocytosis of *Candida albicans* from macrophages. *Fungal Genet Biol* **49**: 677-678.
- Belenky P, Camacho D & Collins JJ (2013) Fungicidal drugs induce a common oxidative-damage cellular death pathway. *Cell Rep* **3**: 350-358.
- Bereman MS, MacLean B, Tomazela DM, Liebler DC & MacCoss MJ (2012) The development of selected reaction monitoring methods for targeted proteomics via empirical refinement. *Proteomics* **12**: 1134-1141.
- Berger T MB, Johannes M, Herrmann, Volker Vielhauer, Bruno Luckow, Detlef & Kretzler SaM (2000) The apoptosis mediator mDAP-3 is a novel member of a conserved family of mitochondrial proteins. *J Cell Sci*.
- Brand MD (2000) Uncoupling to survive? The role of mitochondrial inefficiency in ageing. *Exp Gerontol* **35**: 811-820.
- Brown AJ, Brown GD, Netea MG & Gow NA (2014) Metabolism impacts upon *Candida* immunogenicity and pathogenicity at multiple levels. *Trends Microbiol* **22**: 614-622.
- Brown GD, Denning DW, Gow NA, Levitz SM, Netea MG & White TC (2012) Hidden killers: human fungal infections. *Sci Transl Med* **4**: 165rv113.
- Buttner S, Eisenberg T, Herker E, Carmona-Gutierrez D, Kroemer G & Madeo F (2006) Why yeast cells can undergo apoptosis: death in times of peace, love, and war. *J Cell Biol* **175**: 521-525.
- Buttner S, Eisenberg T, Carmona-Gutierrez D, *et al.* (2007) Endonuclease G regulates budding yeast life and death. *Mol Cell* **25**: 233-246.
- Buttner S, Ruli D, Vogtle FN, *et al.* (2011) A yeast BH3-only protein mediates the mitochondrial pathway of apoptosis. *EMBO J* **30**: 2779-2792.
- Buurman ET, Jiang W, McCoy M, Averett DR, Thompson CM & Wobbe CR (2002) Validation of Cdc68p as a novel antifungal target. *Arch Microbiol* **178**: 428-436.

Cabezón V, Vialás V, Gil-Bona A, Reales-Calderón JA, Martínez-Gomariz M, Gutiérrez-Blázquez D, Monteoliva L, Molero G, Ramsdale M & Gil C (2016) Apoptosis of *Candida albicans* during the Interaction with Murine Macrophages: Proteomics and Cell-Death Marker Monitoring. *J Proteome Res* **15**: 1418-1434.

Carmona-Gutierrez D, Eisenberg T, Buttner S, Meisinger C, Kroemer G & Madeo F (2010) Apoptosis in yeast: triggers, pathways, subroutines. *Cell Death Differ* **17**: 763-773.

Carmona-Gutierrez D, Bauer MA, Zimmermann A, *et al.* (2018) Guidelines and recommendations on yeast cell death nomenclature. *Microbial Cell* **5**: 4-31.

Cebulski J, Malouin J, Pinches N, Cascio V & Austriaco N (2011) Yeast Bax inhibitor, Bxi1p, is an ER-localized protein that links the unfolded protein response and programmed cell death in *Saccharomyces cerevisiae*. *PLoS One* **6**: e20882.

Citiulo F, Jacobsen ID, Miramon P, Schild L, Brunke S, Zipfel P, Brock M, Hube B & Wilson D (2012) *Candida albicans* scavenges host zinc via Pra1 during endothelial invasion. *PLoS Pathog* **8**: e1002777.

Corrales FJ & Calvete J (2014) Manual de Proteómica.

Correia I, Alonso-Monge R & Pla J (2016) The Hog1 MAP Kinase Promotes the Recovery from Cell Cycle Arrest Induced by Hydrogen Peroxide in *Candida albicans*. *Front Microbiol* **7**: 2133.

Costa V, Quintanilha A & Moradas-Ferreira P (2007) Protein oxidation, repair mechanisms and proteolysis in *Saccharomyces cerevisiae*. *IUBMB Life* **59**: 293-298.

Costerton JW (1995) Overview of microbial biofilms. *J Ind Microbiol* **15**: 137-140.

Cottier F, Tan AS, Chen J, Lum J, Zolezzi F, Poidinger M & Pavelka N (2015) The transcriptional stress response of *Candida albicans* to weak organic acids. *G3 (Bethesda)* **5**: 497-505.

Cottier F, Tan ASM, Yurieva M, Liao W, Lum J, Poidinger M, Zolezzi F & Pavelka N (2017) The Transcriptional Response of *Candida albicans* to Weak Organic Acids, Carbon Source, and MIG1 Inactivation Unveils a Role for HGT16 in Mediating the Fungistatic Effect of Acetic Acid. *G3 (Bethesda)* **7**: 3597-3604.

Cruz MR, Graham CE, Gagliano BC, Lorenz MC & Garsin DA (2013) *Enterococcus faecalis* inhibits hyphal morphogenesis and virulence of *Candida albicans*. *Infect Immun* **81**: 189-200.

Chauhan N, Latge JP & Calderone R (2006) Signalling and oxidant adaptation in *Candida albicans* and *Aspergillus fumigatus*. *Nat Rev Microbiol* **4**: 435-444.

Chaves GM, Bates S, MacCallum DM & Odds FC (2007) *Candida albicans* GRX2, encoding a putative glutaredoxin, is required for virulence in a murine model. *Genet Mol Res* **6**: 1051-1063.

Cheng S, Clancy CJ, Zhang Z, Hao B, Wang W, Iczkowski KA, Pfaller MA & Nguyen MH (2007) Uncoupling of oxidative phosphorylation enables *Candida albicans* to resist killing by phagocytes and persist in tissue. *Cell Microbiol* **9**: 492-501.

Chiranand W, McLeod I, Zhou H, Lynn JJ, Vega LA, Myers H, Yates JR, 3rd, Lorenz MC & Gustin MC (2008) CTA4 transcription factor mediates induction of nitrosative stress response in *Candida albicans*. *Eukaryot Cell* **7**: 268-278.

- Chowdhary A, Sharma C & Meis JF (2017) *Candida auris*: A rapidly emerging cause of hospital-acquired multidrug-resistant fungal infections globally. *PLoS Pathog* **13**: e1006290.
- Da Silva Dantas A, Patterson MJ, Smith DA, Maccallum DM, Erwig LP, Morgan BA & Quinn J (2010) Thioredoxin regulates multiple hydrogen peroxide-induced signaling pathways in *Candida albicans*. *Mol Cell Biol* **30**: 4550-4563.
- Da Silva Dantas A, Lee KK, Raziunaite I, Schaefer K, Wagener J, Yadav B & Gow NA (2016) Cell biology of *Candida albicans*-host interactions. *Curr Opin Microbiol* **34**: 111-118.
- Dagley MJ, Gentle IE, Beilharz TH, *et al.* (2011) Cell wall integrity is linked to mitochondria and phospholipid homeostasis in *Candida albicans* through the activity of the post-transcriptional regulator Ccr4-Pop2. *Mol Microbiol* **79**: 968-989.
- Dai BD, Cao YY, Huang S, Xu YG, Gao PH, Wang Y & Jiang YY (2009) Baicalein induces programmed cell death in *Candida albicans*. *J Microbiol Biotechnol* **19**: 803-809.
- Danhof HA & Lorenz MC (2015) The *Candida albicans* ATO Gene Family Promotes Neutralization of the Macrophage Phagolysosome. *Infect Immun* **83**: 4416-4426.
- Dantas Ada S, Day A, Ikeh M, Kos I, Achan B & Quinn J (2015) Oxidative stress responses in the human fungal pathogen, *Candida albicans*. *Biomolecules* **5**: 142-165.
- de Oliveira Santos GC, Vasconcelos CC, Lopes AJO, *et al.* (2018) *Candida* Infections and Therapeutic Strategies: Mechanisms of Action for Traditional and Alternative Agents. *Front Microbiol* **9**: 1351.
- Dong Y, Hu J, Fan L & Chen Q (2017) RNA-Seq-based transcriptomic and metabolomic analysis reveal stress responses and programmed cell death induced by acetic acid in *Saccharomyces cerevisiae*. *Sci Rep* **7**: 42659.
- Dou QP (2014) Recent advances in proteasome inhibitor-based cancer therapies. *Curr Cancer Drug Targets* **14**: 505.
- Duvenage L, Walker LA, Bojarczuk A, Johnston SA, MacCallum DM, Munro CA & Gourlay CW (2019) Inhibition of Classical and Alternative Modes of Respiration in *Candida albicans* Leads to Cell Wall Remodeling and Increased Macrophage Recognition. *MBio* **10**.
- Ebhardt HA, Root A, Sander C & Aebersold R (2015) Applications of targeted proteomics in systems biology and translational medicine. *Proteomics* **15**: 3193-3208.
- Eisenberg T, Buttner S, Kroemer G & Madeo F (2007) The mitochondrial pathway in yeast apoptosis. *Apoptosis* **12**: 1011-1023.
- Ene IV, Cheng SC, Netea MG & Brown AJ (2013) Growth of *Candida albicans* cells on the physiologically relevant carbon source lactate affects their recognition and phagocytosis by immune cells. *Infect Immun* **81**: 238-248.
- Enjalbert B, Nantel A & Whiteway M (2003) Stress-induced gene expression in *Candida albicans*: absence of a general stress response. *Mol Biol Cell* **14**: 1460-1467.
- Enjalbert B, MacCallum DM, Odds FC & Brown AJ (2007) Niche-specific activation of the oxidative stress response by the pathogenic fungus *Candida albicans*. *Infection Immunity* **75**: 2143-2151.

Enjalbert B, Smith DA, Cornell MJ, Alam I, Nicholls S, Brown AJ & Quinn J (2006) Role of the Hog1 stress-activated protein kinase in the global transcriptional response to stress in the fungal pathogen *Candida albicans*. *Mol Biol Cell* **17**: 1018-1032.

Escher C, Reiter L, MacLean B, Ossola R, Herzog F, Chilton J, MacCoss MJ & Rinner O (2012) Using iRT, a normalized retention time for more targeted measurement of peptides. *Proteomics* **12**: 1111-1121.

Fanning S, Xu W, Solis N, Woolford CA, Filler SG & Mitchell AP (2012) Divergent targets of *Candida albicans* biofilm regulator Bcr1 *in vitro* and *in vivo*. *Eukaryot Cell* **11**: 896-904.

Fannjiang Y, Cheng WC, Lee SJ, Qi B, Pevsner J, McCaffery JM, Hill RB, Basanez G & Hardwick JM (2004) Mitochondrial fission proteins regulate programmed cell death in yeast. *Genes Dev* **18**: 2785-2797.

Fernández-Arenas E, Molero G, Nombela C, Diez-Orejas R & Gil C (2004) Low virulent strains of *Candida albicans*: unravelling the antigens for a future vaccine. *Proteomics* **4**: 3007-3020.

Fernández-Arenas E, Bleck CK, Nombela C, Gil C, Griffiths G & Diez-Orejas R (2009) *Candida albicans* actively modulates intracellular membrane trafficking in mouse macrophage phagosomes. *Cell Microbiol* **11**: 560-589.

Fernández-Arenas E, Cabezón V, Bermejo C, Arroyo J, Nombela C, Diez-Orejas R & Gil C (2007) Integrated proteomics and genomics strategies bring new insight into *Candida albicans* response upon macrophage interaction. *Mol Cell Proteomics* **6**: 460-478.

Fitzsimmons N & Berry DR (1994) Inhibition of *Candida albicans* by *Lactobacillus acidophilus*: evidence for the involvement of a peroxidase system. *Microbios* **80**: 125-133.

Franceschini A, Szklarczyk D, Frankild S, *et al.* (2013) STRING v9.1: protein-protein interaction networks, with increased coverage and integration. *Nucleic Acids Res* **41**: D808-815.

Gallien S, Duriez E & Domon B (2011) Selected reaction monitoring applied to proteomics. *J Mass Spectrom* **46**: 298-312.

García-Carnero LC, Pérez-García LA, Martínez-Álvarez JA, Reyes-Martínez JE & Mora-Montes HM (2018) Current trends to control fungal pathogens: exploiting our knowledge in the host-pathogen interaction. *Infect Drug Resist* **11**: 903-913.

Gelbman BD, Heguy A, O'Connor TP, Zabner J & Crystal RG (2007) Upregulation of pirin expression by chronic cigarette smoking is associated with bronchial epithelial cell apoptosis. *Respir Res* **8**: 10.

Geng P, Zhang L & Shi GY (2017) Omics analysis of acetic acid tolerance in *Saccharomyces cerevisiae*. *World J Microbiol Biotechnol* **33**: 94.

Geraghty P & Kavanagh K (2003) Disruption of mitochondrial function in *Candida albicans* leads to reduced cellular ergosterol levels and elevated growth in the presence of amphotericin B. *Arch Microbiol* **179**: 295-300.

Ghosh S, Navarathna DH, Roberts DD, Cooper JT, Atkin AL, Petro TM & Nickerson KW (2009) Arginine-induced germ tube formation in *Candida albicans* is essential for escape from murine macrophage line RAW 264.7. *Infect Immun* **77**: 1596-1605.

- Giannattasio S, Atlante A, Antonacci L, Guaragnella N, Lattanzio P, Passarella S & Marra E (2008) Cytochrome c is released from coupled mitochondria of yeast en route to acetic acid-induced programmed cell death and can work as an electron donor and a ROS scavenger. *FEBS Lett* **582**: 1519-1525.
- Gillet LC, Navarro P, Tate S, Rost H, Selevsek N, Reiter L, Bonner R & Aebersold R (2012) Targeted data extraction of the MS/MS spectra generated by data-independent acquisition: a new concept for consistent and accurate proteome analysis. *Mol Cell Proteomics* **11**: O111 016717.
- Gillum AM, Tsay EY & Kirsch DR (1984) Isolation of the *Candida albicans* gene for orotidine-5'-phosphate decarboxylase by complementation of *S. cerevisiae* ura3 and *E. coli* pyrF mutations. *Mol Gen Genet* **198**: 179-182.
- Godon C, Lagniel G, Lee J, Buhler JM, Kieffer S, Perrot M, Boucherie H, Toledano MB & Labarre J (1998) The H₂O₂ stimulon in *Saccharomyces cerevisiae*. *J Biol Chem* **273**: 22480-22489.
- González-Párraga P, Alonso-Monge R, Plá J & Argüelles JC (2010) Adaptive tolerance to oxidative stress and the induction of antioxidant enzymatic activities in *Candida albicans* are independent of the Hog1 and Cap1-mediated pathways. *FEMS Yeast Res* **10**: 747-756.
- Guaragnella N, Antonacci L, Passarella S, Marra E & Giannattasio S (2011) Achievements and perspectives in yeast acetic acid-induced programmed cell death pathways. *Biochem Soc Trans* **39**: 1538-1543.
- Guaragnella N, Zdravlevic M, Antonacci L, Passarella S, Marra E & Giannattasio S (2012) The role of mitochondria in yeast programmed cell death. *Front Oncol* **2**: 70.
- Gupta I, Singh K, Varshney NK & Khan S (2018) Delineating Crosstalk Mechanisms of the Ubiquitin Proteasome System That Regulate Apoptosis. *Front Cell Dev Biol* **6**: 11.
- Hall RA & Gow NA (2013) Mannosylation in *Candida albicans*: role in cell wall function and immune recognition. *Mol Microbiol* **90**: 1147-1161.
- Hao B, Cheng S, Clancy CJ & Nguyen MH (2013) Caspofungin kills *Candida albicans* by causing both cellular apoptosis and necrosis. *Antimicrob Agents Chemother* **57**: 326-332.
- Hardwick JM (2018) Do Fungi Undergo Apoptosis-Like Programmed Cell Death? *MBio* **9**.
- Heiden Matthew G. Vander , Cho John S. , VanderWeele David J. , Brace Jennifer L. , Harris Marian H. , Bauer Daniel E. , Prange Bryan , Kron Stephen J. , Thompson Craig B. & M. RC (2002) Bcl-xL Complements *Saccharomyces cerevisiae* Genes That Facilitate the Switch from Glycolytic to Oxidative Metabolism. *J Biol Chem*.
- Hernández-Chávez MJ, Pérez-García LA, Nino-Vega GA & Mora-Montes HM (2017) Fungal Strategies to Evade the Host Immune Recognition. *J Fungi (Basel)* **3**.
- Hill SM & Nystrom T (2015) The dual role of a yeast metacaspase: What doesn't kill you makes you stronger. *Bioessays*.
- Holland SM (2010) Chronic granulomatous disease. *Clin Rev Allergy Immunol* **38**: 3-10.

Hopke A, Nicke N, Hidu EE, Degani G, Popolo L & Wheeler RT (2016) Neutrophil Attack Triggers Extracellular Trap-Dependent *Candida* Cell Wall Remodeling and Altered Immune Recognition. *PLoS Pathog* **12**: e1005644.

Hromatka BS, Noble SM & Johnson AD (2005) Transcriptional response of *Candida albicans* to nitric oxide and the role of the YHB1 gene in nitrosative stress and virulence. *Mol Biol Cell* **16**: 4814-4826.

Hwang CS, Rhie GE, Oh JH, Huh WK, Yim HS & Kang SO (2002) Copper- and zinc-containing superoxide dismutase (Cu/ZnSOD) is required for the protection of *Candida albicans* against oxidative stresses and the expression of its full virulence. *Microbiology* **148**: 3705-3713.

Jain C, Pastor K, Gonzalez AY, Lorenz MC & Rao RP (2013) The role of *Candida albicans* AP-1 protein against host derived ROS in in vivo models of infection. *Virulence* **4**: 67-76.

Jamieson DJ, Stephen DW & Terriere EC (1996) Analysis of the adaptive oxidative stress response of *Candida albicans*. *FEMS Microbiol Lett* **138**: 83-88.

Jean Beltran PM, Federspiel JD, Sheng X & Cristea IM (2017) Proteomics and integrative omic approaches for understanding host-pathogen interactions and infectious diseases. *Mol Syst Biol* **13**: 922.

Kazemzadeh L, Cvijovic M & Petranovic D (2012) Boolean model of yeast apoptosis as a tool to study yeast and human apoptotic regulations. *Front Physiol* **3**: 446.

Khan MA, Chock PB & Stadtman ER (2005) Knockout of caspase-like gene, YCA1, abrogates apoptosis and elevates oxidized proteins in *Saccharomyces cerevisiae*. *Proc Natl Acad Sci U S A* **102**: 17326-17331.

Kitahara N, Morisaka H, Aoki W, Takeda Y, Shibasaki S, Kuroda K & Ueda M (2015) Description of the interaction between *Candida albicans* and macrophages by mixed and quantitative proteome analysis without isolation. *AMB Express* **5**: 127.

Komalapriya C, Kaloriti D, Tillmann AT, *et al.* (2015) Integrative Model of Oxidative Stress Adaptation in the Fungal Pathogen *Candida albicans*. *PLoS One* **10**: e0137750.

Kotschy A, Szlavik Z, Murray J, *et al.* (2016) The MCL1 inhibitor S63845 is tolerable and effective in diverse cancer models. *Nature* **538**: 477-482.

Krysan DJ, Sutterwala FS & Wellington M (2014) Catching fire: *Candida albicans*, macrophages, and pyroptosis. *PLoS Pathog* **10**: e1004139.

Kulkarni M, Stolp ZD & Hardwick JM (2019) Targeting intrinsic cell death pathways to control fungal pathogens. *Biochem Pharmacol* **162**: 71-78.

Kullberg BJ & Arendrup MC (2015) Invasive Candidiasis. *N Engl J Med* **373**: 1445-1456.

Kusch H, Engelmann S, Albrecht D, Morschhauser J & Hecker M (2007) Proteomic analysis of the oxidative stress response in *Candida albicans*. *Proteomics* **7**: 686-697.

Lamoth F, Lockhart SR, Berkow EL & Calandra T (2018) Changes in the epidemiological landscape of invasive candidiasis. *J Antimicrob Chemother* **73**: i4-i13.

- Lastauskiene E, Zinkeviciene A, Girkontaite I, Kaunietis A & Kvedariene V (2014) Formic acid and acetic acid induce a programmed cell death in pathogenic *Candida* species. *Curr Microbiol* **69**: 303-310.
- Leach MD, Stead DA, Argo E, MacCallum DM & Brown AJ (2011) Molecular and proteomic analyses highlight the importance of ubiquitination for the stress resistance, metabolic adaptation, morphogenetic regulation and virulence of *Candida albicans*. *Mol Microbiol* **79**: 1574-1593.
- Lee J & Lee DG (2015) Novel antifungal mechanism of resveratrol: apoptosis inducer in *Candida albicans*. *Curr Microbiol* **70**: 383-389.
- Lee W & Lee Dong G (2018) A novel mechanism of fluconazole: fungicidal activity through dose-dependent apoptotic responses in *Candida albicans*. *Microbiology*.
- Léger T GC, Ounissi M, Lelandais G, et al. (2015) The metacaspase (Mca1p) has a dual role in Farnesol-induced apoptosis in *Candida albicans*. *Mol Cell Proteomics*.
- Li D & Calderone R (2017) Exploiting mitochondria as targets for the development of new antifungals. *Virulence* **8**: 159-168.
- Li Z, Adams RM, Chourey K, Hurst GB, Hettich RL & Pan C (2012) Systematic comparison of label-free, metabolic labeling, and isobaric chemical labeling for quantitative proteomics on LTQ Orbitrap Velos. *J Proteome Res* **11**: 1582-1590.
- Liang Q, Li W & Zhou B (2008) Caspase-independent apoptosis in yeast. *Biochim Biophys Acta* **1783**: 1311-1319.
- Ligr M (2001) The Proteasomal Substrate Stm1 Participates in Apoptosis-like Cell Death in Yeast. *Mol Biol Cell*.
- Lionakis MS, Lim JK, Lee CC & Murphy PM (2011) Organ-specific innate immune responses in a mouse model of invasive candidiasis. *J Innate Immun* **3**: 180-199.
- Liu TT, Lee RE, Barker KS, Lee RE, Wei L, Homayouni R & Rogers PD (2005) Genome-wide expression profiling of the response to azole, polyene, echinocandin, and pyrimidine antifungal agents in *Candida albicans*. *Antimicrob Agents Chemother* **49**: 2226-2236.
- Longo V, Ždravlević M, Guaragnella N, Giannattasio S, Zolla L & Timperio AM (2015) Proteome and metabolome profiling of wild-type and YCA1-knock-out yeast cells during acetic acid-induced programmed cell death. *J Proteomics* **128**: 173-188.
- Lopes JP, Stylianou M, Backman E, Holmberg S, Jass J, Claesson R & Urban CF (2018) Evasion of Immune Surveillance in Low Oxygen Environments Enhances *Candida albicans* Virulence. *MBio* **9**.
- Lorenz MC, Bender JA & Fink GR (2004) Transcriptional response of *Candida albicans* upon internalization by macrophages. *Eukaryot Cell* **3**: 1076-1087.
- Lu H, Zhu Z, Dong L, Jia X, Sun X, Yan L, Chai Y, Jiang Y & Cao Y (2011) Lack of trehalose accelerates H₂O₂-induced *Candida albicans* apoptosis through regulating Ca²⁺ signaling pathway and caspase activity. *PLoS One* **6**: e15808.
- Ludovico P, Sousa MJ, Silva MT, Leao C & Corte-Real M (2001) *Saccharomyces cerevisiae* commits to a programmed cell death process in response to acetic acid. *Microbiology* **147**: 2409-2415.

Ludovico P, Rodrigues F, Almeida A, Silva MT, Barrientos A & Côrte-Real M (2002) Cytochrome c release and mitochondria involvement in programmed cell death induced by acetic acid in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mol Biol Cell* **13**: 2598-2606.

Luo S, Poltermann S, Kunert A, Rupp S & Zipfel PF (2009) Immune evasion of the human pathogenic yeast *Candida albicans*: Pra1 is a Factor H, FHL-1 and plasminogen binding surface protein. *Mol Immunol* **47**: 541-550.

Madeo F, Frohlich E & Frohlich KU (1997) A yeast mutant showing diagnostic markers of early and late apoptosis. *J Cell Biol* **139**: 729-734.

Madeo F, Carmona-Gutierrez D, Ring J, Büttner S, Eisenberg T & Kroemer G (2009) Caspase-dependent and caspase-independent cell death pathways in yeast. *Biochem Biophys Res Commun* **382**: 227-231.

Madeo F, Frohlich E, Ligr M, Grey M, Sigrist SJ, Wolf DH & Frohlich KU (1999) Oxygen stress: a regulator of apoptosis in yeast. *J Cell Biol* **145**: 757-767.

Madeo F, Herker E, Maldener C, *et al.* (2002) A caspase-related protease regulates apoptosis in yeast. *Mol Cell* **9**: 911-917.

Malmström E, Kilsgard O, Hauri S, Smeds E, Herwald H, Malmström L & Malmström J (2016) Large-scale inference of protein tissue origin in gram-positive sepsis plasma using quantitative targeted proteomics. *Nat Commun* **7**: 10261.

Manon S, Chaudhuri B & Guerin M (1997) Release of cytochrome c and decrease of cytochrome c oxidase in Bax-expressing yeast cells, and prevention of these effects by coexpression of Bcl-xL. *FEBS Lett* **415**: 29-32.

Martchenko M, Alarco AM, Harcus D & Whiteway M (2004) Superoxide dismutases in *Candida albicans*: transcriptional regulation and functional characterization of the hyphal-induced SOD5 gene. *Mol Biol Cell* **15**: 456-467.

Martínez-López R, Nombela C, Diez-Orejas R, Monteoliva L & Gil C (2008) Immunoproteomic analysis of the protective response obtained from vaccination with *Candida albicans* ecm33 cell wall mutant in mice. *Proteomics* **8**: 2651-2664.

Mayer FL, Wilson D & Hube B (2013) *Candida albicans* pathogenicity mechanisms. *Virulence* **4**: 119-128.

McKenzie CG, Koser U, Lewis LE, Bain JM, Mora-Montes HM, Barker RN, Gow NA & Erwig LP (2010) Contribution of *Candida albicans* cell wall components to recognition by and escape from murine macrophages. *Infect Immun* **78**: 1650-1658.

McLellan CA, Vincent BM, Solis NV, Lancaster AK, Sullivan LB, Hartland CL, Youngsaye W, Filler SG, Whitesell L & Lindquist S (2018) Inhibiting mitochondrial phosphate transport as an unexploited antifungal strategy. *Nat Chem Biol* **14**: 135-141.

Mesa-Arango AC, Trevijano-Contador N, Román E, Sánchez-Fresneda R, Casas C, Herrero E, Argüelles JC, Pla J, Cuenca-Estrella M & Zaragoza O (2014) The production of reactive oxygen species is a universal action mechanism of Amphotericin B against pathogenic yeasts and contributes to the fungicidal effect of this drug. *Antimicrob Agents Chemother* **58**: 6627-6638.

- Michalik S, Depke M, Murr A, *et al.* (2017) A global *Staphylococcus aureus* proteome resource applied to the in vivo characterization of host-pathogen interactions. *Sci Rep* **7**: 9718.
- Michalski A, Cox J & Mann M (2011) More than 100,000 detectable peptide species elute in single shotgun proteomics runs but the majority is inaccessible to data-dependent LC-MS/MS. *J Proteome Res* **10**: 1785-1793.
- Mochon AB, Jin Y, Kayala MA, Wingard JR, Clancy CJ, Nguyen MH, Felgner P, Baldi P & Liu H (2010) Serological profiling of a *Candida albicans* protein microarray reveals permanent host-pathogen interplay and stage-specific responses during candidemia. *PLoS Pathog* **6**: e1000827.
- Mortensen PB & Clausen MR (1996) Short-chain fatty acids in the human colon: relation to gastrointestinal health and disease. *Scand J Gastroenterol Suppl* **216**: 132-148.
- Moyes DL, Runglall M, Murciano C, *et al.* (2010) A biphasic innate immune MAPK response discriminates between the yeast and hyphal forms of *Candida albicans* in epithelial cells. *Cell Host Microbe* **8**: 225-235.
- Moyes DL, Wilson D, Richardson JP, *et al.* (2016) Candidalysin is a fungal peptide toxin critical for mucosal infection. *Nature* **532**: 64-68.
- Muñoz JF, Delorey T, Ford CB, Li BY, Thompson DA, Rao RP & Cuomo CA (2019) Coordinated host-pathogen transcriptional dynamics revealed using sorted subpopulations and single macrophages infected with *Candida albicans*. *Nat Commun* **10**: 1607.
- Murciano C, Moyes DL, Runglall M, Tobouti P, Islam A, Hoyer LL & Naglik JR (2012) Evaluation of the role of *Candida albicans* agglutinin-like sequence (Als) proteins in human oral epithelial cell interactions. *PLoS One* **7**: e33362.
- Navarro-García F, Eisman B, Fiuza SM, Nombela C & Pla J (2005) The MAP kinase Mkc1p is activated under different stress conditions in *Candida albicans*. *Microbiology* **151**: 2737-2749.
- Netea MG, Brown GD, Kullberg BJ & Gow NA (2008) An integrated model of the recognition of *Candida albicans* by the innate immune system. *Nat Rev Microbiol* **6**: 67-78.
- Nicola AM, Robertson EJ, Albuquerque P, Derengowski Lda S & Casadevall A (2011) Nonlytic exocytosis of *Cryptococcus neoformans* from macrophages occurs in vivo and is influenced by phagosomal pH. *MBio* **2**.
- Noble SM, Gianetti BA & Witchley JN (2017) *Candida albicans* cell-type switching and functional plasticity in the mammalian host. *Nat Rev Microbiol* **15**: 96-108.
- Noble SM, French S, Kohn LA, Chen V & Johnson AD (2010) Systematic screens of a *Candida albicans* homozygous deletion library decouple morphogenetic switching and pathogenicity. *Nat Genet* **42**: 590-598.
- Nogales-Cadenas R, Carmona-Saez P, Vazquez M, Vicente C, Yang X, Tirado F, Carazo JM & Pascual-Montano A (2009) GeneCodis: interpreting gene lists through enrichment analysis and integration of diverse biological information. *Nucleic Acids Res* **37**: W317-322.
- Odat O, Matta S, Khalil H, Kampranis SC, Pfau R, Tsihliis PN & Makris AM (2007) Old yellow enzymes, highly homologous FMN oxidoreductases with modulating roles in oxidative stress and programmed cell death in yeast. *J Biol Chem* **282**: 36010-36023.

Oltersdorf T, Elmore SW, Shoemaker AR, *et al.* (2005) An inhibitor of Bcl-2 family proteins induces regression of solid tumours. *Nature* **435**: 677-681.

Orzaez D, de Jong AJ & Woltering EJ (2001) A tomato homologue of the human protein PIRIN is induced during programmed cell death. *Plant Mol Biol* **46**: 459-468.

Palma M, Guerreiro JF & Sa-Correia I (2018) Adaptive Response and Tolerance to Acetic Acid in *Saccharomyces cerevisiae* and *Zygosaccharomyces bailii*: A Physiological Genomics Perspective. *Front Microbiol* **9**: 274.

Papon N, Courdavault V, Clastre M & Bennett RJ (2013) Emerging and emerged pathogenic *Candida* species: beyond the *Candida albicans* paradigm. *PLoS Pathog* **9**: e1003550.

Pappas PG, Lionakis MS, Arendrup MC, Ostrosky-Zeichner L & Kullberg BJ (2018) Invasive candidiasis. *Nat Rev Dis Primers* **4**: 18026.

Parra-Giraldo CM (2013) Estudio proteómico de la superficie celular de *Candida* spp: Aplicaciones biomédicas. *Universidad Complutense de Madrid*.

Patterson MJ, McKenzie CG, Smith DA, da Silva Dantas A, Sherston S, Veal EA, Morgan BA, MacCallum DM, Erwig LP & Quinn J (2013) Ybp1 and Gpx3 signaling in *Candida albicans* govern hydrogen peroxide-induced oxidation of the Cap1 transcription factor and macrophage escape. *Antioxid Redox Signal* **19**: 2244-2260.

Pereira C, Camougrand N, Manon S, Sousa MJ & Corte-Real M (2007) ADP/ATP carrier is required for mitochondrial outer membrane permeabilization and cytochrome c release in yeast apoptosis. *Mol Microbiol* **66**: 571-582.

Pereira C, Silva RD, Saraiva L, Johansson B, Sousa MJ & Côrte-Real M (2008) Mitochondria-dependent apoptosis in yeast. *Biochim Biophys Acta* **1783**: 1286-1302.

Pereira PHS, Currà C & Garcia CRS (2018) Ubiquitin Proteasome System as a Potential Drug Target for Malaria. *Curr Top Med Chem* **18**: 315-320.

Perrone GG, Tan SX & Dawes IW (2008) Reactive oxygen species and yeast apoptosis. *Biochim Biophys Acta* **1783**: 1354-1368.

Peterson AC, Russell JD, Bailey DJ, Westphall MS & Coon JJ (2012) Parallel reaction monitoring for high resolution and high mass accuracy quantitative, targeted proteomics. *Mol Cell Proteomics* **11**: 1475-1488.

Pfaller MA & Castanheira M (2016) Nosocomial Candidiasis: Antifungal Stewardship and the Importance of Rapid Diagnosis. *Med Mycol* **54**: 1-22.

Phillips AJ, Sudbery I & Ramsdale M (2003) Apoptosis induced by environmental stresses and amphotericin B in *Candida albicans*. *Proc Natl Acad Sci U S A* **100**: 14327-14332.

Phillips AJ, Crowe JD & Ramsdale M (2006) Ras pathway signaling accelerates programmed cell death in the pathogenic fungus *Candida albicans*. *Proc Natl Acad Sci U S A* **103**: 726-731.

Pitarch A, Nombela C & Gil C (2018) Diagnosis of Invasive Candidiasis: From Gold Standard Methods to Promising Leading-edge Technologies. *Curr Top Med Chem* **18**: 1375-1392.

- Pitarch A, Jiménez A, Nombela C & Gil C (2006) Decoding serological response to *Candida* cell wall immunome into novel diagnostic, prognostic, and therapeutic candidates for systemic candidiasis by proteomic and bioinformatic analyses. *Mol Cell Proteomics* **5**: 79-96.
- Poltermann S, Kunert A, von der Heide M, Eck R, Hartmann A & Zipfel PF (2007) Gpm1p is a factor H-, FHL-1-, and plasminogen-binding surface protein of *Candida albicans*. *J Biol Chem* **282**: 37537-37544.
- Pozniakovskiy AI, Knorre DA, Markova OV, Hyman AA, Skulachev VP & Severin FF (2005) Role of mitochondria in the pheromone- and amiodarone-induced programmed death of yeast. *J Cell Biol* **168**: 257-269.
- Pradhan A, Avelar GM, Bain JM, *et al.* (2018) Hypoxia Promotes Immune Evasion by Triggering beta-Glucan Masking on the *Candida albicans* Cell Surface via Mitochondrial and cAMP-Protein Kinase A Signaling. *MBio* **9**.
- Qiu J, Yoon JH & Shen B (2005) Search for apoptotic nucleases in yeast: role of Tat-D nuclease in apoptotic DNA degradation. *J Biol Chem* **280**: 15370-15379.
- Qu Y, Pettolino F, Lo TL, Djordjevic JT & Traven A (2012) Mitochondrial function in fungal cell wall integrity. *Mycoses* **55**: 26-27.
- Qu Y, Jelacic B, Pettolino F, *et al.* (2012) Mitochondrial sorting and assembly machinery subunit Sam37 in *Candida albicans*: insight into the roles of mitochondria in fitness, cell wall integrity, and virulence. *Eukaryot Cell* **11**: 532-544.
- Ramsdale M (2008) Programmed cell death in pathogenic fungi. *Biochim Biophys Acta* **1783**: 1369-1380.
- Reales-Calderón JA, Molero G, Gil C & Martínez JL (2016) The fungal resistome: a risk and an opportunity for the development of novel antifungal therapies. *Future Med Chem* **8**: 1503-1520.
- Reales-Calderón JA, Vaz C, Monteoliva L, Molero G & Gil C (2017) *Candida albicans* Modifies the Protein Composition and Size Distribution of THP-1 Macrophage-Derived Extracellular Vesicles. *J Proteome Res* **16**: 87-105.
- Richardson JP & Moyes DL (2015) Adaptive immune responses to *Candida albicans* infection. *Virulence* **6**: 327-337.
- Rinnerthaler M, Jarolim S, Heeren G, *et al.* (2006) MMI1 (YKL056c, TMA19), the yeast orthologue of the translationally controlled tumor protein (TCTP) has apoptotic functions and interacts with both microtubules and mitochondria. *Biochim Biophys Acta* **1757**: 631-638.
- Roberts AW & Huang D (2017) Targeting BCL2 With BH3 Mimetics: Basic Science and Clinical Application of Venetoclax in Chronic Lymphocytic Leukemia and Related B Cell Malignancies. *Clin Pharmacol Ther* **101**: 89-98.
- Saville SP, Lazzell AL, Monteagudo C & Lopez-Ribot JL (2003) Engineered control of cell morphology in vivo reveals distinct roles for yeast and filamentous forms of *Candida albicans* during infection. *Eukaryot Cell* **2**: 1053-1060.
- Seider K, Heyken A, Luttich A, Miramon P & Hube B (2010) Interaction of pathogenic yeasts with phagocytes: survival, persistence and escape. *Curr Opin Microbiol* **13**: 392-400.

Serrano-Fujarte I, López-Romero E & Cuéllar-Cruz M (2016) Moonlight-like proteins of the cell wall protect sessile cells of *Candida* from oxidative stress. *Microb Pathog* **90**: 22-33.

She X, Zhang L, Chen H, Calderone R & Li D (2013) Cell surface changes in the *Candida albicans* mitochondrial mutant goa1Delta are associated with reduced recognition by innate immune cells. *Cell Microbiol* **15**: 1572-1584.

Sheehan G & Kavanagh K (2019) Proteomic Analysis of the Responses of *Candida albicans* during Infection of *Galleria mellonella* Larvae. *J Fungi (Basel)* **5**.

Sherrington SL, Sorsby E, Mahtey N, Kumwenda P, Lenardon MD, Brown I, Ballou ER, MacCallum DM & Hall RA (2017) Adaptation of *Candida albicans* to environmental pH induces cell wall remodelling and enhances innate immune recognition. *PLoS Pathog* **13**: e1006403.

Shingu-Vazquez M & Traven A (2011) Mitochondria and fungal pathogenesis: drug tolerance, virulence, and potential for antifungal therapy. *Eukaryot Cell* **10**: 1376-1383.

Shirtliff ME, Krom BP, Meijering RA, Peters BM, Zhu J, Scheper MA, Harris ML & Jabra-Rizk MA (2009) Farnesol-induced apoptosis in *Candida albicans*. *Antimicrob Agents Chemother* **53**: 2392-2401.

Shlezinger, Irmer. H, Dhingra. S, Beattie. SR, Cramer. RA, Braus. GH, Sharon. A & Hohl. TM (2017) Sterilizing immunity in the lung relies on targeting fungal apoptosis-like programmed cell death. *Sci*.

Silva A, Almeida B, Sampaio-Marques B, Reis MI, Ohlmeier S, Rodrigues F, Vale A & Ludovico P (2011) Glycerinaldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH) is a specific substrate of yeast metacaspase. *Biochim Biophys Acta* **1813**: 2044-2049.

Skrzypek MS, Binkley J, Binkley G, Miyasato SR, Simison M & Sherlock G (2017) The Candida Genome Database (CGD): incorporation of Assembly 22, systematic identifiers and visualization of high throughput sequencing data. *Nucleic Acids Res* **45**: D592-D596.

Sousa M, Duarte AM, Fernandes TR, Chaves SR, Pacheco A, Leao C, Corte-Real M & Sousa MJ (2013) Genome-wide identification of genes involved in the positive and negative regulation of acetic acid-induced programmed cell death in *Saccharomyces cerevisiae*. *BMC Genomics* **14**: 838.

Spellberg BJ, Ibrahim AS, Avanesian V, Fu Y, Myers C, Phan QT, Filler SG, Yeaman MR & Edwards JE, Jr. (2006) Efficacy of the anti-*Candida* rAls3p-N or rAls1p-N vaccines against disseminated and mucosal candidiasis. *J Infect Dis* **194**: 256-260.

Spivak ES & Hanson KE (2018) *Candida auris*: an Emerging Fungal Pathogen. *J Clin Microbiol* **56**.

Staab JF, Bradway SD, Fidel PL & Sundstrom P (1999) Adhesive and mammalian transglutaminase substrate properties of *Candida albicans* Hwp1. *Science* **283**: 1535-1538.

Stewart EV, Nwosu CC, Tong Z, et al. (2011) Yeast SREBP cleavage activation requires the Golgi Dsc E3 ligase complex. *Mol Cell* **42**: 160-171.

Strich R (2015) Programmed Cell Death Initiation and Execution in Budding Yeast. *Genetics* **200**: 1003-1014.

- Sung MK, Reitsma JM, Sweredoski MJ, Hess S & Deshaies RJ (2016) Ribosomal proteins produced in excess are degraded by the ubiquitin-proteasome system. *Mol Biol Cell* **27**: 2642-2652.
- Svoboda E, Schneider AE, Sandor N, Lermann U, Staib P, Kremlitzka M, Bajtay Z, Barz D, Erdei A & Jozsi M (2015) Secreted aspartic protease 2 of *Candida albicans* inactivates factor H and the macrophage factor H-receptors CR3 (CD11b/CD18) and CR4 (CD11c/CD18). *Immunol Lett* **168**: 13-21.
- Szallies A, Kubata BK & Duszenko M (2002) A metacaspase of *Trypanosoma brucei* causes loss of respiration competence and clonal death in the yeast *Saccharomyces cerevisiae*. *FEBS Lett* **517**: 144-150.
- Tala A, Damiano F, Gallo G, *et al.* (2018) Pirin: A novel redox-sensitive modulator of primary and secondary metabolism in *Streptomyces*. *Metab Eng* **48**: 254-268.
- Teleman J, Hauri S & Malmstrom J (2017) Improvements in Mass Spectrometry Assay Library Generation for Targeted Proteomics. *J Proteome Res*.
- Teleman J, Rost HL, Rosenberger G, Schmitt U, Malmstrom L, Malmstrom J & Levander F (2015) DIANA--algorithmic improvements for analysis of data-independent acquisition MS data. *Bioinformatics* **31**: 555-562.
- Thakre A, Zore G, Kodgire S, *et al.* (2018) Limonene inhibits *Candida albicans* growth by inducing apoptosis. *Med Mycol* **56**: 565-578.
- Thompson DM & Parker R (2009) The RNase Rny1p cleaves tRNAs and promotes cell death during oxidative stress in *Saccharomyces cerevisiae*. *J Cell Biol* **185**: 43-50.
- Tso GHW, Reales-Calderon JA & Pavelka N (2018) The Elusive Anti-*Candida* Vaccine: Lessons From the Past and Opportunities for the Future. *Front Immunol* **9**: 897.
- Tucey TM, Verma J, Harrison PF, *et al.* (2018) Glucose Homeostasis Is Important for Immune Cell Viability during *Candida* Challenge and Host Survival of Systemic Fungal Infection. *Cell Metab* **27**: 988-1006 e1007.
- Uwamahoro N, Verma-Gaur J, Shen HH, *et al.* (2014) The pathogen *Candida albicans* hijacks pyroptosis for escape from macrophages. *MBio* **5**: e00003-00014.
- Vachova L & Palkova Z (2005) Physiological regulation of yeast cell death in multicellular colonies is triggered by ammonia. *J Cell Biol* **169**: 711-717.
- Vaz C, Reales-Calderón JA, Pitarch A, Velloso P, Trevisan M, Hernández ML, Monteoliva L & Gil C (2019) Enrichment of ATP Binding Proteins Unveils Proteomic Alterations in Human Macrophage Cell Death, Inflammatory Response, and Protein Synthesis after Interaction with *Candida albicans*. *J Proteome Res*.
- Veen M, Stahl U & Lang C (2003) Combined overexpression of genes of the ergosterol biosynthetic pathway leads to accumulation of sterols in *Saccharomyces cerevisiae*. *FEMS Yeast Res* **4**: 87-95.
- Vendrell A, Martínez-Pastor M, González-Novo A, Pascual-Ahuir A, Sinclair DA, Proft M & Posas F (2011) Sir2 histone deacetylase prevents programmed cell death caused by sustained activation of the Hog1 stress-activated protein kinase. *EMBO Rep* **12**: 1062-1068.

Verma S, Shakya VPS & Idnurm A (2017) Exploring and Exploiting the Connection between Mitochondria and the Virulence of Human Pathogenic Fungi. *Virulence* 0.

