(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0005569
(43) 공개일자 2025년01월09일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12N 15/86 (2006.01) *A61K 48/00* (2006.01)
C12N 9/26 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C12N 15/86 (2013.01)
A61K 48/0058 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7032558
(22) 출원일자(국제) 2023년03월17일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년09월27일
(86) 국제출원번호 PCT/US2023/015531
(87) 국제공개번호 WO 2023/177885
국제공개일자 2023년09월21일
(30) 우선권주장
63/321,336 2022년03월18일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
아스클레피오스 바이오파마슈티컬, 인크.
미국 노스 캐롤라이나주 27709 리서치 트라이앵글 파크 스위트 110 알렉산더 드라이브 티.더블유. 20
(72) 발명자
앵겔라 마티네즈 자비에
미국 노스 캐롤라이나주 27709 리서치 트라이앵글 파크 티.더블유. 알렉산더 드라이브 20 스위트 110 아스클레피오스 바이오파마슈티컬, 인크. 내
슈아레즈 레스터
미국 노스 캐롤라이나주 27709 리서치 트라이앵글 파크 티.더블유. 알렉산더 드라이브 20 스위트 110 아스클레피오스 바이오파마슈티컬, 인크. 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
문두현

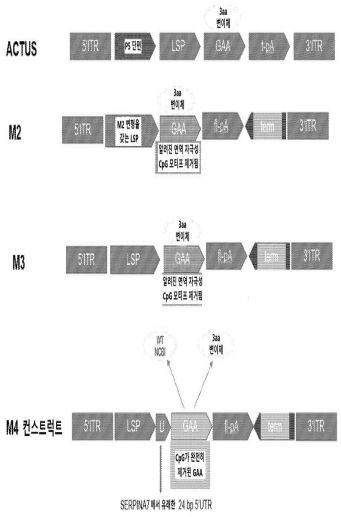
전체 청구항 수 : 총 61 항

(54) 발명의 명칭 **신호 펩타이드 변형을 갖는, 폼페병을 치료하기 위한 코돈 최적화된 알파-글루코시다제(GAA) 암호화 핵산을 사용하는 치료적 아데노-연관 바이러스**

(57) 요 약

GAA 신호 펩타이드 또는 그 일부, 이종 신호 펩타이드, 및 산성 알파-글루코시다제(GAA) 폴리펩타이드, 또는 그 N-말단 절단을 암호화하는 이종 핵산을 포함하는 rAVV 게놈을 포함하는 재조합 AAV(rAAV) 벡터를 투여하는 것을 포함하는 폼페병의 치료를 위한 방법이 본원에 개시되고, 여기서 이종 핵산은 간-특이적 프로모터에 작동 가능하게 연결되고, 여기서 GAA를 암호화하는 핵산 폴리펩타이드는 야생형 핵산 서열, 또는 변형된 핵산 서열, 또는 코돈 최적화된 핵산 서열이고, CG 및 CpG 디뉴클레오타이드를 감소시키거나 또는 완전히 제거하기 위해 선택적으로 변형될 수 있고, 선택적으로 대안적인 해독틀(ARF) 함량을 제거한다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
A61K 48/0066 (2013.01)
C12N 9/2408 (2013.01)
C12Y 302/0102 (2013.01)
C07K 2319/02 (2013.01)
C12N 2750/14143 (2013.01)
C12N 2800/22 (2013.01)
C12N 2830/008 (2013.01)
C12N 2830/42 (2013.01)
C12N 2830/50 (2013.01)

(72) 발명자
해먼드 스콧
미국 노스 캐롤라이나주 27709 리서치 트라이앵글 파크 티.더블유. 알렉산더 드라이브 20 스위트 110 아스클레피오스 바이오파마슈티컬, 인크. 내
트레티아코바 안나
미국 노스 캐롤라이나주 27709 리서치 트라이앵글 파크 티.더블유. 알렉산더 드라이브 20 스위트 110 아스클레피오스 바이오파마슈티컬, 인크. 내

(30) 우선권주장
63/348,862 2022년06월03일 미국(US)
63/444,804 2023년02월10일 미국(US)

명 세 서

청구범위

청구항 1

게놈 내에 다음을 포함하는 재조합 아데노바이러스 연관(recombinant adenovirus associated, rAAV) 벡터:

a. 5' 및 3' AAV 역전된 말단 반복(inverted terminal repeats, ITR) 서열, 및

b. 상기 5' 및 3' ITR 사이에 위치하고, 내인성 GAA 신호 펩타이드의 전부 또는 일부, 이종 신호 펩타이드 및 알파-글루코시다제(GAA) 폴리펩타이드를 암호화하는 이종 핵산 서열,

여기서 상기 GAA 폴리펩타이드는 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 28-952번, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 57-952번을 포함하거나, 또는 서열 번호: 1의 아미노산 28번, 28-29번, 28-30번, 28-31번, 28-32번, 또는 28-33번을 포함하는 N-말단 GAA 폴리펩타이드 단편 및 서열 번호: 1의 상기 N-말단 GAA 폴리펩타이드 단편 뒤에 약 5개의 아미노산에서 약 40개의 아미노산 중 임의의 수의 아미노산 결실을 포함하고, 여기서 상기 이종 신호 펩타이드는 상기 N-말단 GAA 폴리펩타이드 단편 바로 뒤와 상기 GAA 폴리펩타이드의 나머지 아미노산 앞에 삽입될 수 있고, 여기서 상기 이종 신호 펩타이드는 상기 GAA 폴리펩타이드의 나머지 아미노산의 57번 위치에서 선택적으로 융합되고, 여기서 상기 GAA 폴리펩타이드는 서열 번호: 1의 아미노산 952번, 또는 그 기능적 단편까지 확장될 수 있고,

여기서 상기 GAA 폴리펩타이드를 암호화하는 상기 핵산 서열은 코돈 최적화될 수 있고, 여기서 상기 이종 핵산은 간-특이적 프로모터에 작동 가능하게 연결되는 것인, 재조합 AAV 벡터.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 GAA 폴리펩타이드를 암호화하는 상기 코돈 최적화된 핵산 서열은 서열 번호: 1-18로 이루어지는 군, 또는 그들의 기능적 단편에서 선택되는 것인, 재조합 AAV 벡터.

청구항 3

제1항에 있어서, 서열 번호: 3을 암호화하는 핵산은 야생형인 것인, 재조합 AAV 벡터.

청구항 4

제1항에 있어서, UTR 또는 역방향 RNA 중합효소 II 종결자 서열 중 적어도 하나를 더 포함하는, 재조합 AAV 벡터.

청구항 5

제1항에 있어서, 서열 번호: 23의 핵산 서열, 또는 그 기능적 변이체를 포함하는, 재조합 AAV 벡터.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 이종 핵산 서열은 상기 GAA 폴리펩타이드에 융합된 신호 펩타이드를 포함하는 GAA 단백질을 암호화하고, 여기서 상기 신호 펩타이드는 내인성 GAA 신호 펩타이드, 또는 이종 신호 펩타이드, 또는 이들의 조합인 것인, 재조합 AAV 벡터.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 AAV 게놈은, 5' 내지 3' 방향으로 다음을 포함하는 것인, 재조합 AAV 벡터:

a. 5' ITR,

b. 간-특이적 프로모터 서열,

c. 5' UTR 서열,

d. 내인성 GAA 신호 펩타이드의 일부 또는 전부를 암호화하는 핵산,

e. 이종 신호 펩타이드 또는 N-말단 GAA 폴리펩타이드 단편을 암호화하는 핵산,

f. 알파-글루코시다제(GAA) 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산, 여기서 상기 GAA 폴리펩타이드는 기능적으로 활성임,

g. 폴리 A 서열, 및

h. 역방향 RNA 중합효소 II 종결자 서열.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, UTR은 5' 또는 3'인 것인, 재조합 AAV 벡터.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 신호 펩타이드를 암호화하는 핵산은: 내인성 GAA 신호 펩타이드, 피브로넥틴 신호 펩타이드 (FN1), IL-2 wt 신호 펩타이드, 변형된 IL-2 신호 펩타이드, IL2(1-3) 신호 펩타이드, IgG 신호 펩타이드, AAT 신호 펩타이드, A2M 신호 펩타이드, 또는 PZP 신호 펩타이드, 또는 신호 펩타이드 활성을 갖는 이들의 활성 단편 중 임의의 것에서 선택되는 신호 서열을 암호화하는 것인, 재조합 AAV 벡터.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 핵산 서열은 서열 번호: 1의 아미노산 서열을 갖는 GAA 폴리펩타이드, 또는 서열 번호: 1에 대해 적어도 80%의 서열 동일성을 갖는 폴리펩타이드를 암호화하고, 여기서 아미노산 잔기 199번은 R(199R)이고, 아미노산 잔기 223번은 H(223H)이고 아미노산 잔기 780번은 I(780I)인 것인, 재조합 AAV 벡터.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 GAA 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산 서열은 서열 번호: 3이거나, 또는 서열 번호: 3에 대해 적어도 80%, 또는 적어도 85%, 또는 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 핵산 서열이며 이는 서열 번호: 1에 대해 적어도 80%의 서열 동일성을 갖는 GAA 폴리펩타이드를 암호화하고, 여기서 아미노산 잔기 199번은 R(199R)이고, 아미노산 잔기 223번은 H(223H)이고 아미노산 잔기 780번은 I(780I)인, 재조합 AAV 벡터.