Vialas V, Sun Z, Reales-Calderón JA, *et al.* (2016) A comprehensive *Candida albicans* PeptideAtlas build enables deep proteome coverage. *J Proteomics* **131**: 122-130.

Vialás V (2015) Desarrollo de herramientas bioinformáticas para estudios de proteómica a gran escala de *Candida albicans*. *Universidad Complutense de Madrid*.

Vidova V & Spacil Z (2017) A review on mass spectrometry-based quantitative proteomics: Targeted and data independent acquisition. *Anal Chim Acta* **964**: 7-23.

Vincent JL, Rello J, Marshall J, *et al.* (2009) International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* **302**: 2323-2329.

Wachtler B, Citiulo F, Jablonowski N, Forster S, Dalle F, Schaller M, Wilson D & Hube B (2012) *Candida albicans*-epithelial interactions: dissecting the roles of active penetration, induced endocytosis and host factors on the infection process. *PLoS One* **7**: e36952.

Walter D, Wissing S, Madeo F & Fahrenkrog B (2006) The inhibitor-of-apoptosis protein Bir1p protects against apoptosis in *S. cerevisiae* and is a substrate for the yeast homologue of Omi/HtrA2. *J Cell Sci* **119**: 1843-1851.

Wang XJ, Sui X, Yan L, Wang Y, Cao YB & Jiang YY (2015) Vaccines in the treatment of invasive candidiasis. *Virulence* **6**: 309-315.

Wang Y, Cao YY, Jia XM, Cao YB, Gao PH, Fu XP, Ying K, Chen WS & Jiang YY (2006) Cap1p is involved in multiple pathways of oxidative stress response in *Candida albicans*. *Free Radic Biol Med* **40**: 1201-1209.

Wellington M, Koselny K, Sutterwala FS & Krysan DJ (2014) *Candida albicans* triggers NLRP3-mediated pyroptosis in macrophages. *Eukaryot Cell* **13**: 329-340.

Wheeler RT, Kombe D, Agarwala SD & Fink GR (2008) Dynamic, morphotype-specific *Candida albicans* beta-glucan exposure during infection and drug treatment. *PLoS Pathog* **4**: e1000227.

Wissing S, Ludovico P, Herker E, *et al.* (2004) An AIF orthologue regulates apoptosis in yeast. *J Cell Biol* **166**: 969-974.

Worboys JD, Sinclair J, Yuan Y & Jorgensen C (2014) Systematic evaluation of quantotypic peptides for targeted analysis of the human kinome. *Nat Methods* **11**: 1041-1044.

Wysong DR, Christin L, Sugar AM, Robbins PW & Diamond RD (1998) Cloning and sequencing of a *Candida albicans* catalase gene and effects of disruption of this gene. *Infect Immun* **66**: 1953-1961.

Xu XL, Lee RT, Fang HM, Wang YM, Li R, Zou H, Zhu Y & Wang Y (2008) Bacterial peptidoglycan triggers *Candida albicans* hyphal growth by directly activating the adenylyl cyclase Cyr1p. *Cell Host Microbe* **4**: 28-39.

Yang C, Gong W, Lu J, Zhu X & Qi Q (2010) Antifungal drug susceptibility of oral *Candida albicans* isolates may be associated with apoptotic responses to Amphotericin B. *J Oral Pathol Med* **39**: 182-187.

- Yeaman MR, Buttner S & Thevissen K (2018) Regulated Cell Death as a Therapeutic Target for Novel Antifungal Peptides and Biologics. *Oxid Med Cell Longev* **2018**: 5473817.
- Yin Z, Stead D, Walker J, Selway L, Smith DA, Brown AJ & Quinn J (2009) A proteomic analysis of the salt, cadmium and peroxide stress responses in *Candida albicans* and the role of the Hog1 stress-activated MAPK in regulating the stress-induced proteome. *Proteomics* **9**: 4686-4703.
- Yuan T, Yan F, Ying M, Cao J, He Q, Zhu H & Yang B (2018) Inhibition of Ubiquitin-Specific Proteases as a Novel Anticancer Therapeutic Strategy. *Front Pharmacol* **9**: 1080.
- Zaid H, Abu-Hamad S, Israelson A, Nathan I & Shoshan-Barmatz V (2005) The voltage-dependent anion channel-1 modulates apoptotic cell death. *Cell Death Differ* **12**: 751-760.
- Zhang X, De Micheli M, Coleman ST, Sanglard D & Moye-Rowley WS (2000) Analysis of the oxidative stress regulation of the *Candida albicans* transcription factor, Cap1p. *Mol Microbiol* **36**: 618-629.
- Zhu W & Filler SG (2010) Interactions of *Candida albicans* with epithelial cells. *Cell Microbiol* **12**: 273-282.

ANEXO

Anexo. Tabla con proteínas de *C. albicans* que cambiaron su abundancia en al menos una de las condiciones analizadas mediante DIA.

Nombre de la proteína			Interacción <i>C. albicans</i> -macrófago				Peróxido de hidrógeno				Ácido acético					
			3h		6 h		9h		5 mM		10 mM		40 mM		60 mM	
Identificador	Estándar	Sistemático	-log ₁₀ pval	log ₂ ratio	-log ₁₀ pval	log ₂ ratio	-log ₁₀ pval	log ₂ ratio	-log ₁₀ pval	log ₂ ratio	-log ₁₀ pval	log ₂ ratio	-log ₁₀ pval	log ₂ ratio	-log ₁₀ pval	log ₂ ratio
orf19.7436	Aaf1	C3_06470W_A	4,07	CON	nc	nc	nc	nc	nc	nc	2,58	H2O2	nc	nc	nc	nc
orf19.3554	Aat1	C2_05250C_A	0,00	0,00	1,26	0,37	1,34	0,14	1,90	-0,50	2,16	-0,50	3,75	-0,39	2,28	-0,31
orf19.6287	Aat21	CR_07620W_A	0,51	-0,24	0,30	0,08	1,57	0,16	1,38	0,75	1,29	0,63	3,91	-0,23	0,01	0,00
orf19.3331	Abc1	C1_01450W_A	1,36	-2,73	2,35	-2,32	0,52	-0,59	0,59	0,09	0,14	0,06	1,62	1,61	0,33	0,55
orf19.2699	Abp1	C4_02940W_A	0,32	-0,23	0,42	0,07	1,22	0,18	1,48	0,43	0,43	0,21	3,71	-1,54	2,71	-2,23
orf19.3676	Abp140	C1_02190W_A	0,32	-0,63	0,58	-0,81	0,44	-0,14	0,43	3,37	0,15	-0,43	1,41	-1,40	0,21	-0,50
orf19.7043.1	Acb1	C7_00750W_A	1,16	0,27	0,16	0,17	1,65	0,16	1,67	0,55	1,82	0,66	2,13	1,67	2,14	1,86
orf19.7466	Acc1	CR_00640W_A	1,38	-0,38	1,45	-0,49	0,29	-0,15	0,71	0,53	1,17	0,36	2,37	-3,11	2,89	-3,32
orf19.6385	Aco1	CR_08210C_A	0,58	0,15	0,04	-0,02	1,75	0,28	1,19	0,69	3,10	0,70	1,12	0,21	0,22	-0,03
orf19.6632	Aco2	CR_05790C_A	1,42	-0,27	0,40	-0,32	0,09	0,17	0,98	0,30	0,13	0,08	2,18	-2,53	2,53	-2,83
orf19.1064	Acs2	C1_04290C_A	2,72	0,46	0,80	0,28	0,24	0,09	0,72	0,45	1,82	0,57	2,19	-1,34	3,36	-1,47
orf19.5007	Act1	C1_13700W_A	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0,57	0,09	0,91	-0,07	2,42	-1,08	2,44	-1,33
orf19.7484	Ade1	CR_00510C_A	0,65	0,22	0,29	-0,12	0,54	-0,13	0,68	-0,28	1,81	-0,39	0,04	-0,02	2,35	-0,71
orf19.4827	Ade12	C1_09640W_A	0,63	-0,24	1,08	0,11	0,08	-0,05	1,59	0,28	0,89	0,23	3,59	-0,84	2,81	-0,92
orf19.3870	Ade13	CR_06150C_A	0,64	0,15	1,64	0,18	1,74	0,31	1,61	-0,10	1,07	0,10	2,51	0,60	3,15	0,75
orf19.492	Ade17	CR_04090C_A	0,25	-0,06	0,36	0,07	0,67	0,10	0,21	-0,05	0,30	0,04	2,23	0,38	3,26	0,54
orf19.1233	Ade4	C1_07710C_A	1,19	0,44	0,04	0,01	0,67	0,20	1,44	0,51	1,95	0,46	1,51	-0,66	2,08	-1,68
orf19.6317	Ade6	CR_04740C_A	0,02	0,01	1,21	0,14	0,28	0,06	1,14	-0,57	0,79	-0,71	2,96	0,49	1,97	0,59
orf19.5789	Ade8	C2_03090C_A	0,62	-0,64	0,45	-0,10	0,68	-0,21	0,64	0,36	1,77	0,57	2,64	1,63	3,22	2,16
orf19.3997	Adh1	C5_05050W_A	1,59	0,33	3,05	0,25	0,87	-0,05	1,47	-0,63	1,98	-0,73	2,82	-0,96	2,18	-0,80
orf19.5113	Adh2	C1_08330C_A	0,12	-0,55	0,59	1,23	1,95	0,57	0,27	1,28	2,38	-1,24	1,04	-2,46	0,24	-0,39
orf19.2608	Adh5	CR_02070C_A	0,28	0,30	1,20	0,32	0,98	0,13	2,22	-1,62	1,81	-3,50	2,53	-3,05	4,72	-2,23
orf19.5591	Ado1	C6_03080C_A	0,15	0,06	0,56	0,09	0,22	0,03	1,35	0,43	1,09	0,77	2,12	0,72	2,76	0,81
orf19.459	Adp1	CR_05950C_A	0,12	0,23	1,81	-2,86	0,56	-0,61	0,21	0,27	0,51	-0,69	nc	nc	nc	nc
orf19.3683	Age3	C1_02260C_A	0,01	0,01	0,88	-0,64	0,18	0,08	2,58	1,20	0,79	0,48	2,52	-2,82	2,01	-2,71
orf19.5013	Agm1	C1_13760W_A	1,77	-0,26	0,89	-0,24	0,04	0,01	1,14	0,32	0,41	0,18	2,29	-0,53	0,76	-0,13
orf19.7602	Aha1	CR_10270C_A	0,49	1,45	0,96	-1,03	0,66	-0,51	0,10	-0,32	0,14	0,56	0,10	0,30	2,27	-3,50
orf19.2762	Ahp1	C4_02410C_A	0,62	-0,11	0,07	0,05	0,04	0,01	0,87	0,89	0,29	0,39	2,23	-0,66	2,22	-0,46
orf19.300	Aip2	C3_03040W_A	0,27	0,04	0,28	0,04	0,11	0,02	0,96	-0,13	1,16	-0,29	0,90	-0,22	2,29	-0,61
orf19.5746	Ala1	C6_03720W_A	1,03	0,33	2,30	0,31	1,34	0,09	0,41	0,26	0,55	-0,11	2,99	-0,25	1,66	-0,74
orf19.1221	Alg2	C6_04030W_A	nc	nc	4,26	CON	0,44	-0,27	0,74	0,75	0,18	-0,37	nc	nc	nc	nc
orf19.1710	Ali1	C3_01410C_A	0,78	-0,20	3,90	-1,23	0,38	-0,27	0,84	-0,25	0,57	-0,29	0,92	-0,46	1,15	-1,04
orf19.7551	Alo1	CR_09790W_A	1,58	-0,58	2,38	-1,46	0,68	-0,29	0,00	0,00	0,36	-0,45	1,48	-2,61	0,82	-1,94
orf19.1816	Als3	CR_07070C_A	1,52	-0,83	1,41	-0,57	1,73	-0,76	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc
orf19.346	Alt1	C3_03480C_A	0,15	-0,08	1,54	-0,61	0,21	-0,08	0,38	0,16	0,62	-0,23	2,70	-2,19	3,38	-2,81
orf19.3152	Amo2	C2_06700W_A	0,48	0,18	0,01	0,00	1,58	0,13	1,67	0,74	1,73	0,42	nc	nc	nc	nc
orf19.2768	Ams1	C4_02360W_A	0,50	-0,28	0,25	0,27	1,38	0,18	0,08	-0,23	0,21	-0,34	1,82	CON	0,63	-0,95
orf19.3591	Ape3	C2_08800C_A	0,12	0,04	0,52	0,11	0,03	0,00	0,42	-0,09	1,85	-0,34	4,11	-1,14	2,40	-0,70
orf19.231	Apl2	C3_02430W_A	nc	nc	1,30	-1,20	0,10	0,22	1,60	CON	0,16	-0,20	2,68	CON	nc	nc
orf19.7428	Apr1	C3_06430W_A	nc	nc	0,58	-2,27	0,06	-0,13	2,08	2,05	0,14	0,51	nc	nc	nc	nc
orf19.1891	Apr1	C2_07400C_A	1,01	0,38	0,82	-0,32	0,26	0,03	2,35	1,14	0,59	0,54	2,42	-2,13	2,06	-1,37
orf19.1448	Apt1	C2_01430W_A	0,55	0,15	0,49	-0,12	0,06	0,01	0,68	0,09	0,23	0,11	1,49	0,61	1,35	0,72
orf19.2172	Ara1	C2_08130W_A	0,72	-1,13	0,81	1,07	1,76	0,44	2,04	1,54	0,63	0,92	3,35	-0,87	0,62	-0,29
orf19.2422	Arc1	CR_03060W_A	2,01	0,58	0,67	0,29	0,14	0,09	0,14	0,07	0,05	0,01	0,57	-0,27	3,78	-0,73
orf19.6151	Arc15	CR_07210W_A	1,41	-0,36	1,27	-0,41	1,46	-0,16	1,19	0,72	1,22	0,59	3,04	-0,93	3,47	-0,97
orf19.121	Arc18	C6_01140C_A	1,16	-1,56	1,01	-0,79	0,71	-0,39	0,93	1,04	0,50	0,49	2,15	-3,11	1,38	-2,02
orf19.3251	Arc19	CR_01040C_A	0,21	-0,22	0,05	-0,04	0,14	-0,05	0,07	0,10	0,10	-0,11	2,25	-2,10	2,34	-2,07
orf19.2437	Arc35	C1_06080C_A	0,94	0,93	0,76	-1,07	0,85	-0,39	1,27	0,30	0,47	-0,69	2,68	-3,04	2,59	-3,43
orf19.3873	Arc40	CR_06180W_A	0,37	-0,87	0,86	-0,70	0,10	-0,04	0,50	0,46	1,76	-0,53	2,47	-1,59	2,11	-1,82
orf19.6322	Ard	C6_00150W_A	2,03	0,31	1,89	0,31	0,62	0,07	1,79	0,90	2,32	0,72	0,98	0,17	2,39	0,52
orf19.5964	Arf2	C3_04950W_A	0,35	-0,56	1,17	-1,01	1,38	-0,41	1,66	-0,79	2,04	-0,90	1,09	-0,93	1,34	-1,02
orf19.1702	Arf3	C3_01470W_A	nc	nc	1,38	-2,73	0,56	-0,74	0,34	0,53	0,32	-0,83	nc	nc	nc	nc
orf19.7469	Arg1	CR_00620C_A	1,19	1,16	0,38	0,47	0,08	-0,02	0,38	-0,43	1,22	-1,24	2,46	-3,78	3,51	-2,84
orf19.5610	Arg3	C6_03230W_A	nc	nc	nc	nc	0,18	-0,18	0,32	2,55	2,15	-2,76	nc	nc	nc	nc
orf19.6689	Arg4	C7_03570W_A	0,03	0,03	0,07	0,05	0,41	-0,11	0,39	-0,58	1,06	-1,34	2,64	-2,73	1,89	-1,45
orf19.4788	Arg5,6	C1_09290C_A	1,19	0,37	0,00	0,00	0,07	-0,02	0,69	-0,38	1,83	-1,04	3,25	CON	2,46	CON
orf19.3770	Arg8	C4_05070C_A	nc	nc	nc	nc	nc	nc	0,26	-1,10	0,58	-3,44	3,04	-4,81	3,46	CON
orf19.2297	Arl3	C1_11190W_A	nc	nc	nc	nc	0,95	-1,14	1,54	1,91	1,38	1,54	nc	nc	nc	nc
orf19.1847	Aro10	CR_06860C_A	0,15	0,04	0,75	0,23	1,52	0,12	2,42	1,10	0,71	0,76	2,08	-0,55	0,82	-0,29

orf19.1517	Aro3	C2_02030W_A	2,17	-0,41	1,21	-0,27	0,60	0,08	1,80	0,57	1,27	0,35	2,58	-0,68	2,36	-0,48
orf19.4060	Aro4	C1_05110C_A	2,02	-0,56	0,71	-0,33	0,40	0,26	0,37	0,27	0,32	-0,37	1,14	-0,89	0,08	-0,08
orf19.1170	Aro7	C1_11500C_A	0,58	-0,43	1,65	-0,51	0,16	-0,08	0,84	0,51	2,17	0,31	1,62	-2,81	2,79	-2,71
orf19.2098	Aro8	C2_00340C_A	0,53	0,10	0,36	0,12	0,89	-0,10	0,28	0,10	0,45	-0,21	3,84	-2,25	3,19	-3,71
orf19.1237	Aro9	C4_05560C_A	1,10	0,57	0,62	-0,39	0,24	-0,21	2,57	H2O2	2,71	H2O2	nc	nc	nc	nc
orf19.7292	Arp2	CR_08950W_A	0,40	-0,33	0,57	-0,26	0,40	0,33	1,04	0,74	0,18	0,25	1,91	-2,17	1,80	-2,51
orf19.2289	Arp3	C2_07320W_A	0,38	-0,25	0,94	-0,50	0,05	-0,03	1,14	0,53	0,18	0,12	3,72	-3,03	2,25	-3,00
orf19.5623	Arp4	C6_03350C_A	0,95	-0,47	0,51	-0,18	1,56	-0,70	0,50	0,25	0,30	-0,20	1,11	-1,53	0,96	-1,43
orf19.2507	Arp9	C3_01030W_A	0,94	-0,09	0,66	-0,36	0,63	-0,17	0,74	0,78	0,26	0,24	0,21	0,51	1,81	-1,73
orf19.3715	Asf1	CR_07860C_A	0,39	-0,34	0,05	0,03	0,53	0,17	0,32	0,72	0,77	1,27	0,59	-1,68	3,41	-2,97
orf19.3964	Ash2	C5_04780W_A	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	1,32	CON
orf19.6037	Asm3	C1_00680W_A	nc	nc	0,93	4,10	1,77	1,68	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc
orf19.2344	Asr1	C1_10740C_A	2,66	CON	nc	nc	0,17	0,53	1,77	2,76	0,80	2,15	nc	nc	nc	nc
orf19.7284	Asr2	CR_08890C_A	0,87	-1,80	nc	nc	nc	nc	1,74	3,16	0,96	2,66	0,66	0,66	1,15	1,31
orf19.842	Asr3	C2_03790C_A	0,72	0,17	0,13	0,03	0,88	0,35	3,39	2,76	1,03	2,33	0,05	-0,09	0,33	0,15
orf19.5877	Atf1	C3_04340W_A	0,32	0,16	0,06	-0,15	0,25	0,08	1,36	1,12	0,76	0,83	3,02	-7,23	2,68	CON
orf19.7678	Atp16	CR_10850C_A	0,72	-0,35	1,45	-0,57	0,33	-0,12	0,21	0,07	1,40	0,37	0,71	0,12	1,29	0,24
orf19.7509.1	Atp17	CR_00250W_A	0,27	0,06	1,71	-0,77	0,38	-0,17	1,06	-0,14	1,85	-0,26	0,69	-0,38	1,22	-0,94
orf19.5231.2	Atp19	C1_12320C_A	0,12	0,04	0,32	-0,25	0,54	-0,19	1,70	-0,30	1,41	-0,51	0,63	-0,08	0,01	0,02
orf19.3223	Atp3	CR_01310W_A	1,46	-0,25	4,05	-0,43	0,29	-0,03	0,20	0,39	0,83	-0,29	1,15	-0,30	2,20	-0,60
orf19.3579	Atp4	C2_05500W_A	2,96	-0,20	3,01	-0,75	0,02	0,01	3,73	-0,27	2,01	-0,40	0,20	0,07	0,89	-0,48
orf19.2369.1	Atx1	CR_06950C_A	1,95	0,52	0,31	-0,30	1,93	0,16	1,82	1,14	1,80	1,14	1,26	3,09	1,43	AA
orf19.5292	Axl2	C4_04170C_A	0,19	-0,36	1,71	-3,12	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc
orf19.797	Bat21	C2_04230W_A	0,03	0,00	1,34	0,14	1,72	-0,19	0,40	0,19	0,29	0,07	3,22	-1,64	2,84	-2,58
orf19.6994	Bat22	C3_05590C_A	0,10	-0,07	0,12	-0,06	0,29	-0,12	2,20	1,15	0,77	0,72	1,70	-0,57	2,20	-0,37
orf19.2014	Bcy1	C2_01110C_A	1,09	0,19	1,42	-0,34	0,31	-0,08	1,14	0,68	0,95	0,44	2,55	-0,98	1,83	-1,07
orf19.978	Bdf1	C5_00200C_A	0,46	-0,37	1,12	-0,53	0,56	-0,15	0,99	0,41	1,71	0,59	1,02	-0,36	2,69	-0,86
orf19.4560	Bfr1	C4_02270C_A	1,75	-0,36	1,77	-0,33	0,91	-0,16	0,45	0,39	1,68	0,55	0,46	-0,14	0,29	-0,11
orf19.4565	Bgl2	C4_02250C_A	2,48	-1,61	2,84	-1,82	2,50	-1,66	0,43	0,80	0,64	-4,25	0,20	0,43	0,83	2,05
orf19.2182	Blm3	C2_08010W_A	1,80	-0,44	0,41	-0,35	0,84	-0,06	0,91	0,75	2,26	0,61	2,10	-0,57	0,61	-0,72
orf19.4914.1	Blp1	C1_12850W_A	2,61	INT	0,38	0,52	0,73	-0,67	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc
orf19.3014	Bmh1	C1_03220C_A	0,27	0,03	0,60	-0,09	1,30	0,10	0,48	0,18	0,74	0,18	1,92	-0,43	2,72	-0,86
orf19.2504	Bms1	C3_01000W_A	nc	nc	nc	nc	nc	nc	0,34	1,37	0,26	1,31	nc	nc	2,98	CON
orf19.4457	Bni4	C1_03860C_A	0,83	-1,15	0,18	-0,40	0,44	-0,07	0,73	H2O2	nc	nc	1,73	-0,71	2,43	-1,24
orf19.976	Bre1	C5_00210C_A	1,41	-0,86	0,80	-0,33	0,24	-0,61	0,21	0,12	0,03	-0,02	1,43	-0,94	1,39	-1,75
orf19.4056	Brg1	C1_05140W_A	2,36	CON	2,45	CON	0,98	-1,93	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc
orf19.2655	Bub3	C5_03240W_A	0,26	-0,09	0,45	0,22	0,19	-0,06	1,52	0,90	0,96	0,79	1,55	-0,61	1,40	-0,25
orf19.5430	Bud21	C3_00370C_A	2,27	-3,01	0,84	CON	nc	nc	0,51	1,19	0,72	2,26	0,08	0,19	1,51	-0,86
orf19.1966	Bud23	C5_01060C_A	0,56	-1,21	1,36	1,45	nc	nc	0,30	0,14	0,25	-0,36	0,17	0,11	0,70	-0,36
CaalfMp01	Caalfmp01	#N/A	0,04	-0,02	2,20	-1,32	0,01	0,01	0,46	-0,31	0,49	-0,31	0,13	-0,08	0,83	-0,97
orf19.388	Caf16	C1_08430W_A	0,13	-0,18	0,64	0,17	2,09	0,62	0,76	0,43	0,54	0,25	0,42	-0,16	0,93	0,47
orf19.7382	Cam1	C3_06010W_A	0,23	-0,17	1,09	-0,64	0,27	0,26	1,33	0,63	0,93	0,47	0,23	-0,10	0,81	-0,56
orf19.1623	Cap1	C3_02220W_A	1,45	-1,00	1,61	-0,45	0,61	-0,29	1,15	1,47	1,00	1,32	1,83	-1,44	2,88	-2,88
orf19.3934	Car1	C5_04490C_A	0,39	-0,13	0,12	-0,04	1,51	0,20	2,54	1,14	1,09	0,61	2,15	1,46	2,04	1,83
orf19.5641	Car2	C4_00160C_A	0,02	0,02	0,29	-0,18	1,40	0,23	1,21	1,37	2,08	1,10	1,65	0,14	0,05	-0,03
orf19.6229	Cat1	C1_06810W_A	0,28	0,37	0,14	-0,12	1,74	0,52	3,25	2,22	1,41	1,57	2,29	-1,39	2,61	-1,05
orf19.2876	Cbf1	C4_06580W_A	2,88	-4,41	1,86	-2,49	1,23	-1,15	0,56	-0,32	0,83	-0,21	2,04	-0,71	1,93	-0,82
orf19.4909	Cbk1	C1_10380C_A	0,02	-0,06	1,52	-0,95	0,16	-0,34	0,50	1,24	nc	nc	1,56	-3,81	1,90	-3,67
orf19.7323	Cbp1	CR_09270C_A	0,49	-0,27	0,86	-0,27	0,10	0,01	0,48	0,14	0,09	0,14	2,28	-1,39	3,50	-2,17
orf19.1801	Cbr1	C4_05450C_A	0,83	-0,71	2,37	-2,59	0,74	-0,65	0,15	0,27	1,31	-4,10	0,18	1,03	1,75	CON
orf19.238	Ccp1	C3_02480C_A	0,20	-0,11	1,37	-0,36	0,36	0,09	1,61	0,86	0,10	0,09	3,16	-0,81	1,27	-0,30
orf19.4449	Ccs1	C1_07180W_A	0,21	-0,06	0,07	-0,02	1,99	0,19	1,68	1,47	2,41	1,48	1,78	-1,77	2,58	-2,12
orf19.1402	Cct2	C2_09520C_A	0,12	-0,08	0,90	-0,32	0,27	-0,07	0,79	0,15	0,15	-0,06	3,42	-0,65	0,72	-0,41
orf19.4004	Cct3	C5_05120W_A	0,32	-0,13	1,64	-0,49	0,24	-0,06	1,09	0,25	0,05	0,03	2,09	-0,50	2,89	-0,69
orf19.2288	Cct5	C2_07310W_A	0,33	0,16	0,68	-0,37	0,41	-0,08	0,34	0,08	0,48	-0,25	2,85	-1,06	3,43	-0,95
orf19.3126	Cct6	C4_06830C_A	0,89	-0,51	2,22	-0,68	0,31	-0,10	0,64	0,15	0,33	-0,19	1,91	-0,41	1,76	-0,47
orf19.3206	Cct7	C5_01690C_A	0,08	-0,06	1,81	-0,44	0,59	-0,12	0,35	0,06	1,23	-0,36	3,01	-0,88	3,56	-0,80
orf19.6099	Cct8	C1_00110W_A	0,34	-0,16	1,23	-0,47	0,88	-0,16	0,67	0,06	0,57	-0,18	3,09	-0,89	3,53	-0,97
orf19.548	Cdc10	CR_04570C_A	0,65	0,19	1,26	-0,70	0,36	0,34	1,54	0,78	0,63	0,18	0,82	-1,32	1,43	-1,84
orf19.5691	Cdc11	C5_00070W_A	0,90	-0,24	1,32	-0,71	0,20	0,32	0,66	0,48	0,82	-0,75	2,25	-3,99	2,40	-4,33
orf19.3013	Cdc12	C1_03210C_A	0,27	0,23	0,66	-0,29	0,64	0,40	0,95	0,95	0,59	0,27	1,90	-5,26	1,51	-7,48
orf19.3575	Cdc19	C2_05460W_A	0,33	-0,02	0,92	0,28	0,85	-0,10	1,16	-0,45	1,58	-0,52	2,31	-0,83	1,53	-0,72
orf19.3549	Cdc21	C2_05190W_A	2,78	0,34	0,28	-0,07	1,31	-0,06	1,66	0,91	0,42	0,28	1,87	-0,54	0,97	-0,39
orf19.3856	Cdc28	CR_06050W_A	0,70	-1,24	1,81	-0,98	0,26	-0,48	0,62	0,91	0,30	-0,53	1,90	-5,30	1,37	CON
orf19.1055	Cdc3	C1_04210C_A	0,07	-0,06	0,96	-0,84	0,38	0,23	1,06	0,70	0,57	0,28	1,62	-2,76	1,72	-4,41
orf19.6529	Cdc34	C7_01920W_A	0,94	-0,36	1,25	-0,82	0,39	-0,55	1,71	1,26	2,90	1,48	1,21	7,03	0,63	1,86
orf19.5531	Cdc37	C6_02610C_A	0,07	-0,02	0,17	-0,07	0,23	-0,03	2,11	0,97	1,42	0,98	1,00	-0,42	0,75	-0,31

orf19.1084	Cdc39	C6_04270W_A	0,83	-1,61	2,80	CON	1,27	-0,99	0,56	0,57	0,36	0,42	nc	nc	nc	nc
orf19.2559	Cdc4	CR_01680C_A	0,25	-0,20	1,46	-0,48	0,89	-0,21	0,32	0,39	0,41	0,24	1,82	CON	2,55	CON
orf19.390	Cdc42	C1_08450C_A	0,98	-0,20	1,64	-0,99	0,51	-0,21	0,24	0,10	0,44	-0,18	1,08	-0,63	1,48	-1,03
orf19.5487	Cdc46	C2_06250C_A	0,59	-0,32	0,20	-0,18	1,18	-0,37	0,55	0,25	0,09	0,08	2,49	-3,01	0,19	1,02
orf19.2340	Cdc48	C1_10790W_A	0,01	0,00	0,05	0,02	0,89	-0,08	1,91	0,87	0,77	0,49	3,46	-1,74	2,78	-1,52
orf19.1674	Cdc53	C3_01700W_A	1,25	-1,82	1,95	-1,37	0,10	-0,12	0,61	1,70	0,04	0,07	nc	nc	nc	nc
orf19.3761	Cdc54	C1_12550C_A	1,77	-1,50	0,92	-0,95	0,15	-0,18	0,96	0,55	0,92	0,39	5,19	CON	2,39	-2,12
orf19.1468	Cdc55	C2_01600C_A	0,36	0,37	0,44	-0,25	0,23	-0,06	1,90	0,91	0,06	-0,16	2,37	-2,06	2,48	CON
orf19.2560	Cdc60	CR_01690C_A	0,39	0,39	0,95	0,49	0,70	-0,07	0,73	0,21	0,25	0,08	3,32	-0,50	2,77	-0,38
orf19.2884	Cdc68	C4_06500W_A	1,72	-2,20	1,83	-3,22	2,41	-2,62	1,60	1,29	0,68	0,67	2,23	-2,86	1,63	-3,56
orf19.2983	Cdc73	C1_02920W_A	nc	nc	nc	nc	nc	nc	1,82	H2O2	nc	nc	nc	nc	nc	nc
orf19.6000	Cdr1	C3_05220W_A	2,00	0,44	0,24	-0,29	0,47	-0,52	nc	nc	nc	nc	2,41	-2,46	1,73	CON
orf19.5079	Cdr4	C1_08070W_A	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	2,35	-2,27
orf19.4152	Cef3	C5_01580C_A	0,40	0,25	2,18	-0,51	0,30	0,23	0,05	0,02	1,03	-0,31	1,23	-0,63	1,68	-1,35
orf19.5977	Cem1	C3_05070W_A	2,25	-0,80	0,66	-0,68	1,08	-0,35	0,05	-0,02	0,63	-0,26	0,70	0,19	1,36	0,46
orf19.3496	Chc1	C6_02120W_A	0,40	-0,18	1,62	-0,48	0,05	0,02	1,05	0,12	0,52	-0,29	3,08	-2,27	2,31	-3,37
orf19.3756	Chr1	C1_12600C_A	nc	nc	nc	nc	0,15	0,26	0,54	1,62	1,71	2,49	0,20	-0,45	3,46	CON
orf19.4937	Chs3	C1_13110C_A	1,01	0,35	0,64	-0,81	0,20	0,16	0,63	0,77	0,10	0,20	nc	nc	1,41	CON
orf19.807	Chs5	C2_04140W_A	0,02	-0,04	0,14	-0,18	0,31	0,17	1,09	0,41	0,15	-0,06	2,04	-2,66	2,30	-2,46
orf19.3895	Cht2	C5_04130C_A	0,52	-0,79	0,86	-1,04	0,38	0,24	0,99	-0,58	0,82	-0,42	2,90	1,89	2,94	2,26
orf19.124	Cic1	C6_01170W_A	0,60	-0,31	2,04	-1,19	0,42	-1,28	0,47	0,51	0,53	0,61	0,12	-0,09	1,53	-0,52
orf19.113	Cip1	C6_01070C_A	1,03	0,55	0,80	0,92	2,64	0,73	2,46	3,93	1,12	2,42	3,02	CON	2,35	-2,76
orf19.4393	Cit1	CR_03500W_A	0,07	0,05	0,10	0,10	1,36	0,26	0,96	0,56	1,19	0,72	1,92	0,55	2,57	0,72
orf19.7652	Cka1	CR_10660W_A	2,27	CON	2,00	-2,00	1,22	-0,68	0,97	0,73	0,78	0,36	0,59	-0,37	2,50	-1,31
orf19.2102	Ckb1	C2_00300C_A	2,11	-2,92	1,42	-1,12	0,67	-0,62	1,27	0,35	0,44	0,09	nc	nc	nc	nc
orf19.1282	Cks1	C5_04070C_A	0,09	0,03	0,93	0,17	0,93	0,08	0,60	0,60	0,47	0,69	3,70	-3,32	2,96	-2,81
orf19.4890	Cla4	C1_10210C_A	0,31	1,34	0,08	-0,38	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	1,59	-1,82
orf19.1754	Cmk2	C2_10260C_A	0,47	0,15	0,74	-0,55	0,43	0,18	1,47	0,97	1,99	0,57	2,88	-1,82	0,72	-0,24
orf19.6033	Cmp1	C1_00730C_A	0,32	0,17	0,42	-0,24	0,92	0,21	0,51	0,75	0,02	0,10	2,49	CON	1,38	-2,33
orf19.4009	Cnb1	C5_05160C_A	nc	nc	1,62	-2,13	1,27	-1,71	0,27	-0,83	0,17	-0,55	0,46	-1,31	nc	nc
orf19.6052	Cns1	C1_00560W_A	0,20	-0,44	0,94	-1,04	0,36	1,03	0,10	0,07	0,49	0,24	1,28	0,37	2,39	0,53
orf19.3400	Coq3	C6_01840C_A	nc	nc	4,56	CON	nc	nc	0,47	-1,83	0,01	0,06	0,22	-0,41	0,23	-0,47
orf19.3577	Coq5	C2_05470W_A	1,29	-1,48	2,62	-3,00	0,32	-0,31	0,32	0,39	1,51	0,35	0,41	-0,24	2,58	-0,33
orf19.3058	Coq6	C1_03550C_A	0,44	-0,88	0,41	-0,58	0,55	-0,29	0,04	0,03	0,15	0,12	0,76	-0,35	1,45	-0,67
orf19.1467	Cox13	C2_01590W_A	0,05	-0,06	2,68	-1,61	0,37	-0,17	1,59	-1,45	1,62	-1,64	0,78	-0,24	1,25	-0,90
orf19.2006.1	Cox17	C2_01180W_A	0,11	-0,06	0,11	-0,14	2,23	0,42	1,58	1,34	1,11	1,09	nc	nc	0,62	0,85
orf19.1471	Cox4	C2_01620W_A	1,51	-0,60	3,11	-1,18	0,92	-0,45	1,38	-0,98	1,67	-1,00	0,67	-0,15	1,01	-0,58
orf19.4759	Cox5	C1_09030C_A	0,31	-0,24	3,03	-1,17	0,04	0,04	3,11	-0,56	2,42	-0,74	0,07	0,04	1,02	-1,10
orf19.873.1	Cox6	C2_03470C_A	2,16	-0,46	1,81	-0,68	0,52	0,27	1,68	-0,61	2,21	-0,63	1,44	-0,64	1,66	-1,01
orf19.5213.1	Cox8	C2_05920C_A	0,07	-0,08	2,98	-1,34	0,06	-0,05	1,41	-1,16	1,46	-1,22	0,71	0,39	0,86	-0,54
orf19.5213.2	Cox9	C2_05930W_A	0,14	0,10	1,18	-1,00	0,59	0,53	1,23	-0,76	2,79	-1,16	0,18	-0,10	0,96	-1,04
orf19.4630	Cpa1	C4_01550C_A	0,09	0,46	0,06	-0,08	2,43	0,27	1,45	-1,34	1,64	CON	2,44	-3,69	3,31	CON
orf19.3221	Cpa2	CR_01330W_A	0,06	0,06	0,84	1,00	0,31	0,17	1,21	-1,59	1,17	-2,39	4,35	-4,55	2,35	-5,99
orf19.1552	Cpr3	C2_02320C_A	0,09	-0,04	0,36	0,15	1,21	0,13	1,22	0,35	1,50	0,32	1,34	-0,46	2,02	-0,72
orf19.7654	Cpr6	CR_10670W_A	1,50	-0,71	0,89	-0,26	1,04	-0,13	1,61	1,28	1,92	1,42	2,64	0,27	2,14	0,32
orf19.1339	Cpy1	C7_03360W_A	0,28	-0,13	0,10	0,04	0,43	-0,03	1,50	0,37	0,16	-0,06	3,13	-1,90	3,29	-1,34
orf19.2599	Crc1	CR_01980C_A	1,23	0,79	1,70	-1,25	0,12	-0,09	0,83	-0,91	2,07	-1,72	nc	nc	nc	nc
orf19.4674.1	Crd2	C4_01160W_A	0,16	-0,08	0,93	-0,66	0,74	0,40	1,41	1,13	1,44	1,31	2,04	4,36	1,92	5,27
orf19.633	Crg1	CR_04960C_A	0,02	0,03	0,22	0,85	1,41	0,42	1,63	2,13	1,22	2,35	2,37	-2,75	1,79	-1,83
orf19.2706	Crh11	C4_02900C_A	2,52	-0,67	1,46	-0,69	1,90	-0,60	0,12	-0,64	0,08	-0,37	1,00	-0,46	1,34	-0,85
orf19.6534.2	Crn1	C7_01850C_A	0,03	-0,08	0,12	-0,16	0,70	0,69	0,78	0,11	0,72	-0,22	2,86	-1,33	3,58	-2,20
orf19.7359	Crz1	C3_05780C_A	4,95	CON	nc	nc	nc	nc	1,89	CON	1,89	CON	2,78	-3,48	3,08	CON
orf19.6163	Cse4	C3_00860W_A	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	2,14	-1,85	3,08	-1,03
orf19.4477	Csh1	C1_04020C_A	0,53	-0,29	0,44	0,19	1,30	0,16	0,94	-0,27	2,27	-0,87	2,79	-2,17	3,05	-2,04
orf19.5232	Csi2	C1_12310C_A	0,10	0,50	nc	nc	0,44	CON	1,84	0,33	0,80	0,16	0,52	-1,96	0,15	-0,74
orf19.2531	Csp37	CR_01470W_A	0,97	-0,59	0,20	0,96	0,71	-0,26	1,20	1,04	0,33	0,33	1,31	-0,60	1,36	-0,83
orf19.3401	Cta1	C6_01830W_A	0,69	0,57	0,52	-0,43	nc	nc	1,27	1,99	1,17	1,96	2,96	-0,91	2,35	-0,89
orf19.1166	Cta3	C1_11540C_A	0,14	0,08	0,56	0,28	0,41	0,13	0,51	1,00	0,11	0,19	1,46	-1,17	0,37	-0,50
orf19.7612	Ctm1	CR_10360C_A	0,02	0,01	1,05	-0,92	0,03	0,03	1,34	0,76	0,94	0,53	2,03	-2,23	1,79	-2,14
orf19.5870	Ctp1	C3_04270C_A	0,48	-0,73	2,61	-1,66	0,90	-0,92	1,03	-0,52	1,10	-0,55	1,54	-1,07	2,04	-3,98
orf19.448	Cue5	C1_05170C_A	0,19	0,05	0,67	-0,22	1,02	0,08	0,77	0,23	0,84	0,24	2,94	-0,76	2,60	-0,75
orf19.3940.1	Cup1	C5_04560C_A	0,46	0,23	0,29	0,45	2,69	0,50	1,77	3,20	1,46	2,93	nc	nc	nc	nc
orf19.4719	Cwh41	C4_06100W_A	0,04	-0,03	0,37	-0,12	0,85	-0,33	0,34	-0,26	0,63	-0,40	3,37	-2,28	2,49	CON
orf19.3225	Cwh43	CR_01290C_A	0,02	0,05	1,48	-1,43	0,47	-0,27	0,06	0,28	0,07	-0,44	1,11	-2,26	2,08	-4,16
orf19.5000	Cyb2	C1_13630W_A	nc	nc	nc	nc	nc	nc	0,24	-0,84	0,84	-4,40	1,33	CON	0,96	CON
orf19.7049	Cyb5	C7_00700W_A	0,74	-1,36	1,57	-2,70	0,41	-0,46	0,01	0,01	0,54	-0,27	nc	nc	nc	nc
orf19.1770	Cyc1	C2_10110W_A	3,29	-1,08	1,61	-0,68	0,16	0,04	0,04	-0,02	0,19	-0,09	1,46	-0,22	0,39	0,10

orf19.7410	Cym1	C3_06230W_A	0,14	0,18	0,02	0,05	0,43	-1,88	1,32	1,07	1,37	1,39	0,35	1,17	0,56	2,74
orf19.6402	Cys3	CR_08340W_A	2,37	-0,19	1,65	0,27	0,73	0,12	0,73	-0,21	0,96	-0,33	1,98	-0,68	1,72	-0,25
orf19.4536	Cys4	C1_01870C_A	0,26	0,15	0,43	0,23	0,86	0,05	0,30	-0,04	0,82	0,33	2,48	-0,71	3,70	-1,32
orf19.3527	Cyt1	C2_04950C_A	0,38	-0,16	2,29	-1,20	0,02	-0,01	1,24	-0,55	1,38	-0,96	0,80	-0,44	0,94	-1,09
orf19.5008.1	Dad1	C1_13710C_A	0,27	-0,53	1,69	-0,78	1,65	-0,46	0,23	-0,22	0,40	0,22	1,49	-0,93	2,61	-1,44
orf19.3365	Dao2	C4_03380C_A	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	3,12	CON	2,71	CON
orf19.4322	Dap2	C5_02970W_A	0,49	-0,30	0,07	-0,03	0,32	0,07	1,33	-0,69	0,50	-0,15	2,43	-0,42	0,28	-0,05
orf19.1223	Dbf2	C2_06670C_A	0,06	-0,13	0,42	-1,65	0,29	-0,33	nc	nc	0,03	-0,24	1,79	CON	nc	nc
orf19.171	Dbp2	CR_02530W_A	2,17	2,11	0,28	0,47	0,59	0,49	1,04	1,34	1,45	1,10	0,53	-0,37	0,57	-0,82
orf19.1661	Dbp5	C3_01860C_A	0,21	0,17	1,94	-1,13	0,55	-0,40	1,10	1,02	0,53	0,45	2,48	-1,66	0,97	-1,22
orf19.244	Dcg1	C3_02550C_A	0,42	-0,52	1,36	-0,61	0,52	-0,55	2,32	1,82	0,63	0,89	nc	nc	nc	nc
orf19.815	Dck1	C2_04050C_A	2,69	-0,55	1,13	-0,73	0,66	-0,72	1,44	1,44	0,95	1,37	nc	nc	nc	nc
orf19.1989	Dcw1	C2_01360C_A	0,48	0,14	0,22	-0,12	0,29	-0,14	0,21	0,19	0,15	0,08	1,83	-0,85	2,92	-1,13
orf19.7258	Ddi1	C1_14420W_A	0,13	-0,05	0,56	-0,26	0,15	0,02	1,91	2,80	1,35	2,67	1,58	CON	3,06	CON
orf19.4082	Ddr48	C2_09220W_A	0,03	-0,01	0,22	-0,10	0,35	-0,11	1,44	-1,09	1,57	-2,39	2,04	-4,51	3,53	-4,49
orf19.7392	Ded1	C3_06100C_A	1,85	1,94	0,42	-0,65	0,06	-0,17	0,93	1,73	0,64	2,13	0,04	-0,06	0,40	-0,85
orf19.7561	Def1	CR_09880W_A	nc	nc	2,48	-1,11	1,29	-0,34	nc	nc	nc	nc	2,50	CON	1,52	-1,29
orf19.6197	Dhh1	C1_07070C_A	nc	nc	0,77	-2,19	0,46	-1,02	0,80	1,03	0,19	0,28	2,23	CON	1,37	CON
orf19.5106	Dip2	C1_08290C_A	0,61	-0,55	0,51	-0,89	0,22	0,45	1,33	0,23	0,09	-0,25	2,36	-0,77	1,46	-2,50
orf19.991	Djp1	C1_10480W_A	0,01	-0,01	0,51	-0,70	0,18	0,19	1,28	1,59	1,60	1,71	0,73	0,16	nc	nc
orf19.1192	Dna2	C6_00320C_A	0,34	-0,64	1,08	-0,19	0,53	-0,11	3,22	1,77	1,00	1,35	3,45	-5,44	3,11	CON
orf19.4829	Doa1	C1_09660W_A	0,62	-0,13	1,22	-0,12	1,24	-0,18	1,48	1,28	1,56	1,14	0,11	-0,10	1,30	-0,52
orf19.3392	Dog1	C6_01900C_A	0,01	0,00	1,76	0,41	0,69	0,18	1,15	0,66	2,03	0,85	3,70	-0,38	1,92	-0,65
orf19.5417	Dot5	C3_00480C_A	2,63	CON	0,95	-1,78	0,68	-0,23	0,69	0,25	0,50	-0,31	2,87	-2,25	1,76	-1,76
orf19.5073	Dpm1	C1_08010W_A	1,18	-0,42	2,30	-1,36	0,44	-0,37	0,19	-0,19	0,97	-0,73	0,57	-3,18	0,56	-6,06
orf19.2283	Dqd1	C2_07260C_A	0,40	-0,46	0,54	-0,31	1,97	0,29	0,84	-1,09	1,74	-1,03	0,08	0,07	0,58	0,29
orf19.7635	Drs1	CR_10550W_A	0,11	-0,22	0,29	-0,58	nc	nc	1,66	0,64	0,08	0,13	nc	nc	2,63	CON
orf19.3322	Dut1	C1_01330C_A	0,33	-0,18	0,62	-0,07	0,50	-0,11	1,83	0,54	0,39	0,16	2,37	-0,76	1,40	-0,45
orf19.125	Ebp1	C6_01180C_A	0,08	0,26	nc	nc	nc	nc	2,42	2,08	2,41	1,97	1,67	-2,14	1,29	-1,44
orf19.5816	Ebp7	C2_02880C_A	0,33	0,35	0,45	0,24	2,20	0,63	0,96	-0,46	1,53	-0,98	3,37	-1,78	3,27	-1,58
orf19.3374	Ece1	C4_03470C_A	2,80	-1,20	2,14	-3,04	0,03	-0,10	0,39	0,99	nc	nc	nc	nc	nc	nc
orf19.6445	Eci1	CR_08690C_A	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	0,03	-0,17	2,69	-4,04
orf19.4099	Ecm17	C2_06170C_A	0,50	-0,40	0,26	0,81	0,35	0,98	1,81	-1,00	1,83	-1,40	2,15	-2,45	2,00	-2,16
orf19.3010.1	Ecm33	C1_03190C_A	1,84	-0,64	2,04	-0,59	1,65	-0,55	1,46	-1,72	1,58	-1,18	3,15	-0,93	2,09	-0,67
orf19.4255	Ecm331	C5_02460C_A	1,68	-1,30	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	2,73	-3,26	3,04	CON
orf19.2613	Ecm4	CR_02130W_A	0,62	0,60	0,23	0,12	0,09	0,06	0,51	0,38	0,93	0,18	1,95	-0,65	1,63	-0,52
orf19.6500	Ecm42	C7_02150C_A	1,43	-1,39	0,07	-0,05	0,08	0,03	0,84	-0,49	2,20	-0,76	0,24	1,20	1,53	-2,74
orf19.3838	Efb1	C4_04480C_A	0,38	-0,19	0,49	-0,31	1,09	0,10	1,60	0,35	0,76	0,39	2,71	1,49	0,29	-0,30
orf19.610	Efg1	CR_07890W_A	1,82	-4,52	1,09	-2,22	1,01	-1,38	1,17	-0,15	1,31	-0,21	2,37	-1,58	3,10	-2,19
orf19.5788	Eft2	C2_03100W_A	0,46	-0,43	0,22	-0,12	0,28	0,19	0,14	0,05	0,15	0,07	1,23	-0,40	2,43	-1,12
orf19.3029	Ehd3	C1_03320C_A	0,01	0,03	0,21	0,18	0,87	0,27	1,62	0,88	0,03	-0,08	3,37	-3,50	3,64	-3,65
orf19.7626	Eif4E	CR_10490W_A	0,65	-0,09	0,32	-0,13	0,16	-0,05	0,36	0,15	0,46	0,15	2,16	-0,71	2,29	-0,80
orf19.6849	Elc1	C1_04550W_A	1,31	-0,47	0,93	-0,71	0,56	-0,29	0,95	1,67	1,52	1,36	nc	nc	nc	nc
orf19.7332	Elf1	CR_09370W_A	3,95	0,55	0,35	-0,43	0,04	-0,08	0,69	0,91	0,59	0,74	3,49	-1,55	0,31	-0,34
orf19.6293	Emp24	CR_07590W_A	0,12	-0,16	2,13	-1,37	0,62	-0,37	0,80	-0,36	1,98	-1,97	1,51	-3,30	0,76	-4,15
orf19.2746	Emp70	C4_02550C_A	0,06	0,13	0,46	-0,57	0,34	-0,87	0,36	0,56	1,14	-1,08	1,19	-3,47	1,97	CON
orf19.5170	Ena21	C7_02910W_A	0,42	0,36	1,25	-0,76	0,67	-0,87	1,12	CON	1,12	CON	0,52	-1,36	1,93	CON
orf19.1711	End3	C3_01400W_A	0,71	-0,40	0,16	0,15	0,26	-0,22	0,04	0,06	0,03	0,10	0,84	-1,52	1,34	-0,67
orf19.395	Eno1	C1_08500C_A	0,11	-0,04	0,10	0,05	2,24	-0,23	0,75	-0,43	1,50	-0,54	3,48	-0,63	3,17	-0,41
orf19.6686	Enp2	C7_03540C_A	0,22	-0,07	1,48	-0,46	0,29	-0,06	0,74	1,55	0,61	1,55	3,13	-1,40	3,28	-2,23
orf19.1553	Ent3	C2_02340C_A	1,60	-0,54	1,36	-0,41	0,81	-0,30	0,28	-0,25	0,23	-0,08	0,29	0,14	0,42	0,84
orf19.1047	Erb1	C1_04130W_A	0,61	0,24	0,72	-0,25	2,95	-0,17	1,59	0,31	0,25	-0,06	2,66	-0,72	2,28	-2,84
orf19.3541	Erf1	C2_05100C_A	0,48	0,32	0,97	-0,62	0,10	0,09	1,08	0,63	0,71	0,39	1,88	-1,29	0,72	-1,17
orf19.406	Erg1	C1_08590C_A	1,01	-2,03	1,50	-1,38	0,05	-0,08	0,25	-0,45	0,58	-1,56	0,54	-2,00	1,14	CON
orf19.922	Erg11	C5_00660C_A	0,36	-0,40	3,27	-1,61	0,36	-0,41	0,28	-0,35	1,16	-0,80	0,89	-0,89	0,95	-2,06
orf19.7312	Erg13	CR_09160C_A	0,16	0,05	0,07	-0,04	0,06	-0,02	2,23	-0,26	1,88	-0,31	1,77	-2,13	2,53	-3,18
orf19.3732	Erg25	CR_02370W_A	0,14	-0,37	1,68	-3,14	nc	nc	0,68	-0,66	1,55	-2,96	nc	nc	nc	nc
orf19.4631	Erg251	C4_01530C_A	0,36	-1,01	1,79	-2,35	0,64	-0,59	0,75	-1,13	2,60	-2,43	nc	nc	nc	nc
orf19.767	Erg3	C1_04770C_A	0,53	-1,54	1,78	-1,81	0,45	-0,75	0,38	2,03	0,32	1,62	nc	nc	nc	nc
orf19.5379	Erg4	C3_00760W_A	0,28	0,21	1,62	-0,84	0,45	-0,52	0,06	0,02	0,04	-0,05	1,28	-2,30	1,39	-4,92
orf19.5178	Erg5	C7_02840C_A	0,02	-0,03	2,82	-1,41	0,53	-0,83	0,87	-1,31	0,21	0,98	2,47	-1,77	1,07	-2,41
orf19.1631	Erg6	C3_02150C_A	0,84	-0,25	2,39	-0,99	0,32	-0,30	0,62	0,31	0,48	-0,21	1,88	-1,94	1,53	-2,34
orf19.2322.3	Erp5	C1_10940C_A	0,25	-0,09	1,54	-0,97	0,29	-0,30	0,27	0,30	0,34	-0,46	1,56	-1,11	1,32	-2,53
orf19.2863.1	Erv1	CR_03010C_A	0,87	-0,37	0,10	0,07	0,59	-0,13	2,87	1,43	0,89	1,17	0,41	-0,22	0,26	-0,14
orf19.7409	Erv25	C3_06250W_A	0,25	-0,12	2,62	-1,19	0,19	-0,13	0,35	0,16	0,52	-0,26	1,97	-3,48	1,19	-2,89
orf19.586	Erv46	C5_00830C_A	1,16	CON	2,14	-3,41	0,27	-0,59	0,37	-0,34	0,30	1,16	nc	nc	nc	nc
orf19.5196	Ess1	C1_04410C_A	0,55	-0,19	0,64	-0,61	0,02	0,00	0,80	0,15	0,24	0,05	2,44	-3,18	1,24	-6,16

orf19.2952	Exg2	C1_02630C_A	1,44	-1,85	1,53	-1,11	2,29	-0,46	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc
orf19.7592	Faa4	CR_10160W_A	1,50	-0,62	1,85	-1,40	0,54	-0,35	1,50	0,77	1,04	0,72	1,20	-0,92	1,01	-1,03
orf19.4723	Fad1	C1_08650C_A	0,84	-1,30	0,24	-0,21	0,36	-0,31	1,35	0,99	0,54	0,90	0,01	0,05	0,70	1,34
orf19.979	Fas1	C5_00190C_A	0,58	0,14	0,45	0,18	0,09	0,01	0,76	0,58	1,87	0,51	1,63	0,06	0,82	-0,25
orf19.5949	Fas2	C3_04830C_A	0,34	0,10	0,78	0,31	0,04	0,01	0,82	0,55	1,69	0,65	0,29	0,07	0,01	0,00
orf19.4618	Fba1	C4_01750C_A	1,14	0,16	0,93	0,22	0,50	-0,10	0,79	-0,21	1,93	-0,26	1,31	-0,66	0,78	-0,50
orf19.6178	Fbp1	C3_07830W_A	0,04	0,05	0,32	0,20	3,07	0,71	0,87	0,96	0,21	-0,11	1,00	-0,45	0,12	-0,06
orf19.4195.1	Fca1	C6_00620W_A	0,49	-0,65	0,73	-0,62	0,36	-0,26	1,56	0,70	1,40	0,81	1,43	2,60	1,70	2,28
orf19.3193	Fcr3	C5_01810W_A	0,31	0,32	1,41	-1,57	1,82	-0,65	0,03	0,06	0,64	0,32	0,07	-0,10	0,30	-0,84
orf19.638	Fdh1	CR_05170C_A	0,68	INT	0,20	0,95	2,04	0,52	0,73	2,15	1,67	2,42	0,62	-3,42	nc	nc
orf19.7600	Fdh3	CR_10250C_A	0,20	-0,07	0,95	0,15	1,82	0,06	1,56	0,90	1,94	0,76	2,37	-0,47	3,80	-0,58
orf19.6794	Fesur1	C3_07060W_A	nc	nc	2,00	-3,82	1,18	-1,45	0,82	-0,32	0,67	-0,96	2,61	-3,70	1,11	-3,54
orf19.4215	Fet34	C6_00440C_A	0,04	0,01	0,96	-0,21	0,06	-0,02	1,19	CON	0,26	-0,59	2,86	-2,09	1,59	-3,48
orf19.5967	Fgr44	C3_04990W_A	0,98	-0,87	0,18	-0,35	0,39	-0,51	nc	nc	nc	nc	1,05	-0,78	1,78	-2,86
orf19.156	Fgr51	C2_04720C_A	nc	nc	nc	nc	nc	nc	2,03	H2O2	nc	nc	nc	nc	nc	nc
orf19.1093	Flo8	C6_04350C_A	2,20	CON	1,21	-1,90	0,18	-0,51	0,00	-0,02	0,54	1,27	nc	nc	nc	nc
orf19.6837	Fma1	C1_04450C_A	0,75	-0,34	0,88	-0,49	0,23	-0,15	1,02	0,53	1,60	0,54	0,37	-0,14	1,38	-0,29
orf19.579	Fol1	C5_00770C_A	0,34	-0,43	1,47	-1,22	0,48	-1,82	0,33	0,26	1,47	CON	nc	nc	nc	nc
orf19.1288	Fox2	C3_00810C_A	0,24	-0,22	0,33	-0,06	0,76	0,34	0,64	0,38	0,67	-0,50	2,83	-1,97	3,14	-2,53
orf19.1704	Fox3	C3_01460C_A	0,23	0,36	1,14	1,77	1,36	0,97	3,72	2,00	0,98	1,37	3,04	-5,80	3,42	-6,00
orf19.6139	Fre7	CR_07290W_A	0,14	-0,39	0,62	-2,03	0,73	-0,71	1,56	-1,17	1,21	-2,66	nc	nc	nc	nc
orf19.2573	Frs1	CR_01760C_A	1,33	0,69	0,90	0,31	0,58	0,09	0,86	0,11	0,90	0,15	1,08	-0,16	2,91	-0,56
orf19.2960	Frs2	C1_02710W_A	1,57	0,87	0,60	0,33	0,09	0,03	1,79	0,14	0,13	0,04	1,18	-0,16	2,26	-0,34
orf19.7219	Ftr1	C1_14130W_A	0,62	0,83	0,88	-0,33	0,07	0,05	2,04	CON	2,04	CON	nc	nc	nc	nc
orf19.543	Fum11	CR_04530W_A	0,10	-0,04	0,35	0,06	1,16	0,10	2,25	0,51	1,86	0,50	2,25	0,44	2,47	0,67
orf19.6724	Fum12	C3_07640C_A	0,56	0,10	0,77	0,32	1,98	0,27	1,68	0,51	1,38	0,55	0,34	0,10	0,13	0,03
orf19.5081	Fun12	C1_08090C_A	1,44	1,23	0,72	0,46	1,27	0,39	1,10	1,63	1,02	1,13	1,19	0,53	1,32	0,58
orf19.1153	Gad1	C1_11660W_A	1,69	0,38	1,83	0,51	1,19	0,24	1,53	0,86	1,41	0,63	1,57	-1,76	2,29	-3,61
orf19.3670	Gal1	C1_02130C_A	0,74	-0,59	0,30	0,51	1,41	0,73	0,06	-0,15	0,10	-0,44	0,63	-0,38	0,36	0,12
orf19.4456	Gap4	C1_07120W_A	0,89	0,30	0,96	-0,37	0,36	-0,18	0,86	-0,64	3,06	-1,10	0,50	-0,40	0,21	-0,24
orf19.1164	Gar1	C1_11550W_A	1,52	-1,36	1,25	-1,23	1,30	-0,35	0,80	0,80	1,15	0,44	1,01	-1,05	1,07	-1,64
orf19.7076	Gbp2	C7_00440C_A	0,01	0,00	2,18	-0,13	0,51	0,08	1,59	0,42	1,47	0,58	0,70	-0,09	2,93	-0,39
orf19.4223	Gcd11	C5_02170C_A	1,10	0,89	0,22	0,11	0,22	0,20	1,52	0,61	1,03	0,73	1,89	-0,84	1,50	-1,09
orf19.407	Gcd6	C1_08600C_A	0,71	-0,93	1,33	-1,62	0,40	0,66	0,56	1,24	0,24	0,84	nc	nc	nc	nc
orf19.400	Gcf1	C1_08550C_A	3,43	CON	2,54	CON	2,87	-2,89	2,08	-0,20	0,69	-0,21	0,73	0,26	0,58	-0,10
orf19.6060	Gcn20	C1_00480C_A	nc	nc	nc	nc	nc	nc	0,26	0,15	0,46	-0,55	0,34	-0,38	2,09	CON
orf19.6904	Gcn3	C7_01220W_A	1,03	-0,16	0,48	0,47	0,39	-0,10	0,12	-0,31	0,12	-0,38	0,75	0,50	1,33	1,47
orf19.387	Gcr3	C1_08420W_A	0,07	-0,10	0,47	-0,41	0,80	0,24	0,36	0,13	0,13	0,05	1,28	-0,85	1,89	-1,44
orf19.5059	Gcs1	C1_07880C_A	1,40	-1,49	0,46	1,10	0,35	-1,39	2,07	0,57	0,53	0,42	0,05	-0,03	0,05	-0,03
orf19.5519	Gcv1	C6_02500C_A	0,97	0,25	0,79	0,19	2,66	0,54	0,90	-0,36	0,28	-0,14	2,92	-0,95	4,50	-2,30
orf19.6757	Gcy1	C3_07340W_A	0,01	0,00	0,53	0,16	3,48	0,22	0,21	0,09	0,13	-0,04	1,58	-2,07	0,85	-1,03
orf19.7394	Gda1	C3_06120C_A	0,69	0,30	1,17	-1,35	0,06	-0,07	0,23	0,35	0,39	-0,28	0,47	0,33	1,55	2,00
orf19.744	Gdb1	C4_05140C_A	0,22	0,09	1,10	0,18	2,91	0,19	1,26	0,66	0,23	0,21	2,60	-1,46	0,37	-0,20
orf19.2192	Gdh2	C2_07900W_A	0,96	0,58	0,36	0,15	1,54	0,32	2,34	1,86	1,42	1,59	1,58	1,12	1,14	0,71
orf19.4716	Gdh3	C4_06120W_A	1,46	0,55	3,29	0,69	1,02	0,61	0,78	-0,16	1,47	-0,34	0,03	0,01	1,12	0,39
orf19.7261	Gdi1	C1_14440C_A	1,06	-0,35	0,01	-0,01	0,09	0,01	1,53	0,59	0,77	0,40	2,18	-1,15	3,35	-1,20
orf19.1618	Gfa1	C3_02280C_A	0,91	-0,33	0,37	-0,36	0,06	0,03	1,82	1,32	1,54	1,21	2,84	-4,88	2,31	-4,05
orf19.3006	Gga2	C1_03130C_A	0,82	-0,43	0,64	-0,92	0,67	-0,26	1,24	0,22	0,06	-0,02	1,63	-0,65	1,94	-1,05
orf19.5622	Glc3	C6_03340C_A	0,16	-0,06	0,26	0,08	1,59	0,19	1,45	1,02	0,28	0,46	1,52	-0,47	1,88	-0,51
orf19.1095	Gle2	C6_04360C_A	1,02	-0,62	0,90	-0,49	0,07	0,02	0,61	0,26	1,39	0,26	2,36	-0,97	2,03	-0,86
orf19.7434	Glg2	C3_06450W_A	0,70	-0,54	0,19	-0,20	2,10	0,25	1,04	H2O2	nc	nc	nc	nc	nc	nc
orf19.7064	Gln4	C7_00550C_A	1,51	0,80	1,43	0,36	0,75	0,10	0,92	0,28	0,27	0,12	1,88	-0,83	2,49	-1,36
orf19.4088	Glo2	C2_09260C_A	1,50	-0,83	0,71	-0,24	0,35	0,14	1,74	0,33	0,36	-0,07	0,76	1,36	0,42	1,29
orf19.5445	Glo3	C3_00240C_A	0,02	0,01	0,96	-0,27	0,03	0,01	0,05	-0,04	0,05	0,07	2,03	-1,40	1,56	-1,08
orf19.4147	Glr1	C5_01520C_A	0,38	-0,19	0,19	-0,06	0,09	0,02	2,07	1,59	1,66	1,36	1,35	0,57	1,17	0,65
orf19.6257	Glt1	C1_06550W_A	0,14	0,03	1,95	-0,64	2,06	-0,35	0,43	0,04	1,72	-0,41	2,40	-0,82	3,80	-0,98
orf19.251	Glx3	C3_02610C_A	0,22	-0,06	0,84	0,34	1,09	0,25	2,78	2,18	1,41	1,82	4,42	-2,02	3,47	-1,74
orf19.986	Gly1	C1_10450W_A	0,77	-0,33	0,16	0,00	0,23	-0,25	1,55	0,37	1,91	0,47	1,40	-0,50	2,56	-0,51
orf19.837	Gna1	C2_03870W_A	0,70	-0,37	0,84	-0,13	0,17	0,02	1,58	0,51	1,00	0,44	0,19	-0,04	1,44	0,31
orf19.2989	Gor1	C1_02980W_A	0,55	0,83	0,40	-0,92	0,23	-0,50	2,19	1,76	0,75	1,39	3,31	-2,99	3,26	-2,81
orf19.1621	Gpa2	C3_02240C_A	0,18	0,09	1,64	-1,10	0,17	-0,09	0,81	1,33	0,95	1,01	nc	nc	nc	nc
orf19.1756	Gpd1	C2_10240W_A	0,93	-1,19	0,86	-2,26	0,52	-0,15	0,90	0,96	0,39	0,53	2,51	-1,35	1,10	-0,81
orf19.691	Gpd2	C6_02010C_A	1,14	-0,74	2,14	-1,27	1,27	-0,46	0,62	0,13	0,43	-0,12	0,43	-0,19	0,78	-0,11
orf19.7021	Gph1	C7_00930W_A	0,18	0,12	0,01	0,00	0,33	-0,04	0,54	0,19	0,59	-0,31	1,56	-0,73	0,75	-0,32
orf19.903	Gpm1	C2_03270W_A	0,80	-0,14	1,48	0,07	0,94	-0,03	0,30	-0,41	0,88	-0,66	2,37	0,84	1,55	0,89
orf19.3150	Gre2	C2_06720W_A	0,05	0,13	0,05	-0,07	0,15	-0,22	2,67	4,97	1,37	4,60	2,20	-1,19	1,84	-0,58
orf19.4317	Gre3	C5_02930C_A	0,16	-0,08	0,00	0,00	0,60	0,07	2,50	1,15	1,15	0,76	2,14	-0,47	1,33	-0,16

orf19.4309	Grp2	C5_02860C_A	1,37	-0,35	0,03	0,01	0,11	0,01	1,76	0,93	1,17	0,78	3,68	-1,35	3,18	-0,99
orf19.2727	Grx3	C4_02710C_A	0,92	-0,54	1,78	-0,72	0,48	-0,10	0,65	0,22	0,00	0,00	2,52	-1,91	1,73	-1,71
orf19.2929	Gsc1	C1_02420C_A	1,71	0,33	0,39	-0,43	0,16	-0,15	0,28	0,17	0,10	-0,11	1,44	-1,58	1,43	-3,24
orf19.5493	Gsp1	C2_06310C_A	0,15	-0,04	0,64	0,17	1,52	0,19	0,84	0,09	0,60	0,26	2,34	-0,43	2,22	-0,69
orf19.3121	Gst1	C4_06900W_A	nc	nc	nc	nc	nc	nc	2,58	H2O2	nc	nc	nc	nc	nc	nc
orf19.2693	Gst2	C4_02990C_A	0,38	-0,82	0,38	-0,72	0,31	0,24	2,56	1,70	0,99	1,03	2,92	-3,46	2,88	-2,39
orf19.3278	Gsy1	CR_00780C_A	0,67	0,18	0,05	-0,02	1,16	0,06	0,14	-0,05	1,93	-0,72	1,91	-1,53	2,22	-1,40
orf19.6947	Gtt11	C3_03720W_A	nc	nc	1,26	-2,24	0,79	-0,48	1,32	1,59	0,39	0,50	nc	nc	nc	nc
orf19.7057	Gus1	C7_00620W_A	1,67	0,71	1,76	0,46	0,07	-0,02	1,41	0,25	0,11	-0,03	1,38	-0,60	2,97	-1,46
orf19.558	Gut1	CR_05220C_A	0,09	-0,18	1,00	-1,10	0,28	0,51	1,21	1,10	1,28	0,73	0,48	-0,59	2,32	-1,97
orf19.3133	Gut2	C4_06760W_A	0,59	-0,27	1,84	-1,20	0,55	-0,30	1,38	-0,44	1,66	-0,91	1,14	-1,42	0,43	-0,67
orf19.1236	Gvp36	C4_05550C_A	1,95	-0,53	2,03	-0,65	0,64	0,06	0,47	0,52	0,39	0,47	0,55	1,41	1,85	-2,37
orf19.99	Hal21	C6_00970C_A	2,13	-0,73	0,81	0,33	0,11	0,10	0,23	-0,05	0,25	-0,19	0,40	-0,27	0,09	0,05
orf19.1108	Ham1	C5_03860W_A	0,89	-0,18	0,27	0,05	1,18	0,08	1,20	0,51	1,46	0,51	3,99	-0,49	1,30	-0,40
orf19.3962	Has1	C5_04750C_A	0,20	0,08	0,70	-0,48	0,03	-0,01	0,76	0,27	0,13	-0,03	1,88	-0,75	2,48	-2,76
orf19.2146	Hat2	C6_04540C_A	1,36	-0,37	0,86	-0,50	1,53	-0,09	1,81	0,61	0,19	0,33	0,54	0,08	1,69	-0,62
orf19.6074	Hbr1	C1_00340W_A	0,91	-0,25	0,67	-0,23	0,48	-0,07	1,11	0,30	1,49	0,32	0,00	0,01	1,72	0,60
orf19.1078	Hbr2	C6_04220C_A	0,08	0,15	0,48	0,43	2,03	1,24	2,09	1,31	1,17	1,08	0,83	-0,96	0,21	-0,26
orf19.2712	Hca4	C4_02830C_A	0,02	0,04	0,43	-0,49	0,13	0,08	0,01	0,01	0,43	0,05	0,10	0,22	2,25	-1,23
orf19.3396	Hch1	C6_01860C_A	0,86	-0,22	2,85	0,20	0,67	0,03	1,90	0,98	1,74	1,18	1,47	-1,35	2,06	-2,82
orf19.7613	Hcr1	CR_10370W_A	0,07	-0,02	0,12	-0,07	0,32	0,09	0,54	0,22	1,29	0,27	2,28	-0,67	2,59	-0,68
orf19.2601	Hem1	CR_02000C_A	0,45	-0,10	1,43	0,35	1,60	-0,26	0,07	0,07	0,76	-0,43	1,63	CON	1,83	CON
orf19.1880	Hem15	C2_07490W_A	0,95	-0,53	2,54	-1,13	0,45	-0,31	2,49	1,06	1,22	0,76	0,40	0,76	0,06	0,16
orf19.898	Hem2	C2_03300W_A	0,82	-0,13	0,66	0,20	0,13	-0,04	1,68	0,39	1,14	0,31	0,63	-0,14	2,08	-0,85
orf19.1742	Hem3	C2_10360C_A	0,12	-0,04	0,15	0,40	0,58	-3,72	0,05	-0,01	0,01	-0,01	0,44	-0,27	1,45	0,64
orf19.6327	Het1	C6_00100C_A	1,26	-0,86	2,01	-1,20	0,95	-0,51	0,71	0,53	0,66	0,33	3,08	-2,52	3,14	-1,25
orf19.3063	Hfl1	C1_03640C_A	2,71	-0,47	1,06	-0,79	0,59	-0,10	1,72	0,81	1,89	0,94	0,55	0,33	2,14	0,80
orf19.4587	Hgh1	C4_02050W_A	0,69	-2,11	1,10	-1,13	0,09	-0,20	0,67	1,10	1,31	0,81	nc	nc	nc	nc
orf19.5447	Hgt19	C3_00220W_A	1,11	2,50	0,06	-0,23	1,68	0,71	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc
orf19.2020	Hgt6	C2_01020W_A	0,60	0,30	1,02	-0,51	0,11	0,05	nc	nc	nc	nc	1,78	-2,88	1,75	-2,04
orf19.2023	Hgt7	C2_01000W_A	1,02	0,35	2,45	-0,71	0,45	-0,43	0,99	-0,48	0,42	-0,39	0,17	-0,18	0,74	-0,47
orf19.5137.1	Hho1	C7_03180C_A	4,25	-5,58	1,98	CON	2,94	-5,07	2,47	-0,82	0,62	-0,32	1,14	-0,28	1,41	-0,44
orf19.4026	His1	C5_05320C_A	0,10	-0,04	0,74	0,14	1,31	-0,11	1,43	0,38	2,96	0,33	4,58	-0,69	2,39	-0,38
orf19.5639	His4	C4_00140C_A	0,62	0,09	0,56	0,21	0,02	0,01	0,25	0,15	0,35	-0,28	3,59	-1,43	2,98	-1,33
orf19.4177	His5	C4_00650W_A	0,32	-0,19	0,34	-0,24	0,35	-0,17	1,24	0,70	0,52	0,39	2,91	-2,70	3,75	-2,99
orf19.5505	His7	C7_03720C_A	0,38	0,21	0,39	0,06	0,63	0,39	0,54	0,51	0,67	0,20	2,85	-7,19	2,60	-6,37
orf19.1031	Hmg1	C1_03780C_A	nc	nc	2,30	CON	nc	nc	nc	nc	nc	nc	0,56	CON	1,39	CON
orf19.6645	Hmo1	CR_05670C_A	2,51	-1,39	0,24	-0,34	0,81	-1,03	1,90	-0,55	1,07	-0,37	1,76	-0,70	1,77	-0,80
orf19.3291	Hmt1	C1_01030W_A	1,10	-0,22	0,35	-0,23	0,08	0,01	0,99	0,64	1,03	0,61	2,30	1,30	2,57	1,21
orf19.2341	Hnt1	C1_10780C_A	0,56	-0,13	0,00	0,00	0,34	-0,05	1,23	0,72	0,96	0,52	0,89	-0,58	1,46	-0,52
orf19.895	Hog1	C2_03330C_A	0,94	-0,82	0,55	-0,51	0,63	-0,37	1,01	0,81	0,03	0,06	2,08	-3,26	2,02	-2,30
orf19.1559	Hom2	C2_02370C_A	0,02	0,01	0,59	-0,09	0,19	0,01	1,10	0,43	3,58	0,44	1,59	-0,55	1,85	-0,58
orf19.1235	Hom3	C4_05540W_A	0,41	-0,16	0,42	-0,12	0,39	0,04	2,48	0,46	0,39	0,22	2,79	-0,61	3,02	-0,41
orf19.2951	Hom6	C1_02620C_A	0,18	-0,18	2,30	-0,83	1,23	-0,24	0,57	0,26	0,51	0,24	2,75	-2,32	2,75	-2,52
orf19.5832	Hpt1	C2_02740C_A	1,08	-0,15	0,51	0,05	0,94	0,09	1,51	0,14	0,86	0,38	1,36	-0,41	3,37	-2,90
orf19.3476	Hrr25	C6_02340W_A	1,81	-0,75	0,93	-0,70	1,19	-0,49	0,25	0,21	0,15	0,14	1,85	-1,42	1,68	-1,39
orf19.233.1	Hrt1	C3_02450W_A	0,63	0,29	0,23	-0,40	0,48	0,18	1,90	1,50	0,38	0,91	2,19	-4,44	1,86	CON
orf19.4624	Hrt2	C4_01690C_A	0,35	-0,15	0,34	0,08	0,54	-0,05	1,17	0,15	0,02	-0,01	2,01	-0,52	0,29	-0,08
orf19.1331	Hsm3	C7_03450C_A	0,17	-0,50	2,70	-2,24	0,79	0,47	2,10	2,92	1,32	2,59	nc	nc	nc	nc
orf19.6387	Hsp104	CR_08250C_A	0,22	-0,10	0,41	0,13	0,48	0,17	2,60	2,17	1,08	1,82	1,06	-2,44	1,66	-3,30
orf19.3160	Hsp12	C5_02080C_A	1,57	-0,47	0,04	-0,04	1,78	0,53	2,98	1,90	0,89	1,66	0,97	0,37	1,60	0,61
orf19.717	Hsp60	CR_06490C_A	0,79	-0,28	0,09	-0,03	0,88	0,06	1,22	0,55	2,19	0,76	1,91	0,37	2,08	0,49
orf19.4980	Hsp70	C1_13480W_A	1,16	-0,29	0,13	0,08	0,12	-0,02	2,96	2,24	1,47	1,92	3,01	-1,27	1,50	-0,83
orf19.882	Hsp78	C2_03390C_A	0,11	0,10	0,15	-0,15	0,02	0,02	0,33	0,49	0,60	0,45	2,19	-3,17	2,13	-3,32
orf19.6515	Hsp90	C7_02030W_A	0,73	-0,27	0,59	-0,21	0,34	-0,08	3,30	0,87	0,81	0,72	2,24	-1,17	2,62	-1,20
orf19.6924	Hta1	C3_03910W_A	3,66	-2,51	1,82	-1,99	1,99	-2,60	0,86	-1,03	0,79	-1,15	1,92	-0,37	0,37	0,33
orf19.1051	Hta2	C1_04170C_A	3,60	CON	2,94	-5,28	0,82	-3,96	0,90	-0,72	0,55	-0,53	3,26	-1,11	1,13	-0,58
orf19.327	Hta3	C3_03280C_A	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0,48	0,28	1,37	0,47	1,72	-3,08	0,98	-1,32
orf19.4051	Hts1	C5_05490C_A	0,58	0,34	0,41	0,24	0,54	0,16	0,14	0,05	0,22	0,03	2,41	-0,56	2,00	-0,52
orf19.5804	Hyu1	C2_02990C_A	0,63	-0,11	0,04	0,03	0,15	0,03	1,20	1,90	0,56	1,09	1,04	-0,57	1,70	-1,04
orf19.6844	Icl1	C1_04500W_A	0,63	3,47	0,36	1,22	0,70	0,60	2,40	2,70	1,57	2,30	0,67	-1,04	nc	nc
orf19.4826	Idh1	C1_09630W_A	0,72	-0,10	0,36	0,05	0,48	0,11	1,61	0,25	2,46	0,33	1,57	0,42	2,09	0,56
orf19.5791	Idh2	C2_03080W_A	0,06	-0,02	1,82	0,14	0,99	0,12	0,89	0,24	1,56	0,42	2,45	0,86	2,58	0,92
orf19.5211	Ildp1	C2_05890C_A	0,17	0,06	1,26	0,18	0,11	0,01	0,48	0,17	0,33	-0,04	3,41	-0,88	3,89	-0,75
orf19.3733	Ildp2	CR_02360W_A	0,47	0,36	0,36	0,35	1,96	0,76	1,04	0,46	1,10	0,22	0,98	-1,25	0,22	-0,55
orf19.1048	Ild6	C1_04140W_A	nc	nc	nc	nc	0,42	0,64	nc	nc	2,56	H2O2	nc	nc	nc	nc
orf19.769	Ife1	C1_04750W_A	nc	nc	nc	nc	nc	nc	2,32	CON	2,32	CON	1,47	-2,96	1,69	-1,72

orf19.5288	lfe2	CR_05340C_A	0,89	0,71	1,22	0,35	0,70	0,21	2,10	1,50	1,98	1,64	1,22	0,86	0,60	0,58
orf19.944	lfg3	C5_00450C_A	1,23	0,37	1,40	-0,63	0,08	-0,08	0,39	0,20	1,04	0,47	1,71	-1,03	2,66	-1,32
orf19.2176	lfm3	C2_08080C_A	nc	nc	nc	nc	nc	nc	1,56	1,57	0,16	0,25	0,30	-0,32	1,18	0,46
orf19.2396	lfr2	CR_03280W_A	0,59	-0,25	0,17	0,03	0,02	0,00	2,20	1,50	1,59	1,21	0,43	0,10	1,51	0,33
orf19.2568	lfu5	CR_01730W_A	0,26	0,41	1,80	0,56	0,69	-0,10	1,09	-1,15	0,64	-0,43	2,32	-1,81	1,23	-1,12
orf19.2138	lls1	C6_04520W_A	0,49	0,03	1,09	0,20	1,12	-0,08	1,40	0,50	1,78	0,56	0,46	-0,25	0,38	-0,19
orf19.5480	llv1	C2_06190W_A	0,31	0,18	0,00	0,00	0,43	-0,34	0,09	0,05	0,28	0,17	2,80	-0,63	3,03	-0,62
orf19.1613	llv2	C3_02320W_A	0,15	-0,08	0,15	-0,13	0,37	0,10	1,21	1,49	2,20	1,15	1,93	-2,71	2,11	-5,29
orf19.4040	llv3	C5_05410C_A	0,01	0,00	1,15	-0,19	0,86	-1,08	0,18	-0,12	0,35	-0,11	2,26	-0,69	1,77	-0,47
orf19.4650	llv6	C4_01370W_A	0,95	0,78	0,56	-0,51	0,26	-0,15	0,67	0,82	0,37	0,36	3,05	-4,05	0,01	-0,02
orf19.2395	lme2	CR_03290C_A	1,31	INT	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc
orf19.18	lmh3	C2_06390C_A	0,69	-0,20	0,39	0,10	0,33	0,05	0,78	0,08	1,08	0,21	4,20	0,38	3,67	0,61
orf19.7585	lno1	CR_10100C_A	0,71	-0,33	0,65	-0,63	1,03	1,41	0,48	-1,69	0,61	-1,90	1,46	-1,82	0,72	-1,28
orf19.1439	lpk1	C4_03330W_A	0,01	0,01	0,22	-0,19	0,87	-0,37	0,87	0,20	0,85	-0,50	2,94	CON	nc	nc
orf19.1377	lpk2	C2_09730C_A	0,88	-0,99	0,05	-0,08	0,45	-0,47	0,73	1,57	1,11	1,06	0,74	-0,34	2,85	-3,18
orf19.1715	lro1	C3_01360C_A	1,77	CON	0,37	0,31	1,25	1,76	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc
orf19.5521	lsa1	C6_02520W_A	nc	nc	nc	nc	nc	nc	1,21	1,37	2,12	1,82	2,22	3,24	2,14	2,42
orf19.6811	lsa2	C3_06900W_A	nc	nc	nc	nc	nc	0,60	1,29	2,12	H2O2	0,96	H2O2	nc	nc	nc
orf19.2792	lst2	C1_07520C_A	0,22	0,57	1,53	-1,29	0,32	-0,32	0,54	0,87	0,45	0,62	0,08	-0,15	1,12	-1,16
orf19.6548	lsu1	C7_01760C_A	0,73	-0,21	1,08	-0,45	0,02	0,01	0,83	1,22	1,95	1,43	0,16	-0,12	0,73	0,28
orf19.2013	Kar2	C2_01120W_A	0,81	-0,14	0,86	-0,47	0,90	-0,10	2,32	0,81	1,60	0,73	0,95	0,33	1,06	0,42
orf19.6092	Kel1	C1_00140W_A	0,19	0,29	1,41	-1,05	1,18	0,28	2,14	0,58	0,54	0,36	0,18	-0,19	1,35	-1,92
orf19.4969	Kem1	C1_13420C_A	0,15	-0,09	0,81	-0,48	0,22	-0,13	0,71	1,73	1,29	0,93	2,62	-3,81	0,15	0,54
orf19.4755	Kex2	C1_08990C_A	0,78	2,02	0,01	-0,01	0,83	-0,24	0,02	0,02	0,36	-0,27	0,60	2,01	1,63	2,32
orf19.6165	Kgd1	C3_00880W_A	0,26	-0,05	0,69	0,11	0,53	0,08	1,56	0,66	1,66	0,74	1,45	0,15	0,78	0,24
orf19.6126	Kgd2	CR_07420W_A	0,20	-0,07	0,01	0,00	1,08	0,14	1,32	0,71	1,30	0,60	0,86	0,19	1,83	0,36
orf19.7510	Kin2	CR_00260W_A	0,34	1,39	1,58	-1,80	0,07	-0,15	0,13	0,98	0,57	2,21	2,42	-1,98	0,38	1,26
orf19.4084	Kis1	C2_09230C_A	0,26	0,23	0,11	-0,12	0,34	-0,12	1,38	1,34	1,24	1,29	0,75	-0,29	0,67	-0,70
orf19.2183	Kre30	C2_08000C_A	2,81	1,33	0,04	0,04	0,47	0,41	1,57	-0,36	1,98	-0,71	2,12	-2,44	2,46	-3,03
orf19.290	Kre5	C3_02960C_A	0,18	0,31	1,21	-0,90	1,80	-0,52	0,59	1,44	0,39	1,30	0,06	-0,17	1,78	-2,34
orf19.7363	Kre6	C3_05830W_A	nc	nc	nc	nc	nc	nc	2,44	-0,60	1,76	-0,68	1,53	-1,70	1,25	-2,31
orf19.5861	Kre9	C3_04180W_A	0,82	-0,23	1,42	-0,14	3,05	-0,14	0,09	0,02	0,30	-0,06	2,75	-0,94	3,83	-0,75
orf19.3249	Lag1	CR_01060W_A	1,62	-0,40	1,97	-1,30	0,59	-0,50	0,66	-0,32	1,19	-0,61	0,96	-0,93	0,91	-1,23
orf19.1628	Lap41	C3_02170C_A	0,00	0,00	0,33	0,13	0,46	0,03	1,68	0,57	1,05	0,24	3,58	-1,49	3,31	-0,83
orf19.3542	Lem3	C2_05110W_A	0,10	-0,16	1,82	-2,71	0,25	-0,37	0,30	-0,65	1,99	CON	nc	nc	nc	nc
orf19.7498	Leu1	CR_00360C_A	1,78	1,02	0,82	0,28	1,90	0,62	1,32	0,63	0,15	0,11	2,46	-1,58	2,48	-1,66
orf19.6086	Leu4	C1_00170W_A	0,43	1,80	0,14	0,11	0,30	-0,05	0,32	-0,34	0,63	-0,57	1,81	-1,55	1,24	-3,02
orf19.1375	Leu42	C2_09750W_A	0,20	0,05	0,64	-0,25	0,48	0,15	1,60	1,67	1,08	1,36	2,71	-1,66	1,84	-1,12
orf19.5830	Lhs1	C2_02760W_A	0,40	-0,14	0,66	-0,11	1,22	-0,16	1,58	0,49	0,93	0,41	1,06	-0,29	1,91	-0,60
orf19.6511	Lig1	C7_02060W_A	0,73	-0,35	0,44	-0,10	0,43	0,07	0,10	0,12	0,12	-0,22	1,94	-1,89	1,72	-1,67
orf19.771	Lpg20	C1_04740W_A	nc	nc	nc	nc	0,43	0,41	1,57	1,95	0,99	1,32	1,19	-1,59	1,19	-0,98
orf19.3358	Lsc1	C1_01690C_A	0,15	0,03	0,88	0,11	0,88	0,13	0,86	0,13	0,25	0,05	1,78	-0,75	3,11	-1,48
orf19.1860	Lsc2	CR_06760C_A	1,02	0,16	0,43	-0,13	0,44	-0,08	1,50	0,25	1,64	0,17	1,84	-0,52	2,16	-1,15
orf19.7509.2	Lsm6	CR_00240W_A	0,19	-0,11	1,10	0,47	0,88	0,13	2,75	0,74	1,52	0,63	1,34	0,49	0,61	0,27
orf19.3149	Lsp1	C2_06730W_A	0,60	-0,13	3,25	-0,65	0,94	-0,30	1,64	0,40	0,88	0,30	1,89	-1,09	2,20	-1,02
orf19.7650	Ltv1	CR_10650W_A	0,92	-3,14	2,06	-1,99	nc	nc	0,37	H2O2	nc	nc	2,84	CON	3,63	CON
orf19.1789.1	Lys1	C4_05320W_A	0,05	-0,02	0,29	0,08	0,90	-0,04	4,79	0,25	0,10	0,07	4,71	-6,25	3,67	-5,86
orf19.2525	Lys12	CR_01400W_A	1,10	0,12	0,04	-0,03	0,04	-0,03	0,12	-0,08	0,82	-0,54	2,98	-4,05	2,28	-4,35
orf19.2970	Lys2	C1_02820W_A	0,77	0,29	1,83	0,41	0,07	0,04	0,15	0,15	0,20	0,04	3,21	-1,42	2,39	-1,28
orf19.772	Lys21	C1_04730C_A	0,55	0,26	0,02	0,04	0,07	0,02	0,40	0,21	0,49	-0,16	0,99	-0,40	1,45	-0,53
orf19.4506	Lys22	C2_04460W_A	1,04	0,29	0,67	0,21	1,37	0,60	1,09	1,00	0,33	0,34	2,13	-2,37	2,30	-2,17
orf19.3846	Lys4	C4_04410C_A	1,40	0,33	0,23	-0,04	0,35	-1,04	0,74	0,33	0,43	-0,20	2,61	-1,49	3,70	-2,38
orf19.7448	Lys9	C3_06590W_A	0,76	-0,26	0,18	-0,07	0,76	-0,37	1,50	-0,56	1,13	-1,03	4,10	-1,65	2,79	-2,43
orf19.5500	Mak16	C2_06360C_A	0,54	-0,15	1,47	-0,77	0,02	0,00	0,23	0,11	1,79	0,43	0,49	0,43	0,69	-0,85
orf19.3540	Mak5	C2_05090W_A	0,83	-1,96	nc	nc	nc	nc	1,08	1,27	0,63	1,17	1,14	-3,09	2,96	CON
orf19.7668	Mal2	CR_10790W_A	0,29	0,76	0,26	0,85	1,31	0,62	nc	nc	nc	nc	0,66	-2,22	nc	nc
orf19.7187	Mam33	C7_03930C_A	1,22	0,37	0,45	-0,33	1,36	0,62	0,58	1,09	0,44	0,76	0,01	0,02	1,26	-1,36
orf19.3026	Mas1	C1_03300C_A	0,96	0,32	0,84	-0,36	0,13	-0,27	0,80	0,87	0,53	0,36	0,18	-0,17	1,81	-3,95
orf19.6295	Mas2	C5_01640W_A	0,28	0,20	0,06	-0,06	0,31	0,08	1,54	0,67	0,78	0,39	1,06	-1,13	1,71	-1,61
orf19.3294	Mbf1	C1_01060W_A	2,12	-0,77	1,33	-0,38	0,09	0,02	1,49	0,69	2,32	0,84	3,41	-0,31	1,16	-0,15
orf19.5995	Mca1	C3_05190C_A	0,27	-0,09	0,30	-0,37	0,42	-0,18	0,02	0,02	0,53	-0,30	1,45	-3,62	0,93	-1,88
orf19.2570	Mci4	CR_01740W_A	0,84	-0,25	2,42	-0,78	0,28	0,27	0,05	0,02	0,18	0,10	1,43	-0,98	1,99	-0,87
orf19.4354	Mcm2	CR_03830C_A	0,69	1,31	1,61	-1,85	nc	nc	1,69	2,87	1,65	2,93	nc	nc	nc	nc
orf19.3507	Mcr1	C6_02040W_A	0,58	-0,19	0,83	-0,22	1,02	0,08	2,82	0,81	1,42	0,66	1,04	0,29	0,93	0,36
orf19.7481	Mdh1	CR_00540C_A	1,61	-0,64	0,09	-0,12	1,37	0,73	1,06	0,95	0,89	0,37	0,84	0,49	0,52	-0,19
orf19.5323	Mdh1-3	C2_10480W_A	1,98	-1,24	1,97	-0,55	0,63	-0,19	1,05	-0,56	1,43	-0,68	1,65	-0,83	4,34	-0,66
orf19.6672	Mdj1	C5_03600W_A	1,68	-0,68	1,19	-2,36	0,48	-0,30	0,95	0,22	1,34	0,47	nc	nc	nc	nc