청구항 12

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 5' UTR 서열은 서열 번호: 41을 포함하거나, 또는 서열 번호: 41에 대해 적어도 80%의 서열 동일성을 갖는 핵산을 포함하는 것인, 재조합 AAV 벡터.

청구항 13

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 5' UTR 서열은 서열 번호: 40을 포함하거나, 또는 서열 번호: 40에 대해 적어도 80%의 서열 동일성을 갖는 핵산을 포함하는 것인, 재조합 AAV 벡터.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 신호 펩타이드를 암호화하는 핵산 서열의 5', 및 프로모터의 3'에 위치한 인트론 서열을 더 포함하는, 재조합 AAV 벡터.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 인트론 서열은 MVM 서열, HBB2 서열, CMVIE 인트론 서열, 또는 UBC 인트론 서열 또는 SV40 서열로 이루어지는 군에서 선택되는 것인, 재조합 AAV 벡터.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 GAA 폴리펩타이드는 표 1에 개시된 것 중 임의의 것에서 선택되는 N-말단 절단된 GAA 폴리펩타이드인 것인, 재조합 AAV 벡터.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, GAA 유전자를 암호화하는 핵산의 3' 및 3' ITR 서열의 5'에 위치한 적어도 하나의 폴리A 서열을 더 포함하는, 재조합 AAV 벡터.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 이종 핵산 서열은 3' UTR 서열, 또는 RNA 중합효소 II 종결자 서열을 더 포함하고, 여기서 상기 3' UTR 서열은 GAA 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산의 3' 및 3' ITR 서열의 5'에 위치하거나, 또는 GAA 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산과 폴리 A 서열 사이에 위치하는 것인, 재조합 AAV 벡터.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 이종 핵산 서열은 3' 인트론 서열, 또는 RNA 중합효소 II 종결자 서열을 더 포함하고, 여기서 상기 3' 인트론 서열은 GAA 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산의 3' 및 상기 3' ITR 서열의 5'에 위치하거나, 또는 GAA 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산과 폴리 A 서열 사이에 위치하는 것인, 재조합 AAV 벡터.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ITR은 삽입, 결실 또는 치환을 포함하는 것인, 재조합 AAV 벡터.

청구항 21

제20항에 있어서, 상기 ITR 내의 하나 이상의 CpG 섬은 제거되는 것인, 재조합 AAV 벡터.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서,

a. 신호 펩타이드를 암호화하는 핵산은:

AAT 신호 펩타이드(예컨대, 서열 번호: 67), 또는 분비 신호 활성을 갖는 이들의 활성 단편, 예컨대, 서열 번호: 67에 대해 적어도 약 75%, 또는 80%, 또는 85%, 또는 90%, 또는 95%, 또는 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 암호화하는 핵산;

피브로넥틴 신호 펩타이드(FN1)(예컨대, 서열 번호: 73-75), 또는 분비 신호 활성을 갖는 이들의 활성 단편, 예컨대, 서열 번호: 73-75에 대해 적어도 약 75%, 또는 80%, 또는 85%, 또는 90%, 또는 95%, 또는 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 암호화하는 핵산;

내인성 GAA 신호 펩타이드(서열 번호: 51), 또는 분비 신호 활성을 갖는 이들의 활성 단편, 예컨대, 서열 번호: 51에 대해 적어도 약 75%, 또는 80%, 또는 85%, 또는 90%, 또는 95%, 또는 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 암호화하는 핵산;

hIGF2 신호 펩타이드(예컨대, 서열 번호: 72), 또는 분비 신호 활성을 갖는 이들의 활성 단편, 예컨대, 서열 번호: 72에 대해 적어도 약 75%, 또는 80%, 또는 85%, 또는 90%, 또는 95%, 또는 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 암호화하는 핵산;

IgG1(201) 신호 펩타이드(서열 번호: 54), 또는 분비 신호 활성을 갖는 이들의 활성 단편, 예컨대, 서열 번호: 54에 대해 적어도 약 75%, 또는 80%, 또는 85%, 또는 90%, 또는 95%, 또는 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 암호화하는 핵산;

wtIL2 리더 펩타이드(서열 번호: 55), 또는 분비 신호 활성을 갖는 이들의 활성 단편, 예컨대, 서열 번호: 55에 대해 적어도 약 75%, 또는 80%, 또는 85%, 또는 90%, 또는 95%, 또는 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 암호화하는 핵산;

돌연변이 IL2 리더 펩타이드(서열 번호: 56), 또는 분비 신호 활성을 갖는 이들의 활성 단편, 예컨대, 서열 번호: 56에 대해 적어도 약 75%, 또는 80%, 또는 85%, 또는 90%, 또는 95%, 또는 98%, 또는 99%의 서열 동일성을

갖는 아미노산 서열을 암호화하는 핵산

으로 이루어지는 군 중 임의의 것에서 선택되고;

b. GAA 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산은: 서열 번호: 3, 서열 번호: 4, 서열 번호: 5, 서열 번호: 6, 서열 번호: 7, 서열 번호: 8, 서열 번호: 9, 서열 번호: 10, 서열 번호: 11, 서열 번호: 12, 서열 번호: 13, 서열 번호: 14, 서열 번호: 15, 서열 번호: 16, 서열 번호: 17, 서열 번호: 18, 또는 서열 번호: 1-18에 대해 적어도 60%, 또는 70%, 또는 80%, 85% 또는 90% 또는 95%, 또는 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 핵산 서열

로 이루어지는 군 중 임의의 것에서 선택되는 것인, 재조합 AAV 벡터.

청구항 23

제22항에 있어서, 상기 GAA 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산은 서열 번호: 3에서 선택되거나, 또는 서열 번호: 3에 대해 적어도 60%, 또는 70%, 또는 80%, 85% 또는 90% 또는 95%, 또는 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 핵산 서열이며 이는 서열 번호: 1에 대해 적어도 85%의 서열 동일성을 갖는 GAA 폴리펩타이드를 암호화하고, 여기서 아미노산 잔기 199번은 R(199R)이고, 아미노산 잔기 223번은 H(223H)이고 아미노산 잔기 780번은 I(780I)인 것인, 재조합 AAV 벡터.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 GAA 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산은 서열 번호: 1, 또는 서열 번호: 1에 대해 80% 동일한 서열의 아미노산 잔기 35번, 40번, 50번, 57번, 60번, 68번, 69번, 70번, 72번, 74번, 779번, 790번, 791번, 792번, 793번, 또는 796번 중 임의의 것에서 시작하여 GAA 폴리펩타이드를 암호화하고, 여기서 아미노산 잔기 199번은 R(199R)이고, 아미노산 잔기 223번은 H(223H)이고 아미노산 잔기 780번은 I(780I)인 것인, 재조합 AAV 벡터.

청구항 25

제24항에 있어서, 상기 GAA 폴리펩타이드는 GAA 폴리펩타이드의 N-말단에 부착된 내인성 GAA 신호 펩타이드, 또는 이종 신호 펩타이드를 갖고, 여기서 상기 내인성 신호 펩타이드는 서열 번호: 59의 상기 아미노산 서열 또는 서열 번호: 59에 대해 적어도 80%의 서열 동일성을 갖는 서열을 갖고, 상기 이종 신호 펩타이드는, 서열 번호: 60(201 IgG 신호 펩타이드), 또는 IL2 야생형 신호 펩타이드(서열 번호: 61), 변형된 IL2 신호 펩타이드(서열 번호: 62), A2M 신호 펩타이드(서열 번호: 63), 또는 PZP 신호 펩타이드(서열 번호: 64), 또는 인공 신호 펩타이드(서열 번호: 65), 또는 카텝신 L 신호 펩타이드(서열 번호: 66) 또는 서열 번호: 60-66에 대해 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 신호 펩타이드로 이루어지는 군에서 선택되는 것인, 재조합 AAV 벡터.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 간-특이적 프로모터는 서열 번호: 86, 88, 91-96, 146-150 또는 439-441 중 임의의 것에서 선택되거나, 또는 간-특이적 프로모터는 서열 번호: 86, 88, 91-96, 146-150 또는 439-441에 대해 적어도 80%의 서열 동일성을 갖는 것인, 재조합 AAV 벡터.

청구항 27

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 간-특이적 프로모터는 서열 번호: 98 또는 99 중 임의의 것에서 선택되거나, 또는 간-특이적 프로모터는 서열 번호: 98 또는 99에 대해 적어도 80%의 서열 동일성을 갖는 것인, 재조합 AAV 벡터.

청구항 28

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 간-특이적 프로모터는 서열 번호: 97이거나, 또는 간-특이적 프로모터는 서열 번호: 97에 대해 적어도 80%의 서열 동일성을 갖는 것인, 재조합 AAV 벡터.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 재조합 벡터는 서열 번호: 27의 플라스미드로부터 제조되는 것인, 재조합 AAV 벡터.

청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 핵산은 서열 번호: 25, 또는 그 기능적 단편을 포함하는 것인, 재조합 AAV 벡터.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 재조합 AAV 벡터는 키메라 AAV 벡터, 반수체(haploid) AAV 벡터, 하이브리드 AAV 벡터 또는 배수체(polyploid) AAV 벡터인 것인, 재조합 AAV 벡터.

청구항 32

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 재조합 AAV 벡터는 합리적 반수체 벡터, 모자이크 AAV 벡터, 화학적으로 변형된 AAV 벡터, 또는 임의의 AAV 혈청형으로부터의 AAV 벡터인 것인, 재조합 AAV 벡터.

청구항 33

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 재조합 AAV 벡터는 AAVXL32 벡터, AAVXL32.1 벡터, AAV8 벡터, 또는 적어도 하나의 AAV8 캡시드 단백질을 포함하는 반수체 AAV8 벡터로 이루어지는 군에서 선택되는 것인, 재조합 AAV 벡터.

청구항 34

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 혈청형은 AAV3b인 것인, 재조합 AAV 벡터.

청구항 35

제34항에 있어서, 상기 AAV3b 혈청형은 265D, 549A, Q263Y 중 임의의 것에서 선택되는 캡시드 단백질 내의 하나 또는 돌연변이를 포함하는 것인, 재조합 AAV 벡터.

청구항 36

제35항에 있어서, 상기 AAV3b 혈청형은 AAV3b265D, AAV3b265D549A, AAV3b549A 또는 AAV3bQ263Y, 또는 AAV3bSASTG 중 임의의 것에서 선택되는 것인, 재조합 AAV 벡터.

청구항 37

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 폴리 A 서열은 전장 HGF 폴리 A 서열인 것인, 재조합 AAV 벡터.

청구항 38

제37항에 있어서, 폴리 A 서열은 서열 번호: 42, 43 또는 44에서 선택되거나, 또는 서열 번호: 42-44에 대해 적어도 80%의 서열 동일성을 갖는 핵산 서열인 것인, 재조합 AAV 벡터.

청구항 39

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 역방향 RNA 중합효소 II 종결자 서열은 서열 번호: 45이거나, 또는 서열 번호: 45에 대해 적어도 80%의 서열 동일성을 갖는 핵산 서열인 것인, 재조합 AAV 벡터.

청구항 40

약제학적으로 허용 가능한 담체 내에, 제1항 내지 제39항 중 어느 한 항의 재조합 AAV 벡터를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 41

폼페병(Pompe Disease), 또는 글리코겐 저장 질환 II형(GSD II, 산성 말타아제 결핍증)을 갖거나 또는 알파-글루코시다제(GAA) 폴리펩타이드 결핍증을 갖는 대상체를 치료하는 방법으로서, 제1항 내지 제40항 중 어느 한 항의 재조합 AAV 벡터, 또는 rAAV 게놈 또는 핵산 서열 중 임의의 것을 상기 대상체에 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 42

제41항에 있어서, 상기 AAV 벡터는 서열 번호: 27의 플라스미드로부터 제조되는 것인, 방법.

청구항 43

제41항 또는 제42항에 있어서, 상기 재조합 AAV 벡터는 서열 번호: 3의 핵산 서열, 또는 그 기능적 단편을 포함하는 것인, 방법.

청구항 44

제41항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 재조합 AAV 벡터는 서열 번호: 23의 핵산 서열, 또는 그 기능적 변이체를 포함하는 것인, 방법.

청구항 45

제41항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, GAA 폴리펩타이드는 상기 대상체의 간에서 분비되고 상기 분비된 GAA의 흡수는 골격근 조직, 심근 조직, 횡격막 조직 또는 이들의 조합에 의해 이루어지고, 여기서 상기 분비된 GAA의 흡수는 상기 조직(들) 내에서 리소좀의 글리코겐 저장을 감소시키는 것인, 방법.

청구항 46

제45항에 있어서, 상기 대상체에게 투여하는 것은 근육내, 피하, 척수내, 수조내, 척추강내, 정맥내 투여 중 임의의 것에서 선택되는 것인, 방법.

청구항 47

제41항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 재조합 AAV 벡터는 키메라 AAV 벡터, 반수체 AAV 벡터, 하이브리드 AAV 벡터 또는 배수체 AAV 벡터인 것인, 방법.

청구항 48

제41항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 재조합 AAV 벡터는 합리적 반수체 벡터, 모자이크 AAV 벡터, 화학적으로 변형된 AAV 벡터, 또는 임의의 AAV 혈청형으로부터의 AAV 벡터인 것인, 방법.

청구항 49

제41항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 재조합 AAV 벡터는 AAVXL32 벡터 또는 AAVXL32.1 벡터 또는 AAV8 벡터, 또는 적어도 하나의 AAV8 캡시드 단백질을 포함하는 반수체 AAV8 벡터인 것인, 방법.

청구항 50

제41항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 재조합 AAV 벡터는 AAV8 벡터인 것인, 방법.

청구항 51

제41항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 재조합 AAV 벡터는 1.0E11 vg/kg 내지 5.0E13 vg/kg의 용량 범위로 투여되는 것인, 방법.

청구항 52

제41항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, GAA 단백질 효소 대체 치료법(enzyme replacement therapy, ERT)을 받는 것, 및 GAA 단백질 효소 대체 치료법을 상기 재조합 AAV 벡터의 투여와 동일한 날, 투여 후 하루, 또는 투여 후 1일에서 26주 사이의 임의의 시간에 중단하는 것을 더 포함하는, 방법.

청구항 53

서열 번호: 3, 또는 서열 번호: 3에 대해 적어도 80%의 서열 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하는, 핵산 컨스트럭트.

청구항 54

제53항에 있어서, 서열 번호: 3의 핵산 서열 또는 이에 대해 80%의 서열 동일성을 갖는 핵산의 발현은 서열 번호: 1에 대해 적어도 80%의 서열 동일성을 갖는 GAA 폴리펩타이드를 암호화하고, 여기서 199번 위치에 R이 존재하고, 223번 위치에 H가 존재하고 780번 위치에 I가 존재하는 것인, 핵산.

청구항 55

서열 번호: 23, 또는 서열 번호: 23에 대해 적어도 80%의 서열 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하는, 핵산 컨스트럭트.

청구항 56

제55항에 있어서, 서열 번호: 3 또는 서열 번호: 25, 또는 서열 번호: 3 또는 25에 대해 적어도 80%의 서열 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하는, 핵산 컨스트럭트.

청구항 57

제56항에 있어서, 서열 번호: 3의 핵산 서열 또는 이에 대해 80%의 서열 동일성을 갖는 핵산의 발현은 서열 번호: 1에 대해 적어도 80%의 서열 동일성을 갖는 GAA 폴리펩타이드를 암호화하고, 여기서 199번 위치에 R이 존재하고, 223번 위치에 H가 존재하고 780번 위치에 I가 존재하는 것인, 핵산.

청구항 58

제53항 내지 제57항 중 어느 한 항의 핵산 컨스트럭트를 포함하는, 재조합 AAV.

청구항 59

제1항에 있어서, 상기 AAV는 GAA N-말단의 적어도 1개의 아미노산이 결여되어 있는 것인, 재조합 AAV 벡터.

청구항 60

제1항에 있어서, 상기 AAV는 GAA N-말단의 적어도 5개, 10개, 15개, 20개, 25개, 30개, 35개, 40개, 45개, 50개, 55개 또는 그 이상의 아미노산이 결여되어 있는 것인, 재조합 AAV 벡터.

청구항 61

제1항에 있어서, 상기 이종 신호 펩타이드는 상기 내인성 GAA 신호 펩타이드 또는 그 일부의 바로 뒤에 삽입되는 것인, 재조합 AAV 벡터.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원에 대한 상호 참조**

[0002] 본 출원은 2022년 3월 18일자로 출원된 미국 가출원 제63/321,336호, 2022년 6월 3일자로 출원된 미국 가출원 제63/348,862호 및 2023년 2월 10일자로 출원된 미국 가출원 제63/444,804호의 35 U.S.C. § 119(e)에 따른 이익을 주장하며, 그 각각의 내용은 그 전체가 본원에 참조로 통합된다.

[0003] **서열 목록**

[0004] 본 출원은 본원의 표 9의 서열 목록을 포함하고 있으며, 이는 그 전체가 본원에 참조로 통합된다.

[0005] **기술 분야**

[0006] 본 발명은 아데노-연관 바이러스(AAV) 입자, 알파-글루코시다제(GAA)의 발현을 위한 비리온 및 벡터를 투여함으로써 폼페병(Pompe disease)을 치료하기 위한 방법에 관한 것이고, 여기서 GAA를 암호화하는 핵산은 코돈 최적화되거나 또는 절단될 수 있다. 본원에 개시된 바와 같은 조성물은 폼페병을 치료하기 위한 방법에 사용될 수 있고, 장기간 동안 장기적인 GAA 효소 대체 치료법(enzyme replacement therapy, ERT)의 투여에 대한 임상적 필요성을 포함하지 않는다.