orf19.5105	Med15	C1_08270C_A	nc	nc	2,41	-3,22	0,11	0,14	1,07	1,93	1,12	1,88	2,03	-1,04	1,84	-0,84
orf19.3955	Mes1	C5_04700C_A	1,61	0,54	1,69	0,26	0,67	0,07	0,88	0,25	1,02	0,26	2,09	-0,26	2,47	-0,87
orf19.4076	Met10	C2_09140C_A	0,43	1,06	0,25	0,39	0,82	1,05	1,16	-0,94	1,20	-1,49	4,41	-8,14	3,30	-5,77
orf19.288	Met13	C3_02950C_A	0,56	0,22	0,73	-0,45	0,09	-0,02	0,63	0,78	1,84	0,66	0,02	0,01	0,11	0,09
orf19.946	Met14	C5_00430W_A	0,19	-0,10	0,11	-0,15	0,60	-1,01	1,19	-0,68	1,06	-0,82	2,89	-0,88	1,71	-0,59
orf19.5645	Met15	C4_00200C_A	0,91	0,35	1,80	0,35	1,75	0,24	0,97	-0,54	1,05	-0,88	3,62	-2,45	2,79	-1,92
orf19.3106	Met16	C4_07030W_A	1,65	-1,32	1,25	-0,88	0,03	-0,03	0,49	-0,32	1,85	-0,69	3,08	CON	2,32	CON
orf19.2618	Met2	CR_02170W_A	0,32	-1,25	1,20	-0,99	0,07	0,24	0,91	-0,16	1,31	-0,57	2,72	CON	3,49	CON
orf19.5025	Met3	C1_13870W_A	0,08	0,13	0,22	0,16	2,00	1,92	0,99	-0,78	1,11	-1,46	2,80	-9,24	2,61	-7,36
orf19.6780	Met8	C3_07210W_A	0,38	-0,36	0,29	0,44	0,82	-0,68	0,25	-0,42	0,15	-0,25	2,61	-4,89	5,17	-6,35
orf19.2524	Mge1	CR_01390W_A	0,34	-0,19	0,16	0,16	0,76	0,20	1,06	0,59	2,18	0,71	0,61	-0,14	0,39	-0,23
orf19.2956	Mgm101	C1_02660C_A	1,20	-0,94	2,12	-1,30	1,30	-0,47	1,98	1,66	1,36	1,29	0,59	2,72	0,11	0,22
orf19.2977	Mia40	C1_02880C_A	0,48	-0,10	0,65	-0,43	1,15	0,17	1,26	0,74	1,44	0,92	2,88	2,58	2,35	2,72
orf19.4318	Mig1	C5_02940C_A	2,34	-2,65	0,73	-0,63	0,12	-0,05	1,86	-0,37	0,25	-0,19	1,89	-0,64	1,12	-0,41
orf19.4885	Mir1	C1_10160W_A	0,61	0,22	1,61	-0,99	0,30	-0,23	0,60	-0,20	1,25	-0,42	0,51	-0,18	0,68	-1,28
orf19.7534	Mis12	CR_00080W_A	1,97	-1,04	2,43	-0,78	0,39	-0,14	0,70	0,31	1,30	0,33	1,64	-0,71	3,54	-6,01
orf19.7523	Mkc1	CR_00120C_A	0,40	-0,71	2,06	-1,56	0,41	-0,45	0,97	1,31	0,03	0,10	nc	nc	nc	nc
orf19.4833	Mls1	C1_09690W_A	1,13	2,77	0,23	-0,38	0,48	0,44	1,40	1,65	1,21	1,13	1,74	-1,24	3,16	-2,17
orf19.5100	Mlt1	C1_08210C_A	0,27	-0,98	0,89	-1,67	nc	nc	0,74	-1,88	0,91	-3,13	0,42	-1,55	1,50	-5,77
orf19.1665	Mnt1	C3_01810C_A	1,07	0,57	3,16	-1,39	0,32	-0,22	0,35	0,08	0,39	-0,18	0,39	0,48	1,22	1,19
orf19.1663	Mnt2	C3_01830C_A	nc	nc	1,00	-2,03	0,79	-1,87	1,41	CON	1,41	CON	nc	nc	nc	nc
orf19.1915	Mpp10	C2_00070C_A	0,61	-1,18	0,34	-0,47	0,11	0,05	0,53	0,65	1,33	1,15	1,75	-1,77	2,24	CON
orf19.3205	Mprl36	C5_01700W_A	3,44	-1,13	1,55	-1,25	0,86	-0,37	0,54	0,65	1,06	1,02	0,36	0,26	0,52	0,36
orf19.1149	Mrf1	C1_11700C_A	0,67	-0,30	0,95	0,26	1,24	0,21	1,90	2,30	1,48	2,20	2,15	-2,49	2,17	-2,55
orf19.4023	Mrp2	C5_05290C_A	1,66	0,26	0,38	-0,34	0,27	-0,16	0,30	-0,23	0,04	-0,05	1,98	1,21	0,90	1,21
orf19.3350	Mrp20	C1_01600W_A	2,14	-1,24	2,50	-1,41	0,73	-0,45	0,53	0,41	1,14	0,73	0,94	1,55	0,03	-0,01
orf19.7203	Mrp7	C7_03790W_A	2,22	-0,93	1,34	-0,85	2,41	-0,40	0,31	0,33	0,48	0,40	0,19	0,07	0,01	0,00
orf19.3532	Mrpl10	C2_05000C_A	2,85	-0,99	3,04	-1,42	2,00	-0,99	0,52	0,14	0,86	0,31	1,62	0,61	1,30	0,26
orf19.6231	Mrpl19	C1_06790C_A	1,15	-0,56	2,76	-0,88	1,38	-0,22	2,03	0,42	1,44	0,51	1,42	0,59	0,53	0,13
orf19.3064	Mrpl27	C1_03650C_A	1,96	-0,76	3,78	-1,06	1,66	-0,47	1,35	0,48	1,81	0,53	2,97	0,70	0,37	0,13
orf19.5064	Mrpl3	C1_07910C_A	1,72	-1,04	3,77	-1,11	2,45	-0,43	1,08	0,43	1,84	0,46	1,02	1,12	0,94	0,34
orf19.2511.1	Mrpl33	C3_01080W_A	1,46	0,14	1,38	-1,11	0,02	0,05	0,30	0,15	0,39	-0,27	0,65	-0,38	0,02	-0,01
orf19.755	Mrpl37	C1_04880C_A	0,49	-0,48	0,58	-0,80	0,07	0,06	0,45	1,02	2,67	1,04	0,39	0,17	0,59	0,27
orf19.484	Mrpl40	CR_04010C_A	2,26	-1,05	0,70	-1,56	1,12	-0,42	0,76	0,56	1,27	0,73	0,90	0,24	0,20	0,06
orf19.6129	Mrpl8	CR_07390C_A	2,03	-0,86	1,84	-1,22	2,83	-0,45	0,18	0,15	0,55	0,40	1,34	0,67	0,23	0,13
orf19.5550	Mrt4	C6_02770W_A	0,77	-0,49	1,78	-0,24	0,49	0,07	0,45	0,08	1,14	0,28	2,59	0,75	2,54	0,43
orf19.2039	Msf1	C2_00850W_A	0,90	-1,18	0,36	0,41	0,02	0,01	0,51	0,34	0,18	-0,26	3,25	CON	nc	nc
orf19.3093	Msh2	C4_07120C_A	nc	nc	nc	nc	nc	nc	2,01	H2O2	nc	nc	nc	nc	nc	nc
orf19.4945	Msh6	C1_13170C_A	nc	nc	2,05	-2,81	1,19	-2,47	0,61	-2,82	0,65	-2,22	1,25	-0,83	nc	nc
orf19.2435	Msi3	C1_06100C_A	0,14	-0,06	0,23	0,09	0,40	0,02	0,97	0,45	2,37	0,55	0,87	0,12	1,38	0,20
orf19.3950	Msm1	C5_04650C_A	1,37	-1,86	0,08	-0,23	nc	nc	0,37	H2O2	nc	nc	nc	nc	nc	nc
orf19.5248	Mso1	C1_12160W_A	1,53	-1,76	1,71	-1,20	0,32	-0,13	0,06	0,04	0,12	0,09	0,78	-1,09	1,26	-1,51
orf19.3153	Mss4	C3_01160W_A	1,63	CON	1,64	-1,27	0,32	-0,30	2,54	-2,92	1,24	-2,41	1,22	-0,92	1,19	-1,54
orf19.7577	Mss51	CR_10010C_A	0,02	-0,03	1,41	-0,71	0,75	-0,33	1,44	0,89	0,69	0,73	1,50	-4,05	2,49	CON
orf19.4299	Msw1	C5_02770W_A	0,03	0,02	0,66	-0,47	0,05	-0,05	1,60	H2O2	2,47	H2O2	nc	nc	nc	nc
orf19.1119	Mt10	C5_03760C_A	1,65	-1,87	0,58	-0,83	0,83	-0,74	1,60	1,42	1,48	1,20	nc	nc	nc	nc
orf19.4831	Mts1	C1_09680W_A	0,90	-0,37	3,39	-1,60	0,33	-0,31	0,74	0,35	0,14	-0,07	0,82	-1,74	1,70	-1,86
orf19.4183	Muc1	C4_00600C_A	nc	nc	nc	nc	1,00	-1,31	0,90	-2,50	0,99	-0,95	2,76	-2,19	1,79	-1,93
orf19.2107	Muq1	C2_00260C_A	0,36	1,11	0,24	0,07	0,02	0,01	1,82	0,88	0,59	0,87	4,27	-8,09	3,65	-7,19
orf19.2028	Mxr1	C2_00960C_A	0,60	-0,20	0,97	0,39	1,74	0,33	0,57	0,26	2,68	0,30	3,60	-1,53	3,22	-1,28
orf19.5015	Myo2	C1_13780W_A	0,44	2,83	0,29	1,56	0,23	-0,22	2,02	1,61	0,71	0,49	0,53	0,99	0,29	0,68
orf19.738	Myo5	C4_05100C_A	nc	nc	nc	nc	nc	nc	1,77	1,03	0,47	0,39	1,56	-3,73	2,72	-2,92
orf19.5530	Nab3	C6_02600W_A	1,62	0,55	0,70	-0,25	0,48	0,19	2,39	1,63	0,89	1,50	nc	nc	nc	nc
orf19.2156	Nag1	C6_04590C_A	0,61	-2,14	nc	nc	1,45	3,89	nc	nc	nc	nc	2,01	-4,03	0,83	-3,95
orf19.2151	Nag6	C6_04570W_A	nc	nc	2,69	-3,13	0,25	-0,35	0,65	2,61	0,56	1,05	nc	nc	nc	nc
orf19.5705	Nam2	C6_03450C_A	0,70	0,23	0,13	-0,06	0,67	0,06	0,48	2,06	1,32	0,64	0,05	-0,04	0,46	0,21
orf19.939	Nam7	C5_00500W_A	0,33	-0,57	1,45	-2,43	0,56	-1,04	1,30	0,28	0,12	0,07	1,44	-1,37	1,22	-1,59
orf19.2688	Nan1	C4_03030C_A	1,09	-1,04	1,89	-1,17	1,54	-1,33	0,55	0,49	0,13	0,15	0,39	3,56	0,35	1,61
orf19.7501	Nap1	CR_00320C_A	0,09	-0,05	0,36	-0,11	1,42	0,09	1,31	0,69	1,42	0,75	1,10	0,61	1,34	1,05
orf19.747	Nbp35	C4_05170C_A	nc	nc	1,13	-2,20	0,86	-0,83	1,94	0,96	0,44	0,56	nc	nc	nc	nc
orf19.5825	Ncb2	C2_02810C_A	0,26	-0,08	0,97	-0,38	0,33	-0,09	1,31	0,26	0,80	0,28	2,42	-0,68	2,02	-0,95
orf19.2672	Ncp1	C4_03180W_A	0,75	-0,51	2,45	-0,99	0,27	-0,26	1,42	0,29	0,68	-0,22	1,36	-1,97	0,64	-1,03
orf19.4399	Ncs2	CR_03550W_A	0,84	0,76	0,28	0,24	0,42	-0,23	1,01	0,20	0,54	-0,56	1,73	-3,28	1,53	-3,61
orf19.339	Nde1	C3_03420C_A	0,09	-0,10	2,99	-2,14	0,44	-0,57	0,94	-0,64	1,29	-1,59	0,42	-0,73	0,89	-1,74
orf19.4495	Ndh51	C2_04550C_A	0,06	-0,05	4,05	-1,60	0,94	-0,53	1,74	0,18	0,05	-0,03	1,03	0,69	0,07	-0,07
orf19.2119	Ndt80	C2_00140W_A	1,41	-2,71	1,85	-2,50	1,16	-0,51	1,61	1,16	1,26	1,01	1,86	-1,53	1,20	-1,21
orf19.665	Nep1	C1_11380W_A	0,49	0,25	0,87	-0,52	0,27	-0,11	0,68	0,17	0,14	0,01	1,79	-1,20	2,57	-2,52

orf19.4623.3	Nhp6A	C4_01700C_A	3,01	-2,73	3,19	-2,39	3,11	-1,52	0,58	-0,22	0,07	-0,03	1,51	0,17	1,90	0,29
orf19.4635	Nip1	C4_01490W_A	0,10	-0,07	1,43	-0,96	0,45	-0,57	0,98	1,06	1,26	0,84	0,03	0,06	0,61	-1,37
orf19.3478	Nip7	C6_02360W_A	0,51	-0,69	0,01	0,05	nc	nc	0,89	0,44	1,10	0,24	2,65	-1,07	1,67	-2,20
orf19.2351	Nit3	C1_10700C_A	0,76	-0,09	0,36	0,04	0,65	-0,07	2,96	0,89	0,92	0,44	2,62	-0,99	2,42	-1,55
orf19.706	Nmd3	CR_06720W_A	0,19	-0,24	0,73	-0,49	0,33	-0,53	0,28	0,39	0,40	0,48	2,70	0,92	1,00	0,49
orf19.4188	Nmd5	C4_00540C_A	0,04	-0,06	1,85	-0,93	0,03	-0,04	0,81	0,87	1,88	0,53	nc	nc	nc	nc
orf19.5850	Noc2	CR_05520W_A	0,33	-0,34	0,67	-0,55	1,52	-0,33	1,62	0,92	0,70	0,77	0,09	-0,12	2,75	-3,57
orf19.3138	Nop1	C4_06720W_A	0,33	0,06	0,84	-1,01	0,12	-0,13	1,32	1,01	2,08	0,96	2,19	-1,93	1,69	-2,27
orf19.596.1	Nop10	CR_08020C_A	1,93	-0,65	0,77	-1,14	0,48	-1,66	0,57	-0,45	0,72	0,37	0,38	0,18	1,73	0,24
orf19.6766	Nop13	C3_07300W_A	1,84	-0,93	1,47	-1,44	0,99	0,54	1,33	0,39	0,89	0,50	1,57	-0,59	0,99	-1,01
orf19.5959	Nop14	C3_04900W_A	2,42	CON	nc	nc	nc	nc	0,02	-0,15	0,01	-0,07	3,05	-1,24	0,09	-0,34
orf19.5198	Nop4	C1_04390C_A	1,24	-0,65	2,13	-1,09	0,71	-0,34	1,04	0,92	2,09	1,17	1,12	-2,04	1,35	-3,35
orf19.1199	Nop5	C6_00370C_A	0,18	-0,07	0,79	-0,78	0,52	-0,29	0,85	0,51	1,35	0,43	1,61	-2,56	1,53	-3,25
orf19.2379	Not4	CR_03420C_A	0,33	-0,90	2,38	-2,89	0,34	-0,17	0,02	0,04	0,22	0,14	0,38	3,37	0,60	2,38
orf19.7238	Npl3	C1_14280C_A	0,02	0,02	0,35	-0,46	0,16	0,34	1,57	1,00	1,41	1,06	0,10	-0,19	0,29	-0,32
orf19.2434	Npl4	C1_06110C_A	nc	nc	0,17	0,45	0,82	-0,58	2,01	2,72	0,75	2,10	nc	nc	2,12	CON
orf19.2055	Npl6	C2_00710W_A	1,50	-2,31	1,82	-0,86	1,69	-0,43	0,93	0,42	0,82	0,48	0,39	-1,00	1,26	-0,45
orf19.1716	Npt1	C7_04040C_A	0,66	-0,35	0,50	1,05	0,15	-0,13	1,18	1,03	1,82	1,40	0,47	0,31	0,16	0,15
orf19.2185	Nsa1	C2_07960C_A	0,68	-0,46	1,44	-1,31	0,86	0,36	0,36	0,18	0,23	0,07	0,52	0,86	1,29	1,02
orf19.4879.2	Ntf2	C1_10100C_A	0,02	-0,01	1,78	0,19	1,56	0,23	0,56	0,16	0,54	0,42	2,07	0,30	2,50	0,51
orf19.7479	Nth1	CR_00560W_A	0,34	-0,18	0,31	0,84	1,32	0,23	0,81	0,51	0,52	0,62	4,31	-1,79	0,11	0,24
orf19.6531	Nuc2	C7_01900W_A	0,76	-0,90	1,72	-1,62	0,41	-0,40	0,20	-0,10	0,75	-0,40	0,27	0,27	1,10	-0,72
orf19.6171	Nup159	C3_07780C_A	0,58	-0,16	0,26	-0,16	0,04	-0,01	1,43	0,35	0,71	0,35	1,63	-1,08	1,56	-0,90
orf19.5765	Nup82	C6_03900W_A	nc	nc	0,32	-0,54	2,99	CON	1,73	H2O2	nc	nc	nc	nc	nc	nc
orf19.1298	Nup84	C4_03800C_A	nc	nc	3,06	CON	0,16	-0,11	0,54	0,77	nc	nc	0,40	-1,65	nc	nc
orf19.3198	Obpa	C5_01770C_A	0,09	0,05	0,50	-0,46	0,07	0,05	0,60	0,21	0,08	-0,06	1,51	-0,85	2,08	-1,60
orf19.5117	Ole1	C1_08360C_A	1,31	CON	1,76	-1,43	0,40	-0,78	0,02	-0,14	0,57	2,00	nc	nc	nc	nc
orf19.1026	orf19.1026	C1_03830C_A	0,54	-1,26	0,57	-0,16	0,70	-0,81	0,38	0,91	0,66	1,51	0,41	0,62	1,72	-0,73
orf19.1030	orf19.1030	C1_03790C_A	1,02	0,23	2,56	-0,70	1,39	-0,59	1,15	0,66	1,61	0,61	3,20	-1,11	2,36	-1,30
orf19.1037	orf19.1037	C1_03720C_A	0,83	-0,18	0,91	-0,21	0,56	-0,36	2,07	1,28	1,38	1,06	2,91	CON	nc	nc
orf19.1049	orf19.1049	C1_04150C_A	0,47	0,32	0,22	0,13	0,06	0,01	0,59	-0,51	2,34	-0,55	2,49	-1,30	2,61	-0,96
orf19.1057	orf19.1057	C1_04220C_A	0,77	-1,19	0,18	0,88	nc	nc	0,84	2,73	0,45	0,84	0,30	-0,54	1,86	-7,15
orf19.1058	orf19.1058	C1_04230W_A	0,27	0,08	0,94	-0,28	0,27	-0,05	3,54	1,09	1,20	0,91	4,41	-1,40	3,17	-1,30
orf19.1082.1	orf19.1082.1	C6_04250W_A	0,20	-0,03	3,48	-0,65	0,74	-0,17	0,14	-0,04	0,05	-0,03	0,23	-0,10	0,07	0,05
orf19.1085	orf19.1085	C6_04280W_A	0,13	0,04	0,57	-0,32	0,16	-0,05	1,45	0,58	2,26	0,38	1,67	-0,42	1,27	-0,35
orf19.1086	orf19.1086	C6_04290W_A	1,05	-0,53	1,50	-0,74	0,61	-0,26	0,04	-0,05	0,38	-0,38	1,07	-0,75	0,94	-0,72
orf19.109	orf19.109	C6_01050W_A	1,20	-0,57	0,73	-0,58	0,85	-0,29	1,45	0,51	0,60	0,43	1,06	-0,38	0,75	-0,63
orf19.1107	orf19.1107	C5_03870C_A	0,06	0,04	0,47	-0,13	0,78	0,32	3,13	0,95	0,17	0,41	0,85	-0,57	0,42	-0,40
orf19.1110	orf19.1110	C5_03840W_A	0,85	1,69	0,45	0,69	0,55	-0,50	0,08	-0,16	3,00	CON	0,93	-0,70	0,25	-0,05
orf19.1114	orf19.1114	C5_03800W_A	0,54	-2,08	2,30	-2,52	0,33	-0,32	0,84	-0,68	0,49	-0,79	nc	nc	nc	nc
orf19.1137	orf19.1137	C1_11790W_A	1,08	-0,50	1,39	-0,40	0,38	-0,11	2,22	1,43	0,68	1,17	0,49	1,66	0,57	0,98
orf19.1159	orf19.1159	C1_11610C_A	0,88	-1,82	0,90	-0,86	0,44	-0,19	0,65	-0,28	0,90	-1,21	3,02	-1,66	2,41	-1,63
orf19.1179	orf19.1179	C6_00200C_A	0,38	1,90	1,24	-4,19	0,94	-0,35	0,04	0,15	1,42	-3,24	0,16	0,50	nc	nc
orf19.1180	orf19.1180	C6_00210W_A	1,07	-0,58	0,19	0,29	0,62	0,48	2,39	1,75	0,20	0,48	1,49	-1,47	0,69	-0,76
orf19.1198	orf19.1198	C6_00360C_A	0,09	-0,08	0,51	-0,57	1,33	0,15	1,39	0,57	1,03	0,53	0,09	-0,03	1,07	0,19
orf19.1201	orf19.1201	C6_00390W_A	1,46	-2,01	0,76	-1,21	1,41	-2,55	0,03	0,14	nc	nc	0,16	0,33	0,48	-0,34
orf19.1202	orf19.1202	C6_00400C_A	1,19	-4,28	1,46	-1,49	0,84	0,25	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc
orf19.1212	orf19.1212	C6_04100W_A	1,48	-0,50	0,55	-0,86	0,69	-0,33	0,41	-0,17	1,13	-0,29	2,73	-1,24	1,07	-1,32
orf19.1214	orf19.1214	C6_04080W_A	0,00	0,00	0,08	0,07	0,43	-0,10	0,59	0,21	0,23	0,15	2,15	-0,92	2,14	-1,07
orf19.1217	orf19.1217	C6_04060W_A	0,06	-0,19	1,50	-1,88	0,03	-0,10	1,21	0,55	0,60	0,38	nc	nc	nc	nc
orf19.1229	orf19.1229	C1_07690C_A	0,12	-0,39	1,33	-2,20	0,30	-0,64	0,59	1,22	0,12	0,44	nc	nc	nc	nc
orf19.1246	orf19.1246	C4_05610C_A	0,52	-2,04	0,42	-2,62	0,26	1,14	0,42	3,06	1,38	0,58	2,07	-1,61	1,68	-1,49
orf19.1248	orf19.1248	C4_05630W_A	1,67	-0,25	0,36	-0,14	1,95	-0,09	0,43	0,28	1,29	0,37	1,76	-0,59	2,01	-0,56
orf19.1267	orf19.1267	C4_05810W_A	0,42	-0,64	0,24	-0,48	0,63	-1,03	1,05	0,62	0,70	0,12	2,29	-3,22	2,19	-3,80
orf19.1272	orf19.1272	C4_05850C_A	0,36	-0,41	0,19	-0,11	0,83	-0,32	0,62	0,27	0,42	0,39	0,66	1,45	3,19	1,51
orf19.1273	orf19.1273	C4_05860W_A	0,47	-0,22	0,73	0,28	0,02	-0,02	1,61	1,62	1,07	1,67	0,59	0,49	0,69	1,01
orf19.1277	orf19.1277	C4_05900C_A	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	3,43	CON	nc	nc
orf19.1301	orf19.1301	C4_03770W_A	0,03	0,02	0,30	-0,05	0,29	0,05	0,37	0,57	0,58	0,70	2,73	3,01	1,12	1,12
orf19.1305	orf19.1305	C4_03730C_A	1,13	0,31	0,95	-0,18	0,80	0,07	0,94	0,45	1,31	0,51	0,70	-0,56	2,30	-0,59
orf19.1306	orf19.1306	C4_03720C_A	0,01	-0,01	0,02	0,01	1,75	0,24	1,85	-0,85	1,34	-1,14	1,40	-2,57	2,17	CON
orf19.132	orf19.132	C6_01220C_A	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	3,09	-3,87	2,07	CON
orf19.1336.2	orf19.1336.2	C7_03380W_A	0,35	-0,73	0,54	-0,79	0,24	-0,29	2,05	0,85	0,09	-0,34	1,80	AA	0,18	0,53
orf19.1340	orf19.1340	C7_03350C_A	0,58	-0,36	0,18	-0,10	0,28	0,09	1,03	0,88	1,82	0,84	2,62	-2,35	2,95	-3,53
orf19.1344	orf19.1344	C7_03310W_A	2,05	CON	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc
orf19.1359	orf19.1359	C2_09930W_A	0,29	0,36	0,02	0,03	1,68	0,30	2,10	1,25	0,60	1,10	3,28	-4,91	1,37	-1,69
orf19.1360.1	orf19.1360.1	C2_09910C_A	0,40	-0,81	2,04	-2,52	0,34	-0,33	0,12	-0,29	0,07	0,20	2,42	-3,79	1,37	-3,29
orf19.1372	orf19.1372	C2_09780C_A	0,35	-0,39	1,33	-1,24	0,45	-0,53	0,47	-0,22	0,87	-1,58	1,56	-2,32	0,82	-2,67

orf19.1374	orf19.1374	C2_09760W_A	0,49	-0,20	0,44	-0,17	0,59	0,20	2,17	0,75	2,32	0,41	2,27	3,01	1,97	2,97
orf19.1381	orf19.1381	C2_09710C_A	nc	nc	0,57	-0,59	0,18	0,10	1,86	1,65	1,18	1,99	0,56	-1,45	2,40	-1,40
orf19.1389	orf19.1389	C2_09650W_A	0,18	-0,12	0,25	-0,25	0,14	0,07	0,98	1,03	1,00	0,97	1,80	-1,36	2,10	-1,26
orf19.1396	orf19.1396	C2_09580W_A	0,98	-0,34	2,04	-0,67	0,85	0,23	0,73	0,59	0,25	0,19	1,93	-1,31	3,14	-2,95
orf19.1404	orf19.1404	C2_09500W_A	0,47	0,17	0,57	0,74	0,01	0,01	1,43	0,27	1,54	0,15	0,35	0,19	2,58	1,21
orf19.1409.1	orf19.1409.1	C4_04390W_A	0,17	-0,03	0,25	-0,17	0,27	-0,04	0,50	-0,13	1,30	0,09	2,63	1,77	1,97	1,73
orf19.1412	orf19.1412	C4_04350W_A	1,83	-0,60	2,14	-1,53	0,17	0,20	0,30	-0,40	0,56	-0,43	nc	nc	nc	nc
orf19.1426	orf19.1426	C4_04240C_A	0,08	-0,18	0,42	-8,39	nc	nc	0,42	CON	nc	nc	0,11	0,64	2,18	CON
orf19.1448.1	orf19.1448.1	C2_01440C_A	0,87	-1,83	1,62	-2,26	0,11	-0,04	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc
orf19.1460	orf19.1460	C2_01530C_A	0,08	0,02	0,42	-0,10	0,18	0,09	1,00	0,43	1,40	0,39	1,52	0,52	1,59	0,65
orf19.1480	orf19.1480	C2_01690W_A	0,46	-0,56	2,47	-1,54	0,29	-0,17	0,53	-0,71	0,50	-0,97	nc	nc	nc	nc
orf19.1483	orf19.1483	C2_01720C_A	1,78	-0,53	1,43	-0,64	1,30	-0,26	0,13	-0,08	0,62	0,20	1,20	0,57	1,14	0,71
orf19.1485	orf19.1485	C2_01740C_A	2,43	CON	2,06	-4,42	nc	nc	0,69	0,24	0,53	0,91	0,15	0,29	1,17	-1,42
orf19.1495	orf19.1495	C2_01860C_A	0,07	-0,05	0,13	-0,04	0,56	0,17	0,33	0,34	0,81	-0,44	1,45	AA	2,19	AA
orf19.1514	orf19.1514	C2_02000W_A	1,39	0,95	0,31	-0,34	0,18	0,21	0,37	0,93	0,06	0,17	2,29	-1,60	1,80	-1,44
orf19.1516	orf19.1516	C2_02020W_A	0,99	-0,53	0,30	-0,30	0,39	-0,46	0,95	1,23	0,94	1,15	0,68	-1,42	1,62	-1,71
orf19.1535	orf19.1535	C2_02190C_A	nc	nc	0,15	0,53	0,18	0,39	0,19	-0,28	0,44	-0,39	1,53	1,57	0,33	-0,28
orf19.1544	orf19.1544	C2_02260W_A	0,88	-0,25	0,53	-0,39	0,58	-0,12	0,10	0,02	0,61	0,19	4,55	0,96	1,80	0,85
orf19.1545	orf19.1545	C2_02270C_A	0,60	-0,82	0,56	0,41	0,51	0,38	0,69	0,70	1,39	0,65	0,87	0,40	1,34	0,66
orf19.1548	orf19.1548	C2_02300W_A	0,59	-1,38	0,46	0,14	1,45	0,35	1,92	0,59	1,81	0,56	1,29	0,19	1,83	0,08
orf19.1549	orf19.1549	C2_02310W_A	0,09	0,06	2,62	-1,18	0,07	-0,05	2,58	-0,49	1,78	-0,78	0,65	0,58	2,54	-0,61
orf19.1564	orf19.1564	C2_02410W_A	3,40	-3,52	1,08	-0,69	0,09	0,08	0,67	0,93	0,19	0,22	nc	nc	0,87	-3,32
orf19.1565	orf19.1565	C2_02420C_A	0,24	0,18	0,28	0,29	0,78	0,57	0,74	0,52	1,21	0,65	1,38	-0,44	3,58	-3,08
orf19.1578	orf19.1578	C2_02540W_A	0,86	-0,84	1,55	-1,23	0,35	-0,54	4,21	1,01	0,80	1,32	2,33	-1,21	2,51	-2,79
orf19.158	orf19.158	C3_01150C_A	0,61	-1,13	0,53	-0,44	0,38	0,32	1,18	-0,33	1,43	-0,89	4,44	-1,52	2,46	-1,13
orf19.1588	orf19.1588	C2_02620W_A	0,33	-0,10	0,27	0,23	0,08	-0,07	0,92	0,35	1,41	0,68	2,68	0,32	2,33	0,52
orf19.1609	orf19.1609	C3_02350W_A	0,03	0,03	0,08	-0,16	0,93	-2,55	1,15	0,79	2,55	0,70	1,27	-3,40	nc	nc
orf19.1625	orf19.1625	C3_02190C_A	0,16	0,85	2,04	CON	nc	nc	1,66	-4,25	1,61	-4,64	0,39	1,14	nc	nc
orf19.1637	orf19.1637	C3_02090C_A	0,14	0,10	0,75	-0,68	0,66	-0,60	1,42	0,93	0,66	1,99	0,10	0,16	0,19	-0,54
orf19.1643	orf19.1643	C3_02030W_A	0,02	-0,08	2,79	-1,58	0,56	-0,40	0,42	1,45	nc	nc	nc	nc	nc	nc
orf19.1646	orf19.1646	C3_02020W_A	1,15	-3,13	1,31	-1,33	0,56	-0,57	1,74	1,37	1,41	1,34	1,03	-0,88	1,38	-5,24
orf19.1658	orf19.1658	C3_01890C_A	1,25	-0,46	1,09	-0,59	0,62	-0,38	1,25	0,81	1,49	0,73	1,00	-0,27	0,23	-0,14
orf19.168	orf19.168	CR_02550C_A	6,04	CON	1,04	-1,79	nc	nc	0,71	H2O2	1,27	H2O2	nc	nc	nc	nc
orf19.1682	orf19.1682	C3_01610W_A	0,67	-0,67	2,01	-1,05	0,47	-0,62	0,91	-0,42	0,88	-0,68	0,04	-0,03	1,22	-1,27
orf19.1687	orf19.1687	C3_01560W_A	0,38	-0,19	1,69	-1,54	0,11	-0,36	0,86	1,37	2,22	1,05	0,68	2,83	0,44	1,58
orf19.1691	orf19.1691	C3_01540W_A	nc	nc	nc	nc	nc	nc	0,73	CON	nc	nc	2,18	CON	1,84	CON
orf19.1723	orf19.1723	C3_01280W_A	0,93	-2,40	0,58	-0,41	1,06	-0,42	0,91	-0,27	1,23	-0,63	2,65	-2,17	3,04	-1,43
orf19.173	orf19.173	CR_02510W_A	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	1,89	-2,03	2,88	CON
orf19.1730	orf19.1730	C3_01210C_A	2,23	-3,22	0,97	-3,31	0,50	-0,33	0,24	0,14	0,07	0,23	0,64	1,37	0,16	0,12
orf19.1769	orf19.1769	C2_10120W_A	1,27	-0,31	2,01	-0,60	0,06	0,02	0,59	0,74	0,04	-0,15	1,79	-2,13	1,16	-1,04
orf19.1776	orf19.1776	C2_10060C_A	0,28	1,45	0,70	1,86	0,56	1,97	0,53	1,72	1,50	2,37	1,25	1,04	0,75	0,24
orf19.1777	orf19.1777	C2_10050W_A	0,06	0,14	0,16	-0,26	0,38	-0,42	1,35	2,65	0,34	1,45	nc	nc	nc	nc
orf19.1782	orf19.1782	C2_10010C_A	0,30	-0,83	1,76	-1,52	0,26	-0,17	0,22	-0,24	0,57	-0,91	1,81	-1,78	1,62	-2,36
orf19.1785	orf19.1785	C2_09980W_A	0,01	-0,01	0,19	0,13	0,16	-0,05	2,05	1,06	0,76	0,64	2,06	-1,86	2,33	-2,11
orf19.1791	orf19.1791	C4_05330C_A	1,33	0,60	0,15	-0,11	0,02	-0,01	1,30	0,61	0,22	0,09	0,84	-0,62	0,62	-0,61
orf19.1815	orf19.1815	CR_07080W_A	0,14	-0,04	1,19	-0,36	0,72	0,37	2,65	0,53	1,74	0,49	1,50	-0,87	2,48	-0,96
orf19.1833	orf19.1833	C1_10620W_A	1,02	-0,31	0,45	-0,62	1,48	-0,79	1,08	1,05	1,51	1,00	0,34	-0,24	1,48	-0,91
orf19.1840	orf19.1840	C1_10680C_A	0,21	-0,85	1,81	-2,39	0,51	-0,98	0,59	0,71	0,22	-0,74	0,59	CON	nc	nc
orf19.185	orf19.185	C2_04790C_A	1,06	0,24	1,39	-0,56	0,39	0,53	1,23	0,78	1,02	0,57	0,80	0,55	0,70	0,17
orf19.1857	orf19.1857	CR_06770C_A	0,31	-1,31	0,54	1,34	0,61	-0,50	0,59	-0,41	0,82	-0,72	3,88	-4,87	3,98	CON
orf19.1862	orf19.1862	C2_07630C_A	1,41	-0,64	2,02	-0,44	0,67	0,13	1,19	0,94	1,38	0,84	0,35	0,44	1,11	0,98
orf19.1873	orf19.1873	C2_07540W_A	0,15	-0,05	3,58	-1,24	0,23	-0,18	1,65	-0,48	3,98	-0,63	0,29	0,16	0,77	-0,86
orf19.1889	orf19.1889	C2_07420W_A	0,08	-0,05	0,69	0,47	0,18	-0,10	0,18	-0,22	0,06	-0,04	1,87	-0,64	0,84	-0,21
orf19.1938	orf19.1938	C5_01310W_A	nc	nc	nc	nc	nc	nc	1,26	1,20	1,37	1,43	nc	nc	nc	nc
orf19.1940	orf19.1940	C5_01290C_A	1,50	CON	nc	nc	1,01	-1,48	0,42	-0,64	0,39	-0,33	2,01	0,74	0,26	-0,42
orf19.1953	orf19.1953	C5_01190W_A	0,19	-0,49	1,04	-0,46	0,21	0,26	1,43	1,20	0,01	0,02	1,55	1,58	0,41	0,66
orf19.1956	orf19.1956	C5_01140C_A	0,29	0,97	1,95	CON	0,14	-0,35	0,70	1,69	0,74	1,92	nc	nc	nc	nc
orf19.1967	orf19.1967	C5_01050C_A	0,55	-0,44	1,52	-0,99	0,41	-0,17	0,87	0,33	1,49	0,54	2,06	1,33	2,17	1,08
orf19.1970	orf19.1970	C5_01000C_A	0,58	-1,14	1,73	-1,94	0,98	-0,73	0,09	-0,14	0,25	-0,50	0,62	0,32	1,53	0,86
orf19.1975	orf19.1975	C5_00920W_A	nc	nc	0,00	-0,02	0,78	-1,56	1,39	2,17	0,49	1,31	nc	nc	nc	nc
orf19.1993	orf19.1993	C2_01320W_A	0,23	-0,66	0,42	-0,49	0,26	0,50	2,60	2,27	0,87	0,89	1,66	-2,85	1,00	-2,12
orf19.200	orf19.200	C2_09040W_A	2,18	-0,60	1,00	-0,12	0,80	-0,12	2,04	0,39	1,51	0,35	0,32	-0,08	0,92	0,23
orf19.2008	orf19.2008	C2_01160W_A	1,41	-0,42	1,57	-0,21	0,61	0,32	0,52	0,70	0,97	0,62	0,63	-0,34	1,65	-1,29
orf19.2019	orf19.2019	C2_01030W_A	0,16	-0,10	1,33	-0,80	0,81	-0,82	0,06	-0,12	0,35	-0,47	1,33	2,48	0,54	0,65
orf19.2047	orf19.2047	C2_00770W_A	0,17	-0,20	0,10	-0,04	0,68	-0,19	2,10	2,04	1,07	1,50	1,18	-2,98	0,87	-2,04
orf19.2067	orf19.2067	C2_00600C_A	0,12	0,07	0,99	0,27	nc	nc	2,22	3,40	2,25	3,19	2,90	-1,25	2,13	-3,92
orf19.2091	orf19.2091	C2_00400C_A	1,30	-0,36	1,16	-1,43	0,33	-0,23	1,04	0,59	1,87	0,69	1,75	0,70	1,37	0,51