배 경 기 술

[0007] 폼페병(글리코겐 저장 질환 II형; 산성 말타아제 결핍증; MIM 232300)은 리소좀 효소 산성 α-글루코시다제(GAA)의 완전 또는 일부 결핍을 유발하는 GAA 유전자의 열성 돌연변이로 인해 발생한다. GAA의 부재는 많은 조직, 특히 골격근 및 심근 세포의 리소좀에서 글리코겐의 진행성 축적을 유발한다. 손상된 에너지 대사는 2차적으로 심각하게 손상된 근육 구조, 기능 장애, 자가포식을 유발하고, 성인의 경우, 골격근 근세포의 상당한 지방 대체를 유발한다.

[0008] 임상적으로, 병태는 전형적으로 12개월의 연령 이전에 사망을 초래하는 전격성 유아-발병 폼페병(infantile-onset Pompe disease, IOPD)부터 후기-발병 폼페병(late-onset Pompe disease, LOPD)에 이르고, 이는 천천히 진행되어 운동성 상실을 유발하는 근 질환 및 전형적으로 진단 후 5-15년 내에 호흡부전으로 인한 사망을 유발한다. 유아-발병 환자는 출생 시 또는 산전에도 심근병증이 종종 발견되며, 크레아틴 키나아제(CK)가 상승한 후 생후 수주에서 1개월 이내에 심각한 근긴장 저하, 인공호흡기 지원이 필요한 호흡 부전 및 거대한 심근병증이 발생한다. 사망은 대부분 심폐 부전, 흡인성 폐렴 또는 심실 부정맥으로 인해 발생한다. 후기-발병 폼페병(LOPD) 환자(대부분 성인, 일부 청소년)는 서서히 진행되는 근력 약화를 경험하며, 진단이 지연되고 몸통과 근위부 사지 근육의 광범위한 지방 대체로 이어져, 주요 사망 원인인 호흡부전으로 진행되는 경우가 많다(Carlier et al. 2011). 기저 동맥 동맥류가 발생하며 파열되면 생명을 위협할 수 있다. 효소 치료법의 대안 또는 보조요법으로서, GSD-II를 치료하기 위한 유전자 치료 접근법의 타당성이 조사되었다(Amalfitano, A., et al., (1999) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96:8861-8866, Ding, E., et al. (2002) *Mol. Ther.* 5:436-446, Fraites, T. J., et al., (2002) *Mol. Ther.* 5:571-578, Tsujino, S., et al. (1998) *Hum. Gene Ther.* 9:1609-1616).

[0009] MYOZYME®(알글루코시다제 알파)는 폼페병의 치료를 위해 최초로 US 승인된 제품(2006)이었고; LUMIZYME®(알글루코시다제 알파)는 2010년에 승인되었고, 이는 현재 유아-발병 및 후기-발병 폼페병 환자를 위한 표준 치료법(standard-of-care, SOC)이다. 알글루코시다제 알파는 20mg/Kg 용량의 투입으로서 2주마다 정맥내로 투여된다(LUMIZYME Prescribing Information 2014). 알글루코시다제 알파는 GAA의 외인성 소스를 공급한다. 세포 표면의 만노스-6-포스페이트 수용체와의 결합은 GAA 분자의 탄수화물 그룹을 통해 이루어지며, 그 후 내재화되어 리소좀으로 운반되어, 단백질분해성 분해를 거쳐 효소 활성을 증가시키는 것으로 나타났다. 이는 이어서 글리코겐을 절단하는 효소적 활성을 발휘한다. 이러한 효소 대체 치료법(ERT)은 대부분의 영아 폼페병 환자에서 생존을 연장하지만, 일부 환자는 SOC ERT를 준수했음에도 불구하고 사망하거나, 지속적인 근력 약화를 겪거나, 또는 기계식 인공호흡기 지원이 필요한 심각한 저혈압 상태를 유지한다. 후기-발병 환자의 경우, ERT는 초기에는 근육 기능 및 폐 기능 매개변수를 적당히 개선하지만, 이 후 기능이 안정되거나 감소하며, 이상적인 치료법과는 거리가 멀다(Schoser et al. 2017).

[0010] 유아-발병 환자의 경우, 특히 중증 또는 무형 돌연변이(교차-반응 면역물질[CRIM]-음성인) 환자의 경우, GAA 효소에 대한 높고 지속적인 항-rhGAA 면역글로불린 G(IgG)-매개 면역이 ERT에 대한 반응이 손상되거나 부적절한 주요 원인이다. 즉, ERT는 IgG와 IgE 둘 모두의 형태로 항체 반응을 유발하는 것으로 알려져 있으며, 투입-연관 반응을 초래할 수도 있다(Kishnani et al. 2007; Kishnani et al. 2010). 현재 관행은 항체 형성 위험이 있는 LOPD 환자의 경우 ERT로 면역 조절을 개시하는 것이다.

[0011] 또한, 알글루코시다제 알파(MYOZYME®/LUMIZYME®)를 사용한 효소 대체 치료법(ERT)은 격주 또는 매주 번거로운 투입으로 전달되며, 현재 이용 가능한 유일한 치료이다. 유아-발병 폼페병(IOPD)을 갖는 환자의 경우, GAA가 없거나(CRIM 음성) 또는 최소이며(정상의 ~1%), 치료받지 않으면 2세까지 급속한 진행성 심폐 부전 및 사망을 유발한다(Parini et al. 2018). GAA가 현저하게 결핍된 대상체는 청소년 또는 성인(후기-발병 폼페병[LOPD])으로 증상이 덜 심하고 진행이 느리게 나타난다. 또한, 격주 치료를 놓치면 동일한 수준으로 회복하기 위해 수개월 동안 ERT를 받아야 하는 심각한 차질이 생길 수 있다.

[0012] 따라서, 일시적인 치료 성공에도 불구하고, 알글루코시다제 알파 ERT는 IOPD 및 LOPD 둘 모두에서 충족되지 않은 의학적 요구가 분명히 남아 있다. 대상체의 종단 데이터는 ERT가 폼페병을 갖는 환자의 완전한 교정이나 정상화로 이어지지 않는다는 것을 확인시켜 준다. 궁극적으로 대상체는 전형적으로 느린 속도이기는 하지만, 여전히 감소하여, 사망으로의 불가피한 진행을 지연시킨다(Kuperus et al. 2017; Parini et al. 2018). 알글루코시다제 알파는 IOPD 및 LOPD 둘 모두를 갖는 대상체의 생존을 연장하지만(루미자임 처방 정보, 2014), GAA에 대한 항체 반응과 효과 감소는 몇몇 단점을 갖는다.

[0013] 따라서, 임상적 관점으로부터, ERT를 사용한 폼페병 환자의 장기간 치료는 제한된 성공을 갖는다. IOPD 환자

하위집단에서, 많은 환자가 높은 지속적 항-rhGAA 항체가(HSAT)를 경험한다. 임의의 잔류 GAA 단백질을 결여하고 있는 폼페병 환자는 CRIM-음성으로 간주된다. CRIM 음성 환자는 HSAT가 발병하고, 중간 역가가 높거나 지속되는 CRIM 양성 환자 중 하위집단은 사망률이 크게 증가한다(Banugaria et al. 2011). 또한, HSAT 위험 환자의 항체 형성을 예방하기 위해 면역억제를 사용하면 생존 기간이 유의미하게 연장되고, HSAT의 임상적 관련성이 확인되었다(Mendelsohn et al. 2009; Banugaria et al. 2011). 더욱이, 문헌은 ERT의 약 ~1%만이 약리학적으로 활성임을 나타낸다.

[0014] 따라서, 효소 치료법은 중증 영아 GSD II에 대해 합리적인 효능이 입증되었지만, GAA 효소 치료법의 이점은 빈번한 투입의 필요성 뿐만 아니라 재조합 hGAA 단백질에 대한 억제제 또는 중화 항체를 생성하는 대상체에 의해 제한되어(Amalfitano, A., et al. (2001) *Genet. In Med.* 3:132-138), 폼페병을 갖는 환자를 치료하기 위한 개선된 방법 및 대안적인 치료법이 필요하다. 아데노-연관 바이러스(AAV) 벡터-매개 유전자 전달은 적절하고 실현 가능한 대안을 제공한다.

발명의 내용

[0015] 본원에서 설명되는 기술은 일반적으로 게놈 내에 다음을 포함하는 재조합 아데노바이러스 연관(rAAV) 벡터에 관한 것이고: (a) 5' 및 3' AAV 역전된 말단 반복(inverted terminal repeats, ITR) 서열, 및 (b) 5' 및 3' ITR 사이에 위치하고, 내인성 GAA 신호 펩타이드의 전부 또는 일부, 이종 신호 펩타이드 및 알파-글루코시다제(GAA) 폴리펩타이드를 암호화하는 이종 핵산 서열, 여기서 GAA 폴리펩타이드는 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 28-952번, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 57-952번을 포함하거나, 또는 이를테면 서열 번호: 1의 아미노산 28번, 28-29번, 28-30번, 28-31번, 28-32번, 또는 28-33번을 포함하는 N-말단 GAA 폴리펩타이드 단편 및 서열 번호: 1의 N-말단 GAA 폴리펩타이드 단편 뒤에 약 5개의 아미노산에서 약 40개의 아미노산 중 임의의 수의 아미노산 결실을 포함하고, 여기서 이종 신호 펩타이드는 예를 들어 N-말단 GAA 폴리펩타이드 단편 또는 바로 뒤와 GAA 폴리펩타이드의 나머지 아미노산 앞에 삽입될 수 있고, 여기서 이종 신호 펩타이드는 GAA 폴리펩타이드의 나머지 아미노산의 57번 위치에서 선택적으로 융합되고, 여기서 GAA 폴리펩타이드는 서열 번호: 1의 아미노산 952번, 또는 그 기능적 단편까지 확장될 수 있고, 여기서 GAA 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산 서열은 코돈 최적화될 수 있고, 여기서 이종 핵산은 간-특이적 프로모터에 작동 가능하게 연결된다. 특정 실시형태에서, 상동 GAA 신호 펩타이드 또는 그 단편이 존재할 수 있다.