orf19.2092	orf19.2092	C2_00390C_A	0,32	-0,29	0,26	-0,52	0,21	0,17	1,07	0,87	0,59	0,79	2,43	-1,84	2,22	-1,67
orf19.2093	orf19.2093	#N/A	0,40	-0,43	1,04	-0,83	0,33	-0,17	3,03	1,16	0,79	0,82	2,00	-1,22	1,47	-1,41
orf19.2111	orf19.2111	C2_00220C_A	1,06	-2,11	0,32	-0,75	0,46	0,35	1,21	2,66	1,80	2,33	nc	nc	nc	nc
orf19.2114	orf19.2114	C2_00180C_A	0,44	0,31	0,97	0,66	0,08	-0,06	2,53	0,89	1,14	0,56	1,67	CON	0,04	-0,16
orf19.2124	orf19.2124	C6_04410C_A	nc	nc	0,02	0,07	0,88	0,54	2,37	H2O2	1,64	H2O2	nc	nc	nc	nc
orf19.2125	orf19.2125	C6_04420W_A	0,43	1,31	0,98	0,89	0,68	0,56	1,14	-1,73	1,16	-1,63	2,36	-6,47	3,09	-6,61
orf19.213	orf19.213	C2_08930W_A	0,86	0,21	1,57	-0,84	0,11	-0,06	1,80	1,01	0,68	0,60	1,02	-0,69	0,95	-0,50
orf19.2143	orf19.2143	C6_04530C_A	1,25	1,46	0,78	0,81	0,59	0,13	0,13	0,08	0,40	-0,19	0,12	0,05	2,85	CON
orf19.2150	orf19.2150	C6_04560W_A	0,19	0,05	0,13	-0,03	0,03	0,02	0,67	0,34	0,67	0,35	2,65	-0,95	2,20	-0,82
orf19.2163	orf19.2163	C6_04650W_A	nc	nc	nc	nc	0,18	-0,27	0,81	-1,07	3,09	CON	nc	nc	nc	nc
orf19.2165	orf19.2165	C2_08200W_A	nc	nc	1,58	CON	nc	nc	1,37	H2O2	4,65	H2O2	nc	nc	nc	nc
orf19.2168.3	orf19.2168.3	C2_08160C_A	0,15	-0,07	2,61	-1,60	0,31	-0,29	0,29	-0,12	0,93	-0,80	1,81	-1,57	0,68	-1,41
orf19.2191.1	orf19.2191.1	C2_07910C_A	nc	nc	1,57	-2,67	0,71	-2,64	0,19	-1,11	0,01	-0,05	0,98	-0,64	1,11	-1,63
orf19.2201	orf19.2201	C2_07800W_A	2,37	-3,33	1,25	-0,86	0,03	-0,01	0,58	-1,26	0,10	0,04	1,62	2,31	1,59	2,14
orf19.2214	orf19.2214	C2_07680W_A	0,32	-0,27	0,88	-0,50	0,97	-0,28	0,92	1,45	1,14	1,56	0,86	1,44	1,49	2,74
orf19.2244	orf19.2244	C2_06890C_A	0,04	-0,05	0,99	1,11	0,15	0,57	2,34	2,50	1,19	2,25	2,72	-1,49	0,84	-1,09
orf19.2256	orf19.2256	C2_07000W_A	0,41	-0,18	0,27	0,18	0,42	0,23	1,63	0,56	1,37	0,64	1,04	0,17	1,60	0,55
orf19.2259	orf19.2259	C2_07030C_A	2,61	-0,74	1,75	-1,26	0,89	-0,43	0,59	0,46	0,87	0,38	0,64	-0,42	1,61	-0,95
orf19.2262	orf19.2262	C2_07070W_A	0,63	0,22	0,45	0,22	0,84	0,11	2,68	2,02	1,48	1,67	1,72	-1,40	0,78	-0,60
orf19.2263	orf19.2263	C2_07080C_A	0,73	-0,26	1,45	-0,26	1,18	0,39	0,07	0,08	0,44	-0,12	3,30	-0,64	1,26	-0,42
orf19.2275	orf19.2275	C2_07190C_A	2,56	-0,79	2,52	-0,89	1,73	-0,34	0,52	0,18	2,60	0,38	0,55	0,08	0,54	0,07
orf19.2278	orf19.2278	C2_07220W_A	0,13	-0,16	0,15	0,23	0,60	-0,17	1,54	1,37	1,61	1,05	0,91	-5,35	1,00	-5,72
orf19.2286	orf19.2286	C2_07290W_A	0,03	-0,01	2,21	0,19	1,60	0,17	1,74	-0,65	1,55	-0,74	1,53	-0,70	1,96	-0,70
orf19.2296	orf19.2296	C1_11200W_A	0,22	-0,17	0,38	-0,21	0,57	-0,23	1,67	0,95	0,67	0,41	2,23	-1,02	2,34	-0,77
orf19.2301	orf19.2301	C1_11150W_A	0,29	2,05	1,09	-0,47	0,50	-0,18	0,58	3,67	1,68	2,21	3,25	-2,16	1,97	-1,70
orf19.2304	orf19.2304	C1_11120C_A	0,19	-0,04	1,60	-0,30	0,37	-0,12	0,96	-0,26	0,67	-0,37	2,10	-1,27	0,40	-0,52
orf19.2306	orf19.2306	C1_11100W_A	0,00	0,00	0,29	-0,16	2,77	0,45	0,68	-0,62	1,97	-1,94	0,42	0,29	1,26	-0,63
orf19.2314	orf19.2314	#N/A	0,51	-0,15	1,63	-0,33	nc	nc	1,11	0,30	1,70	0,53	1,63	0,49	0,05	-0,02
orf19.2333	orf19.2333	C1_10840C_A	0,40	0,11	0,37	0,08	0,41	0,06	2,11	0,47	2,52	0,47	0,81	-0,66	1,41	-0,94
orf19.2346	orf19.2346	C1_10730W_A	1,13	0,65	0,16	-0,17	0,26	0,26	1,90	1,95	0,82	1,61	0,45	-9,13	0,78	-6,17
orf19.2352	orf19.2352	C1_10690W_A	0,74	-0,20	0,42	-0,62	0,59	-0,98	0,17	-0,09	2,04	-0,41	1,54	-0,81	1,22	-1,74
orf19.2386	orf19.2386	CR_03360W_A	nc	nc	nc	nc	nc	nc	0,08	0,32	0,07	-0,24	0,07	-0,26	1,82	-2,24
orf19.239	orf19.239	C3_02490C_A	1,96	-2,48	1,89	-3,67	3,06	-3,23	0,69	0,66	0,08	0,04	2,95	CON	0,02	0,06
orf19.2401	orf19.2401	CR_03220C_A	nc	nc	nc	nc	0,27	-0,44	2,58	H2O2	nc	nc	nc	nc	nc	nc
orf19.2404	orf19.2404	CR_03200C_A	0,18	-0,27	1,38	-2,55	0,07	-0,21	0,87	1,85	0,90	1,77	0,15	0,67	0,39	3,34
orf19.2408	orf19.2408	CR_03160W_A	0,05	0,04	0,52	-0,55	1,15	0,14	0,79	0,70	0,79	0,42	1,86	1,19	1,81	1,19
orf19.2426	orf19.2426	CR_03020C_A	0,28	-0,09	0,93	-0,73	0,03	0,01	0,94	0,45	0,56	-0,13	1,87	AA	1,89	AA
orf19.2439.1	orf19.2439.1	C1_06050C_A	0,39	-0,89	1,78	-1,77	0,65	-0,35	1,35	-0,89	1,24	-1,17	0,08	0,04	0,51	-0,64
orf19.2446	orf19.2446	C1_05990C_A	nc	nc	nc	nc	nc	nc	0,45	0,26	0,54	-0,27	0,98	-1,54	3,46	-1,03
orf19.2473	orf19.2473	C1_05780W_A	0,17	-0,29	2,93	-3,13	1,33	-1,19	0,77	0,78	0,55	0,46	1,85	-1,83	1,72	CON
orf19.2478.1	orf19.2478.1	C1_05720W_A	0,02	0,00	0,72	-0,18	0,01	0,00	0,10	0,03	0,80	0,34	1,63	0,99	1,70	1,03
orf19.2487	orf19.2487	C1_05650W_A	0,37	0,33	0,38	2,38	0,19	-0,07	2,07	0,69	1,61	0,29	1,28	-0,62	2,26	-0,79
orf19.2489	orf19.2489	C1_05630C_A	1,41	-0,45	1,44	-0,55	0,21	-0,13	1,25	0,94	1,46	0,75	2,18	-1,99	1,36	-2,06
orf19.2498	orf19.2498	C3_00940W_A	0,14	0,06	1,83	-3,42	0,10	-0,21	1,27	1,92	2,73	2,37	2,37	CON	nc	nc
orf19.2499	orf19.2499	C3_00950C_A	2,93	-3,13	0,20	0,59	0,30	0,72	1,08	1,35	1,27	0,71	0,53	0,75	0,32	0,94
orf19.2500	orf19.2500	C3_00960W_A	nc	nc	2,56	-3,25	0,02	-0,09	1,00	2,17	nc	nc	nc	nc	nc	nc
orf19.2516	orf19.2516	C3_01140W_A	nc	nc	nc	nc	1,57	-1,28	0,50	0,91	0,05	0,32	nc	nc	nc	nc
orf19.2518	orf19.2518	CR_01350C_A	0,49	-0,11	1,42	-0,56	0,42	-0,27	1,19	0,90	0,84	1,26	0,25	-0,30	1,00	-1,32
orf19.2519	orf19.2519	CR_01360W_A	0,26	-0,39	0,47	-0,57	0,42	0,38	0,27	-0,53	1,77	-3,00	nc	nc	1,24	-3,68
orf19.2533.1	orf19.2533.1	CR_01490C_A	2,00	-0,74	1,90	-1,30	0,58	-0,45	1,01	-0,47	1,38	-0,60	1,65	-1,83	1,34	-2,34
orf19.2541	orf19.2541	CR_01550C_A	0,36	-0,18	0,84	-0,67	1,32	-0,60	0,02	-0,02	0,06	-0,12	2,38	-1,18	0,78	-1,40
orf19.2582	orf19.2582	CR_01820W_A	1,74	-0,87	1,84	-1,39	0,79	-0,19	1,17	0,61	0,17	0,24	0,95	-0,97	0,08	-0,23
orf19.2594	orf19.2594	CR_01950W_A	0,76	0,60	nc	nc	nc	nc	0,56	2,54	1,77	3,50	0,61	0,24	0,32	0,20
orf19.2607	orf19.2607	CR_02060W_A	0,18	0,08	0,07	0,08	0,69	0,21	1,82	1,50	1,05	0,81	2,73	CON	2,65	CON
orf19.2639	orf19.2639	C5_03410C_A	2,11	-1,49	1,25	-1,02	1,21	-0,36	0,67	0,40	0,92	0,58	0,21	-0,17	0,02	-0,01
orf19.2650.1	orf19.2650.1	C5_03290C_A	0,46	-0,48	0,10	0,38	nc	nc	0,08	0,43	1,77	1,93	nc	nc	0,12	0,63
orf19.2664	orf19.2664	C4_03290W_A	0,32	-0,83	0,25	-0,17	0,28	-0,11	1,37	0,59	0,27	0,05	nc	nc	1,21	-2,27
orf19.267	orf19.267	C3_02760C_A	nc	nc	nc	nc	nc	nc	3,32	H2O2	nc	nc	nc	nc	nc	nc
orf19.2670	orf19.2670	C4_03200C_A	0,17	-0,92	0,26	-0,47	1,34	-1,07	0,36	-1,23	0,35	1,84	0,18	-0,41	0,15	0,23
orf19.2682	orf19.2682	C4_03090W_A	0,68	-0,34	0,93	-0,82	0,91	-0,11	0,23	0,18	0,52	0,25	nc	nc	2,15	2,40
orf19.2687.1	orf19.2687.1	C4_03040W_A	0,07	-0,13	0,01	0,02	0,38	1,08	0,09	0,37	0,17	-0,79	1,59	-1,30	0,33	-0,31
orf19.2690	orf19.2690	C4_03020W_A	nc	nc	1,52	-4,67	2,02	-1,08	1,01	1,68	0,33	1,25	nc	nc	nc	nc
orf19.2710	orf19.2710	C4_02860W_A	0,17	-0,11	0,03	0,01	0,75	0,39	1,25	0,88	2,88	1,03	1,24	-0,56	2,31	-0,56
orf19.2711	orf19.2711	C4_02850W_A	0,88	-0,60	0,35	-0,27	0,98	-0,91	1,09	0,72	0,61	0,56	2,24	-1,01	2,18	-2,77
orf19.2720	orf19.2720	C4_02780W_A	0,06	-0,04	0,63	-0,29	0,11	-0,02	0,08	0,04	0,24	-0,06	2,24	-0,83	2,18	-0,77
orf19.2721	orf19.2721	C4_02770C_A	nc	nc	0,21	-0,70	nc	nc	2,48	0,91	0,50	0,56	nc	nc	nc	nc
orf19.273	orf19.273	C3_02820C_A	0,18	0,13	1,38	-1,45	0,52	-0,43	1,13	2,92	0,71	2,44	nc	nc	nc	nc

orf19.2737	orf19.2737	C4_02620C_A	1,02	0,66	0,01	0,02	1,46	0,94	1,90	1,16	0,54	0,46	1,66	-4,06	0,38	-1,19	
orf19.2755	orf19.2755	C4_02470C_A	0,35	-0,13	0,35	-0,08	0,25	0,02	1,67	0,95	1,44	0,90	0,29	0,07	2,44	0,33	
orf19.2760	orf19.2760	C4_02430W_A	1,39	1,15	0,34	3,08	0,48	0,07	0,37	-3,39	0,01	-0,02	0,36	3,36	0,06	-0,33	
orf19.2769	orf19.2769	C4_02340W_A	0,14	-0,08	1,47	0,48	2,34	0,46	2,97	2,76	1,17	2,21	3,05	-1,37	2,55	-1,02	
orf19.2782	orf19.2782	C1_07630W_A	0,91	-0,20	0,93	-0,37	0,25	-0,07	2,78	0,62	1,78	0,70	1,55	-0,33	1,12	-0,44	
orf19.2796	orf19.2796	C1_07490C_A	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	0,52	1,61	0,36	2,43	1,62	CON
orf19.2820	orf19.2820	CR_02610C_A	1,69	-0,61	2,70	-0,54	0,74	-0,18	0,77	0,54	0,73	0,58	1,01	-1,18	2,53	-0,79	
orf19.2821	orf19.2821	CR_02620C_A	0,58	0,46	2,24	-1,39	0,02	-0,02	0,37	-0,23	0,45	-0,25	1,22	-0,93	0,96	-0,81	
orf19.2828	orf19.2828	CR_02690W_A	0,33	0,17	0,64	-0,49	0,14	-0,15	0,11	0,27	0,37	0,55	0,85	-0,77	1,56	-1,21	
orf19.2829	orf19.2829	CR_02700W_A	nc	nc	3,26	CON	0,20	-0,60	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	
orf19.2852	orf19.2852	CR_02950C_A	1,14	-0,39	2,10	-0,43	0,07	0,10	0,35	-0,21	2,89	0,41	2,21	0,67	0,01	-0,02	
orf19.287	orf19.287	C3_02940C_A	0,89	-0,36	3,00	-1,15	0,36	-0,30	1,84	-0,61	1,22	-0,77	0,12	-0,06	0,51	-0,48	
orf19.2875	orf19.2875	C4_06590W_A	2,37	-6,88	1,58	-5,41	2,62	CON	0,60	-0,84	0,37	0,15	0,85	-0,73	0,14	0,62	
orf19.2917	orf19.2917	C4_06210C_A	0,42	0,41	2,31	-0,99	0,02	-0,01	0,15	-0,11	0,31	-0,23	1,26	-1,41	3,35	-2,95	
orf19.2920	orf19.2920	C4_06170C_A	0,48	-0,26	0,91	-0,34	0,33	-0,13	0,71	-0,33	1,62	-0,92	2,02	-1,58	1,64	-1,13	
orf19.2930	orf19.2930	C1_02430C_A	1,59	1,55	0,31	0,24	1,37	0,38	0,94	0,85	1,06	0,43	3,14	-1,68	1,79	-2,11	
orf19.2934	orf19.2934	C1_02450C_A	0,06	0,04	0,76	-0,50	0,02	0,08	0,12	0,14	0,00	0,00	0,72	0,44	2,00	0,55	
orf19.2954	orf19.2954	C1_02650W_A	0,00	0,00	3,93	-1,56	0,04	-0,04	1,11	-0,47	1,63	-0,67	0,80	-0,53	0,72	-0,93	
orf19.2964	orf19.2964	C1_02750C_A	0,59	-1,33	2,84	-3,23	1,65	-1,12	0,61	0,79	0,26	0,37	nc	nc	nc	nc	
orf19.2965	orf19.2965	C1_02760W_A	0,41	-0,11	0,76	-0,30	0,19	-0,05	1,09	0,24	0,31	-0,11	2,84	-0,93	2,10	-0,72	
orf19.2965.1	orf19.2965.1	C1_02770W_A	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	2,02	-3,42	1,87	-3,13	
orf19.3027	orf19.3027	C1_03310W_A	0,85	-1,33	0,24	-0,88	0,48	-0,68	0,08	-0,35	0,04	-0,20	0,23	0,47	1,50	-1,46	
orf19.3037	orf19.3037	C1_03370W_A	1,84	-0,20	1,06	-0,20	0,76	-0,05	1,10	0,12	1,13	0,29	2,41	-0,65	3,18	-1,78	
orf19.3045	orf19.3045	C1_03440C_A	0,27	0,21	1,30	-1,35	0,80	-0,68	0,73	0,54	0,22	-0,18	1,28	-1,80	0,81	-1,29	
orf19.3053	orf19.3053	C1_03510C_A	0,07	-0,03	0,14	0,03	0,45	0,04	1,45	0,75	1,29	0,49	2,32	-0,45	0,55	-0,11	
orf19.3091	orf19.3091	C4_07130W_A	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	1,75	-2,67	1,63	-2,38	
orf19.3122.2	orf19.3122.2	C4_06880C_A	0,02	0,01	1,42	-0,59	0,51	-0,26	1,18	0,71	1,17	0,96	0,21	-0,30	0,20	0,28	
orf19.3124	orf19.3124	C4_06850C_A	0,08	-0,14	0,17	0,31	3,54	1,25	0,92	0,18	0,71	0,12	2,88	-1,02	2,77	-2,05	
orf19.3125	orf19.3125	C4_06840W_A	0,14	0,14	0,38	1,14	nc	nc	0,69	-2,12	0,39	-1,25	0,36	-2,35	1,43	1,05	
orf19.3129	orf19.3129	C4_06800W_A	0,43	-0,09	0,50	-0,32	0,61	-0,19	2,11	0,34	0,88	0,26	2,14	-1,91	1,95	-1,81	
orf19.3130	orf19.3130	C4_06790W_A	nc	nc	nc	nc	nc	nc	2,23	H2O2	1,32	H2O2	nc	nc	nc	nc	
orf19.3139	orf19.3139	C4_06710W_A	nc	nc	nc	nc	nc	nc	1,44	H2O2	0,65	H2O2	nc	nc	nc	nc	
orf19.3141	orf19.3141	C4_06680C_A	0,20	-0,11	0,40	-0,20	0,35	-0,02	0,70	0,14	0,60	0,13	0,67	-0,36	2,25	-1,00	
orf19.3170	orf19.3170	C5_02010C_A	0,61	1,25	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	2,80	-3,45	2,53	CON	
orf19.3175	orf19.3175	C5_01960C_A	nc	nc	nc	nc	nc	nc	0,28	-1,52	0,08	-0,27	nc	nc	2,20	CON	
orf19.3177	orf19.3177	C5_01940W_A	0,02	0,11	0,07	0,24	0,29	-0,20	0,61	1,60	0,23	0,95	3,13	-3,29	2,41	-2,90	
orf19.3183	orf19.3183	C5_01890W_A	1,09	-0,18	1,30	-0,60	0,11	-0,04	1,99	1,48	1,93	1,38	1,28	-0,92	1,19	-1,33	
orf19.3185	orf19.3185	C5_01870W_A	1,36	1,44	0,19	0,22	0,15	0,16	0,57	0,68	0,08	0,09	0,53	-3,94	0,96	-1,95	
orf19.319	orf19.319	C3_03200C_A	0,10	-0,26	0,08	-0,07	0,53	0,73	2,73	0,37	0,65	0,27	0,99	0,86	1,64	1,19	
orf19.3220	orf19.3220	C5_03920C_A	0,01	0,00	1,68	-1,65	0,06	0,08	0,64	0,47	0,31	0,32	nc	nc	nc	nc	
orf19.3223.1	orf19.3223.1	CR_01300W_A	0,09	-0,03	4,35	-1,27	1,11	-0,32	1,37	-0,54	1,06	-0,46	0,15	-0,07	0,84	-0,76	
orf19.3235	orf19.3235	CR_01180W_A	0,78	-0,51	0,91	-0,43	0,12	-0,05	0,12	0,09	0,97	-0,39	2,92	-1,83	2,88	-1,85	
orf19.3244	orf19.3244	CR_01100C_A	0,33	0,12	2,29	-0,62	1,03	0,11	0,39	0,23	0,79	0,31	1,68	-0,58	0,75	-0,27	
orf19.3260	orf19.3260	CR_00980C_A	2,12	CON	1,00	-0,83	0,62	0,19	0,97	1,00	1,16	0,79	1,73	-0,84	1,28	-0,87	
orf19.329	orf19.329	C3_03300C_A	nc	nc	0,78	-5,42	0,01	0,06	0,43	2,20	0,61	0,15	nc	nc	1,77	CON	
orf19.3290	orf19.3290	C1_01010W_A	0,36	-0,28	1,31	-1,10	0,31	-0,22	0,42	-0,51	1,26	-0,72	0,04	-0,04	0,55	0,27	
orf19.3303	orf19.3303	C1_01150C_A	0,02	0,01	0,07	0,17	nc	nc	1,93	0,74	0,11	0,21	3,44	AA	nc	nc	
orf19.3309	orf19.3309	C1_01210W_A	0,92	0,27	0,53	-0,24	0,77	-0,60	1,76	3,04	0,98	2,65	nc	nc	nc	nc	
orf19.3319	orf19.3319	C1_01300W_A	0,74	-0,53	0,35	-0,24	0,13	-0,05	1,29	0,65	0,59	0,59	2,10	-0,99	3,59	-1,18	
orf19.332.1	orf19.332.1	C3_03340C_A	nc	nc	1,32	-2,28	nc	nc	nc	nc	nc	nc	0,23	1,05	nc	nc	
orf19.3335	orf19.3335	C1_01490W_A	0,31	-0,12	1,75	-1,19	0,15	-0,13	0,14	-0,14	1,52	-0,56	0,28	-0,26	0,92	-0,97	
orf19.3342	orf19.3342	C1_01540W_A	0,27	-0,42	1,07	-0,90	0,32	-0,10	1,90	0,82	0,79	0,58	nc	nc	nc	nc	
orf19.3348	orf19.3348	C1_01580W_A	2,63	CON	1,08	-2,38	0,65	-1,39	0,05	-0,06	1,81	0,55	0,21	0,33	1,28	0,57	
orf19.3349	orf19.3349	C1_01590C_A	0,09	-0,05	0,74	-0,29	0,25	0,08	0,84	0,56	0,66	0,29	1,64	-0,44	2,25	-0,70	
orf19.3357	orf19.3357	C1_01680C_A	0,49	-0,38	0,82	-0,62	1,50	-3,17	0,23	0,42	0,33	0,64	0,34	0,99	0,44	-0,74	
orf19.3367	orf19.3367	C4_03410W_A	2,54	-1,48	2,68	-1,87	1,89	-0,83	0,84	0,22	1,15	0,43	2,27	0,78	1,19	0,36	
orf19.338	orf19.338	C3_03410C_A	0,08	0,03	0,48	-0,07	0,33	0,05	2,25	0,57	0,37	-0,19	2,80	-0,67	2,02	-0,68	
orf19.3393	orf19.3393	C6_01890C_A	nc	nc	nc	nc	1,91	-1,24	0,38	-0,54	0,70	-0,84	nc	nc	nc	nc	
orf19.3428	orf19.3428	C6_01590W_A	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	0,71	-1,52	1,56	-2,53	
orf19.3430	orf19.3430	C6_01560W_A	1,00	-2,21	3,90	-3,46	0,10	-0,18	1,16	-0,50	1,18	-2,17	nc	nc	nc	nc	
orf19.345	orf19.345	C3_03470W_A	0,02	0,01	0,61	-0,58	0,38	-1,52	0,78	0,20	0,35	-0,36	1,33	-1,18	0,02	0,03	
orf19.3459	orf19.3459	C6_02190C_A	nc	nc	nc	nc	0,21	0,48	0,05	-0,12	0,80	-0,91	2,20	-1,82	1,99	-3,92	
orf19.3463	orf19.3463	C6_02230W_A	1,13	0,85	0,35	1,07	0,34	-0,15	0,46	0,51	0,52	0,50	1,70	-1,45	nc	nc	
orf19.3475	orf19.3475	C6_02330W_A	1,03	-0,58	1,44	-1,10	0,09	-0,05	0,33	-0,20	0,19	0,19	3,39	0,50	1,24	1,05	
orf19.3482	orf19.3482	C6_02410W_A	1,54	-0,43	0,01	0,00	0,43	-0,20	1,70	0,77	0,87	0,31	2,00	-0,33	2,94	-0,11	
orf19.3499	orf19.3499	C6_02100W_A	2,73	1,31	0,26	-0,46	nc	nc	0,62	2,38	1,66	3,71	0,25	0,78	nc	nc	
orf19.3505	orf19.3505	C6_02060W_A	1,14	-2,86	1,33	-1,78	0,16	0,24	nc	nc	nc	nc	1,16	-3,32	nc	nc	

orf19.3517	orf19.3517	CR_05460W_A	2,65	INT	2,55	INT	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc
orf19.3535	orf19.3535	C2_05040C_A	0,32	0,12	1,87	-0,54	0,84	-0,51	0,13	-0,11	0,64	-1,93	0,45	-0,96	2,43	CON
orf19.3537	orf19.3537	C2_05060C_A	nc	nc	nc	nc	nc	nc	1,70	H2O2	2,20	H2O2	nc	nc	nc	nc
orf19.3547	orf19.3547	C2_05160C_A	0,73	-0,16	2,53	-0,87	0,26	-0,13	0,39	0,09	0,26	0,21	1,49	-1,78	2,01	-1,94
orf19.3558	orf19.3558	C2_05290C_A	nc	nc	1,44	-4,40	0,52	0,33	1,24	-2,06	0,80	-1,83	nc	nc	nc	nc
orf19.3559	orf19.3559	C2_05300C_A	0,63	0,27	0,92	-0,19	0,04	0,05	0,02	0,04	0,01	-0,01	2,31	0,50	1,43	0,35
orf19.3572.3	orf19.3572.3	C2_05410W_A	0,21	0,05	0,11	0,02	0,15	0,03	1,12	-0,37	1,24	-0,25	2,78	1,42	2,75	1,27
orf19.3582	orf19.3582	C2_05520W_A	0,62	-0,87	0,27	-0,56	0,81	-0,23	0,11	0,17	0,51	-0,46	2,37	-1,36	0,04	-0,07
orf19.3583	orf19.3583	C2_05530C_A	1,03	-0,15	0,89	-0,56	0,04	-0,02	2,31	0,50	0,87	0,59	2,19	-1,18	1,06	-1,13
orf19.36.1	orf19.36.1	C2_06630C_A	0,17	0,40	1,32	1,35	0,82	-1,70	1,02	CON	1,02	CON	nc	nc	nc	nc
orf19.3604	orf19.3604	C2_08720W_A	2,69	-0,75	1,70	-0,71	1,70	-0,40	1,58	0,60	1,54	0,64	0,47	-0,08	0,58	0,06
orf19.3611	orf19.3611	C2_08650W_A	0,79	-0,33	3,04	-0,72	0,10	0,08	0,51	-0,14	0,75	0,32	0,77	-0,59	0,43	0,38
orf19.3615	orf19.3615	C2_08620W_A	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	3,41	-3,29	2,70	CON
orf19.3635	orf19.3635	C2_08450W_A	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	3,23	CON	nc	nc
orf19.364	orf19.364	C4_00020W_A	2,16	CON	1,10	-2,31	0,58	-1,31	0,28	-0,62	0,68	-1,81	nc	nc	nc	nc
orf19.3649	orf19.3649	C6_00760W_A	0,51	-0,43	1,21	-0,35	1,04	0,22	2,03	0,63	1,35	0,64	0,12	-0,25	0,90	-1,43
orf19.3659	orf19.3659	C6_00700C_A	0,08	-0,13	0,21	0,54	0,31	-0,41	2,51	2,26	0,46	0,79	nc	nc	nc	nc
orf19.3661	orf19.3661	C1_02040C_A	1,02	0,64	1,06	-0,49	0,01	-0,01	2,56	0,82	0,17	0,18	0,67	-1,88	0,10	-0,26
orf19.3679	orf19.3679	C1_02220C_A	0,77	-0,34	0,35	-0,30	0,41	-0,15	1,29	0,62	0,99	0,22	0,99	0,84	1,65	2,66
orf19.3681	orf19.3681	C1_02240W_A	0,67	0,30	1,68	-1,99	0,18	-0,23	1,22	0,65	0,10	-0,04	nc	nc	1,02	-3,60
orf19.3686	orf19.3686	C1_02290C_A	2,54	-0,47	1,72	-0,65	0,18	-0,12	0,25	0,10	0,04	-0,05	2,27	CON	1,57	CON
orf19.3689	orf19.3689	C1_02320C_A	0,02	-0,05	0,54	-0,56	0,15	0,03	0,07	0,03	0,43	-0,52	1,88	-1,10	2,80	-1,24
orf19.3690.2	orf19.3690.2	C1_02330C_A	0,03	-0,01	0,19	-0,04	0,62	0,23	0,08	0,04	0,38	0,20	3,05	0,71	2,72	0,53
orf19.3704.1	orf19.3704.1	CR_07760W_A	0,42	0,16	0,86	-0,34	0,06	0,01	0,05	-0,03	0,00	0,00	1,89	1,49	1,35	1,05
orf19.3712	orf19.3712	CR_07830C_A	2,34	CON	1,12	-1,08	0,66	-0,30	1,92	CON	1,92	CON	1,33	-0,69	1,78	-1,79
orf19.372	orf19.372	C4_00060W_A	0,07	0,17	2,78	INT	0,73	2,54	1,98	2,65	1,69	2,64	nc	nc	3,30	CON
orf19.3722	orf19.3722	CR_02430C_A	0,06	0,09	0,44	1,24	0,57	0,17	1,52	0,53	1,06	0,31	nc	nc	nc	nc
orf19.3755	orf19.3755	C1_12610W_A	1,84	-0,84	3,07	-1,26	2,97	-0,72	1,25	0,52	1,37	0,63	1,33	0,86	0,58	-0,16
orf19.3774.1	orf19.3774.1	C4_05040W_A	0,68	-0,55	0,38	-0,46	0,68	0,58	1,52	0,54	1,96	0,63	nc	nc	nc	nc
orf19.3778	orf19.3778	C4_05010W_A	0,28	-0,38	0,07	0,03	0,91	0,37	1,22	0,62	2,24	0,60	1,39	-0,72	1,83	-1,27
orf19.3782.2	orf19.3782.2	C4_04970C_A	0,81	-0,37	1,33	-1,98	0,14	0,17	1,14	-1,86	0,67	-1,55	nc	nc	nc	nc
orf19.3792	orf19.3792	C4_04870C_A	0,11	0,18	1,83	-2,03	1,03	-0,71	0,41	0,38	0,46	0,23	0,31	0,51	1,44	-2,06
orf19.3797	orf19.3797	C4_04820C_A	3,22	-0,99	1,16	-0,69	0,70	-0,18	0,64	0,64	0,48	0,58	2,18	0,95	2,92	0,71
orf19.3798	orf19.3798	C4_04810C_A	1,39	0,61	0,62	0,25	0,20	-0,09	0,56	0,18	0,32	0,23	0,63	0,29	0,87	0,57
orf19.3799	orf19.3799	C4_04800W_A	1,89	-0,58	1,56	-0,92	0,28	-0,22	3,03	0,96	2,05	0,64	1,71	-1,42	1,13	-1,34
orf19.3836	orf19.3836	C4_04500C_A	0,09	0,04	0,50	-0,24	0,53	0,24	1,30	0,59	0,74	0,42	1,80	-1,21	3,14	CON
orf19.3887	orf19.3887	CR_06330C_A	1,23	0,32	1,30	0,32	0,08	-0,11	0,19	0,26	0,03	-0,04	1,96	0,60	0,21	-0,02
orf19.3919	orf19.3919	C5_04320C_A	0,24	-0,34	1,02	-0,92	1,23	-0,35	1,35	0,76	0,25	0,30	nc	nc	nc	nc
orf19.3920	orf19.3920	C5_04340W_A	2,50	-3,01	nc	nc	1,12	-1,42	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc
orf19.3922	orf19.3922	C5_04360C_A	0,31	-0,35	1,61	1,13	0,05	0,07	2,42	2,47	2,34	2,10	0,46	-0,25	0,58	0,31
orf19.3928	orf19.3928	C5_04410C_A	nc	nc	1,72	CON	nc	nc	1,26	-2,31	0,23	-0,55	2,95	CON	nc	nc
orf19.3932	orf19.3932	C5_04470C_A	0,03	-0,02	1,81	-0,77	0,09	-0,04	2,43	1,65	0,58	1,06	2,42	-4,45	2,04	CON
orf19.394	orf19.394	C1_08490W_A	0,30	-0,12	0,16	0,06	0,83	-0,05	1,92	0,58	1,85	0,43	0,60	-0,35	1,35	-0,22
orf19.3949	orf19.3949	C5_04640C_A	0,78	3,70	0,16	-0,67	0,61	-2,48	0,37	0,28	0,26	0,20	nc	nc	2,00	CON
orf19.3965	orf19.3965	C5_04790C_A	nc	nc	nc	nc	nc	nc	3,57	H2O2	nc	nc	2,64	-2,75	3,61	CON
orf19.397	orf19.397	C1_08520C_A	0,47	-0,52	1,50	-1,77	2,03	-0,31	0,24	0,33	0,21	-0,27	1,23	0,27	0,09	0,02
orf19.3978	orf19.3978	C5_04910W_A	1,29	-1,11	0,57	-0,77	0,12	-0,06	0,46	0,58	1,56	1,00	0,78	0,43	0,97	0,32
orf19.3982	orf19.3982	C5_04940W_A	0,46	2,33	0,02	-0,05	1,58	0,81	1,38	3,13	0,53	3,88	0,31	-0,77	nc	nc
orf19.3983	orf19.3983	C5_04950C_A	0,11	0,26	0,34	-0,34	0,11	-0,48	0,73	2,06	1,03	2,54	1,11	-3,15	1,52	-3,23
orf19.4018	orf19.4018	C5_05250C_A	1,71	0,66	0,62	0,18	1,05	0,19	0,31	0,40	0,40	0,49	0,83	0,37	0,83	0,30
orf19.4021	orf19.4021	C5_05270C_A	0,90	0,68	0,17	-0,13	0,39	0,19	0,82	2,84	1,14	3,01	0,21	0,12	1,62	0,68
orf19.4029	orf19.4029	C5_05340W_A	0,11	-0,03	0,15	-0,06	0,09	0,01	1,17	0,30	1,31	0,40	3,55	-2,37	3,90	-2,46
orf19.4030	orf19.4030	C5_05350W_A	0,83	-0,57	0,17	-0,28	0,02	-0,02	2,52	2,03	1,16	1,41	0,08	0,06	1,05	-0,93
orf19.4149.1	orf19.4149.1	C5_01540W_A	0,58	0,14	1,19	0,12	1,02	0,12	1,70	-0,16	0,08	0,02	2,63	0,60	2,22	0,38
orf19.415	orf19.415	C1_05490C_A	1,06	-1,74	0,01	0,03	0,65	-0,50	1,10	-1,78	2,22	CON	nc	nc	nc	nc
orf19.4164	orf19.4164	C4_00770C_A	0,18	0,07	0,07	0,04	0,06	-0,03	0,14	0,09	0,28	-0,37	1,62	-0,26	2,45	-1,00
orf19.4172	orf19.4172	C4_00700C_A	0,69	-0,11	0,39	-0,15	1,19	0,19	2,55	0,71	0,90	0,54	1,28	-1,48	2,39	-1,46
orf19.4176	orf19.4176	C4_00660W_A	0,69	0,23	1,83	-0,68	0,23	0,12	0,54	0,42	1,23	0,38	0,29	0,15	0,05	0,02
orf19.4184	orf19.4184	C4_00590C_A	1,45	-1,70	0,24	-0,58	0,20	-0,09	0,73	CON	0,41	-0,97	2,11	CON	0,85	-0,56
orf19.4209	orf19.4209	C6_00500C_A	1,67	0,92	0,87	0,52	0,41	0,31	0,84	0,71	0,16	-0,12	0,72	-0,57	2,08	CON
orf19.4216	orf19.4216	C5_02110W_A	1,26	-0,41	0,28	-0,23	1,18	0,61	3,10	1,96	1,02	1,67	0,25	0,16	1,91	0,44
orf19.4220	orf19.4220	C5_02140C_A	1,49	0,27	0,26	-0,23	0,11	-0,07	1,58	1,14	0,45	0,68	3,06	-1,47	1,76	-5,56
orf19.4228	orf19.4228	C5_02210W_A	nc	nc	2,34	CON	0,59	-1,27	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc
orf19.4230	orf19.4230	C5_02230W_A	0,65	-0,32	0,53	-0,35	0,09	-0,04	2,18	1,21	0,87	0,83	1,69	0,42	1,51	0,66
orf19.4246	orf19.4246	C5_02380W_A	0,85	-0,38	1,47	-0,54	1,26	-0,29	3,48	1,23	0,68	0,77	2,25	-2,41	3,48	-3,76
orf19.4248	orf19.4248	C5_02400W_A	0,94	-0,66	1,07	-0,74	0,28	-0,13	0,24	0,17	0,98	-0,53	2,23	-2,09	2,91	-1,56
orf19.4258	orf19.4258	C5_02480W_A	2,47	-2,55	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	0,42	-1,43	0,93	-3,73

orf19.4283	orf19.4283	C5_02660C_A	0,37	0,32	1,13	-0,60	0,70	-0,50	0,57	0,15	0,16	0,08	0,95	-1,87	2,01	-1,05
orf19.4287	orf19.4287	C5_02690W_A	nc	nc	0,18	0,45	0,71	0,42	1,04	2,11	0,62	1,64	1,03	-1,83	2,09	-2,12
orf19.4293	orf19.4293	C5_02730C_A	1,68	-2,22	0,02	0,01	1,52	-1,06	0,65	0,27	2,80	0,59	0,19	0,57	0,45	1,02
orf19.4294	orf19.4294	C5_02740W_A	1,28	0,77	0,23	-0,19	1,90	0,46	1,35	0,93	0,84	0,73	1,20	-1,54	0,53	-0,82
orf19.4346	orf19.4346	C5_03140C_A	0,29	-0,35	1,97	-0,82	1,14	-1,13	0,02	-0,17	0,25	0,78	1,97	-0,77	1,84	-0,93
orf19.4382	orf19.4382	CR_03600C_A	0,49	-0,16	1,03	-0,48	0,67	-0,15	0,34	-0,10	0,45	-0,25	1,24	-0,80	1,74	-0,54
orf19.439	orf19.439	C1_05270C_A	1,06	-0,89	1,47	-1,04	2,40	-0,41	0,15	0,23	0,77	0,66	1,22	0,38	0,20	0,02
orf19.4395	orf19.4395	CR_03520C_A	0,00	0,00	0,06	-0,02	0,23	-0,02	0,84	0,56	1,42	0,45	1,47	-0,54	1,94	-0,41
orf19.4430	orf19.4430	C1_07390W_A	nc	nc	nc	nc	nc	nc	2,48	H2O2	nc	nc	nc	nc	nc	nc
orf19.446.2	orf19.446.2	C1_05180C_A	0,03	-0,02	1,48	-0,85	0,70	-0,14	0,06	-0,02	0,43	-0,26	1,09	0,70	0,78	0,62
orf19.4474	orf19.4474	C1_03990W_A	nc	nc	nc	nc	nc	nc	0,69	H2O2	1,44	H2O2	nc	nc	nc	nc
orf19.449	orf19.449	C1_05160C_A	2,00	INT	0,65	0,65	0,79	0,27	0,25	0,12	0,21	-0,43	2,44	-1,30	1,83	-1,50
orf19.4492	orf19.4492	C2_04570W_A	0,93	0,22	0,03	0,01	0,08	-0,05	1,01	0,25	1,71	0,33	1,50	-0,34	2,29	-0,95
orf19.4502	orf19.4502	C2_04500W_A	1,00	-2,42	1,76	-3,49	0,50	-0,71	0,46	0,85	0,61	0,80	nc	nc	nc	nc
orf19.4517	orf19.4517	C2_04370W_A	0,74	-0,28	1,60	-0,99	0,81	-0,47	0,55	0,51	0,32	0,33	0,97	-1,22	0,98	-1,30
orf19.4522	orf19.4522	C1_02030C_A	nc	nc	nc	nc	nc	nc	1,57	3,05	0,69	2,14	nc	nc	1,61	-2,15
orf19.4597	orf19.4597	C4_01950W_A	0,06	-0,09	1,41	-0,76	1,54	-0,61	0,11	-0,03	0,18	-0,12	3,14	-3,38	2,73	-3,50
orf19.4610	orf19.4610	C4_01830C_A	0,01	0,01	0,69	-0,29	0,49	-0,09	1,72	0,64	0,87	0,42	0,44	-0,25	0,99	-0,32
orf19.4621	orf19.4621	C4_01730C_A	0,52	-1,19	0,65	-1,68	0,82	-0,77	0,63	0,09	0,21	-0,19	1,38	CON	1,64	CON
orf19.4627	orf19.4627	C4_01660W_A	0,16	-0,75	1,75	CON	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc
orf19.4633	orf19.4633	C4_01510W_A	1,26	-0,74	0,09	-0,10	0,45	0,21	1,58	0,34	0,07	0,03	1,91	-0,80	2,50	-0,60
orf19.4639	orf19.4639	C4_01460C_A	0,52	-0,23	0,40	0,07	0,55	-0,14	0,11	0,10	0,02	0,00	0,34	0,24	2,13	0,88
orf19.4666	orf19.4666	C4_01230C_A	0,42	-0,68	1,74	-1,35	0,84	-1,18	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc
orf19.4715	orf19.4715	C4_06130W_A	1,53	-2,84	0,04	0,17	0,49	-0,82	0,14	0,40	0,03	-0,16	0,34	1,27	0,55	-1,10
orf19.4735	orf19.4735	C1_08770W_A	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	1,09	-0,42	2,39	CON
orf19.4736	orf19.4736	C1_08780W_A	0,11	0,21	0,97	CON	0,43	0,83	2,59	H2O2	0,83	H2O2	nc	nc	nc	nc
orf19.4758	orf19.4758	C1_09020W_A	0,40	-0,49	2,00	-1,81	0,27	-0,34	0,80	-0,66	1,48	-1,17	0,16	-0,13	0,71	-0,76
orf19.4760	orf19.4760	C1_09040C_A	0,52	-0,33	0,98	-1,06	0,74	-0,41	0,58	-0,26	1,00	-0,44	4,30	-1,81	2,73	-2,56
orf19.4787	orf19.4787	C1_09280W_A	0,04	-0,15	nc	nc	2,44	CON	nc	nc	nc	nc	2,54	CON	nc	nc
orf19.4793	orf19.4793	C1_09330W_A	nc	nc	nc	nc	1,39	1,29	0,10	0,32	0,13	0,40	nc	nc	0,20	0,73
orf19.4805	orf19.4805	C1_09430W_A	0,43	0,13	1,86	-0,96	0,07	0,14	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc
orf19.4825	orf19.4825	C1_09620C_A	2,94	-0,54	2,34	-0,91	0,51	-0,37	nc	nc	0,27	1,48	nc	nc	nc	nc
orf19.4830	orf19.4830	C1_09670C_A	0,12	-0,05	0,15	-0,10	0,72	-0,11	2,11	1,40	0,79	0,91	2,34	-1,08	1,74	-1,26
orf19.4846	orf19.4846	C1_09810W_A	0,96	-0,19	0,03	-0,01	0,48	0,13	0,19	0,17	0,75	0,47	1,34	-1,21	2,70	-1,77
orf19.4850	orf19.4850	C1_09850C_A	0,51	0,21	0,38	-0,29	0,77	-0,12	1,96	0,61	1,17	0,32	0,64	1,61	0,08	-0,18
orf19.4864	orf19.4864	C1_09980C_A	1,26	-1,17	1,48	-1,15	0,63	-0,56	0,72	1,62	0,13	-0,59	nc	nc	0,10	0,38
orf19.4888	orf19.4888	C1_10190W_A	1,17	0,58	0,12	0,10	2,68	-0,28	2,17	0,58	0,93	0,55	2,11	0,45	0,32	0,11
orf19.4898	orf19.4898	C1_10280C_A	3,10	-1,02	2,12	-1,20	0,37	0,16	1,92	1,40	0,79	0,90	0,68	-0,36	1,94	-0,54
orf19.4901	orf19.4901	C1_10310W_A	nc	nc	nc	nc	nc	nc	1,19	H2O2	1,80	H2O2	nc	nc	nc	nc
orf19.4906	orf19.4906	C1_10350C_A	0,43	-0,27	0,53	0,20	0,46	-0,08	0,34	-0,11	1,05	0,24	1,33	-0,58	1,80	-0,16
orf19.4931	orf19.4931	C1_13030C_A	1,41	0,68	1,03	0,22	0,62	0,10	0,53	0,29	0,23	0,13	1,12	-0,50	1,18	-0,59
orf19.4932	orf19.4932	C1_13060C_A	0,25	-0,06	0,34	0,32	1,24	0,11	1,82	0,47	2,81	0,56	1,87	-2,32	3,75	-6,75
orf19.4947	orf19.4947	C1_13190W_A	0,30	-0,51	2,09	-1,34	0,02	-0,01	2,94	1,05	0,13	0,44	0,47	0,88	0,79	-1,28
orf19.4952.1	orf19.4952.1	C1_13260W_A	1,96	0,13	0,19	0,07	2,22	0,17	0,35	0,04	0,60	0,19	3,10	-1,40	2,63	-2,14
orf19.4959	orf19.4959	C1_13320C_A	1,31	-2,57	2,34	-2,64	0,08	-0,25	0,55	-0,70	0,79	-0,69	0,96	-0,51	1,47	-0,67
orf19.4960	orf19.4960	C1_13330C_A	1,97	-1,09	0,28	-0,27	1,09	0,76	0,30	-0,33	0,43	-0,35	0,78	-1,62	1,21	-0,99
orf19.4963	orf19.4963	C1_13370W_A	1,48	-1,03	0,68	-0,63	0,35	-0,06	1,02	0,70	3,04	0,53	nc	nc	nc	nc
orf19.500	orf19.500	CR_04160C_A	0,24	-0,09	0,54	0,58	0,05	-0,08	0,17	0,26	0,04	0,06	1,56	-0,87	0,18	-0,25
orf19.5003	orf19.5003	C1_13650C_A	nc	nc	2,06	-2,28	0,77	-0,49	0,76	1,69	0,22	0,92	nc	nc	nc	nc
orf19.5006.1	orf19.5006.1	C1_13690C_A	0,32	0,26	1,71	-1,05	0,81	-0,45	1,27	-0,70	1,13	-0,55	1,11	-2,24	1,30	-3,54
orf19.5009	orf19.5009	C1_13720W_A	0,50	0,26	0,30	-0,59	0,30	0,22	1,75	1,02	1,28	0,75	2,88	-5,72	1,38	CON
orf19.5016	orf19.5016	C1_13790C_A	1,50	-2,07	0,15	0,09	0,17	-0,08	0,98	0,53	1,30	0,40	0,05	-0,13	0,37	-1,33
orf19.5020	orf19.5020	C1_13820C_A	1,17	-2,31	2,24	-2,96	1,18	-2,23	0,30	-0,35	0,17	0,20	1,89	0,73	1,49	0,60
orf19.504	orf19.504	CR_04180C_A	0,57	1,04	1,07	-0,17	0,61	-0,22	0,87	0,61	0,34	0,31	2,82	-1,28	2,41	-1,22
orf19.5078	orf19.5078	C1_08060W_A	1,17	0,43	1,43	0,43	3,21	0,38	1,25	0,11	0,14	-0,03	2,56	-1,10	2,47	-0,80
orf19.5079.1	orf19.5079.1	C1_08080C_A	0,71	-0,88	2,00	-1,48	0,30	-0,30	1,09	-0,72	1,18	-1,24	0,91	0,42	0,67	-0,65
orf19.5093	orf19.5093	C1_08160W_A	1,21	-0,57	1,58	-1,90	0,99	-1,01	0,80	0,59	0,79	0,52	nc	nc	nc	nc
orf19.5095	orf19.5095	C1_08180C_A	0,62	-0,43	1,52	-0,98	0,72	-0,38	1,47	0,87	0,60	0,47	3,36	-1,34	2,36	-1,78
orf19.51	orf19.51	C1_04970W_A	2,06	0,54	0,07	-0,05	1,41	0,23	0,78	0,81	0,99	0,46	1,43	-1,76	1,31	-1,89
orf19.512	orf19.512	CR_04240C_A	1,07	0,21	1,33	-0,48	1,13	-0,29	0,98	0,80	0,64	0,33	2,28	-1,93	1,91	-3,31
orf19.5126	orf19.5126	C7_03270W_A	0,93	-0,35	0,69	-0,44	0,10	-0,06	1,29	0,64	2,30	0,86	0,27	0,10	1,84	-0,27
orf19.5158	orf19.5158	C7_03030W_A	0,39	0,56	0,04	-0,08	0,93	0,43	2,08	2,40	1,14	2,13	0,42	-1,50	1,23	-2,22
orf19.5161	orf19.5161	C7_03000C_A	2,79	-0,70	1,90	-1,18	1,60	-0,62	0,76	0,21	0,34	0,22	0,43	0,22	0,18	0,03
orf19.5168	orf19.5168	C7_02930C_A	0,48	-0,39	0,36	-0,34	0,04	-0,03	0,50	0,29	0,42	0,28	1,00	-0,67	1,34	-0,83
orf19.5184	orf19.5184	C7_02780W_A	1,86	CON	0,96	-3,08	1,70	-3,10	0,17	0,04	0,64	-0,08	1,66	-0,68	2,44	-1,11
orf19.5235	orf19.5235	C1_12280C_A	1,56	-1,30	2,91	-1,53	1,13	-0,49	0,33	0,43	1,20	1,24	1,78	2,21	1,81	1,03
orf19.5239	orf19.5239	C1_12240C_A	0,77	0,29	0,55	-0,39	1,16	0,37	1,46	0,95	0,90	0,59	2,12	-4,77	nc	nc