[0016] 게놈 내에 다음을 포함하는 재조합 아데노바이러스 연관(rAAV) 벡터: (a) 5' 및 3' AAV 역전된 말단 반복(ITR) 서열, 및 (b) 선택적으로, 5' 및 3' ITR 사이에 위치하고, 내인성 GAA 신호 펩타이드의 전부 또는 일부, 이종 신호 펩타이드 및 알파-글루코시다제(GAA) 폴리펩타이드를 암호화하는 이종 핵산 서열, 여기서 GAA 폴리펩타이드는 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 28-952번, 서열 번호: 1의 아미노산 57-952번을 포함하거나, 또는 예를 들어, 서열 번호: 1의 아미노산 28번, 28-29번, 28-30번, 28-31번, 28-32번, 또는 28-33번을 포함하는 N-말단 GAA 폴리펩타이드 단편을 포함하고, 결실은 서열 번호: 1의 N-말단 GAA 폴리펩타이드 단편 뒤에 약 5개의 아미노산에서 약 40개의 아미노산 중 임의의 수의 아미노산일 수 있고, 여기서 이종 신호 펩타이드는 GAA 폴리펩타이드의 나머지 아미노산 바로 앞에 삽입될 수 있다. 일 실시형태에서, 이종 신호 펩타이드는 GAA 폴리펩타이드의 나머지 아미노산의 57번 위치에서 선택적으로 융합되고, 여기서 GAA 폴리펩타이드는 서열 번호: 1의 아미노산 952번, 또는 그 기능적 단편까지 확장될 수 있고, 여기서 GAA 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산 서열은 야생형이거나 또는 코돈 최적화될 수 있고, 여기서 이종 핵산은 간-특이적 프로모터에 작동 가능하게 연결된다.

[0017] 일부 실시형태에서, 내인성 GAA-신호 펩타이드를 암호화하는 핵산 서열은 서열 번호: 59의 내인성 GAA 신호 펩타이드의 적어도 1-5개, 또는 적어도 1-10개, 또는 적어도 1-20개, 또는 적어도 약 1-23개, 또는 적어도 약 1-24개, 또는 적어도 약 1-25개, 또는 적어도 약 1-26개, 또는 적어도 약 1-27개의 연속적인 아미노산을 암호화한다. 일부 실시형태에서, GAA-신호 펩타이드를 암호화하는 핵산 서열은 서열 번호: 59의 적어도 1개, 또는 적어도 2개, 또는 적어도 3개, 또는 적어도 4개, 또는 적어도 5개, 또는 적어도 6개, 또는 적어도 7개, 또는 적어도 8개, 또는 적어도 9개, 또는 적어도 10개, 또는 적어도 11개, 또는 적어도 12개, 또는 적어도 13개, 또는 적어도 14개, 또는 적어도 15개, 또는 적어도 16개, 또는 적어도 17개, 또는 적어도 18개, 또는 적어도 19개, 또는 적어도 20개의 아미노산 결실을 포함하는 변형된 GAA 신호 펩타이드를 암호화하고, 여기서 결실은 연속적이거나, 또는 비연속적인 결실일 수 있다.

[0018] 일부 실시형태에서, GAA-신호 펩타이드를 암호화하는 핵산 서열은 내인성 GAA 신호 펩타이드의 적어도 1-5개, 또는 적어도 1-10개, 또는 적어도 1-20개, 또는 적어도 약 1-23개, 또는 적어도 약 1-24개, 또는 적어도 약 1-25개, 또는 적어도 약 1-26개, 또는 적어도 약 1-27개의 연속적인 아미노산을 암호화한다.

[0019] 본원의 임의의 국면의 일 실시형태에서, GAA 폴리펩타이드를 암호화하는 코돈 최적화된 핵산 서열은 서열 번호: 1-18로 이루어지는 군, 또는 그들의 기능적 단편에서 선택된다.

[0020] 본원의 임의의 국면의 일 실시형태에서, 서열 번호: 3을 암호화하는 핵산은 야생형이다.

[0021] 본원의 임의의 국면의 일 실시형태에서, 벡터는 서열 번호: 23의 핵산 서열, 또는 그 기능적 변이체를 포함한다.

[0022] 본원의 임의의 국면의 일 실시형태에서, 이종 핵산 서열은 GAA 폴리펩타이드에 융합된 신호 펩타이드를 포함하는 GAA 단백질을 암호화하고, 여기서 신호 펩타이드는 내인성 GAA 신호 펩타이드, 또는 이종 신호 펩타이드, 또는 이들의 조합이다.

[0023] 본원의 임의의 국면의 일 실시형태에서, AAV 게놈은, 5' 내지 3' 방향으로 다음을 포함한다: (a) 5' ITR, (b) 간-특이적 프로모터 서열, (c) 5' UTR 서열, (d) 내인성 GAA 신호 펩타이드의 일부 또는 전부를 암호화하는 핵산, (e) 이종 신호 펩타이드 또는 N-말단 GAA 폴리펩타이드 단편을 암호화하는 핵산, (f) 알파-글루코시다제 (GAA) 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산, 여기서 GAA 폴리펩타이드는 기능적으로 활성인 그 단편이거나 또는 전체일 수 있음, (g) 폴리 A 서열, 및 (h) 역방향 RNA 중합효소 II 종결자 서열.

[0024] 본원의 임의의 국면의 일 실시형태에서, 벡터는 UTR 또는 역방향 RNA 중합효소 II 종결자 서열 중 적어도 하나를 더 포함한다.

[0025] 본원의 임의의 국면의 일 실시형태에서, UTR은 5' 또는 3'이다.

[0026] 본원의 임의의 국면의 일 실시형태에서, 신호 펩타이드를 암호화하는 핵산은: 내인성 GAA 신호 펩타이드, 피브로넥틴 신호 펩타이드(FN1), IL-2 wt 신호 펩타이드, 변형된 IL-2 신호 펩타이드, IL2(1-3) 신호 펩타이드, IgG 신호 펩타이드, AAT 신호 펩타이드, A2M 신호 펩타이드, 또는 PZP 신호 펩타이드, 또는 신호 펩타이드 활성을 갖는 이들의 활성 단편 중 임의의 것에서 선택되는 신호 서열을 암호화한다.

[0027] 본원의 임의의 국면의 일 실시형태에서, 핵산 서열은 서열 번호: 1의 아미노산 서열을 갖는 GAA 폴리펩타이드, 또는 서열 번호: 1에 대해 적어도 80%의 서열 동일성을 갖는 폴리펩타이드를 암호화하고, 여기서 아미노산 잔기 199번은 R(199R)이고, 아미노산 잔기 223번은 H(223H)이고 아미노산 잔기 780번은 I(780I)이다.

[0028] 본원의 임의의 국면의 일 실시형태에서, GAA 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산 서열은 서열 번호: 3이거나, 또는 서열 번호: 3에 대해 적어도 80%, 또는 적어도 85%, 또는 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 핵산 서열이며 이는 서열 번호: 1에 대해 적어도 80%의 서열 동일성을 갖는 GAA 폴리펩타이드를 암호화하고, 여기서 아미노산 잔기 199번은 R(199R)이고, 아미노산 잔기 223번은 H(223H)이고 아미노산 잔기 780번은 I(780I)이다.

[0029] 본원의 임의의 국면의 일 실시형태에서, 5' UTR 서열은 서열 번호: 41을 포함하거나, 또는 서열 번호: 41에 대해 적어도 80%의 서열 동일성을 갖는 핵산을 포함한다.

[0030] 본원의 임의의 국면의 일 실시형태에서, 5' UTR 서열은 서열 번호: 40을 포함하거나, 또는 서열 번호: 40에 대해 적어도 80%의 서열 동일성을 갖는 핵산을 포함한다.

[0031] 본원의 임의의 국면의 일 실시형태에서, 벡터는 신호 펩타이드를 암호화하는 핵산 서열의 5', 및 프로모터의 3'에 위치한 인트론 서열을 더 포함한다.

[0032] 본원의 임의의 국면의 일 실시형태에서, 인트론 서열은 MVM 서열, HBB2 서열, CMVIE 인트론 서열, 또는 UBC 인트론 서열 또는 SV40 서열로 이루어지는 군에서 선택된다.