orf19.5250	orf19.5250	C1_12140W_A	0,24	0,14	0,04	0,05	1,45	0,48	1,08	0,53	0,73	0,50	2,36	-1,73	2,02	-1,48
orf19.5274	orf19.5274	C1_11930W_A	0,85	-1,87	1,06	-1,74	0,23	0,12	1,82	-0,93	0,19	-0,18	1,95	-1,82	1,98	-1,55
orf19.5275	orf19.5275	C1_11920W_A	0,05	0,17	0,37	-0,73	0,16	0,44	1,33	1,98	nc	nc	0,24	-0,78	nc	nc
orf19.5279	orf19.5279	C1_11880W_A	0,70	-1,50	1,31	-1,13	0,18	0,06	0,56	0,33	1,08	0,81	0,21	0,09	0,09	-0,02
orf19.5281	orf19.5281	C1_11860W_A	0,02	0,01	0,81	-0,18	0,09	0,01	1,10	0,22	0,20	0,09	2,20	-1,09	2,55	-1,52
orf19.5342.2	orf19.5342.2	C2_10650W_A	nc	nc	nc	nc	nc	nc	1,66	0,85	0,60	0,64	0,24	0,70	2,69	AA
orf19.5345	orf19.5345	C2_10670W_A	0,01	0,00	0,01	0,00	0,33	-0,19	1,58	0,89	0,79	0,87	0,02	0,02	0,29	0,19
orf19.5350	orf19.5350	C2_10700C_A	1,59	0,86	0,79	-0,89	0,11	0,18	0,26	0,75	0,91	1,08	nc	nc	nc	nc
orf19.536	orf19.536	CR_04450C_A	2,44	-0,64	2,23	-1,30	1,44	-0,47	0,40	0,16	0,15	0,08	3,09	-1,54	3,05	-1,28
orf19.5365	orf19.5365	C2_10820C_A	nc	nc	0,61	-0,75	nc	nc	1,77	0,60	0,79	-1,63	nc	nc	nc	nc
orf19.5368	orf19.5368	C2_10850C_A	0,71	2,82	1,43	-2,01	0,48	0,58	0,57	0,96	0,52	1,15	nc	nc	nc	nc
orf19.5369	orf19.5369	C2_10860C_A	0,32	-0,12	0,09	0,01	0,32	0,03	0,05	-0,02	1,30	0,27	1,28	0,40	2,22	0,69
orf19.5393	orf19.5393	C3_00640W_A	1,26	-0,22	0,30	0,13	0,21	0,05	0,69	0,45	0,16	0,16	1,42	-0,59	1,51	-1,09
orf19.5394.1	orf19.5394.1	C3_00620C_A	2,69	-2,51	1,38	-0,63	0,22	0,06	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc
orf19.541	orf19.541	CR_04500C_A	nc	nc	0,39	1,42	0,02	0,02	0,19	0,57	0,01	0,01	1,87	CON	0,76	-1,56
orf19.5411	orf19.5411	C3_00520W_A	0,54	-0,23	1,39	-1,58	0,50	-0,42	1,54	1,13	1,07	0,91	1,69	-1,72	1,33	-2,34
orf19.5413	orf19.5413	C3_00500C_A	0,36	0,12	0,28	-0,49	0,36	-0,25	0,86	2,10	1,58	2,05	nc	nc	nc	nc
orf19.5420	orf19.5420	C3_00450C_A	1,36	-0,83	1,81	-1,25	0,11	0,08	1,37	0,29	1,72	0,26	1,76	0,70	0,08	0,09
orf19.5433	orf19.5433	C3_00340W_A	0,23	0,11	0,10	0,10	0,53	-0,53	0,06	-0,13	0,03	0,07	1,99	0,98	0,85	1,40
orf19.5459	orf19.5459	C3_00130C_A	2,27	-1,19	0,46	-1,10	0,68	-0,67	0,71	-0,81	0,35	-0,31	0,34	0,71	1,22	1,33
orf19.549	orf19.549	CR_04580W_A	1,64	-0,84	3,14	-1,24	0,98	-0,32	2,81	0,97	1,28	1,00	1,57	0,35	0,58	0,25
orf19.5495	orf19.5495	C2_06320W_A	0,04	0,10	1,13	-1,42	0,13	0,18	1,74	H2O2	1,68	H2O2	nc	nc	nc	nc
orf19.5515	orf19.5515	C6_02460C_A	1,18	-0,36	1,73	-1,28	0,81	-0,31	0,51	0,67	0,27	0,47	nc	nc	0,45	1,30
orf19.5516	orf19.5516	C6_02470W_A	0,39	0,48	0,09	0,06	0,02	-0,02	0,01	-0,02	0,54	-0,32	1,71	-0,59	0,27	-0,23
orf19.5517	orf19.5517	C6_02480W_A	1,76	-0,12	0,83	-0,26	0,15	-0,03	2,10	1,73	1,73	1,53	1,75	-2,32	2,64	-2,65
orf19.5533	orf19.5533	C6_02630C_A	1,73	-0,53	1,25	-1,19	0,78	-0,34	0,63	0,33	0,27	-0,39	nc	nc	nc	nc
orf19.5541	orf19.5541	C6_02690C_A	0,37	-0,51	0,59	-0,80	0,71	-0,59	1,36	-1,36	2,06	-1,55	1,17	-5,12	2,03	-4,16
orf19.5553	orf19.5553	C6_02800W_A	0,27	0,45	0,37	-0,42	0,09	0,11	0,07	-0,12	1,07	-0,93	0,68	0,39	1,78	0,56
orf19.5569	orf19.5569	C6_02930W_A	nc	nc	2,41	-3,30	0,49	-0,94	0,56	0,71	0,60	0,53	3,09	-1,87	1,33	-0,76
orf19.5597.1	orf19.5597.1	C6_03130W_A	0,82	-0,49	1,31	-0,40	0,08	-0,02	0,17	-0,04	0,92	0,14	2,09	0,45	2,71	0,51
orf19.5607	orf19.5607	C6_03200W_A	1,08	-0,87	1,69	-2,38	3,62	-0,85	1,07	0,15	0,68	0,12	2,19	-0,35	2,87	-1,10
orf19.5614	orf19.5614	C6_03260W_A	1,84	-1,83	1,46	-1,61	2,45	-0,55	0,60	0,44	0,11	0,15	1,15	-1,14	1,24	-1,02
orf19.5618	orf19.5618	C6_03300C_A	nc	nc	1,90	-2,60	0,60	-0,90	1,24	1,00	0,26	0,14	nc	nc	nc	nc
orf19.5620	orf19.5620	C6_03320W_A	0,43	-0,08	1,72	0,25	0,31	0,03	2,25	0,64	0,02	0,01	3,59	-2,75	2,84	-3,15
orf19.5627	orf19.5627	C6_03380W_A	1,74	-0,50	1,49	-0,58	0,37	-0,35	1,56	0,56	1,97	0,34	1,03	-0,82	2,02	-0,76
orf19.5642	orf19.5642	C4_00170W_A	1,22	0,26	0,69	0,41	0,17	-0,09	0,70	-0,75	0,70	-1,39	1,20	-1,05	3,13	-1,29
orf19.5648	orf19.5648	C4_00230W_A	0,02	0,01	0,42	-0,09	0,28	0,11	1,11	0,42	1,46	0,75	1,07	0,24	0,49	0,13
orf19.5660.1	orf19.5660.1	C4_00330C_A	0,20	-0,08	2,38	-0,65	0,11	0,08	1,77	-0,35	1,93	-0,69	0,31	-0,16	0,78	-0,65
orf19.5666	orf19.5666	C4_00390W_A	0,04	0,19	0,39	-1,36	0,44	-0,80	1,80	1,63	1,13	1,19	0,50	-0,10	0,87	-0,12
orf19.5682	orf19.5682	C5_00150C_A	0,77	-0,41	0,76	-0,62	0,62	-0,82	1,79	0,28	0,36	-0,13	2,10	-2,67	0,96	-2,17
orf19.5684	orf19.5684	C5_00130C_A	0,67	-1,04	0,41	-0,80	0,93	-0,20	0,31	-0,12	0,09	0,03	2,45	1,53	1,48	1,61
orf19.5689	orf19.5689	C5_00080C_A	1,15	-0,20	1,27	-0,50	0,37	-0,15	0,88	0,24	0,30	0,11	2,46	-1,32	1,39	-1,19
orf19.5698	orf19.5698	C5_00030W_A	1,08	-0,41	1,85	-1,08	1,45	-0,25	1,95	0,44	0,83	0,34	1,78	0,58	0,12	-0,10
orf19.5710	orf19.5710	C6_03460W_A	1,43	-1,18	0,21	0,21	0,30	0,15	0,76	1,20	1,00	1,70	0,98	-0,92	0,64	-0,64
orf19.5711	orf19.5711	C6_03470W_A	1,07	-1,25	1,99	-3,37	0,04	-0,07	2,60	1,13	1,63	1,11	nc	nc	1,17	CON
orf19.5747	orf19.5747	C6_03730C_A	0,43	0,07	0,94	-0,39	0,59	-0,27	1,83	0,20	0,59	0,35	1,72	0,71	1,68	0,59
orf19.5752	orf19.5752	C6_03780C_A	nc	nc	0,36	-1,03	0,19	0,06	1,76	3,56	1,59	3,45	nc	nc	nc	nc
orf19.5763	orf19.5763	C6_03880W_A	nc	nc	0,12	0,62	0,48	-1,14	1,65	2,07	0,80	1,43	0,47	-0,67	0,92	0,58
orf19.577	orf19.577	C5_00750C_A	0,87	-0,45	0,23	0,13	0,00	0,00	2,46	2,57	0,79	2,15	0,26	-0,37	0,87	-1,05
orf19.5773	orf19.5773	C6_03960W_A	0,13	0,04	0,89	0,18	1,99	0,11	1,21	0,62	1,24	0,57	1,17	-0,47	2,68	-0,90
orf19.5783	orf19.5783	C2_03130W_A	0,86	-0,19	0,41	-0,09	0,29	0,01	1,42	0,51	0,87	0,55	1,75	-0,53	0,24	-0,25
orf19.581	orf19.581	C5_00790C_A	1,27	0,65	0,40	0,20	0,33	-0,16	1,34	1,53	1,29	1,39	0,67	-0,34	1,49	-1,02
orf19.5812	orf19.5812	C2_02930C_A	0,68	-0,71	0,61	-0,47	0,12	-0,02	0,10	-0,04	0,15	-0,05	2,14	-1,53	3,99	CON
orf19.5813	orf19.5813	C2_02920W_A	0,26	-1,22	0,32	-0,55	0,69	-0,24	0,65	1,16	1,38	1,79	0,04	0,05	0,77	-0,52
orf19.5828	orf19.5828	C2_02770W_A	0,04	-0,08	0,02	0,04	0,20	-0,27	0,09	0,29	0,06	0,21	1,87	CON	1,02	CON
orf19.5847	orf19.5847	CR_05550C_A	1,09	0,79	0,21	-0,61	0,69	0,73	0,29	-0,06	1,64	-0,67	nc	nc	nc	nc
orf19.585	orf19.585	C5_00820W_A	2,14	-0,68	1,85	-0,74	1,28	-0,30	1,34	0,37	1,51	0,55	2,25	1,11	1,00	0,48
orf19.588	orf19.588	C5_00850C_A	0,23	-0,22	1,52	-0,84	0,48	-0,16	0,71	0,31	0,02	0,02	0,78	-0,29	0,09	0,03
orf19.5885	orf19.5885	C3_04380C_A	0,13	0,07	0,74	-0,31	0,72	-0,10	0,14	0,05	0,02	0,01	1,81	-0,79	1,88	-0,75
orf19.590	orf19.590	CR_08050C_A	0,92	0,68	0,09	0,25	0,15	-0,09	3,13	-2,93	0,20	-0,29	0,09	0,18	0,07	0,10
orf19.5917.3	orf19.5917.3	C3_04590W_A	1,03	-0,22	0,36	0,15	0,41	0,21	1,68	0,64	1,16	0,45	1,13	-0,46	0,87	-0,51
orf19.592	orf19.592	CR_08040W_A	1,04	-2,15	1,08	-1,36	0,05	-0,03	nc	nc	1,67	H2O2	nc	nc	nc	nc
orf19.5920	orf19.5920	C3_04620C_A	0,04	-0,04	2,64	-2,04	1,13	-0,49	1,05	-0,66	1,38	-1,98	nc	nc	nc	nc
orf19.5941	orf19.5941	C3_04780C_A	1,05	-1,60	2,74	CON	0,05	-0,08	0,47	1,54	nc	nc	nc	nc	nc	nc
orf19.5961	orf19.5961	C3_04920C_A	0,11	-0,25	0,15	-0,15	0,43	0,07	0,91	0,73	0,41	0,48	1,33	-0,35	2,54	-0,60
orf19.5965	orf19.5965	C3_04970C_A	0,91	-0,59	1,64	-0,69	0,26	-0,23	1,73	1,24	1,83	1,16	nc	nc	nc	nc
orf19.597	orf19.597	CR_08000C_A	1,68	2,48	nc	nc	nc	nc	1,50	1,07	1,21	0,78	nc	nc	nc	nc

orf19.5989	orf19.5989	C3_05150W_A	0,28	0,16	0,00	0,00	0,20	-0,11	0,65	0,73	1,26	0,66	1,42	-1,18	3,27	-2,13	
orf19.5991	orf19.5991	C3_05160C_A	nc	nc	1,35	-2,43	nc	nc	0,81	0,52	0,01	0,01	nc	nc	nc	nc	
orf19.6035	orf19.6035	C1_00700W_A	0,18	-0,06	1,31	-1,14	0,49	-0,52	0,03	-0,01	0,63	-0,29	0,41	-0,24	1,13	-0,97	
orf19.6056	orf19.6056	C1_00520W_A	0,86	-0,20	0,38	-0,40	0,83	-0,69	1,06	1,16	0,78	0,80	1,77	-3,78	1,14	-1,77	
orf19.6062.3	orf19.6062.3	C1_00450C_A	0,56	0,51	1,17	-0,71	0,54	0,30	1,85	-0,93	0,48	-0,36	0,45	-0,28	0,63	0,30	
orf19.6065	orf19.6065	C1_00420W_A	0,15	-0,08	0,10	0,06	0,29	0,21	0,20	-0,10	0,37	-0,19	0,17	-0,17	1,65	-0,53	
orf19.6066	orf19.6066	C1_00410C_A	1,71	-2,39	2,68	CON	0,22	0,22	0,60	1,32	nc	nc	nc	nc	nc	nc	
orf19.6071	orf19.6071	C1_00380C_A	nc	nc	nc	nc	nc	nc	0,22	-0,47	1,52	-0,36	1,40	-1,04	3,29	-2,57	
orf19.6076	orf19.6076	C1_00320W_A	0,43	-0,20	0,09	0,21	0,36	0,03	0,85	0,46	0,81	0,44	3,16	-0,57	2,98	-0,38	
orf19.6082	orf19.6082	C1_00210C_A	0,22	-0,37	1,09	-2,57	0,15	-0,28	0,19	-0,11	0,88	-1,03	1,99	-1,98	1,39	-4,82	
orf19.6090	orf19.6090	C1_00160C_A	2,08	-2,75	1,76	-2,20	1,64	-1,99	1,41	1,50	1,41	1,86	2,71	1,50	2,57	0,91	
orf19.6136	orf19.6136	CR_07320C_A	1,79	-1,07	3,98	-0,87	1,52	-0,31	1,52	0,50	2,27	0,58	2,17	0,97	0,96	0,33	
orf19.6147	orf19.6147	CR_07230W_A	0,68	-0,25	0,53	-0,42	0,73	0,34	0,61	0,74	2,84	0,99	1,87	-0,33	0,14	-0,06	
orf19.6160	orf19.6160	C3_00850C_A	1,62	-0,65	0,70	-0,32	0,12	-0,04	1,05	0,50	1,96	0,55	1,59	-0,96	0,80	-0,68	
orf19.6211	orf19.6211	C1_06970C_A	nc	nc	nc	nc	nc	nc	2,81	H2O2	nc	nc	nc	nc	nc	nc	
orf19.6220.4	orf19.6220.4	C1_06890C_A	2,28	-0,24	2,48	-0,22	0,62	0,09	0,92	-0,12	0,71	-0,06	2,78	0,80	2,07	0,67	
orf19.6230	orf19.6230	C1_06800W_A	0,79	-2,98	1,21	CON	nc	nc	0,25	-0,17	0,53	0,21	1,41	0,53	0,17	0,34	
orf19.6234	orf19.6234	C1_06760C_A	1,27	0,43	0,18	-0,14	0,61	0,65	1,69	0,75	1,56	0,74	0,97	-0,36	1,48	-1,10	
orf19.6239	orf19.6239	C1_06710W_A	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	4,67	CON	2,62	-4,32	
orf19.6245	orf19.6245	C1_06660W_A	0,53	-0,53	2,29	-1,04	0,61	-0,23	0,76	0,56	0,35	0,48	0,19	0,03	0,09	0,04	
orf19.6247.1	orf19.6247.1	C1_06640C_A	0,71	0,24	2,52	-1,21	0,09	-0,11	0,63	0,30	0,52	0,18	0,08	0,09	0,59	-1,15	
orf19.6250	orf19.6250	C1_06600W_A	1,19	-0,50	0,19	-0,11	0,09	0,05	3,05	0,71	1,27	0,58	0,31	-0,15	0,44	0,18	
orf19.6252	orf19.6252	C1_06590C_A	0,51	-0,51	0,72	-1,72	0,24	-0,17	0,96	0,76	0,44	0,21	2,62	-1,10	3,65	-0,96	
orf19.6264.4	orf19.6264.4	C1_06470W_A	0,17	0,13	0,11	0,11	0,04	0,03	0,40	-0,31	0,18	-0,18	1,43	0,90	0,39	0,34	
orf19.6283	orf19.6283	CR_07670W_A	0,74	0,14	0,85	-0,74	0,14	-0,04	1,93	0,76	1,49	0,79	nc	nc	nc	nc	
orf19.6305	orf19.6305	CR_04880W_A	0,43	0,16	0,01	0,01	0,77	0,12	2,00	0,81	0,38	0,33	0,41	-2,06	1,34	-0,45	
orf19.6306	orf19.6306	CR_04870C_A	0,46	1,05	0,09	0,18	0,26	0,23	2,09	2,83	1,89	2,28	nc	nc	0,25	-1,24	
orf19.6311	orf19.6311	CR_04820W_A	1,77	INT	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	
orf19.6319	orf19.6319	C6_00170C_A	0,04	-0,06	0,63	-0,49	0,06	-0,03	2,00	0,51	0,20	0,16	0,95	-1,02	1,93	-2,23	
orf19.6328	orf19.6328	C6_00090W_A	0,14	0,13	0,25	0,22	0,05	-0,03	0,17	-0,15	0,61	-0,30	1,31	0,60	0,04	-0,03	
orf19.6340	orf19.6340	C1_12820C_A	0,12	-0,05	0,59	-0,39	0,25	0,13	0,57	0,16	0,01	0,00	0,78	-1,04	1,56	-1,00	
orf19.6341	orf19.6341	C1_12810W_A	nc	nc	nc	nc	nc	nc	1,43	3,27	nc	nc	nc	nc	nc	nc	
orf19.6346	orf19.6346	C1_12760W_A	0,27	-0,21	0,62	-0,41	0,04	0,04	1,60	0,94	1,76	0,55	1,93	-1,04	1,35	-1,38	
orf19.6355	orf19.6355	C1_12680W_A	0,02	0,02	0,61	-0,52	0,16	0,16	0,85	0,46	1,01	0,37	3,10	-1,64	1,63	-1,08	
orf19.6358	orf19.6358	C1_12650C_A	0,12	-0,09	0,64	0,17	0,21	-0,23	0,91	1,36	0,96	1,34	0,06	0,03	1,35	-0,74	
orf19.639.1	orf19.639.1	CR_05150W_A	1,64	-2,60	1,22	-1,42	1,45	-3,37	0,54	0,19	0,96	0,67	1,60	0,52	0,25	0,08	
orf19.6393	orf19.6393	CR_08290W_A	1,62	-0,48	1,21	-0,53	0,14	0,06	1,46	0,23	0,74	-0,06	3,04	-1,21	1,68	-0,88	
orf19.6400	orf19.6400	CR_08330W_A	0,63	-1,48	0,07	-0,38	0,79	-2,91	0,43	0,84	0,69	0,09	1,67	-1,52	1,56	-1,66	
orf19.6403	orf19.6403	CR_08350W_A	0,01	-0,01	0,01	-0,02	0,89	0,29	1,39	1,66	4,05	1,59	0,03	-0,01	0,74	-0,20	
orf19.6406	orf19.6406	CR_08400C_A	0,68	0,75	0,58	-0,72	0,63	-0,76	1,75	-1,05	0,11	-0,14	0,40	0,79	0,55	0,06	0,11
orf19.6415.1	orf19.6415.1	CR_08480C_A	0,09	0,05	0,32	-0,18	0,07	0,03	1,21	-0,65	0,88	-0,52	1,55	0,92	1,69	0,90	
orf19.6418	orf19.6418	CR_08500W_A	0,41	-0,77	1,45	-0,61	0,17	0,09	2,16	0,55	0,59	0,50	0,45	0,19	1,90	-0,84	
orf19.6419.1	orf19.6419.1	CR_08520C_A	0,51	0,82	1,33	-1,17	0,41	0,52	nc	nc	nc	nc	0,82	-0,85	2,53	-0,51	
orf19.6424	orf19.6424	CR_08560C_A	1,43	-0,90	0,71	-0,65	0,63	-0,29	1,28	0,27	1,29	0,37	0,49	0,44	1,29	-3,22	
orf19.6435	orf19.6435	CR_08610W_A	0,38	-1,33	0,83	-1,30	1,12	1,14	2,06	1,10	0,10	-0,26	nc	nc	1,34	-2,93	
orf19.6436	orf19.6436	CR_08620C_A	0,03	-0,06	0,94	-0,32	0,15	0,50	1,36	0,62	1,72	0,48	0,07	0,10	0,06	0,15	
orf19.6455	orf19.6455	C7_02550C_A	nc	nc	nc	nc	nc	nc	2,56	H2O2	nc	nc	nc	nc	nc	nc	
orf19.6463	orf19.6463	C7_02460C_A	0,14	-0,21	0,14	0,07	0,01	-0,02	1,40	1,77	1,22	1,82	3,48	-1,80	3,65	-1,34	
orf19.6503	orf19.6503	C7_02120C_A	1,34	-0,79	1,83	-0,77	1,46	-0,57	1,02	1,09	1,00	1,14	2,19	1,00	0,29	-0,08	
orf19.6509	orf19.6509	C7_02080W_A	2,53	CON	1,49	-1,37	nc	nc	0,09	-0,06	0,38	-0,99	nc	nc	nc	nc	
orf19.6552	orf19.6552	C7_01720W_A	0,45	-0,47	2,17	-1,57	0,43	-0,23	0,28	-0,11	1,15	-0,43	1,86	AA	3,62	2,29	
orf19.6553	orf19.6553	C7_01710W_A	0,50	-1,35	1,79	-1,31	0,48	-0,29	0,40	-0,48	1,89	CON	nc	nc	nc	nc	
orf19.6554	orf19.6554	C7_01700W_A	0,48	-1,19	1,30	-1,93	0,38	-0,54	0,08	-0,11	0,07	-0,15	2,25	-4,44	1,84	-4,27	
orf19.6558	orf19.6558	C7_01660C_A	1,38	-1,11	1,65	-2,94	0,13	-0,49	0,26	0,48	0,39	-1,16	2,09	-1,45	2,35	-2,44	
orf19.6559	orf19.6559	C7_01650W_A	1,22	-0,36	2,07	-0,37	0,57	-0,20	2,49	0,53	1,37	0,49	2,30	-0,73	3,36	-1,44	
orf19.6565	orf19.6565	C7_01600W_A	1,20	-1,85	2,40	-3,89	0,28	-0,27	1,19	-1,98	1,96	CON	nc	nc	nc	nc	
orf19.6596	orf19.6596	CR_09670C_A	0,94	-0,33	0,00	0,00	0,21	0,06	1,53	0,53	0,47	0,21	2,50	-0,51	1,12	-0,36	
orf19.6602	orf19.6602	CR_09590W_A	2,08	-5,50	1,82	-1,94	1,52	-1,59	1,72	0,45	0,19	0,16	1,35	-1,14	0,76	-1,62	
orf19.6604	orf19.6604	#N/A	0,50	0,38	0,54	-0,21	0,60	-0,12	2,30	2,76	0,51	1,95	nc	nc	nc	nc	
orf19.6608	orf19.6608	CR_09530C_A	nc	nc	1,65	-1,04	0,30	0,85	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	
orf19.661	orf19.661	#N/A	nc	nc	1,71	-3,07	nc	nc	0,98	2,41	1,01	1,92	0,47	-1,53	2,25	CON	
orf19.6625	orf19.6625	CR_05890C_A	0,91	-1,31	0,81	-1,00	0,02	-0,01	0,43	0,33	0,39	0,34	1,52	1,49	1,58	0,98	
orf19.6630	orf19.6630	CR_05800C_A	0,22	-0,18	1,07	-0,79	0,34	-0,18	1,29	-0,19	1,39	-0,67	nc	nc	nc	nc	
orf19.6658	orf19.6658	C5_03490C_A	0,03	-0,02	0,11	0,06	0,16	0,04	2,26	1,89	0,91	1,53	2,52	-1,58	2,68	-1,31	
orf19.6668	orf19.6668	C5_03570W_A	0,74	-2,11	1,68	-1,73	2,08	-0,66	0,33	-0,68	0,85	-0,85	nc	nc	nc	nc	
orf19.6679	orf19.6679	C5_03670C_A	0,49	-0,09	1,18	0,21	0,27	0,09	0,35	-0,15	0,06	0,02	0,38	0,17	2,41	0,52	
orf19.670.2	orf19.670.2	C1_11320C_A	1,76	4,20	0,29	0,33	1,26	0,72	nc	nc	nc	nc	1,24	-3,57	3,15	CON	

orf19.6701	orf19.6701	C7_03660C_A	0,71	0,47	0,02	-0,02	0,12	0,06	0,67	-0,13	3,17	-0,25	1,86	-0,44	1,80	-0,60
orf19.6730	orf19.6730	C3_07600W_A	2,40	-1,40	1,14	-1,12	0,84	-0,20	0,64	0,36	1,43	0,92	1,65	0,73	2,60	0,69
orf19.6731.1	orf19.6731.1	C3_07580W_A	0,54	-0,72	0,42	-0,40	0,49	0,38	0,63	0,93	0,55	1,16	1,89	AA	0,50	1,43
orf19.6747	orf19.6747	C3_07430W_A	0,85	-0,56	0,02	-0,01	0,54	-0,90	1,33	-0,47	0,72	-0,46	2,22	-0,87	1,79	-0,42
orf19.6753	orf19.6753	C3_07380W_A	0,37	-0,07	0,56	-0,18	0,14	0,02	1,33	0,86	1,05	0,63	0,86	-0,27	2,14	-1,58
orf19.6769	orf19.6769	C3_07290W_A	nc	nc	nc	nc	nc	nc	0,30	0,74	nc	nc	2,05	-0,68	2,88	-3,26
orf19.6783	orf19.6783	C3_07170C_A	0,42	1,20	0,94	-0,70	0,31	-0,09	0,71	0,20	0,07	0,08	2,16	-1,61	2,41	-1,17
orf19.6809	orf19.6809	C3_06920W_A	0,63	-0,15	0,63	0,08	0,50	-0,04	0,66	0,30	0,50	0,34	2,83	-0,78	2,12	-0,49
orf19.6810	orf19.6810	C3_06910C_A	0,02	0,01	1,60	-0,82	0,11	-0,11	0,83	1,05	0,48	0,56	2,42	-4,74	1,63	-2,78
orf19.6816	orf19.6816	C3_06860C_A	nc	nc	0,80	0,65	1,47	0,24	1,45	0,90	0,98	0,54	1,21	-0,87	2,09	-0,73
orf19.6818	orf19.6818	C3_06830C_A	1,11	1,59	0,03	0,05	0,11	-0,04	0,11	0,82	1,44	2,28	1,48	-1,50	1,60	-1,17
orf19.6820	orf19.6820	C3_06820C_A	1,05	-1,62	0,90	-0,85	0,54	-0,21	0,40	-0,14	0,05	0,09	2,39	-0,98	3,88	-1,33
orf19.6822	orf19.6822	C3_06800C_A	0,02	0,07	1,59	-1,60	1,79	-0,71	0,76	0,71	0,90	0,57	1,51	-0,83	2,09	-2,04
orf19.6828	orf19.6828	C3_06760W_A	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	0,58	1,04	0,67	-0,69	2,32	CON
orf19.6828.1	orf19.6828.1	C3_06750W_A	0,94	-0,37	2,39	-1,52	0,56	-0,55	0,35	-0,21	0,99	-0,54	0,60	-0,33	1,36	-1,12
orf19.6843	orf19.6843	C1_04490W_A	1,68	-0,63	0,57	-0,15	1,73	-0,38	0,79	0,56	0,22	-0,08	0,19	-0,30	1,95	-1,72
orf19.6853	orf19.6853	C1_04600C_A	0,13	0,19	0,25	0,33	0,27	-0,02	0,24	-0,33	0,15	-0,19	2,12	0,64	1,64	0,41
orf19.6868	orf19.6868	C2_05560W_A	0,51	-1,14	0,28	-0,89	0,23	-0,61	0,01	-0,04	0,32	-1,50	1,32	-1,01	1,32	-1,47
orf19.6872	orf19.6872	C2_05590C_A	0,04	-0,09	0,03	0,02	0,10	-0,08	0,01	-0,01	0,10	0,19	1,87	-1,04	0,14	-0,18
orf19.688	orf19.688	C6_01980C_A	0,10	0,03	0,52	-0,23	0,16	-0,09	1,22	0,23	0,79	0,57	1,09	0,14	1,99	0,57
orf19.6882.1	orf19.6882.1	C2_05710C_A	1,24	-0,44	0,36	-0,11	0,58	-0,09	0,53	-0,14	0,16	-0,03	2,18	-0,64	1,04	-0,29
orf19.6883	orf19.6883	C2_05720C_A	0,82	-1,04	1,02	-1,37	0,14	-0,18	1,72	0,57	0,63	0,42	0,02	0,02	0,23	-0,15
orf19.6886	orf19.6886	C2_05750W_A	0,11	-0,05	0,17	-0,16	0,65	-0,87	0,50	1,37	0,48	0,16	2,32	0,77	0,26	0,11
orf19.6887	orf19.6887	C2_05760C_A	0,13	-0,26	2,91	-1,45	0,10	0,10	1,06	-1,17	0,98	-1,15	0,18	-0,07	0,78	-0,59
orf19.6907	orf19.6907	C7_01270C_A	nc	nc	nc	nc	2,12	-2,47	1,49	2,74	0,64	1,99	1,00	-1,87	1,15	-2,48
orf19.6966	orf19.6966	C3_05300C_A	0,95	-1,78	0,74	-0,46	0,27	-0,08	0,62	0,23	0,24	-0,40	3,53	CON	1,41	-2,03
orf19.6982	orf19.6982	C3_05440C_A	0,08	0,26	1,12	-0,91	0,29	-0,57	1,75	2,41	0,33	1,15	nc	nc	nc	nc
orf19.7034	orf19.7034	C7_00830C_A	0,13	0,12	0,84	-0,39	1,39	0,43	1,05	0,49	2,38	0,54	0,20	-0,18	1,21	-1,06
orf19.7036	orf19.7036	C7_00810W_A	nc	nc	nc	nc	nc	nc	2,73	H2O2	nc	nc	nc	nc	nc	nc
orf19.7069	orf19.7069	C7_00490C_A	0,16	-0,54	nc	nc	nc	nc	0,73	0,53	0,97	0,53	1,59	-0,61	1,25	-0,69
orf19.7088	orf19.7088	C7_00330C_A	0,06	0,07	0,12	0,06	0,69	-0,82	1,25	0,40	0,66	0,29	2,15	-0,41	1,54	-1,31
orf19.7097	orf19.7097	C7_00250C_A	0,05	-0,15	0,31	0,60	0,49	-1,33	0,58	1,98	3,85	2,92	1,10	-0,64	1,01	-0,55
orf19.7098	orf19.7098	C7_00240W_A	1,08	-0,34	1,13	-0,82	0,34	-2,07	0,26	0,10	0,26	-0,14	2,82	-3,02	3,33	-2,44
orf19.7107	orf19.7107	C7_00160C_A	0,66	-0,51	0,06	-0,08	0,22	-0,64	0,03	-0,01	0,31	0,24	1,62	0,66	2,00	0,67
orf19.7109	orf19.7109	C7_00140C_A	0,10	0,09	0,68	-0,39	0,14	0,04	1,65	0,51	1,51	1,02	0,10	-0,08	1,91	-1,75
orf19.7111	orf19.7111	C7_00120W_A	0,07	-0,18	nc	nc	0,91	-2,02	nc	nc	nc	nc	1,22	-2,47	2,62	CON
orf19.713	orf19.713	CR_06530W_A	1,07	-0,23	0,29	-0,27	0,96	0,06	1,70	1,19	2,30	1,07	1,38	1,32	1,13	1,11
orf19.7131	orf19.7131	C7_04310C_A	0,15	-0,31	0,49	-0,77	0,04	-0,03	0,66	0,89	0,28	0,71	2,44	-2,63	2,25	CON
orf19.7140	orf19.7140	C7_04280C_A	0,38	-0,13	3,01	0,50	0,22	0,08	1,08	0,49	0,19	0,10	0,80	-0,21	0,45	-0,22
orf19.7144	orf19.7144	C7_04260W_A	nc	nc	1,07	-1,27	0,03	-0,06	1,63	0,92	0,51	0,53	2,40	-1,99	3,18	CON
orf19.7149	orf19.7149	C7_04240C_A	1,42	0,24	0,81	-1,08	0,53	-0,50	1,59	H2O2	nc	nc	nc	nc	nc	nc
orf19.715	orf19.715	CR_06510W_A	0,05	0,04	0,35	0,35	1,42	0,55	1,01	1,26	0,04	-0,15	1,49	-4,18	1,26	-2,36
orf19.7152	orf19.7152	C7_04210C_A	0,35	0,07	0,46	0,06	1,16	0,16	1,17	-0,26	1,72	-0,41	3,70	-0,86	3,01	-0,88
orf19.7153	orf19.7153	C7_04200C_A	1,83	1,19	1,23	-1,58	0,08	-0,25	0,81	1,23	0,24	0,27	nc	nc	nc	nc
orf19.7160	orf19.7160	C7_04140C_A	1,07	-0,25	0,01	0,00	0,11	0,11	1,29	0,44	1,42	0,78	0,81	0,29	0,53	-0,06
orf19.7179	orf19.7179	C7_04010W_A	1,49	0,47	0,19	0,09	0,87	0,18	2,27	0,67	0,81	0,71	0,67	-0,84	1,82	-0,85
orf19.7182	orf19.7182	C7_03990C_A	0,25	0,49	0,23	-0,38	0,67	1,44	0,19	-0,09	0,12	0,46	2,99	-4,32	6,05	CON
orf19.7185	orf19.7185	C7_03960C_A	1,44	-0,52	2,26	-1,29	1,21	-0,57	0,73	0,25	0,38	-0,18	1,82	-0,89	2,60	-1,18
orf19.7196	orf19.7196	C7_03860W_A	0,04	0,05	0,09	-0,05	0,18	0,06	2,14	1,26	0,78	0,89	1,93	-1,23	1,31	-1,03
orf19.7199	orf19.7199	C7_03830C_A	0,84	-0,22	0,39	-0,04	0,50	-0,05	0,28	-0,13	1,65	-0,26	1,53	-0,61	0,36	-0,21
orf19.7210	orf19.7210	C1_14030W_A	0,71	-1,33	0,29	-0,33	0,20	-0,19	1,19	1,47	1,84	1,36	2,85	CON	2,88	CON
orf19.7214	orf19.7214	C1_14060W_A	1,39	-1,73	0,65	-0,33	1,11	-0,35	0,65	0,38	0,25	-0,24	4,41	-1,86	2,90	-1,93
orf19.7215	orf19.7215	C1_14080W_A	nc	nc	2,26	-1,97	0,06	0,10	0,74	0,93	0,25	0,16	2,36	-1,77	2,66	-4,00
orf19.7215.3	orf19.7215.3	C1_14090W_A	0,84	-0,27	0,83	-0,27	0,30	0,03	1,34	0,53	2,11	0,62	1,95	0,72	2,16	0,85
orf19.7234	orf19.7234	C1_14240W_A	1,21	-0,51	2,43	-1,42	1,72	-0,94	0,86	0,77	0,99	0,60	1,23	-3,72	1,97	CON
orf19.7243	orf19.7243	C1_14310W_A	nc	nc	1,53	-1,56	1,25	-1,66	0,98	0,78	0,20	0,32	0,48	0,55	0,49	-0,53
orf19.7244	orf19.7244	C1_14320C_A	0,01	0,01	0,66	0,38	0,54	0,17	0,08	-0,03	1,45	-0,11	2,60	-1,14	1,92	-1,37
orf19.7263	orf19.7263	C1_14450C_A	0,06	0,03	1,64	0,23	0,81	0,05	1,88	0,64	1,78	0,61	0,08	-0,02	1,63	0,29
orf19.7264	orf19.7264	C1_14460W_A	0,02	0,00	0,17	-0,11	0,07	0,02	1,39	1,52	1,15	1,18	0,28	0,61	0,12	-0,71
orf19.7269	orf19.7269	C1_14500C_A	0,63	0,10	0,41	-0,04	1,27	0,18	3,17	0,60	0,83	0,48	1,97	-0,77	1,96	-0,94
orf19.7291	orf19.7291	CR_08940W_A	0,49	0,54	0,06	-0,04	0,49	0,09	0,77	0,39	0,50	0,39	1,35	-1,01	0,16	0,50
orf19.7297	orf19.7297	CR_09010C_A	0,20	-0,07	0,16	-0,08	0,00	0,00	0,75	0,30	0,28	0,09	2,04	-3,25	2,46	-4,60
orf19.73	orf19.73	C6_04180W_A	nc	nc	0,59	0,81	0,74	0,22	1,31	2,34	nc	nc	nc	nc	0,70	-1,15
orf19.7306	orf19.7306	CR_09100C_A	1,18	-1,28	0,10	0,29	0,76	0,22	2,37	3,80	0,78	2,99	0,17	-0,07	0,13	-0,30
orf19.7307	orf19.7307	CR_09110C_A	0,28	0,96	0,52	-2,02	nc	nc	0,73	5,83	2,20	6,02	nc	nc	nc	nc
orf19.7322	orf19.7322	CR_09240C_A	0,72	-0,42	1,55	-1,10	0,60	0,21	1,44	1,55	1,10	1,54	0,22	0,57	0,46	-0,46
orf19.7326	orf19.7326	CR_09310W_A	0,93	-1,24	0,83	-0,74	1,23	-0,66	0,55	0,49	0,12	-0,15	2,46	-0,87	1,12	-0,45