[0033] 본원의 임의의 국면의 일 실시형태에서, GAA 폴리펩타이드는 표 1에 개시된 것 중 임의의 것에서 선택되는 N-말단 절단된 GAA 폴리펩타이드이다.

[0034] 본원의 임의의 국면의 일 실시형태에서, 벡터는 GAA 유전자를 암호화하는 핵산의 3' 및 3' ITR 서열의 5'에 위치한 적어도 하나의 폴리A 서열을 더 포함한다.

[0035] 본원의 임의의 국면의 일 실시형태에서, 이종 핵산 서열은 3' UTR 서열을 더 포함하고, 여기서 3' UTR 서열은 GAA 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산의 3' 및 3' ITR 서열의 5'에 위치하거나, 또는 GAA 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산과 폴리 A 서열 사이에 위치하고, 또한 RNA 중합효소 II 종결자 서열을 포함할 수 있다.

[0036] 본원의 임의의 국면의 일 실시형태에서, 이종 핵산 서열은 3' 인트론 서열, 및/또는 RNA 중합효소 II 종결자 서

열을 더 포함하고, 여기서 3' 인트론 서열은 GAA 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산의 3' 및 3' ITR 서열의 5'에 위치하거나, 또는 GAA 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산과 폴리 A 서열 사이에 위치한다.

[0037] 본원의 임의의 국면의 일 실시형태에서, ITR은 삽입, 결실 또는 치환을 포함한다.

[0038] 본원의 임의의 국면의 일 실시형태에서, ITR 내의 하나 이상의 CpG 섬은 제거된다.

[0039] 본원의 임의의 국면의 일 실시형태에서, 신호 펩타이드를 암호화하는 핵산은: AAT 신호 펩타이드(예컨대, 서열 번호: 67), 또는 분비 신호 활성을 갖는 이들의 활성 단편, 예컨대, 서열 번호: 67에 대해 적어도 약 75%, 또는 80%, 또는 85%, 또는 90%, 또는 95%, 또는 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 암호화하는 핵산; 피브로넥틴 신호 펩타이드(FN1)(예컨대, 서열 번호: 73-75), 또는 분비 신호 활성을 갖는 이들의 활성 단편, 예컨대, 서열 번호: 73-75에 대해 적어도 약 75%, 또는 80%, 또는 85%, 또는 90%, 또는 95%, 또는 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 암호화하는 핵산; 내인성 GAA 신호 펩타이드(서열 번호: 51), 또는 분비 신호 활성을 갖는 이들의 활성 단편, 예컨대, 서열 번호: 51에 대해 적어도 약 75%, 또는 80%, 또는 85%, 또는 90%, 또는 95%, 또는 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 암호화하는 핵산; hIGF2 신호 펩타이드(예컨대, 서열 번호: 72), 또는 분비 신호 활성을 갖는 이들의 활성 단편, 예컨대, 서열 번호: 72에 대해 적어도 약 75%, 또는 80%, 또는 85%, 또는 90%, 또는 95%, 또는 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 암호화하는 핵산; IgG1(201) 신호 펩타이드(서열 번호: 54), 또는 분비 신호 활성을 갖는 이들의 활성 단편, 예컨대, 서열 번호: 54에 대해 적어도 약 75%, 또는 80%, 또는 85%, 또는 90%, 또는 95%, 또는 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 암호화하는 핵산; wtIL2 리더 펩타이드(서열 번호: 55), 또는 분비 신호 활성을 갖는 이들의 활성 단편, 예컨대, 서열 번호: 55에 대해 적어도 약 75%, 또는 80%, 또는 85%, 또는 90%, 또는 95%, 또는 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 암호화하는 핵산; 돌연변이 IL2 리더 펩타이드(서열 번호: 56) 또는 분비 신호 활성을 갖는 이들의 활성 단편, 예컨대, 서열 번호: 56에 대해 적어도 약 75%, 또는 80%, 또는 85%, 또는 90%, 또는 95%, 또는 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 암호화하는 핵산으로 이루어지는 군 중 임의의 것에서 선택되고; GAA 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산은: 서열 번호: 3, 서열 번호: 4, 서열 번호: 5, 서열 번호: 6, 서열 번호: 7, 서열 번호: 8, 서열 번호: 9, 서열 번호: 10, 서열 번호: 11, 서열 번호: 12, 서열 번호: 13, 서열 번호: 14, 서열 번호: 15, 서열 번호: 16, 서열 번호: 17, 서열 번호: 18, 또는 서열 번호: 1-18에 대해 적어도 60%, 또는 70%, 또는 80%, 85% 또는 90% 또는 95%, 또는 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 핵산 서열로 이루어지는 군 중 임의의 것에서 선택된다.

[0040] 본원의 임의의 국면의 일 실시형태에서, GAA 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산은 서열 번호: 3 또는 기능적 GAA 활성을 갖는 그 단편에서 선택되거나, 또는 서열 번호: 3에 대해 적어도 60%, 또는 70%, 또는 80%, 85% 또는 90% 또는 95%, 또는 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 핵산 서열이며 이는 서열 번호: 1에 대해 적어도 85%의 서열 동일성을 갖는 GAA 폴리펩타이드를 암호화하고, 여기서 아미노산 잔기 199번은 R(199R)이고, 아미노산 잔기 223번은 H(223H)이고 아미노산 잔기 780번은 I(780I)이다.

[0041] 본원의 임의의 국면의 일 실시형태에서, GAA 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산은 서열 번호: 1, 또는 서열 번호: 1에 대해 80% 동일한 서열의 아미노산 잔기 35번, 40번, 50번, 57번, 60번, 68번, 69번, 70번, 72번, 74번, 779번, 790번, 791번, 792번, 793번, 또는 796번 중 임의의 것에서 시작하여 GAA 폴리펩타이드를 암호화하고, 여기서 아미노산 잔기 199번은 R(199R)이고, 아미노산 잔기 223번은 H(223H)이고 아미노산 잔기 780번은 I(780I)이다.

[0042] 본원의 임의의 국면의 일 실시형태에서, GAA 폴리펩타이드는 GAA 폴리펩타이드의 N-말단 또는 그 뒤에 부착된 내인성 GAA 신호 펩타이드 또는 그 단편, 및 GAA 폴리펩타이드의 N-말단 또는 그 뒤에 부착된 이종 신호 펩타이드를 갖고, 여기서 내인성 신호 펩타이드는 서열 번호: 59의 아미노산 서열 또는 서열 번호: 59에 대해 적어도 80%의 서열 동일성을 갖는 서열을 갖고, 이종 신호 펩타이드는, 서열 번호: 60(201 IgG 신호 펩타이드), 또는 IL2 야생형 신호 펩타이드(서열 번호: 61), 변형된 IL2 신호 펩타이드(서열 번호: 62), A2M 신호 펩타이드(서열 번호: 63), 또는 PZP 신호 펩타이드(서열 번호: 64), 또는 인공 신호 펩타이드(서열 번호: 65), 또는 카텝신 L 신호 펩타이드(서열 번호: 66) 또는 서열 번호: 60-66에 대해 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 신호 펩타이드로 이루어지는 군에서 선택된다.

[0043] 본원의 임의의 국면의 일 실시형태에서, 간-특이적 프로모터는 서열 번호: 86, 88, 91-96, 146-150 또는 439-441 중 임의의 것에서 선택되거나, 또는 간-특이적 프로모터는 서열 번호: 86, 88, 91-96, 146-150 또는 439-441에 대해 적어도 80%의 서열 동일성을 갖는다.

[0044] 본원의 임의의 국면의 일 실시형태에서, 간-특이적 프로모터는 서열 번호: 98 또는 99 중 임의의 것에서 선택되거나, 또는 간-특이적 프로모터는 서열 번호: 98 또는 99에 대해 적어도 80%의 서열 동일성을 갖는다.

[0045] 본원의 임의의 국면의 일 실시형태에서, 간-특이적 프로모터는 서열 번호: 97이거나, 또는 간-특이적 프로모터는 서열 번호: 97에 대해 적어도 80%의 서열 동일성을 갖는다.

[0046] 본원의 임의의 국면의 일 실시형태에서, 재조합 벡터는 서열 번호: 27의 플라스미드로부터 제조된다.

[0047] 본원의 임의의 국면의 일 실시형태에서, 핵산은 서열 번호: 25, 또는 그 기능적 단편을 포함한다.

[0048] 본원의 임의의 국면의 일 실시형태에서, 재조합 AAV 벡터는 키메라 AAV 벡터, 반수체 AAV 벡터, 하이브리드 AAV 벡터 또는 배수체 AAV 벡터이다.

[0049] 본원의 임의의 국면의 일 실시형태에서, 재조합 AAV 벡터는 합리적 반수체 벡터, 모자이크 AAV 벡터, 화학적으로 변형된 AAV 벡터, 또는 임의의 AAV 혈청형으로부터의 AAV 벡터이다.