orf19.7328	orf19.7328	CR_09330C_A	0,65	0,43	0,15	0,08	0,67	-0,12	0,33	0,13	0,84	-0,20	1,55	-1,93	1,98	-1,98
orf19.7329	orf19.7329	CR_09340W_A	1,37	0,21	0,39	-0,10	0,33	0,08	1,02	0,97	1,12	1,25	1,49	-1,44	1,14	-3,00
orf19.7368	orf19.7368	C3_05880C_A	0,44	0,09	0,94	-0,33	0,02	0,01	0,47	0,26	0,16	0,05	2,63	-1,72	1,58	-1,64
orf19.7375	orf19.7375	C3_05940C_A	0,84	-0,17	0,97	-0,17	0,39	-0,02	1,46	0,54	2,10	0,56	0,75	0,19	1,61	0,34
orf19.7378	orf19.7378	C3_05970C_A	0,82	-0,45	0,92	-0,57	1,52	-0,23	1,25	0,39	1,67	0,74	0,21	-0,10	0,03	-0,01
orf19.7409.1	orf19.7409.1	C3_06240C_A	0,90	-1,10	0,52	-1,89	1,86	-2,16	0,85	1,29	1,20	1,64	1,78	1,86	0,69	0,77
orf19.7422	orf19.7422	C3_06370C_A	0,13	-0,15	0,96	-0,65	0,06	0,03	0,62	0,15	0,40	0,66	1,01	-1,17	1,74	-1,27
orf19.7425	orf19.7425	C3_06400C_A	1,18	-0,48	0,98	-0,82	0,15	-0,09	2,25	1,10	0,75	0,40	1,02	-1,02	2,07	CON
orf19.7437	orf19.7437	C3_06490W_A	0,07	0,33	0,11	-0,16	1,19	0,55	0,75	H2O2	1,77	H2O2	2,27	-2,40	1,39	-2,43
orf19.7450	orf19.7450	C3_06610W_A	nc	nc	nc	nc	nc	nc	2,96	H2O2	2,26	H2O2	nc	nc	nc	nc
orf19.7459	orf19.7459	C3_06700C_A	1,07	-1,10	1,25	-0,47	0,60	-0,45	1,14	0,57	1,02	0,58	2,93	-4,06	2,69	-4,06
orf19.7485	orf19.7485	CR_00490W_A	0,95	-0,64	0,03	-0,04	0,49	-0,24	0,35	0,28	0,87	0,61	1,87	0,70	1,21	0,17
orf19.752	orf19.752	C1_04910C_A	0,25	-0,18	0,43	-0,42	0,76	0,23	2,12	0,51	1,91	0,61	0,87	-1,47	1,58	-3,58
orf19.7522	orf19.7522	CR_00130C_A	0,43	-0,31	0,09	-0,10	0,40	0,08	0,12	0,36	0,85	-1,11	2,16	-3,20	0,35	-1,70
orf19.7531	orf19.7531	CR_00090C_A	0,50	-0,26	1,24	0,26	1,02	0,11	1,70	1,40	1,06	1,28	2,06	-1,97	1,80	-1,24
orf19.7552	orf19.7552	CR_09800C_A	nc	nc	nc	nc	nc	nc	0,23	-0,89	0,61	4,01	0,43	2,30	2,06	-3,55
orf19.7590	orf19.7590	CR_10140W_A	1,40	-0,28	2,88	-1,60	0,21	-0,24	1,63	-0,42	1,34	-0,41	0,11	-0,10	0,94	-0,79
orf19.7598	orf19.7598	CR_10230W_A	nc	nc	0,02	-0,07	0,27	0,25	2,39	1,97	1,15	2,77	nc	nc	nc	nc
orf19.7624	orf19.7624	CR_10470C_A	0,28	0,10	0,53	0,45	0,24	0,13	0,30	-0,08	0,15	-0,10	1,23	-0,52	1,67	-1,30
orf19.763	orf19.763	C1_04790W_A	1,10	0,49	0,45	0,18	0,31	0,10	0,67	0,22	0,28	-0,51	1,96	-4,26	0,95	-1,67
orf19.7645	orf19.7645	CR_10620C_A	0,55	-1,57	0,54	0,44	0,09	0,21	0,80	0,06	0,21	0,06	3,84	-0,83	4,22	-0,96
orf19.7664	orf19.7664	CR_10750C_A	1,03	-2,38	0,30	-0,40	nc	nc	0,26	0,45	0,58	0,69	1,74	-2,66	1,78	-2,98
orf19.7675	orf19.7675	CR_10830C_A	2,07	CON	1,87	-2,17	0,15	-0,34	0,20	0,25	1,83	0,45	1,41	1,51	1,03	0,63
orf19.783	orf19.783	C1_04630C_A	nc	nc	nc	nc	0,43	1,00	1,55	CON	0,00	0,00	nc	nc	nc	nc
orf19.787.1	orf19.787.1	C4_03960W_A	nc	nc	0,09	-0,18	0,09	0,16	0,48	-0,95	0,14	-0,46	0,12	0,03	1,31	-0,73
orf19.804.1	orf19.804.1	C2_04170C_A	0,19	-0,03	1,66	-1,21	0,85	0,37	0,25	-0,16	0,13	-0,09	0,75	0,86	0,82	1,00
orf19.805	orf19.805	C2_04160W_A	0,43	-1,22	1,43	-0,31	nc	nc	1,29	1,46	0,87	1,35	1,61	-1,33	1,75	-2,40
orf19.809	orf19.809	C2_04120C_A	2,36	-1,41	3,58	-2,66	0,54	-1,74	1,40	0,58	0,52	0,81	0,32	-0,16	1,55	-1,32
orf19.819	orf19.819	C2_04030C_A	1,45	-0,38	0,47	-0,14	0,30	0,10	0,23	-0,03	0,04	0,02	2,17	0,86	2,56	0,92
orf19.828	orf19.828	C2_03950W_A	0,82	-0,99	2,56	-1,54	1,81	-0,35	1,58	0,36	0,78	0,67	1,40	0,39	0,20	-0,03
orf19.831	orf19.831	C2_03930C_A	0,41	-0,57	1,03	-0,53	0,97	-0,43	0,94	0,29	0,58	0,33	1,10	-1,05	2,11	-1,39
orf19.839	orf19.839	C2_03830W_A	nc	nc	1,51	-1,50	0,84	1,51	0,68	0,52	0,37	0,43	nc	nc	nc	nc
orf19.86	orf19.86	C6_00850W_A	0,18	0,10	0,19	-0,19	0,84	0,34	1,39	2,27	1,29	2,36	1,86	-1,52	2,40	-1,47
orf19.880	orf19.880	C2_03410W_A	0,21	-0,11	1,09	-1,17	0,02	0,03	0,53	0,50	0,31	-0,24	1,48	-1,15	3,13	-1,17
orf19.891	orf19.891	C2_03360W_A	0,46	-0,27	1,98	-1,14	0,45	-0,36	0,90	1,02	0,78	0,80	1,80	-1,29	1,87	-0,91
orf19.913.2	orf19.913.2	C3_04080W_A	0,77	-1,55	2,27	-1,93	0,06	-0,08	0,40	0,41	0,92	0,66	1,44	1,67	1,22	AA
orf19.92	orf19.92	C6_00910C_A	0,74	-0,21	1,59	-0,23	1,12	-0,08	1,23	0,39	0,77	0,22	2,51	-0,63	0,66	-0,14
orf19.933	orf19.933	C5_00560W_A	0,40	-0,10	1,37	-0,52	0,30	-0,30	1,87	1,67	0,61	1,03	2,13	-1,45	1,35	-1,59
orf19.94	orf19.94	C6_00930C_A	0,01	-0,02	0,17	-0,21	0,71	0,35	0,99	1,01	1,21	-0,65	1,81	-3,59	2,31	-2,38
orf19.949	orf19.949	C5_00400C_A	0,56	-2,06	3,31	-3,30	0,21	0,13	1,92	CON	1,92	CON	nc	nc	nc	nc
orf19.951	orf19.951	C5_00390C_A	0,23	0,23	0,72	-0,30	0,26	-0,12	2,43	-1,45	0,49	-0,61	0,55	-0,34	1,70	-0,24
orf19.961.2	orf19.961.2	C5_00320W_A	0,15	-0,09	0,65	-0,70	0,49	-0,28	1,53	0,53	1,31	0,47	2,34	0,97	2,71	0,66
orf19.962	orf19.962	C5_00310C_A	0,42	-0,21	0,35	-0,31	0,77	-0,26	1,20	0,49	1,09	0,98	2,46	0,52	3,23	0,99
orf19.967	orf19.967	C5_00280C_A	0,07	-0,03	0,05	-0,01	1,11	0,12	0,91	0,21	1,15	0,26	0,66	0,25	1,88	0,94
orf19.969	orf19.969	C5_00260W_A	0,06	-0,09	0,37	0,56	0,40	0,50	0,53	0,09	0,78	-0,55	1,81	1,00	0,97	0,78
orf19.993	orf19.993	C1_10500W_A	nc	nc	nc	nc	nc	nc	1,03	-0,09	0,39	-0,26	0,76	-0,43	2,19	1,15
orf19.5751	Orm1	C6_03770C_A	1,00	-0,46	2,03	-1,41	0,73	-0,34	nc	nc	0,41	4,86	nc	nc	nc	nc
orf19.1317	Osh3	C4_03590C_A	0,89	-0,73	0,02	0,04	0,15	-0,11	1,46	0,37	0,44	-0,68	1,64	-2,15	2,89	CON
orf19.6882	Osm1	C2_05700W_A	1,42	0,12	1,66	0,49	0,92	0,07	0,83	-0,08	0,17	-0,08	2,26	-0,76	2,23	-0,70
orf19.5005	Osm2	C1_13670W_A	nc	nc	nc	nc	1,39	INT	0,66	-0,95	1,42	-2,32	4,10	-2,45	4,37	-2,54
orf19.3443	Oye2	C6_01410C_A	nc	nc	0,71	1,21	nc	nc	2,72	3,55	1,85	3,15	0,73	-3,26	0,84	-2,31
orf19.3234	Oye22	CR_01200W_A	nc	nc	nc	nc	nc	nc	1,68	H2O2	2,04	H2O2	nc	nc	nc	nc
orf19.3433	Oye23	C6_01510W_A	1,18	-2,83	nc	nc	nc	nc	2,04	3,54	1,73	3,23	1,29	-2,83	0,93	-1,85
orf19.3131	Oye32	C4_06780C_A	0,06	0,14	0,29	-0,49	0,79	-0,45	3,69	3,78	1,27	3,31	1,71	-1,39	0,51	-3,13
orf19.240	Pam17	C3_02500W_A	0,61	-2,25	1,78	-2,79	0,00	0,00	0,81	-0,46	1,25	-2,50	nc	nc	nc	nc
orf19.4190	Pam18	C4_00520W_A	0,27	-0,32	0,78	-0,65	1,51	-0,31	1,86	0,63	0,09	-0,14	0,63	-1,98	nc	nc
orf19.886	Pan1	C2_03380W_A	0,28	-0,36	0,83	-1,07	0,08	-0,06	0,42	0,36	0,42	0,48	1,67	-2,22	0,67	-1,04
orf19.5771	Pbp2	C6_03940C_A	0,69	-0,35	1,83	-1,03	0,56	-0,26	1,22	0,50	0,30	0,20	0,74	-4,43	0,68	-1,82
orf19.7514	Pck1	CR_00200W_A	0,85	2,30	0,38	1,02	1,45	0,89	1,20	1,10	0,37	0,26	0,42	1,00	0,19	-0,55
orf19.2877	Pdc11	C4_06570C_A	1,09	0,23	1,36	0,21	0,88	-0,06	2,00	-0,96	2,75	-0,97	1,24	-0,52	1,18	-0,36
orf19.5130	Pdi1	C7_03250C_A	0,49	-0,11	0,37	-0,03	1,97	-0,06	1,53	0,54	1,74	0,44	2,13	-0,41	2,46	-0,92
orf19.550	Pdx3	CR_04590C_A	0,75	-0,14	0,50	0,06	0,60	0,06	1,01	-0,11	0,07	-0,02	1,34	-0,47	2,94	-0,64
orf19.7072	Pel1	C7_00470C_A	nc	nc	3,79	-3,15	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc
orf19.6927	Pep8	C3_03880C_A	nc	nc	nc	nc	nc	nc	2,08	H2O2	nc	nc	nc	nc	nc	nc
orf19.4093	Pes1	C2_09320C_A	0,06	-0,02	0,76	-0,76	0,17	-0,17	0,28	-0,41	0,22	-0,47	0,07	-0,08	1,39	-1,52
orf19.930	Pet9	C5_00590W_A	0,17	0,07	2,40	-0,96	0,19	-0,13	0,45	-0,18	1,73	-0,47	0,25	-0,11	0,83	-0,81
orf19.6434	Pex19	CR_08600C_A	0,72	-0,15	0,05	-0,01	0,05	0,00	2,77	0,43	0,71	0,40	2,61	-2,00	1,35	-2,38

orf19.3573	Pex6	C2_05440W_A	0,13	-0,45	0,73	-1,50	2,07	-0,24	0,26	0,15	0,04	0,21	2,39	-2,92	1,63	-2,66
orf19.89	Pex7	C6_00880W_A	1,85	0,30	0,18	-0,09	0,25	-0,03	1,76	1,14	1,34	1,03	0,14	-0,15	0,37	-0,67
orf19.5076	Pfy1	C1_08030W_A	0,01	0,01	0,68	0,22	0,50	0,10	1,64	0,53	0,76	0,35	2,36	-0,80	3,92	-0,69
orf19.4035	Pga4	C5_05390C_A	2,43	-0,52	2,31	-0,72	1,44	-0,54	2,41	-1,28	1,74	-1,27	1,02	-0,75	0,42	-0,30
orf19.2451	Pga45	C1_05960W_A	0,20	0,84	0,42	0,96	0,58	0,98	1,04	2,01	1,00	2,46	2,10	0,89	0,02	0,06
orf19.1911	Pga52	C2_00100C_A	1,55	-0,70	1,30	-0,78	1,40	-0,75	2,13	-4,03	2,20	-3,81	3,84	-2,17	3,31	-2,12
orf19.2765	Pga62	C4_02390W_A	nc	nc	0,53	-1,07	0,48	1,81	1,44	-0,25	1,19	-0,20	0,99	0,62	1,69	-0,93
orf19.6217	Pga63	C1_06930W_A	0,26	-0,13	0,99	-0,27	1,12	0,22	1,04	0,53	0,82	0,35	2,57	-0,94	2,95	-1,16
orf19.3888	Pgi1	CR_06340C_A	0,29	-0,11	1,47	0,23	1,05	-0,07	1,82	-0,41	2,25	-0,46	2,63	-0,67	2,20	-0,38
orf19.3651	Pgk1	C6_00750C_A	0,18	0,04	1,20	0,32	0,03	0,00	2,64	-0,42	1,59	-0,48	1,96	-0,80	1,82	-0,53
orf19.2841	Pgm2	CR_02820W_A	0,22	-0,04	0,27	0,06	0,92	0,09	1,46	0,58	0,95	0,37	0,51	-0,17	0,10	-0,02
orf19.234	Pha2	C3_02460C_A	0,19	-0,08	0,07	0,04	0,83	0,08	1,82	0,72	1,77	0,60	0,19	-0,07	1,01	-0,66
orf19.5973	Phb2	C3_05030W_A	0,27	0,17	2,27	-1,24	0,14	-0,17	0,20	0,06	1,83	-0,14	0,40	-1,53	0,38	-1,06
orf19.2170	Phm7	C2_08140C_A	0,34	-0,11	2,13	-1,21	0,34	-0,27	0,18	-0,73	0,20	-0,81	1,48	-1,56	1,60	-3,23
orf19.2619	Pho113	CR_02180W_A	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	1,69	CON	nc	nc
orf19.1759	Pho23	C2_10220C_A	0,06	0,06	2,09	-0,74	0,37	-0,21	0,95	0,40	1,88	0,39	2,07	-1,26	1,82	-1,32
orf19.6846	Pho85	C1_04520C_A	0,44	-0,29	2,61	-1,35	0,85	-0,52	0,48	0,89	0,82	0,41	2,08	CON	2,50	CON
orf19.7327	Pho88	CR_09320C_A	0,05	0,03	3,57	-1,52	0,34	-0,32	0,10	-0,05	1,18	-0,50	2,01	-1,54	1,04	-1,89
orf19.4599	Pho89	C4_01940W_A	0,02	-0,02	1,32	-1,68	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc
orf19.3829	Phr1	C4_04530C_A	1,80	-0,87	2,20	-0,84	2,17	-0,70	1,11	0,50	0,97	0,84	0,14	-0,09	0,47	0,44
orf19.6081	Phr2	C1_00220W_A	1,51	-0,44	0,35	0,23	0,04	-0,03	1,94	-2,19	1,85	-2,22	3,34	-2,21	3,57	-1,93
orf19.778	Pil1	C1_04680W_A	0,41	0,09	0,95	-0,56	0,29	-0,10	1,03	0,21	0,09	-0,02	2,08	-1,22	2,68	-1,05
orf19.522	Pim1	CR_04340W_A	0,14	-0,29	0,80	-0,96	0,63	-0,58	1,42	1,85	0,45	0,81	0,68	-1,30	0,11	0,42
orf19.2534	Pin4	CR_01500W_A	0,50	-0,84	1,27	-0,93	0,68	0,03	1,51	0,87	1,59	0,87	2,28	-2,70	1,02	-3,24
orf19.6594	Plb3	CR_09690C_A	0,76	-0,54	0,18	0,26	0,06	-0,79	0,25	1,14	0,94	-0,85	0,12	0,18	3,19	-1,08
orf19.5102	Plb5	C1_08230C_A	0,58	-0,28	0,55	-0,33	1,81	-1,04	0,26	0,07	0,75	-0,21	nc	nc	nc	nc
orf19.5797	Plc2	C2_03040W_A	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	0,45	-2,73	3,32	-4,07	3,59	CON
orf19.5383	Pma1	C3_00720W_A	0,62	0,19	1,77	-0,88	0,43	-0,27	1,81	-1,26	0,61	-0,53	1,07	-0,59	1,46	-0,99
orf19.5171	Pmt1	C7_02890C_A	0,06	-0,06	1,48	-1,17	0,10	-0,18	0,41	-0,91	0,50	-1,03	1,58	-1,01	0,08	-0,13
orf19.6812	Pmt2	C3_06890W_A	2,55	CON	1,75	-3,71	0,21	-0,43	0,14	-0,11	1,26	-1,76	nc	nc	nc	nc
orf19.4109	Pmt4	C2_06100W_A	2,79	CON	3,18	CON	0,54	-1,79	0,57	-0,89	1,53	CON	nc	nc	nc	nc
orf19.6684	Pnc1	C7_03520W_A	0,28	-0,11	0,62	-0,24	0,45	0,05	1,09	0,55	2,10	0,59	nc	nc	nc	nc
orf19.6877	Png2	C2_05660W_A	0,06	-0,23	0,13	-0,05	0,09	-0,10	1,03	-0,92	2,07	-1,68	3,26	-3,20	3,37	-3,00
orf19.1560	Pob3	C2_02380W_A	2,65	-1,46	3,09	-3,12	2,22	-2,28	1,64	1,35	1,12	0,94	1,81	-2,53	1,96	-3,23
orf19.1042	Por1	C1_04100C_A	0,41	0,17	1,94	-1,17	0,22	-0,18	0,62	-0,18	1,02	-0,32	0,71	-0,70	0,95	-1,49
orf19.6800	Pos5	C3_07010W_A	nc	nc	nc	nc	nc	nc	1,27	0,58	1,97	0,50	nc	nc	nc	nc
orf19.7520	Pot1	CR_00150C_A	1,39	1,53	0,70	0,67	1,60	0,66	3,46	1,67	0,87	1,22	2,41	-2,97	5,00	-5,50
orf19.1652	Pox1-3	C3_01960C_A	0,55	0,43	0,72	0,38	1,24	0,36	0,13	0,09	1,24	-0,43	3,97	-1,46	2,80	-1,35
orf19.1673	Ppt1	C3_01710C_A	0,26	-0,18	0,22	0,35	0,89	1,01	0,31	0,50	0,12	0,16	nc	nc	3,09	CON
orf19.5793	Pr26	C2_03060W_A	0,51	0,19	0,72	-0,68	0,76	-0,23	2,16	0,84	0,17	0,20	2,83	-1,74	3,12	-1,38
orf19.3111	Pra1	C4_06980W_A	1,53	INT	0,60	0,84	0,33	-0,18	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc
orf19.2242	Prb1	C2_06880C_A	0,72	-1,50	0,81	2,42	0,71	0,88	1,62	2,15	0,41	1,43	3,67	CON	1,86	CON
orf19.4135	Prc2	C5_01450W_A	1,51	-0,31	1,08	-0,27	1,75	-0,18	0,05	-0,03	1,13	-0,92	1,86	-3,53	1,75	-3,81
orf19.2474	Prc3	C1_05770C_A	0,09	0,32	0,43	-0,41	0,19	0,08	0,33	0,07	0,40	-0,16	1,72	-0,75	2,26	-1,27
orf19.4025	Pre1	C5_05310W_A	0,15	-0,08	0,07	-0,01	1,12	0,08	1,85	0,91	1,76	0,89	0,38	-0,07	1,00	0,21
orf19.6582	Pre10	C7_01470C_A	0,34	-0,14	1,05	0,11	0,34	-0,03	1,59	0,88	1,43	0,69	0,90	-0,11	1,97	0,27
orf19.2233	Pre2	C2_06820C_A	0,09	-0,02	0,68	0,17	0,03	-0,01	2,08	1,08	1,35	1,00	0,40	-0,14	2,21	0,21
orf19.6991	Pre3	C3_05560W_A	0,05	-0,03	0,43	0,10	1,09	0,10	1,77	1,38	2,05	1,40	0,88	-0,23	0,82	0,20
orf19.7178	Pre5	C7_04020C_A	0,48	-0,19	0,73	0,04	0,02	0,00	2,22	0,98	1,56	0,89	0,23	-0,04	1,41	0,24
orf19.7335	Pre8	CR_09380W_A	0,67	-0,35	0,12	0,08	0,75	-0,27	1,54	1,20	1,09	1,12	0,56	-0,13	0,87	0,18
orf19.350	Pre9	C3_03520C_A	0,20	-0,11	0,52	0,05	0,19	0,03	1,71	1,18	1,77	1,15	0,40	-0,25	1,00	-0,30
orf19.2467	Prn1	C1_05840W_A	0,56	-1,43	0,63	1,72	nc	nc	1,72	4,90	2,32	5,15	2,46	-0,68	1,51	-0,66
orf19.2461	Prn4	C1_05880W_A	0,10	-0,13	0,28	0,23	1,33	0,66	0,87	1,78	0,22	0,83	0,02	-0,07	nc	nc
orf19.7638	Pro1	CR_10580W_A	0,25	-0,08	0,64	-0,51	0,32	-0,09	0,42	-0,18	1,03	-0,75	1,81	-1,68	5,09	-5,10
orf19.6779	Pro2	C3_07220C_A	0,33	-0,11	0,37	-0,17	1,23	0,13	2,16	1,42	1,96	1,36	1,91	-2,73	1,89	-4,87
orf19.5650	Pro3	C4_00240C_A	0,39	0,07	0,94	0,20	1,21	0,18	1,58	0,53	0,95	0,37	0,96	-0,35	1,42	-0,22
orf19.5180	Prx1	C7_02810W_A	0,88	0,15	1,06	0,35	3,14	0,22	3,69	-1,33	2,87	-1,52	3,87	-4,53	2,98	-7,34
orf19.2241	Pst1	C2_06870C_A	0,17	-0,07	1,51	0,26	1,06	0,18	1,40	3,16	0,70	2,64	1,45	-0,55	1,73	-1,47
orf19.3612	Pst2	C2_08640C_A	0,59	0,50	0,11	0,07	0,09	0,05	0,36	0,31	0,82	-0,51	2,61	-1,22	1,48	-1,54
orf19.5285	Pst3	CR_05390W_A	0,57	-0,15	0,28	0,11	0,31	-0,18	2,84	-0,54	1,68	-0,52	3,42	-2,33	4,08	-1,89
orf19.4785	Ptc1	C1_09260C_A	0,39	0,42	1,17	-0,45	0,49	-0,55	0,07	-0,15	0,24	-0,76	nc	nc	2,39	CON
orf19.7610	Ptp3	CR_10340W_A	0,01	0,01	0,61	-0,33	0,09	0,06	1,52	2,51	1,41	2,07	nc	nc	nc	nc
orf19.6937	Ptr22	C3_03800W_A	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	2,60	-2,00	1,87	-3,35
orf19.7605	Pup1	CR_10300W_A	0,31	-0,13	0,39	0,12	0,08	0,01	2,18	1,13	1,23	1,04	1,28	-0,38	1,74	-0,12
orf19.709	Pup2	CR_06750C_A	0,23	-0,08	1,45	-0,08	0,62	0,23	1,51	0,85	1,43	0,82	0,71	0,13	0,19	0,11
orf19.1336	Pup3	C7_03390C_A	0,65	0,67	0,20	0,11	2,15	0,25	1,83	0,90	1,02	0,63	1,04	0,26	1,61	0,46
orf19.1954	Pus4	C5_01180W_A	0,14	-0,34	0,06	-0,07	1,05	1,38	1,58	1,17	0,62	2,19	1,80	-0,61	3,78	CON

orf19.1753	Pus7	C2_10270W_A	0,26	0,19	0,12	-0,19	0,06	0,10	1,38	0,69	2,09	0,48	1,84	-0,86	2,69	-0,90
orf19.3974	Put2	C5_04880C_A	0,45	0,49	1,26	0,46	1,33	1,09	0,40	0,57	0,99	0,39	0,71	0,25	1,97	0,90
orf19.4640	Pwp1	C4_01450W_A	1,67	0,50	0,30	-0,29	0,74	0,39	2,09	0,74	1,28	0,87	0,33	0,27	0,36	0,20
orf19.3276	Pwp2	CR_00800C_A	1,10	-0,64	1,41	-1,15	1,37	-1,35	0,83	0,37	2,41	0,45	1,31	-1,91	2,49	CON
orf19.789	Pyc2	C4_03940C_A	1,29	-0,25	0,16	0,04	1,39	-0,21	2,01	0,97	0,81	0,58	1,35	-0,74	1,29	-0,71
orf19.2644	Qcr2	C5_03350W_A	0,89	-0,38	1,17	-0,43	0,32	0,09	1,50	-0,24	1,29	-0,31	1,05	-0,62	1,32	-1,22
orf19.5629	Qcr7	C6_03400C_A	0,33	-0,25	2,97	-1,31	0,05	0,05	1,49	-0,98	1,58	-1,15	0,70	0,37	0,98	-0,66
orf19.4490.2	Qcr8	C2_04590C_A	0,31	0,33	2,52	-2,37	0,18	-0,29	0,80	-0,96	1,07	-1,82	2,90	0,92	0,36	-0,42
orf19.2707.1	Qcr9	C4_02890C_A	1,39	-0,36	1,82	-0,91	0,01	-0,01	0,69	-0,20	0,80	-0,93	0,62	-0,36	1,12	-1,50
orf19.6237	Rac1	C1_06730W_A	0,51	-0,29	2,32	-0,57	0,41	-0,20	0,43	0,37	0,22	-0,15	0,20	-0,38	0,09	-0,24
orf19.1494	Rad23	C2_01850W_A	0,24	0,04	0,22	-0,16	0,05	-0,01	1,71	0,50	1,83	0,53	1,46	-0,14	0,69	-0,08
orf19.1648	Rad50	C3_02000W_A	0,96	-0,95	1,05	-0,74	0,73	-0,32	1,47	2,98	1,06	2,75	nc	nc	nc	nc
orf19.3752	Rad51	CR_02200C_A	0,82	-0,39	1,20	-1,15	0,55	-0,36	1,55	2,71	0,58	1,71	nc	nc	nc	nc
orf19.4208	Rad52	C6_00510C_A	nc	nc	nc	nc	nc	nc	1,60	H2O2	nc	nc	nc	nc	nc	nc
orf19.7195	Rad6	C7_03870W_A	1,57	-0,47	0,87	-0,51	0,30	-0,42	1,27	1,19	1,57	1,25	1,22	-0,32	1,97	-0,35
orf19.1760	Ras1	C2_10210C_A	0,66	0,13	0,13	0,05	0,78	0,16	1,92	0,75	2,67	0,62	1,19	-0,37	0,30	-0,04
orf19.5558	Rbf1	C6_02840C_A	0,66	0,52	1,11	0,48	0,64	-0,07	1,75	-0,71	2,57	-0,91	0,04	0,26	1,10	5,46
orf19.6452	Rbp1	C7_02570C_A	0,07	-0,03	1,75	0,20	1,99	0,13	1,44	0,82	1,11	0,81	2,82	-0,79	2,08	-0,51
orf19.5636	Rbt5	C4_00130W_A	2,08	-0,68	0,91	-0,78	1,55	-0,55	0,54	-0,53	1,32	-2,82	nc	nc	nc	nc
orf19.6102	Rca1	C1_00080C_A	1,08	-1,95	1,63	-1,66	1,41	-1,37	1,32	0,31	0,46	0,48	0,31	-0,33	2,19	-1,74
orf19.3211	Rcf3	C5_04000W_A	nc	nc	2,28	-1,91	1,11	-2,07	0,65	3,97	1,38	2,53	2,35	CON	1,70	CON
orf19.2268	Rck2	C2_07130C_A	nc	nc	0,74	-0,95	0,16	0,36	0,63	1,01	0,22	0,60	2,60	-2,46	1,27	-0,79
orf19.7350	Rct1	C3_05710W_A	0,25	-0,12	0,52	0,32	0,57	0,19	0,78	-1,00	0,90	-1,40	3,69	-2,26	2,70	-1,79
orf19.2005	Reg1	C2_01200C_A	1,15	0,14	1,43	-0,45	0,36	-0,07	0,67	0,10	0,32	0,53	2,29	-1,68	1,56	-2,04
orf19.59	Rei1	C1_05060W_A	1,01	-0,19	0,79	-0,21	0,48	0,20	0,92	0,27	0,74	0,56	1,71	0,65	2,06	0,38
orf19.4236	Ret2	C5_02300C_A	0,13	-0,05	1,72	-0,77	0,83	-0,38	0,93	0,50	0,64	0,41	2,84	-1,06	2,23	-1,05
orf19.2267	Rfa2	C2_07120W_A	0,61	-0,26	0,18	-0,10	1,26	-0,14	1,23	1,12	0,42	0,61	4,93	-1,06	2,97	-2,38
orf19.6891	Rfc1	C2_05790C_A	3,25	CON	2,57	CON	nc	nc	0,73	H2O2	4,47	H2O2	1,83	-1,32	1,03	-2,86
orf19.2823	Rfg1	CR_02640W_A	0,40	-1,03	1,43	-1,68	0,06	-0,32	0,35	1,01	0,08	0,28	1,55	-1,62	1,03	-1,37
orf19.2443	Rgd1	C1_06020W_A	nc	nc	1,71	-2,54	1,31	-1,25	0,97	0,79	0,05	0,10	nc	nc	nc	nc
orf19.5994	Rhb1	C3_05180W_A	nc	nc	nc	nc	nc	nc	0,75	1,57	0,15	0,49	nc	nc	3,18	CON
orf19.2843	Rho1	CR_02860W_A	1,55	-0,73	4,37	-1,21	0,28	-0,16	0,16	0,10	0,34	-0,23	1,11	-1,21	1,26	-1,59
orf19.3534	Rho3	C2_05030C_A	0,44	-0,13	2,17	-1,28	0,28	-0,27	0,13	-0,24	0,41	-0,80	1,80	-1,62	1,28	CON
orf19.5437	Rhr2	C3_00320W_A	0,09	0,04	0,38	0,61	0,03	-0,04	1,20	0,73	0,99	1,04	2,34	-1,00	1,36	-0,69
orf19.4451	Ria1	C1_07140C_A	0,49	-0,77	3,31	-1,83	0,27	-0,48	1,95	1,09	1,03	0,75	1,03	-1,73	3,11	-5,08
orf19.2862	Rib1	CR_02990C_A	0,26	-0,15	0,65	0,28	1,07	-0,15	0,58	0,22	0,79	0,10	1,77	-0,63	0,36	-0,77
orf19.410.3	Rib4	C1_05560W_A	0,13	0,07	1,02	0,37	0,79	-0,27	1,21	0,71	0,48	0,45	3,95	-0,87	1,02	-0,17
orf19.6369	Rio2	CR_08100C_A	0,91	0,46	0,09	0,21	nc	nc	0,28	0,21	0,01	-0,02	1,12	0,55	1,62	-3,32
orf19.5893	Rip1	C3_04430W_A	0,07	0,07	2,48	-2,07	1,19	0,58	0,01	-0,02	0,31	-0,47	0,29	0,24	0,08	0,09
orf19.1701	Rki1	C3_01480C_A	0,05	0,03	0,33	0,03	1,91	0,25	0,83	0,97	0,47	1,35	0,50	1,66	2,63	0,90
orf19.3034	Rli1	C1_03350C_A	1,92	-3,25	0,11	0,34	0,36	-1,72	0,03	0,13	0,01	-0,01	1,58	-0,74	1,02	-1,27
orf19.4191	Rlp24	C4_00510C_A	1,44	0,34	0,21	-0,18	0,25	-0,08	1,18	0,33	0,62	0,20	2,02	-0,57	1,94	-1,11
orf19.2654	Rms1	C5_03250W_A	0,43	-0,54	0,33	0,77	0,27	0,65	0,42	0,20	0,11	0,09	1,45	1,61	1,34	1,38
orf19.1649	Rna1	C3_01990W_A	0,76	-0,15	0,33	0,10	0,23	-0,02	0,46	0,22	0,79	0,32	3,84	-1,21	2,49	-1,04
orf19.5779	Rnr1	C2_03160C_A	0,15	0,12	1,15	-0,77	0,06	0,06	2,49	1,12	0,62	0,64	1,57	-1,77	1,52	-2,66
orf19.5801	Rnr21	C2_03010C_A	2,23	0,37	0,62	0,14	1,06	-0,22	0,96	-0,23	1,52	-0,74	1,75	-1,02	2,96	-1,11
orf19.1868	Rnr22	C2_07570W_A	0,45	-0,41	0,30	-0,25	0,67	-0,34	0,27	-0,07	1,65	-0,57	1,11	-1,87	2,45	-1,22
orf19.6029	Rot1	C1_00770C_A	0,73	0,31	1,23	-0,55	0,43	-0,11	0,85	-0,82	0,98	-1,83	1,75	-2,15	0,87	-1,73
orf19.974	Rot2	C5_00220W_A	0,50	-0,57	0,42	-0,41	2,22	0,50	1,67	1,02	0,95	0,52	0,54	-1,79	0,26	0,31
orf19.2287	Rpa12	C2_07300C_A	0,10	-0,08	1,70	-0,89	0,85	-0,23	0,32	0,07	1,09	0,62	2,31	AA	2,20	AA
orf19.6010.1	Rpb11	C1_00940W_A	0,95	-0,34	1,86	-0,62	0,04	0,01	1,06	0,44	1,99	0,37	1,24	-0,19	1,18	-0,37
orf19.172	Rpc19	CR_02520W_A	1,32	-0,52	0,99	-0,35	1,21	-0,26	1,94	0,50	2,35	0,69	0,48	0,03	0,91	0,18
orf19.3564	Rpc40	C2_05340C_A	0,42	0,22	0,33	-0,33	0,15	0,14	0,51	0,73	1,53	0,84	1,08	-0,28	1,01	-0,61
orf19.3553	Rpf2	C2_05230C_A	0,22	-0,18	0,49	-0,11	0,43	-0,57	0,43	0,18	0,79	0,23	1,52	-0,36	2,86	-1,10
orf19.2935	Rpl10	C1_02460W_A	0,39	-0,22	0,80	-0,24	0,38	-0,04	0,21	-0,08	0,28	-0,13	1,68	0,52	0,62	0,34
orf19.3465	Rpl10A	C6_02240C_A	0,85	-0,26	0,18	-0,04	0,48	0,05	1,99	-0,13	0,39	0,05	2,66	0,60	2,51	0,48
orf19.1635	Rpl12	C3_02110W_A	0,51	-0,14	0,52	-0,13	0,16	-0,03	0,02	-0,01	0,08	0,02	3,04	0,61	2,18	0,45
orf19.2994	Rpl13	C1_03020C_A	1,30	-0,21	0,12	-0,02	0,02	0,00	0,67	-0,06	0,68	0,15	3,18	0,70	3,04	0,51
orf19.493	Rpl15A	CR_04100C_A	2,25	-0,32	0,32	-0,08	0,30	0,04	1,23	0,04	1,11	0,17	3,40	0,77	3,56	0,55
orf19.6085	Rpl16A	C1_00180W_A	0,71	-0,15	1,60	0,13	0,14	0,02	0,39	-0,02	0,44	0,11	3,20	0,62	2,40	0,49
orf19.4490	Rpl17B	C2_04600C_A	0,03	0,02	0,13	0,03	0,53	0,04	0,61	-0,05	0,60	0,10	2,29	0,61	2,61	0,51
orf19.2309.2	Rpl2	C1_11060C_A	1,30	-0,27	0,29	0,12	0,50	0,07	0,31	-0,04	0,69	0,16	2,36	0,51	2,08	0,59
orf19.4632	Rpl20B	C4_01520C_A	0,04	-0,01	0,36	0,05	0,14	0,02	0,41	-0,05	0,82	0,17	2,85	0,59	2,64	0,41
orf19.840	Rpl21A	C2_03810C_A	0,06	-0,02	0,52	0,16	0,61	0,09	0,79	-0,19	1,24	-0,13	3,71	0,88	2,59	0,67
orf19.3504	Rpl23A	C6_02070C_A	0,02	0,01	0,59	-0,18	0,04	0,02	1,12	-0,37	1,20	-0,42	2,70	0,78	2,87	0,77
orf19.3789	Rpl24A	C4_04890C_A	0,15	0,09	0,17	0,03	0,49	0,06	0,88	-0,29	1,12	-0,23	3,00	0,71	2,15	0,74
orf19.687.1	Rpl25	C6_01970C_A	0,47	0,19	0,37	0,09	0,73	0,08	1,21	-0,58	1,19	-0,61	2,83	-0,78	1,92	-0,85

orf19.5225.2	Rpl27A	C1_12390C_A	0,40	-0,07	0,28	0,17	0,59	0,06	1,44	-0,19	1,71	-0,13	2,76	0,54	1,56	0,42
orf19.2310.1	Rpl29	C1_11040W_A	0,58	0,26	0,39	-0,14	1,11	0,09	0,19	0,03	1,02	0,31	1,71	0,95	1,83	0,69
orf19.3788.1	Rpl30	C4_04900W_A	0,41	-0,36	0,76	-0,17	0,35	0,07	0,73	-0,05	1,09	0,11	1,92	0,59	3,33	0,59
orf19.3415.1	Rpl32	C6_01700W_A	0,62	-0,13	0,04	-0,01	0,10	-0,01	0,64	-0,06	0,54	0,08	4,55	0,61	2,50	0,56
orf19.5964.2	Rpl35	C3_04960W_A	0,14	-0,07	0,18	-0,03	0,08	0,02	0,72	-0,51	0,32	-0,19	3,86	1,06	3,26	0,88
orf19.2111.2	Rpl38	C2_00210W_A	0,53	-0,14	0,08	-0,04	0,45	-0,14	0,59	-0,40	0,67	-0,34	2,82	1,15	3,08	1,03
orf19.827.1	Rpl39	C2_03960W_A	1,07	-0,16	0,43	-0,03	0,05	0,01	1,14	-0,05	1,11	0,10	2,22	0,78	2,47	0,69
orf19.4684.2	Rpl40B	C4_01050C_A	0,08	-0,03	0,49	0,33	1,25	0,13	0,04	-0,01	0,17	0,02	3,61	1,92	1,92	1,55
orf19.4909.1	Rpl42	C1_10390C_A	0,21	-0,03	0,14	-0,10	0,22	0,08	0,94	-0,19	1,09	-0,16	4,38	1,37	2,29	1,33
orf19.6541	Rpl5	C7_01790C_A	0,26	-0,15	1,63	-0,37	0,68	-0,08	0,06	-0,02	0,16	0,03	2,39	0,77	2,09	0,65
orf19.3003.1	Rpl6	C1_03110W_A	1,20	-0,35	0,16	-0,04	0,19	0,04	1,22	-0,09	0,25	0,06	3,69	0,81	2,56	0,74
orf19.3867	Rpl7	CR_06120W_A	0,29	-0,15	1,68	-0,79	0,14	-0,11	0,40	0,25	1,56	0,37	0,57	-0,12	1,65	-0,95
orf19.236	Rpl9B	C3_02470C_A	0,20	0,13	0,71	0,09	0,03	-0,01	0,56	-0,13	0,54	-0,15	2,71	0,83	2,47	0,59
orf19.4956	Rpn1	C1_13300C_A	0,00	0,01	0,48	0,35	0,53	-0,16	2,61	1,60	1,05	1,26	1,14	-0,80	1,48	-1,47
orf19.4102	Rpn10	C2_06150C_A	0,33	-0,18	0,72	-0,41	0,13	-0,05	1,77	1,17	0,70	0,87	2,24	-0,94	3,51	-0,76
orf19.5260	Rpn2	C1_12050W_A	1,75	0,67	0,15	-0,10	0,20	-0,10	2,54	1,30	0,87	0,91	1,12	-1,11	6,19	-1,93
orf19.3054	Rpn3	C1_03520W_A	0,25	0,10	0,87	-0,37	0,02	-0,01	2,75	1,36	1,06	1,08	2,84	-2,56	1,35	-1,59
orf19.4032	Rpn5	C5_05380W_A	1,92	0,31	1,17	-0,66	0,68	-0,54	2,39	1,10	0,74	0,87	0,89	-0,56	1,42	-0,71
orf19.1299	Rpn6	C4_03790W_A	0,41	0,34	1,56	-0,90	0,58	0,29	2,22	1,38	0,85	1,04	3,80	-1,33	2,56	-1,36
orf19.7286	Rpn7	CR_08910C_A	1,34	0,17	0,14	-0,11	0,15	-0,09	3,65	1,29	0,93	1,06	1,52	-0,97	1,79	-1,04
orf19.3168	Rpn8	C5_02030W_A	0,58	-0,36	2,70	-0,72	0,41	-0,14	2,42	1,21	0,92	0,94	1,91	-1,05	1,12	-1,13
orf19.2643	Rpo26	C5_03360W_A	0,37	-0,37	0,19	-0,19	1,07	0,25	0,07	0,05	0,52	0,62	3,09	0,71	2,43	0,93
orf19.6041	Rpo41	C1_00640C_A	0,97	-0,58	3,38	-1,75	1,06	-1,04	0,43	0,37	0,51	0,44	0,68	-1,70	0,38	-1,08
orf19.1029	Rpp1	C1_03800W_A	0,42	-1,15	2,23	-0,93	0,60	-0,33	0,09	0,11	0,58	-0,67	2,02	0,25	0,96	0,25
orf19.2992	Rpp1A	C1_03010W_A	0,53	-0,82	0,50	-0,52	2,27	-0,56	0,11	-0,06	0,01	0,00	0,48	-0,13	0,44	0,08
orf19.7188	Rpp1B	C7_03920C_A	0,74	-0,43	1,65	-0,55	0,16	0,10	0,40	-0,11	0,84	-0,06	0,28	-0,08	0,23	-0,05
orf19.6403.1	Rpp2A	CR_08360C_A	0,12	-0,05	4,66	-0,25	0,43	0,07	0,66	-0,20	0,07	0,03	1,81	0,75	1,83	0,62
orf19.5928	Rpp2B	C3_04680W_A	0,87	0,31	1,17	-0,72	0,09	-0,07	0,15	-0,10	0,32	0,09	1,42	2,34	1,34	1,93
orf19.3002	Rps1	C1_03090W_A	0,28	0,19	0,48	0,06	0,16	-0,04	0,96	-0,37	1,17	-0,42	3,21	0,71	2,55	0,62
orf19.2179.2	Rps10	C2_08040C_A	0,34	-0,09	0,00	0,00	0,55	-0,10	0,20	-0,10	0,15	0,08	2,24	0,55	1,37	0,65
orf19.6785	Rps12	C3_07150C_A	1,10	-0,29	1,19	-0,42	1,49	-0,12	0,17	-0,03	0,80	0,09	1,77	0,63	1,25	0,29
orf19.6265.1	Rps14B	C1_06450C_A	0,29	0,17	0,21	-0,05	0,14	0,03	1,33	-0,43	1,20	-0,42	1,93	0,72	2,07	0,69
orf19.2994.1	Rps16A	C1_03030W_A	0,44	-0,04	0,40	-0,08	0,18	-0,05	1,05	-0,19	0,01	0,00	2,88	1,10	2,14	0,88
orf19.2329.1	Rps17B	C1_10870W_A	0,14	-0,03	0,27	0,10	0,18	0,07	1,07	-0,21	0,05	-0,01	2,39	0,85	2,90	0,56
orf19.7018	Rps18	C7_00960W_A	1,62	-0,23	0,73	0,23	0,13	-0,02	1,68	-0,14	0,03	-0,01	1,58	0,74	2,17	0,46
orf19.6375	Rps20	CR_08150W_A	0,66	-0,12	0,45	0,07	0,25	0,04	0,54	-0,11	0,68	0,17	2,63	0,56	2,43	0,38
orf19.3334	Rps21	C1_01480C_A	0,36	-0,11	0,09	-0,05	0,03	0,01	0,64	-0,27	1,24	-0,26	1,08	0,47	2,32	0,57
orf19.3325.3	Rps21B	C1_01370C_A	0,66	-0,12	0,13	-0,02	0,05	0,00	1,38	-0,26	0,02	0,00	2,83	0,91	2,81	0,72
orf19.6253	Rps23A	C1_06580W_A	0,05	-0,04	0,62	-0,16	0,30	-0,04	0,91	-0,30	1,27	-0,29	1,81	0,54	1,66	0,52
orf19.1470	Rps26A	C2_01610C_A	1,06	0,58	0,15	0,15	0,06	0,03	1,37	-0,36	1,11	-0,29	1,91	0,60	0,21	0,17
orf19.6286.2	Rps27	CR_07630C_A	0,63	0,16	0,70	-0,03	0,28	0,04	1,44	-0,56	0,71	-0,43	3,35	0,78	2,33	0,80
orf19.7048.1	Rps28B	C7_00710W_A	0,92	-0,15	0,38	-0,11	0,19	0,02	0,55	-0,14	0,55	0,07	2,56	0,99	2,00	0,91
orf19.6312	Rps3	CR_04810W_A	0,12	-0,02	2,51	0,18	0,04	0,01	1,37	-0,11	0,98	0,13	3,88	0,95	3,19	0,69
orf19.4375.1	Rps30	CR_03770C_A	0,61	0,33	0,11	-0,11	0,41	0,17	0,57	-0,49	0,14	0,12	0,61	0,34	1,65	0,74
orf19.1700	Rps7A	C3_01490W_A	0,00	0,00	0,27	-0,09	0,23	-0,02	0,86	-0,42	0,93	-0,37	3,03	1,12	1,99	1,00
orf19.838.1	Rps9B	C2_03820C_A	0,29	0,10	0,36	0,05	0,05	-0,01	0,83	-0,15	0,43	0,11	2,43	0,73	2,64	0,74
orf19.441	Rpt1	C1_05240C_A	2,02	0,66	0,11	-0,11	0,22	-0,12	2,26	1,41	0,70	0,87	2,74	-1,74	1,90	-2,00
orf19.5440	Rpt2	C3_00290W_A	0,84	0,81	0,44	-0,35	0,00	0,00	2,34	1,45	0,67	1,00	2,44	-1,31	2,82	-1,36
orf19.482	Rpt4	CR_04000W_A	1,77	1,08	0,61	-0,15	0,02	0,01	1,00	1,20	0,29	0,47	2,87	-2,11	1,79	-1,87
orf19.3123	Rpt5	C4_06870W_A	0,60	0,12	0,12	0,08	0,16	-0,03	0,41	0,72	0,28	-0,28	3,35	-1,59	3,40	-1,70
orf19.3593	Rpt6	C2_08780W_A	1,79	0,39	0,56	-0,32	0,12	-0,07	1,99	1,11	0,50	0,74	1,92	-1,32	1,31	-1,47
orf19.6014	Rrs1	C1_00900W_A	1,16	0,30	1,27	-0,99	0,28	-0,31	1,32	0,67	1,13	0,71	0,73	-0,25	2,32	-0,76
orf19.2614	Rsr1	CR_02140W_A	0,69	-0,57	0,47	-0,16	0,14	0,13	1,47	0,97	0,29	0,43	1,61	-2,50	0,23	-0,35
orf19.2315	Rtg3	C1_10990C_A	0,07	-0,11	1,51	-0,46	0,19	-0,09	1,09	0,30	0,08	0,07	0,17	-0,27	1,83	-1,00
orf19.6539	Rvb2	C7_01810W_A	0,73	0,61	0,96	-0,57	0,46	-0,27	1,05	0,47	1,20	0,38	2,34	-1,76	2,16	-1,61
orf19.7124	Rvs161	C7_00020C_A	0,45	-0,73	0,99	-1,51	0,48	-0,57	2,01	0,65	1,14	0,57	0,66	-3,80	0,04	-0,17
orf19.1220	Rvs167	C6_04040C_A	2,66	CON	1,33	-1,60	0,03	-0,03	0,72	1,67	nc	nc	nc	nc	2,03	CON
orf19.5544	Sac6	C6_02730W_A	0,41	-0,24	0,34	-0,17	0,06	0,03	1,21	0,55	0,82	0,30	2,68	-2,31	2,42	-1,98
orf19.3911	Sah1	C5_04270C_A	0,53	0,10	1,34	0,23	0,67	0,08	1,51	0,55	2,65	0,68	0,63	0,12	1,36	0,26
orf19.657	Sam2	C1_11450C_A	0,09	0,03	1,69	0,14	0,56	0,05	1,14	-0,21	0,00	0,00	1,50	0,26	2,18	0,55
orf19.386	Sam4	C1_08410C_A	0,18	-0,08	0,14	0,14	0,48	0,38	0,71	0,14	0,48	-0,14	3,10	-0,96	2,18	-0,76
orf19.6928	Sap9	C3_03870C_A	2,54	-0,94	1,37	-0,76	2,03	-0,69	1,48	-1,70	1,96	-1,52	3,62	-2,05	3,49	-1,41
orf19.3462	Sar1	C6_02220W_A	0,50	-0,16	1,49	-0,64	0,24	-0,19	0,55	-0,60	0,30	-0,32	2,02	-2,56	1,85	-2,62
orf19.2717	Sas10	C4_02790C_A	0,35	-0,34	nc	nc	nc	nc	0,08	0,30	0,53	0,89	1,76	-0,77	1,10	-2,51
orf19.5749	Sba1	C6_03750C_A	0,78	-0,24	0,89	0,25	0,34	0,06	1,77	1,30	3,01	1,22	1,82	0,67	1,79	0,96
orf19.5378	Scl1	C3_00770C_A	0,40	-0,16	0,03	0,01	0,22	0,02	1,83	1,01	1,73	0,99	0,24	-0,03	2,11	0,11
orf19.7325	Sco1	CR_09300C_A	1,15	-1,26	2,42	-1,61	0,01	-0,01	0,00	0,00	1,17	-1,95	0,34	-1,41	0,51	-1,35