[0050] 본원의 임의의 국면의 일 실시형태에서, 재조합 AAV 벡터는 AAVXL32 벡터, AAVXL32.1 벡터, AAV8 벡터, 또는 적어도 하나의 AAV8 캡시드 단백질을 포함하는 반수체 AAV8 벡터로 이루어지는 군에서 선택된다. 본원의 임의의 국면의 일 실시형태에서, 혈청형은 AAV3b이다. 본원의 임의의 국면의 일 실시형태에서, AAV3b 혈청형은 265D, 549A, Q263Y 중 임의의 것에서 선택되는 캡시드 단백질 내의 하나 또는 돌연변이를 포함한다. 본원의 임의의 국면의 일 실시형태에서, AAV3b 혈청형은 AAV3b265D, AAV3b265D549A, AAV3b549A 또는 AAV3bQ263Y, 또는 AAV3bSASTG 중 임의의 것에서 선택된다.

[0051] 본원의 임의의 국면의 일 실시형태에서, 폴리 A 서열은 전장 HGF 폴리 A 서열이다. 일 실시형태에서, 이는 hGH 폴리 A 서열의 기능적 단편일 수 있다.

[0052] 본원의 임의의 국면의 일 실시형태에서, 폴리 A 서열은 서열 번호: 42, 43 또는 44에서 선택되거나, 또는 서열 번호: 42-44에 대해 적어도 80%의 서열 동일성을 갖는 핵산 서열이다.

[0053] 본원의 임의의 국면의 일 실시형태에서, 역방향 RNA 중합효소 II 종결자 서열은 서열 번호: 45를 포함하거나, 또는 서열 번호: 45에 대해 적어도 80%의 서열 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일 실시형태에서, 이는 그러한 서열들이다.

[0054] 본원에서 설명되는 다른 국면은, 약제학적으로 허용 가능한 담체 내에, 본원에서 설명되는 재조합 AAV 벡터 중 임의의 것을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0055] 본원에서 설명되는 다른 국면은, 폼페병, 또는 글리코겐 저장 질환 II형(GSD II, 산성 말타아제 결핍증)을 갖거나 또는 알파-글루코시다제(GAA) 폴리펩타이드 결핍증을 갖는 대상체를 치료하는 방법을 제공하며, 이는 본원에서 설명되는 재조합 AAV 벡터 중 임의의 것, 또는 rAAV 게놈 또는 핵산 서열 중 임의의 것을 대상체에 투여하는 것을 포함한다.

[0056] 본원의 임의의 국면의 일 실시형태에서, AAV 벡터는 서열 번호: 27의 플라스미드로부터 제조된다.

[0057] 본원의 임의의 국면의 일 실시형태에서, 재조합 AAV 벡터는 서열 번호: 3의 핵산 서열, 또는 그 기능적 단편을 포함한다.

[0058] 본원의 임의의 국면의 일 실시형태에서, 재조합 AAV 벡터는 서열 번호: 23의 핵산 서열, 또는 그 기능적 변이체를 포함한다.

[0059] 본원의 임의의 국면의 일 실시형태에서, GAA 폴리펩타이드는 대상체의 간에서 분비되고 상기 분비된 GAA의 흡수는 골격근 조직, 심근 조직, 횡격막 조직 또는 이들의 조합에 의해 이루어지고, 여기서 분비된 GAA의 흡수는 상기 조직(들) 내에서 리소좀의 글리코겐 저장을 감소시킨다.

[0060] 본원의 임의의 국면의 일 실시형태에서, 대상체에게 투여하는 것은 근육내, 피하, 척수내, 수조내, 척추강내, 정맥내 투여 중 임의의 것에서 선택된다.

[0061] 본원의 임의의 국면의 일 실시형태에서, 재조합 AAV 벡터는 키메라 AAV 벡터, 반수체 AAV 벡터, 하이브리드 AAV 벡터 또는 배수체 AAV 벡터이다.

[0062] 본원의 임의의 국면의 일 실시형태에서, 재조합 AAV 벡터는 합리적 반수체 벡터, 모자이크 AAV 벡터, 화학적으로 변형된 AAV 벡터, 또는 임의의 AAV 혈청형으로부터의 AAV 벡터이다.

[0063] 본원의 임의의 국면의 일 실시형태에서, 재조합 AAV 벡터는 AAVXL32 벡터 또는 AAVXL32.1 벡터 또는 AAV8 벡터, 또는 적어도 하나의 AAV8 캡시드 단백질을 포함하는 반수체 AAV8 벡터이다.

[0064] 본원의 임의의 국면의 일 실시형태에서, 재조합 AAV 벡터는 AAV8 벡터이다.

[0065] 본원의 임의의 국면의 일 실시형태에서, 재조합 AAV 벡터는 1.0E9 vg/kg 내지 5.0E13 vg/kg의 용량 범위로 투여된다. 예를 들어, 1.0E9 vg/kg 내지 5.0E12 vg/kg; 5.0E9 vg/kg 내지 5.0E12 vg/kg; 5.0E9 vg/kg 내지 1.0E12 vg/kg; 5.0E9 vg/kg 내지 5.0E11 vg/kg; 5.0E9 vg/kg 내지 5.0E10 vg/kg; 및 1.0E9 vg/kg 내지 1.0E10 vg/kg이다.

[0066] 본원의 임의의 국면의 일 실시형태에서, 방법은 GAA 단백질 효소 대체 치료법(ERT)을 받는 것, 및 GAA 단백질 효소 대체 치료법을 상기 재조합 AAV 벡터의 투여와 동일한 날, 투여 후 하루, 또는 투여 후 1일에서 26주 사이의 임의의 시간에 철회하는 것을 더 포함한다.

[0067] 본원에서 설명되는 다른 국면은 서열 번호: 3, 또는 서열 번호: 3에 대해 적어도 80%의 서열 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하는 핵산 컨스트럭트를 제공한다.

[0068] 본원의 임의의 국면의 일 실시형태에서, 서열 번호: 3의 핵산 서열 또는 이에 대해 80%의 서열 동일성을 갖는 핵산의 발현은 서열 번호: 1에 대해 적어도 80%의 서열 동일성을 갖는 GAA 폴리펩타이드를 암호화하고, 여기서 199번 위치에 R이 존재하고, 223번 위치에 H가 존재하고 780번 위치에 I가 존재한다.

[0069] 본원에서 설명되는 다른 국면은 서열 번호: 23, 또는 서열 번호: 23에 대해 적어도 80%의 서열 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하는 핵산 컨스트럭트를 제공한다.

[0070] 본원의 임의의 국면의 일 실시형태에서, 핵산은 서열 번호: 3 또는 서열 번호: 25, 또는 서열 번호: 3 또는 25에 대해 적어도 80%의 서열 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다.

[0071] 본원의 임의의 국면의 일 실시형태에서, 서열 번호: 3의 핵산 서열 또는 이에 대해 80%의 서열 동일성을 갖는 핵산의 발현은 서열 번호: 1에 대해 적어도 80%의 서열 동일성을 갖는 GAA 폴리펩타이드를 암호화하고, 여기서 199번 위치에 R이 존재하고, 223번 위치에 H가 존재하고 780번 위치에 I가 존재한다.

[0072] 본원에서 설명되는 다른 국면은 본원에서 설명되는 핵산 컨스트럭트 중 임의의 것을 포함하는 재조합 AAV를 제공한다.

[0073] 본원의 임의의 국면의 일 실시형태에서, AAV는 GAA N-말단의 적어도 1개의 아미노산이 결여되어 있다.

[0074] 본원의 임의의 국면의 일 실시형태에서, AAV는 GAA N-말단의 적어도 5개, 10개, 15개, 20개, 25개, 30개, 35개, 40개, 45개, 50개, 55개 또는 그 이상의 아미노산이 결여되어 있다.

[0075] 본원의 임의의 국면의 일 실시형태에서, 이종 신호 펩타이드는 내인성 GAA 신호 펩타이드 또는 그 일부의 바로 뒤에 삽입된다.

[0076] 본 발명의 국면은 아래에 설명되는 예시적인 이점을 생성하는 구성 및 사용에 있어서 특정한 이점을 교시한다. 본 발명의 국면의 다른 특징 및 이점은, 본 발명의 국면의 원리를 예시로서 도시하는 첨부된 도면들과 함께, 다음의 보다 상세한 설명으로부터 명백해질 것이다.

도면의 간단한 설명

[0077] 본 출원 파일은 적어도 하나의 컬러로 실행된 도면을 포함한다. 컬러 도면들이 포함된 본 특허 출원 공보의 사본은 요청 및 필요한 수수료 지불 시 특허청에 의해 제공될 것이다. 첨부된 도면들은 본 발명의 국면을 예시한다. 그러한 도면들에서:

도 1a 내지 도 1d는 웨스턴 블롯 밀도측정법에 의한 혈청 GAA 단백질 정량화를 도시한다. 혈청 GAA 단백질이 1주(도 1a), 2주(도 1b), 3주(도 1c) 및 4주(심장 혈청)(도 1d)에 웨스턴 블롯 밀도측정법에 의해 측정되었다. 혈청 GAA는 총 단백질(A 내지 D)에 대해 정규화되었다.

도 2a 내지 도 2d는 4MU 분석에 의한 혈청 GAA 활성을 도시한다. 혈청 GAA 활성은 1주(도 2a), 2주(도 2b), 3주(도 2c) 및 4주(심장 혈청)(도 2d)에 4MU 분석에 의해 측정되었다.