orf19.3822	Scs7	C4_04590W_A	0,79	-1,08	1,77	-1,70	0,59	-0,79	0,73	CON	0,18	0,37	2,35	-3,69	1,59	CON
orf19.3899	Sdc1	C5_04160W_A	0,82	-0,90	0,81	-0,98	0,93	-0,74	0,99	0,60	0,69	0,61	1,64	1,24	2,02	1,68
orf19.2871	Sdh12	C4_06610C_A	3,13	-0,51	1,54	-0,48	0,75	-0,12	0,33	-0,10	0,12	0,07	2,61	-0,34	2,93	-0,53
orf19.637	Sdh2	CR_05180C_A	2,29	-0,58	1,14	-0,84	0,51	-0,11	0,04	0,02	0,20	0,07	1,26	-0,38	1,74	-0,67
orf19.820	Sds22	C2_04020C_A	1,14	-0,91	0,37	-0,23	0,07	0,06	0,05	-0,06	0,12	0,24	1,85	-0,90	2,19	-1,00
orf19.5118	Sds24	C1_08370W_A	0,26	1,10	1,72	-4,09	0,24	0,56	0,42	0,75	0,65	0,99	0,63	1,21	1,57	1,63
orf19.316	Sec13	C3_03170W_A	0,16	-0,06	0,68	-0,22	0,31	0,03	1,22	0,62	1,59	0,40	2,09	-1,62	2,24	-1,88
orf19.941	Sec14	C5_00480C_A	0,24	-0,07	0,80	-0,47	0,73	-0,22	0,62	0,05	0,96	-0,33	1,62	-0,42	1,78	-0,56
orf19.4928	Sec2	C1_12970C_A	nc	nc	0,17	-0,61	0,34	-0,55	nc	nc	nc	nc	1,08	-3,17	2,22	-1,92
orf19.759	Sec21	C1_04830W_A	1,64	-0,39	0,95	-0,71	0,39	-0,37	0,78	0,23	0,15	-0,21	0,42	-1,04	1,70	-2,99
orf19.1254	Sec23	C4_05690W_A	0,76	-0,48	0,84	-0,61	0,41	-0,15	0,54	0,18	0,21	-0,05	3,23	-1,61	3,72	-2,64
orf19.4732	Sec24	C1_08740C_A	0,62	-0,49	0,83	-0,53	0,40	-0,18	0,11	-0,04	1,39	-0,20	4,11	-1,25	2,93	-2,28
orf19.528	Sec26	CR_04380C_A	0,16	-0,28	1,40	-1,38	0,56	-0,50	0,82	1,25	0,13	0,40	1,96	CON	1,27	CON
orf19.3467	Sec27	C6_02260C_A	0,69	-0,44	1,42	-0,92	0,08	-0,12	0,69	0,76	0,58	0,49	2,83	-1,37	0,42	-0,52
orf19.2571	Sec4	CR_01750C_A	2,12	0,23	1,39	-0,38	0,10	0,04	0,10	0,08	1,37	0,30	2,27	-1,45	2,18	-2,18
orf19.6176	Sec61	C3_07810C_A	0,81	0,96	2,17	-1,42	0,39	-0,56	2,90	-0,71	1,71	-1,40	0,90	-1,37	1,17	-2,77
orf19.3031	Sec62	C1_03340C_A	0,53	-0,22	1,62	-1,76	0,08	-0,14	0,03	-0,01	0,58	-0,85	1,83	-3,82	1,08	CON
orf19.5947	Sec7	C3_04820C_A	nc	nc	1,65	-2,89	0,14	-0,48	1,31	0,72	0,27	0,25	nc	nc	nc	nc
orf19.4180	Sec72	C4_00630C_A	0,24	0,23	0,40	-0,37	0,16	0,06	0,50	0,49	0,13	0,04	1,52	-0,48	1,76	-1,17
orf19.117	Sec9	C6_01100W_A	0,92	-0,71	0,12	-0,10	0,74	-0,19	0,92	0,75	0,83	0,35	1,06	-0,35	1,67	-1,03
orf19.3680	Sep7	C1_02230W_A	0,60	-0,83	1,26	-0,76	1,30	0,19	1,84	1,11	0,80	0,67	0,64	-0,80	1,25	-1,16
orf19.5484	Ser1	C2_06210C_A	0,06	0,02	0,45	0,07	0,83	0,07	0,79	0,22	1,18	0,24	1,31	-0,18	2,72	-2,57
orf19.269	Ses1	C3_02780W_A	0,27	0,22	0,25	0,18	0,28	0,04	0,09	-0,02	1,35	-0,14	1,65	0,41	1,93	0,53
orf19.1755	Set2	C2_10250C_A	0,97	2,83	0,19	0,39	0,40	0,21	0,97	2,00	1,89	1,80	nc	nc	0,08	-0,39
orf19.454	Sfl1	CR_05990C_A	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	0,55	-1,47	2,36	-1,92	2,16	-1,70
orf19.3969	Sfl2	C5_04830W_A	1,89	-1,97	1,70	-1,79	1,57	-0,45	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc
orf19.4089	Sgt1	C2_09270C_A	0,09	-0,06	0,91	-0,38	0,31	-0,13	2,21	1,27	1,19	0,90	2,58	-1,58	3,12	-1,71
orf19.5823	Sgt2	C2_02830C_A	0,35	-0,13	1,08	-0,15	0,03	0,00	2,75	0,96	1,18	0,85	0,75	0,17	1,36	0,35
orf19.5595	She3	C6_03100W_A	1,31	-1,22	1,42	-1,75	0,10	-0,20	1,38	0,98	0,45	1,02	nc	nc	nc	nc
orf19.1342	Shm1	C7_03330C_A	0,77	-0,23	1,09	-0,20	0,53	-0,08	0,28	0,10	0,76	0,40	0,92	-0,60	2,52	-3,15
orf19.5750	Shm2	C6_03760C_A	0,97	0,26	0,89	0,21	2,09	0,29	2,03	0,21	1,60	0,33	3,32	-3,26	3,10	-3,72
orf19.2549	Shp1	CR_01610C_A	0,58	-0,19	0,28	-0,20	0,46	-0,02	1,32	1,06	1,50	0,91	1,21	-0,51	0,72	-0,17
orf19.7569	Sik1	CR_09950C_A	2,44	-0,31	0,74	-1,26	0,71	-0,86	0,71	0,63	1,18	0,53	1,36	-1,49	1,86	-4,40
orf19.5032	Sim1	C1_13940W_A	nc	nc	nc	nc	nc	nc	0,31	-0,16	0,34	-0,30	0,59	-0,90	1,47	-0,91
orf19.6011	Sin3	C1_00930C_A	2,44	-0,77	0,26	-0,39	1,09	-0,44	0,75	0,35	0,50	0,09	3,82	-1,69	2,39	-2,11
orf19.3861	Sis1	CR_06080W_A	1,22	-0,55	1,51	-0,60	0,62	0,30	3,38	1,46	1,54	1,45	0,06	0,04	1,56	-0,20
orf19.5200	Sit4	C1_04380W_A	0,60	-0,46	0,11	-0,18	1,10	0,12	0,36	0,37	1,37	-3,07	nc	nc	nc	nc
orf19.4848	Ski3	C1_09830W_A	nc	nc	nc	nc	nc	nc	2,24	H2O2	nc	nc	nc	nc	nc	nc
orf19.5764	Ski8	C6_03890C_A	0,24	-0,10	1,41	-0,59	0,09	-0,03	1,96	0,53	1,13	0,41	1,33	-0,74	1,49	-0,57
orf19.1032	Sko1	C1_03770W_A	nc	nc	nc	nc	0,08	0,26	0,08	0,28	nc	nc	0,05	0,08	1,85	-0,75
orf19.4427	Skp1	C1_07410C_A	0,27	0,18	0,12	0,11	0,56	-0,24	1,67	0,56	0,66	0,41	3,05	-1,01	1,84	-0,71
orf19.1474	Sla1	C2_01640W_A	0,49	4,05	0,92	0,33	0,45	0,40	0,21	0,55	0,68	-0,35	2,29	-1,10	3,47	-1,93
orf19.7201	Sla2	C7_03810W_A	0,53	-0,71	2,35	-1,60	0,45	-0,42	0,67	0,91	0,06	0,05	2,03	-2,96	1,43	-2,73
orf19.6763	Sik19	C3_07310C_A	0,92	-0,45	0,77	-0,29	0,02	-0,01	1,68	0,50	1,31	0,33	1,88	-0,68	2,22	-0,65
orf19.4079	Slp2	C2_09170W_A	0,73	0,70	1,89	-1,33	0,51	-0,48	0,18	0,12	0,20	-0,06	nc	nc	nc	nc
orf19.1750	Slr1	C2_10290W_A	0,10	0,15	0,19	-0,19	0,16	-0,11	1,36	0,71	1,47	0,67	2,38	1,13	1,31	0,71
orf19.2417	Smc5	CR_03100W_A	nc	nc	nc	nc	nc	nc	1,51	0,85	0,01	0,03	nc	nc	nc	nc
orf19.670	Smt3	C1_11330C_A	1,10	0,28	0,42	0,11	2,16	0,28	1,03	0,54	1,07	0,42	2,91	-1,53	1,89	-0,44
orf19.6040	Snf7	C1_00650C_A	1,71	-0,35	0,52	-0,35	0,62	0,18	0,95	1,29	1,01	1,40	0,67	0,65	1,62	1,30
orf19.1332	Sng4	C7_03440W_A	nc	nc	1,03	-1,43	0,68	-0,93	1,68	CON	1,68	CON	2,06	CON	nc	nc
orf19.5241	Snt1	C1_12230W_A	nc	nc	2,83	CON	1,54	-2,70	nc	nc	nc	nc	2,56	CON	nc	nc
orf19.144	Snu114	C2_04640C_A	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	2,57	CON	nc	nc
orf19.2947	Snz1	C1_02590C_A	0,02	-0,01	0,74	0,16	2,84	0,16	0,09	0,02	1,55	-0,25	2,82	-1,50	2,74	-1,31
orf19.2770.1	Sod1	C4_02320C_A	0,77	-0,14	1,34	0,35	1,79	0,68	1,67	1,51	1,48	1,37	0,90	-0,33	0,69	-0,16
orf19.3340	Sod2	C1_01520C_A	1,56	0,67	0,10	0,04	0,89	0,15	1,67	0,77	2,26	0,99	0,05	-0,02	1,46	0,40
orf19.2060	Sod5	C2_00680C_A	1,77	-0,81	2,40	-0,77	2,33	-0,76	nc	nc	nc	nc	nc	nc	0,47	2,03
orf19.5407	Sof1	C3_00560C_A	0,42	-1,61	0,74	2,89	0,06	-0,12	0,73	0,39	2,24	0,53	1,47	0,54	0,28	-0,10
orf19.1429	Soh1	C4_04210C_A	0,14	-0,06	1,22	-1,02	0,28	-0,07	1,81	0,70	1,74	0,69	2,56	CON	nc	nc
orf19.2896	Sou1	C4_06390W_A	0,24	-0,24	0,12	0,05	0,28	0,14	0,85	0,48	0,00	0,00	1,12	0,37	1,54	0,69
orf19.4181	Spc2	C4_00620C_A	nc	nc	2,31	-2,65	0,95	-0,69	0,64	-0,27	1,12	-1,53	nc	nc	nc	nc
orf19.6032	Spe1	C1_00740C_A	0,56	-2,97	1,50	-1,05	1,12	-3,93	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc
orf19.568	Spe2	C5_00700C_A	2,40	-2,03	0,08	-0,07	0,10	0,30	1,10	-1,26	1,20	-1,16	1,93	-1,11	2,34	-1,31
orf19.7081	Spl1	C7_00390W_A	0,48	-0,21	0,20	-0,08	0,05	-0,01	3,16	0,38	0,38	0,20	2,75	-1,42	3,09	-1,54
orf19.2361	Spt10	CR_07040W_A	nc	nc	nc	nc	0,28	0,46	0,02	-0,04	0,26	0,20	2,72	CON	nc	nc
orf19.1453	Spt5	C2_01480W_A	0,73	-0,39	0,03	-0,05	1,06	0,41	1,27	0,77	0,78	1,13	2,38	-0,60	0,24	0,49
orf19.7136	Spt6	C7_04300W_A	0,19	-0,22	0,27	-0,65	0,55	1,64	1,31	1,19	1,79	0,99	1,21	-0,37	1,03	-1,41
orf19.1510	Srd1	C2_01980C_A	1,91	CON	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc

orf19.2859	Srp40	CR_02980C_A	0,06	0,19	0,10	-0,23	nc	nc	1,22	-3,58	1,37	-2,50	1,24	-2,25	1,29	-1,37
orf19.505	Srv2	CR_04190W_A	0,11	-0,07	0,48	-0,32	0,15	0,07	0,99	1,00	0,17	0,37	2,76	-2,42	2,94	-2,69
orf19.1065	Ssa2	C1_04300C_A	0,41	-0,09	0,66	-0,29	0,51	-0,06	3,35	0,83	1,72	0,84	1,07	0,16	1,66	0,39
orf19.6367	Ssb1	CR_08090W_A	0,27	0,09	0,58	0,33	0,31	-0,23	0,61	0,24	1,68	0,25	1,48	-0,73	2,22	-0,75
orf19.3959	Ssd1	C5_04730C_A	1,39	0,57	0,32	-0,36	0,20	0,11	1,63	0,64	0,45	0,23	2,03	-2,36	3,32	-3,07
orf19.6589	Ssf1	CR_09730C_A	0,86	-1,10	0,36	-0,76	0,15	-0,47	0,36	0,52	1,25	0,81	0,65	-0,27	2,20	-2,11
orf19.6798	Ssn6	C3_07020W_A	0,10	0,11	1,50	-1,54	0,59	-0,60	0,64	0,72	0,51	0,47	1,33	-1,39	1,11	-1,67
orf19.1376	Sso2	C2_09740W_A	0,05	0,03	2,66	-0,70	0,73	-0,28	0,15	0,27	0,30	0,22	0,65	-0,65	0,87	-1,73
orf19.7030	Ssr1	C7_00860W_A	1,51	-0,83	1,59	-1,12	2,56	-0,97	1,02	-2,59	1,00	-2,49	nc	nc	nc	nc
orf19.2402	Ssu72	CR_03210C_A	1,00	-0,39	1,09	-1,09	0,27	-0,11	1,88	0,78	1,32	0,55	nc	nc	nc	nc
orf19.3812	Ssz1	C4_04700W_A	2,96	0,69	1,13	0,22	1,25	0,13	0,68	0,10	0,39	-0,12	1,55	-1,03	1,89	-1,26
orf19.2107.1	Stf2	C2_00250W_A	2,17	1,62	0,82	0,36	0,04	-0,02	0,17	-0,15	0,51	1,09	0,59	0,82	0,72	0,46
orf19.3192	Sti1	C5_01820W_A	0,76	-0,27	0,85	-0,15	1,03	0,03	1,34	0,97	2,32	1,14	1,50	0,18	2,20	0,40
orf19.1033	Str2	C1_03760C_A	1,20	0,79	1,77	0,31	0,26	-0,15	0,47	-0,18	1,24	-0,57	2,44	-3,90	2,77	CON
orf19.5647	Sub2	C4_00220C_A	0,23	-0,11	0,62	-0,36	0,04	0,02	2,17	0,70	1,18	0,38	2,44	-1,95	1,85	-2,11
orf19.6213	Sui2	C1_06960W_A	2,42	0,30	0,44	-0,16	0,08	0,02	0,72	0,30	0,89	0,16	1,61	-0,61	2,00	-1,14
orf19.7161	Sui3	C7_04130C_A	0,22	-0,05	1,14	-0,35	0,17	-0,05	1,27	0,54	1,09	0,41	1,40	-0,51	1,64	-0,73
orf19.3642	Sun41	C6_00820W_A	2,08	-0,91	0,48	-0,47	0,14	-0,09	1,35	-0,54	1,28	-0,78	0,70	4,38	0,85	5,33
orf19.1378	Sup35	C2_09720W_A	0,01	-0,01	1,54	-0,97	1,14	0,36	1,10	0,40	1,17	0,26	2,53	-1,01	2,94	-1,85
orf19.3414	Sur7	C6_01720C_A	0,25	0,02	2,14	-0,57	0,55	0,20	0,36	-0,78	0,23	-0,54	1,59	-1,89	2,23	-2,11
orf19.6068	Svf1	C1_00400W_A	1,55	0,49	0,27	-0,07	0,12	-0,03	1,90	0,52	2,07	0,54	1,30	-0,43	1,00	-0,73
orf19.7492	Swc4	CR_00400C_A	0,87	-0,47	1,66	-1,50	1,07	-0,54	0,60	0,27	0,37	0,14	0,38	0,78	nc	nc
orf19.1885	Taf4	C2_07460W_A	2,40	-1,71	0,43	-1,15	0,18	0,53	2,25	H2O2	3,68	H2O2	nc	nc	nc	nc
orf19.7454	Taf60	C3_06650C_A	nc	nc	2,08	CON	nc	nc	0,24	1,03	0,21	0,63	nc	nc	nc	nc
orf19.4371	Tal1	CR_03720W_A	0,41	-0,18	0,89	0,16	0,09	0,01	1,89	0,64	1,06	0,37	2,91	-0,53	1,40	-0,14
orf19.1837	Tbp1	C1_10660W_A	nc	nc	2,29	-3,62	1,19	-1,32	1,40	0,74	1,47	0,77	nc	nc	nc	nc
orf19.6734	Tcc1	C3_07560W_A	0,50	0,54	1,50	-0,78	0,39	-0,42	1,11	0,69	0,41	0,33	0,03	0,07	0,25	-0,56
orf19.401	Tcp1	C1_08560W_A	0,34	-0,17	1,50	-0,50	0,25	-0,06	0,11	-0,02	1,83	-0,28	2,29	-0,68	2,71	-0,90
orf19.6814	Tdh3	C3_06870W_A	0,28	-0,07	0,97	0,26	1,38	-0,12	1,21	-0,31	1,08	-0,39	2,45	-0,65	1,76	-0,34
orf19.4851	Tfa1	C1_09860C_A	0,18	-0,35	1,49	-1,57	0,30	0,23	1,19	1,00	0,91	0,72	nc	nc	nc	nc
orf19.1680	Tfp1	C3_01630W_A	0,40	-0,14	0,34	-0,18	0,11	-0,01	0,64	-0,12	1,65	-0,28	3,61	-1,00	3,06	-0,89
orf19.1974	Tfs1	C5_00930C_A	0,14	-0,06	0,22	0,06	2,24	0,26	2,34	1,40	0,88	0,87	1,82	-0,69	2,07	-0,37
orf19.923	Thr1	C5_00650C_A	0,30	0,13	1,05	-0,66	0,94	-0,42	1,11	0,43	0,01	-0,01	1,36	-1,56	1,09	-4,00
orf19.4233	Thr4	C5_02270W_A	0,82	0,08	0,26	0,02	0,23	0,05	0,32	0,15	0,20	0,09	3,36	-0,68	1,84	-0,45
orf19.5685	Ths1	C5_00110C_A	2,08	1,27	0,66	0,42	0,04	0,01	0,26	0,06	0,64	-0,12	1,20	-0,49	2,08	-1,39
orf19.3324	Tif	C1_01350C_A	0,24	0,09	1,29	-1,02	0,47	-0,40	0,83	0,43	0,27	0,13	2,23	-1,58	1,49	-1,82
orf19.3423	Tif3	C6_01630W_A	0,34	-0,21	0,81	-0,30	0,60	0,38	0,54	0,27	3,97	0,49	1,78	-0,71	2,64	-1,72
orf19.2967	Tif34	C1_02790W_A	0,01	-0,01	0,46	-0,20	0,10	-0,04	2,74	0,56	0,91	0,60	1,73	-0,86	0,93	-1,07
orf19.7236	Tif35	C1_14260C_A	0,33	-0,18	0,92	-0,51	0,10	-0,05	1,32	0,65	1,19	0,53	0,45	0,14	0,10	0,03
orf19.3599	Tif4631	C2_08760C_A	0,19	0,07	0,48	-0,26	0,10	0,03	0,99	0,50	0,93	0,56	1,70	-0,29	1,57	-0,67
orf19.4577.3	Tim10	C4_02140C_A	0,09	-0,03	0,17	-0,04	0,79	0,21	1,24	0,46	2,30	0,55	2,05	0,71	2,63	0,80
orf19.1361	Tim23	C2_09900C_A	0,97	-0,32	2,23	-1,35	0,46	-0,76	0,68	-0,54	1,04	-0,95	0,07	-0,09	0,68	-1,48
orf19.5444	Tim44	C3_00250C_A	0,47	0,20	1,44	-1,09	0,70	-0,32	0,15	-0,11	0,37	-0,23	nc	nc	nc	nc
orf19.680	Tim50	C1_11220C_A	0,40	-0,37	1,50	-3,46	0,19	-0,33	1,27	-1,46	2,57	-2,27	0,42	-0,45	0,78	-2,84
orf19.5143	Tim54	C7_03120W_A	nc	nc	2,48	-2,96	0,92	-0,74	0,38	-0,30	0,61	-0,73	nc	nc	nc	nc
orf19.6183	Tim8	C3_07890W_A	0,62	-0,20	0,59	-0,22	0,17	-0,02	1,01	0,24	1,12	0,42	1,52	0,78	2,40	1,14
orf19.6729	Tip120	C3_07610W_A	0,77	-1,13	1,19	-0,97	0,13	0,13	2,78	3,58	1,82	3,16	nc	nc	nc	nc
orf19.5112	Tkl1	C1_08320W_A	0,35	-0,14	0,69	0,17	0,25	0,01	1,82	0,50	1,95	0,35	2,13	-0,55	1,58	-0,41
orf19.5776	Tom1	C2_03180C_A	0,24	0,46	0,23	0,35	0,04	-0,05	1,35	0,76	0,37	0,81	0,64	-2,64	0,64	-1,00
orf19.2953	Tom20	C1_02640C_A	1,38	-0,69	2,78	-1,85	0,81	-0,58	0,46	-0,25	0,90	-0,45	0,09	-0,05	0,29	0,17
orf19.6524	Tom40	C7_01970C_A	0,04	-0,07	1,87	-1,41	0,40	-0,58	0,02	-0,02	0,69	-0,43	1,19	-0,67	0,63	-1,92
orf19.1650	Tom6	C3_01980C_A	nc	nc	0,87	-0,64	0,00	0,00	0,81	-0,91	1,93	CON	nc	nc	nc	nc
orf19.3700	Tom70	C7_02640W_A	1,38	-0,34	0,90	-1,20	0,35	-0,44	0,86	-0,27	0,89	-0,38	1,68	-1,38	1,02	-1,37
orf19.2873	Top2	C4_06600W_A	0,70	-1,31	nc	nc	nc	nc	1,83	3,13	nc	nc	nc	nc	nc	nc
orf19.1690	Tos1	C3_01550C_A	0,33	-0,19	0,72	-0,50	1,15	-0,22	2,38	-1,16	2,45	-0,89	2,98	-1,06	2,51	-0,91
orf19.2277	Tpk2	C2_07210C_A	nc	nc	1,97	-1,16	0,55	-0,23	0,27	-0,49	0,97	-1,38	1,86	CON	2,63	CON
orf19.473	Tpo4	CR_03920C_A	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	2,47	CON	2,61	CON
orf19.6640	Tps1	CR_05720W_A	0,17	0,19	0,06	-0,05	0,18	0,05	2,14	1,46	1,30	0,68	0,76	-1,68	1,23	-1,59
orf19.3038	Tps2	C1_03380W_A	0,02	0,08	0,24	-0,38	0,09	0,09	0,99	0,58	0,00	0,01	2,27	-2,00	1,07	-1,32
orf19.5348	Tps3	C2_10690W_A	0,26	0,42	0,46	-0,65	0,41	-0,21	0,65	0,11	0,48	-0,41	2,55	-2,60	2,79	-5,12
orf19.3327	Trm2	C1_01380C_A	0,89	-0,57	0,10	-0,09	0,36	0,17	0,34	0,23	1,68	0,61	1,09	0,17	1,40	1,38
orf19.6096	Trp1	C1_00120C_A	nc	nc	0,21	-0,34	nc	nc	nc	nc	nc	nc	2,82	CON	1,49	CON
orf19.2546	Trp2	CR_01590C_A	1,00	0,17	1,21	0,16	0,43	0,05	0,27	0,18	0,75	0,29	2,26	-0,84	3,47	-3,61
orf19.5243	Trp3	C1_12210W_A	0,22	-0,08	0,04	-0,07	0,37	-0,04	0,92	0,26	0,47	0,94	2,30	-1,08	3,19	-4,10
orf19.3099	Trp4	C4_07090C_A	0,99	-0,82	1,09	-0,79	1,83	-0,48	1,48	0,30	0,05	0,03	3,42	-1,80	2,77	-1,93
orf19.4718	Trp5	C4_06110C_A	0,27	-0,11	0,26	-0,14	0,31	0,12	0,53	0,25	0,49	0,03	2,48	-2,77	1,76	-2,33
orf19.424	Trp99	C1_05410C_A	0,74	-0,25	0,56	-0,14	1,49	0,10	1,76	0,98	0,59	0,55	2,73	-0,44	2,29	-1,26

orf19.4290	Trr1	C5_02710W_A	2,26	-0,42	3,27	-0,15	1,71	-0,15	2,91	1,86	2,61	1,67	0,42	0,10	2,30	0,61
orf19.7611	Trx1	CR_10350C_A	1,52	0,37	0,19	0,11	0,56	0,18	1,75	1,05	1,83	0,85	3,11	-0,65	3,43	-0,56
orf19.7417	Tsa1	C3_06180C_A	nc	nc	0,80	1,56	0,63	0,13	1,71	2,85	1,13	2,95	nc	nc	nc	nc
orf19.6417	Tsr1	CR_08490W_A	1,00	0,74	0,12	0,10	0,87	0,60	2,11	-0,59	1,57	-0,77	0,85	0,29	0,41	0,25
orf19.6059	Ttr1	C1_00490C_A	0,23	0,09	0,43	0,21	0,52	0,24	1,80	2,44	2,11	2,54	2,95	-0,70	0,94	-0,42
orf19.7308	Tub1	CR_09120C_A	0,56	-0,14	1,52	-0,65	0,16	-0,11	1,51	0,70	0,39	0,22	1,76	-2,02	1,25	-2,00
orf19.6034	Tub2	C1_00710C_A	0,69	-0,20	1,53	-0,59	0,15	-0,09	1,07	0,70	0,22	0,15	2,37	-2,52	1,28	-2,43
orf19.6047	Tuf1	C1_00590W_A	0,59	-0,17	0,41	-0,20	1,58	0,25	1,09	0,57	1,63	0,61	2,60	-6,31	2,33	-5,83
orf19.6109	Tup1	C1_00060W_A	2,31	0,30	0,22	-0,06	0,29	0,08	0,38	0,09	0,74	0,15	1,54	-0,27	2,36	-0,54
orf19.4265	Uap1	C5_02530W_A	0,20	0,07	1,15	0,23	1,04	0,14	1,18	0,80	2,08	0,89	0,15	0,07	1,72	0,52
orf19.7438	Uba1	C3_06500W_A	0,53	-0,11	0,05	-0,01	0,11	0,01	2,45	0,87	0,94	0,64	2,09	-0,83	2,51	-1,06
orf19.2324	Uba4	C1_10930C_A	0,36	0,11	0,66	0,97	0,17	-0,11	0,72	0,99	1,53	0,51	0,20	-0,36	0,04	0,16
orf19.7571	Ubc4	CR_09970W_A	0,46	0,32	1,34	-1,12	0,25	-0,25	1,11	1,00	1,39	1,12	nc	nc	nc	nc
orf19.4540	Ubc8	C1_01830C_A	0,33	0,57	0,07	0,08	1,44	0,38	1,91	H2O2	nc	nc	nc	nc	nc	nc
orf19.3087	Ubi3	C4_07180W_A	1,41	-0,39	0,51	0,05	0,05	0,01	0,79	-0,08	0,41	0,13	1,65	0,91	1,47	0,72
orf19.6063	Ubp6	C1_00440W_A	1,05	-0,68	0,58	-0,77	0,51	-0,24	1,39	1,98	0,67	1,37	2,04	-3,06	2,08	-2,92
orf19.802	Uga1	C2_04190C_A	0,32	-0,18	0,09	0,24	0,26	-0,26	2,18	0,47	0,09	0,07	1,80	-1,01	1,33	-0,58
orf19.4543	Uga2	C1_01810C_A	0,46	-0,71	0,62	-0,19	1,27	0,27	1,67	2,28	0,73	1,65	2,42	-1,33	1,43	-1,12
orf19.1738	Ugp1	CR_04660C_A	2,51	-0,60	0,25	-0,33	1,58	-0,26	1,00	0,34	0,94	0,14	2,94	-0,47	2,56	-0,38
orf19.4836	Ura1	C1_09720W_A	0,99	-1,11	1,96	-1,16	0,64	-0,45	0,72	-1,21	1,33	-1,03	1,11	-1,02	1,55	-2,16
orf19.2360	Ura2	CR_07050C_A	1,92	0,35	0,39	-0,37	0,60	-0,33	1,92	0,81	1,14	0,55	2,27	-1,21	2,51	-1,74
orf19.1977	Ura4	C5_00900C_A	0,04	-0,02	0,05	-0,02	0,20	0,03	1,55	0,18	0,22	0,03	1,15	-1,20	1,64	-1,45
orf19.2555	Ura5	CR_01650W_A	0,45	-0,13	0,56	-0,32	0,02	-0,01	2,13	0,46	1,38	0,25	0,94	0,76	1,51	0,80
orf19.5195	Ura6	C1_04420C_A	1,03	-0,19	1,66	-0,56	0,39	-0,18	0,42	-0,20	0,73	-0,60	1,75	-1,01	0,63	-0,29
orf19.155	Ure2	C2_04710C_A	0,32	-0,02	0,52	-0,18	0,46	-0,12	0,81	0,48	0,84	0,27	1,72	-0,57	2,70	-1,53
orf19.5864	Urk1	C3_04220C_A	0,15	0,27	0,01	-0,01	0,22	0,16	1,35	0,79	1,17	0,81	1,38	-0,86	1,24	-0,43
orf19.6967	Uso6	C3_05310W_A	1,23	0,62	0,57	-0,50	0,73	0,48	1,22	0,41	1,67	0,52	0,02	-0,06	1,01	1,39
orf19.4268	Utp13	C5_02550C_A	0,82	-0,31	0,20	-0,18	1,29	-0,36	0,56	0,51	0,52	0,30	2,10	-2,66	2,01	CON
orf19.3609	Utp15	C2_08670C_A	nc	nc	1,56	-2,79	0,42	0,81	0,54	0,81	0,53	0,88	2,82	-1,90	2,34	-5,08
orf19.7154	Utp18	C7_04190C_A	0,19	0,40	0,21	-0,64	0,36	0,43	0,55	0,70	0,29	-1,16	1,05	-3,30	3,46	CON
orf19.1566	Utp21	C2_02430W_A	0,26	-0,08	2,13	-0,77	1,02	-0,23	0,85	0,35	1,43	0,31	3,18	-1,80	2,86	-2,71
orf19.1569	Utp22	C2_02450C_A	0,79	-0,41	2,01	-1,73	3,46	-2,65	0,78	0,74	0,56	0,46	0,77	-1,27	1,19	CON
orf19.1633	Utp4	C3_02130W_A	nc	nc	1,03	-3,44	nc	nc	0,60	1,28	0,91	1,21	2,61	-0,63	1,30	-1,78
orf19.7599	Utp5	CR_10240W_A	0,91	-1,80	2,27	-3,35	0,40	-0,77	0,83	1,44	0,01	0,05	2,06	CON	2,64	CON
orf19.1671	Utr2	C3_01730C_A	1,30	-0,84	1,08	-0,60	2,50	-0,75	1,12	-1,19	0,70	-1,01	2,85	-1,78	3,49	-1,39
orf19.745	Vac8	C4_05150W_A	0,19	-0,48	1,48	-2,56	0,52	-1,17	0,44	-0,11	0,30	-0,49	0,97	4,04	1,03	-5,04
orf19.1295	Vas1	C2_06640C_A	1,35	0,64	0,96	0,14	0,08	0,02	0,89	0,21	0,03	-0,01	3,17	-1,06	3,11	-1,54
orf19.645.1	Vma13	CR_05080W_A	1,10	0,30	0,64	-0,64	0,41	-0,30	2,61	0,56	1,03	0,18	2,60	-6,13	1,30	-2,12
orf19.6634	Vma2	CR_05780W_A	0,30	-0,09	1,52	-0,52	0,27	-0,07	0,30	0,07	0,48	-0,21	2,25	-1,56	1,37	-1,55
orf19.2166	Vma5	C2_08190W_A	0,15	0,13	1,36	-1,56	0,34	-0,39	0,46	0,44	0,70	-0,91	2,52	-2,08	1,87	-2,87
orf19.806	Vma7	C2_04150C_A	0,85	-1,20	1,31	-1,23	0,72	-0,16	1,02	0,15	0,90	-0,11	1,63	1,19	1,25	1,06
orf19.2895	Vma8	C4_06400C_A	0,98	-1,67	0,23	-0,66	0,78	-1,21	0,78	2,42	0,87	0,41	2,65	-2,35	1,84	-1,49
orf19.6863	Vph1	C4_05240C_A	0,31	-0,19	1,91	-1,66	0,32	-0,34	0,76	-0,98	1,42	-0,96	1,03	-1,49	1,26	-2,83
orf19.1949	Vps1	C5_01210W_A	1,43	-0,96	3,09	-1,45	1,22	-0,90	0,88	0,63	0,84	0,52	1,70	-2,68	0,83	-1,57
orf19.589	Vps21	CR_08060C_A	1,13	-0,75	1,49	-1,33	0,72	1,04	0,05	0,23	0,21	0,19	1,72	-2,41	0,25	0,67
orf19.4339	Vps4	C5_03090W_A	1,48	0,29	1,66	-0,81	0,17	-0,10	1,85	1,25	0,90	0,62	2,70	-3,36	1,71	-2,14
orf19.5568	Vps51	C6_02920C_A	0,63	-0,15	1,67	-0,35	0,91	-0,25	0,84	0,50	1,32	0,52	0,50	-0,09	0,67	0,51
orf19.1232	Vrg4	C1_07700C_A	0,07	0,20	2,54	-2,73	0,80	0,52	0,92	0,35	0,38	-0,60	1,59	-2,42	1,21	-2,43
orf19.2190	Vrp1	C2_07930C_A	0,67	-0,71	1,07	-0,47	0,00	0,00	1,41	0,55	1,05	0,37	0,88	-0,25	0,66	-0,17
orf19.3363	Vtc4	C4_03360C_A	0,11	0,23	1,70	-2,92	0,19	-0,24	nc	nc	nc	nc	nc	nc	1,89	CON
orf19.337	Vti1	C3_03400C_A	1,68	-1,29	1,48	-1,22	0,27	-0,13	1,78	0,96	1,04	0,75	2,08	-1,03	0,77	-1,03
orf19.2298	Wbp1	C1_11170W_A	0,02	-0,04	1,42	-3,05	0,65	-0,87	0,33	1,78	0,10	-0,06	2,55	-0,45	0,12	-0,37
orf19.3548.1	Wh11	C2_05180W_A	0,26	-0,03	0,75	0,55	0,07	0,02	2,64	2,87	1,06	2,31	0,28	-0,14	0,83	0,19
orf19.1290	Xks1	C4_05300W_A	0,51	-0,12	1,08	0,73	0,04	0,03	0,93	0,56	0,80	0,75	1,31	-0,58	1,04	-0,81
orf19.7676	Xyl2	CR_10840C_A	0,82	0,20	1,32	0,15	2,10	0,30	1,46	0,71	0,67	0,40	2,14	-0,81	1,20	-0,48
orf19.7037	Yae1	C7_00800C_A	nc	nc	nc	nc	nc	nc	1,56	0,65	0,60	1,38	3,00	-0,48	0,47	-0,35
orf19.754	Ybn5	C1_04890W_A	0,28	-0,24	0,09	-0,09	0,07	-0,04	0,74	-0,23	0,98	-0,38	2,04	-0,79	2,44	-0,68
orf19.5034	Ybp1	C1_13960W_A	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	2,70	CON
orf19.7001	Yck2	C3_05650W_A	0,62	0,23	0,73	-0,75	0,46	0,46	0,03	0,01	2,20	CON	1,72	-3,15	1,43	-1,79
orf19.5286	Ycp4	CR_05380C_A	1,59	-0,91	1,07	-0,63	1,53	-0,59	1,07	-0,46	1,24	-0,77	2,23	-2,15	2,71	-1,47
orf19.506	Ydj1	CR_04200W_A	0,12	-0,05	0,92	-0,43	0,56	-0,18	1,51	0,83	1,14	0,67	2,53	-1,33	2,13	-1,58
orf19.3707	Yhb1	CR_07790C_A	1,25	0,42	0,59	0,49	0,65	0,52	0,98	0,75	0,91	0,87	2,43	-1,52	2,40	-0,94
orf19.685	Yhm1	C6_01930W_A	0,32	-0,33	2,80	-1,78	0,21	-0,21	1,19	-0,60	0,35	-0,45	nc	nc	2,51	CON
orf19.847	Yim1	C2_03750W_A	0,10	-0,28	1,66	-2,21	0,14	-0,14	1,01	1,26	0,37	0,63	nc	nc	nc	nc
orf19.6601.1	Yke2	CR_09600C_A	0,34	-0,18	0,33	-0,45	1,47	-0,74	0,73	0,14	0,71	0,67	0,48	-1,58	0,26	-1,02
orf19.2974	Ykt6	C1_02860C_A	0,25	0,09	2,74	-1,65	0,53	-0,82	0,61	0,50	0,45	0,47	1,37	-1,42	0,88	-1,81
orf19.7019	Yml6	C7_00950W_A	0,78	-1,02	1,93	-1,42	0,26	0,56	0,04	0,04	0,48	0,44	1,38	0,54	0,39	0,09

orf19.4443	Ypd1	C1_07240W_A	0,70	-0,13	0,78	0,57	1,28	0,33	1,41	1,43	1,92	1,74	2,51	-1,84	2,68	-4,39
orf19.6481	Yps7	C7_02300W_A	0,84	-3,19	0,78	5,09	nc	nc	nc	nc	nc	nc	2,64	AA	0,00	0,01
orf19.3052	Ypt1	C1_03500W_A	1,98	0,54	1,94	-0,73	0,14	-0,08	2,09	0,55	1,27	0,39	0,86	-0,32	0,77	-0,50
orf19.2622	Ypt31	CR_07520C_A	1,13	0,59	0,71	-0,32	0,03	0,01	2,64	0,55	0,70	0,18	3,26	-0,95	1,48	-0,95
orf19.7216	Ypt52	C1_14100W_A	0,04	0,04	1,58	-1,42	0,57	0,39	0,10	-0,04	0,59	-0,82	nc	nc	nc	nc
orf19.4815	Ytm1	C1_09510W_A	0,58	-0,11	1,08	-0,64	0,76	-0,39	1,71	0,38	2,37	0,45	0,60	-0,41	2,32	-1,66
orf19.4166	Zcf21	C4_00760W_A	2,25	-3,21	1,48	-1,37	1,28	-1,72	1,25	-0,42	0,16	-0,08	0,21	0,47	0,21	0,65
orf19.5133	Zcf29	C7_03220C_A	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	2,86	CON
orf19.7583	Zcf39	CR_10070C_A	3,84	CON	nc	nc	1,07	-2,85	0,07	0,22	0,22	-1,12	3,56	CON	nc	nc
orf19.3300	Zpr1	C1_01110C_A	0,92	0,05	0,01	0,00	1,16	0,11	2,00	0,43	1,48	0,58	0,61	-0,09	0,74	-0,10
orf19.2709	Zuo1	C4_02870C_A	2,58	0,34	0,70	0,24	1,06	0,08	1,27	0,10	1,43	-0,07	2,53	-0,62	1,74	-0,89
orf19.4754	Zwf1	C1_08980C_A	0,90	-0,22	0,40	-0,05	0,13	0,02	4,12	1,26	1,24	0,89	0,10	-0,05	0,76	0,31

nc: Cuantificado en menos de tres réplicas; NA: no detectado; CON: solo cuantificado en la muestra control; INT: solo cuantificado en la interacción; H2O2: solo cuantificado con peróxido de hidrógeno; AA: solo cuantificado con ácido acético.