도 3a 내지 도 3c는 웨스턴 블롯 밀도측정법에 의한 표적 기관 GAA 단백질 정량화를 도시한다. GAA 단백질은 심장(도 3a), 횡격막(도 3b) 및 간(도 3c)에서 투여 후 4주째에 웨스턴 블롯 밀도측정법에 의해 측정되었다.

GAA는 총 단백질에 대해 정규화되었다.

도 4a 내지 도 4d는 4MU 분석에 의한 표적 기관 GAA 활성을 도시한다. GAA 활성은 심장(도 4a), 횡격막(도 4b), 대퇴사두근(도 4c) 및 간(도 4d)에서 투여 후 4주째에 4MU 분석에 의해 측정되었다.

도 5a 내지 도 5d는 표적 기관 글리코겐 함량을 도시한다. 글리코겐 함량은 심장(도 5a), 횡격막(도 5b), 대퇴사두근(도 5c) 및 간(도 5d)에서 투여 후 4주째에 측정되었다.

도 6a 내지 도 6c는 3주 동안 희생 동물에 대한 웨스턴 블롯 밀도측정법에 의한 혈청 GAA 단백질 정량화를 도시한다. 혈청 GAA 단백질은 1주(도 6a), 2주(도 6b) 및 3주(도 6c)에 웨스턴 블롯 밀도측정법에 의해 측정되었다. 혈청 GAA는 총 단백질에 대해 정규화되었다.

도 7a 내지 도 7c는 3주 동안 희생 동물에 대한 4MU 분석에 의한 혈청 GAA 활성을 도시한다. 혈청 GAA 활성은 1주(도 7a), 2주(도 7b) 및 3주(도 7c)에 4MU 분석에 의해 측정되었다.

도 8a 내지 도 8c는 3주 동안 희생 동물에 대한 4MU 분석에 의한 표적 기관 GAA 활성을 도시한다. GAA 활성은 심장(도 8a), 횡격막(도 8b) 및 간(도 8c)에서 투여 후 3주째에 4MU 분석에 의해 측정되었다.

도 9a 내지 도 9c는 3주 동안 희생 동물에 대한 표적 기관 글리코겐 함량을 도시한다. 글리코겐 함량은 심장(도 9a), 횡격막(도 9b) 및 간(도 9c)에서 투여 후 3주째에 측정되었다.

도 10a 내지 도 10h는 8주 동안 희생 동물에 대한 웨스턴 블롯 밀도측정법에 의한 혈청 GAA 단백질 정량화를 도시한다. 혈청 GAA 단백질은 1주(도 10a), 2주(도 10b), 3주(도 10c) 및 4주(도 10d), 5주(도 10e), 6주(도 10f), 7주(도 10g), 8주(도 10h)에 웨스턴 블롯 밀도측정법에 의해 측정되었다. 혈청 GAA는 총 단백질에 대해 정규화되었다.

도 11a 내지 도 11h는 8주 동안 희생 동물에 대한 4MU 분석에 의한 혈청 GAA 활성을 도시한다. 혈청 GAA 활성은 1주(도 11a), 2주(도 11b), 3주(도 11c) 및 4주(도 11d), 5주(도 11e), 6주(도 11f), 7주(도 11g), 8주(도 11h)에 4MU 분석에 의해 측정되었다.

도 12a 내지 도 12c는 8주 동안 희생 동물에 대한 웨스턴 블롯 밀도측정법에 의한 표적 기관 GAA 단백질 정량화를 도시한다. GAA 단백질은 심장(도 12a), 횡격막(도 12b), 및 간(도 12c)에서 투여 후 8주째에 웨스턴 블롯 밀도측정법에 의해 측정되었다.

도 13a 내지 도 13c는 8주 동안 희생 동물에 대한 4MU 분석에 의한 표적 기관 GAA 활성을 도시한다. GAA 활성은 심장(도 13a), 횡격막(도 13b) 및 간(도 13c)에서 투여 후 8주째에 4MU 분석에 의해 측정되었다.

도 14a 내지 도 14f는 8주 동안 희생 동물에 대한 표적 기관 글리코겐 함량을 도시한다. 글리코겐 함량은 심장(도 14a, 도 14d), 횡격막(도 14b, 도 14e) 및 간(도 14c, 도 14f)에서 투여 후 8주째에 측정되었고, 체중 1kg 당 투여량에 대해 정규화되어 표현되었다(도 14d 내지 도 14f).

도 15는 Actus, M3 및 M4 컨스트럭트의 개략도를 도시한다. Actus는 서열 번호: 97의 간 프로모터를 포함하고, M3 컨스트럭트는 M2 컨스트럭트와 유사하고, M3 컨스트럭트는 서열 번호: 99의 프로모터를 포함하는 반면에, M2 구조는 서열 번호: 98의 프로모터를 포함하는데, 이는 근육 전사 인자 결합 부위 내의 돌연변이를 포함한다. M3 컨스트럭트 내의 코딩 서열은 예측된 대안적인 개방형 해독틀 및 알려진 면역 자극성 헥사뉴클레오타이드 CpG 모티프를 제거하도록 수정되었다. M4 컨스트럭트 내에서, 모든 CG 디뉴클레오타이드는 전체 코딩 서열에서 제거되었다. 대안적인 프레임은 선택된 M4 컨스트럭트에서 제거되지 않았다. 아미노산 서열은 M3 및 M4 컨스트럭트에 걸쳐 Actus 101(마이오자임/루미자임 아미노산 서열)에서 발견된 서열과 동일하다.

도 16a 및 도 16b는 hGAA 표적 조직 흡수의 분석을 도시한다. 도 16a는 간, 심장 및 횡격막에서 Actus 101 및 비히클 대조군(VC)과 비교하여 M4의 투여 후의 GAA 활성의 발현(상단 그래프), 뿐만 아니라 글리코겐 수준(하단 그래프)을 도시한다. 도 16b는 간, 심장 및 횡격막에서 Actus 101 및 비히클 대조군(VC)과 비교하여 2개의 상이한 로트로부터 M4의 투여 후의 GAA 활성의 발현(상단 그래프), 뿐만 아니라 글리코겐 수준(하단 그래프)을 도시한다.

도 17a 및 도 17b는 Actus 101 및 M4에 의해 발현된 혈청 hGAA의 분석을 도시한다. 도 17a는 Actus 101, M4, 및 비히클 대조군(VC)으로부터 발현된 hGAA의 단백질 발현을 도시한다. hGAA 단백질은 Actus 101과 비교하여 M4로부터 발현되었을 때 2.48배 더 높다. 도 17b는 주입 후 4주째에 Actus 101 및 비히클 대조군(VC)과 비교하여 2개의 상이한 로트로부터 M4의 투여 후의 혈청 내에 존재하는 hGAA 활성의 총 단백질을 도시한다.

도 18a 내지 도 18c는 벡터 주입 후 4주째에 마우스 심장 내의 야생형(pM3-NCBI) & Actus 101 hGAA 단백질의 수행을 도시한다. 도 18a는 표시된 컨스트럭트의 투여 후 hGAA 흡수를 도시하는 막대 그래프이다. 도 18b는 표시된 컨스트럭트의 투여 후 hGAA 활성을 도시하는 막대 그래프이다. 도 18c는 표시된 컨스트럭트의 투여 후 글리코겐 수준을 도시하는 막대 그래프이다. Actus 101은 마우스에서 심장 내 hGAA 활성(도 18b) 및 글리코겐 감소(도 18c)에서 M3 컨스트럭트보다 수행이 더 뛰어나며; 이는 Actus 101보다 수행이 더 뛰어난 M4 컨스트럭트와는 현저한 대조를 이룬다.

도 19는 표시된 컨스트럭트를 갖는 마우스 혈청에서 형질도입 후 4주째에 hGAA 활성에 대한 4MU 활성 분석을 도시한다. M4는 GAA 활성을 촉진시키는 데 있어서 Actus 101보다 수행이 더 뛰어나다.

도 20은 식염수(대조군), Actus 101, 또는 M4로 주입 후 관찰되는 간 잔류를 도시한다. 간 잔류는 Actus 101과 M4 사이에서 유사한 것으로 나타났다.

도 21a 내지 도 21d는 hGAA 표적 조직 흡수의 분석을 도시한다. 도 21a는 심장에서의 M4, Actus 101 및 식염수 대조군의 투여 후 GAA 활성의 발현을 도시한다. 도 21b는 횡격막에서의 M4, Actus 101 및 식염수 대조군의 투여 후 GAA 활성의 발현을 도시한다. 도 21c는 사두근 근육에서의 M4, Actus 101 및 식염수 대조군의 투여 후 GAA 활성의 발현을 도시한다. 도 21d는 가자미근에서의 M4, Actus 101 및 식염수 대조군의 투여 후 GAA 활성의 발현을 도시한다.

도 22는 주입 후 7일째, 14일째 및 21일째에 비히클 대조군(VC), Actus 101, 및 다양한 M4 컨스트럭트, Seq12(서열 번호: 30), Seq99(서열 번호: 29), Seq3(서열 번호:28), 및 Seq100(서열 번호: 27)로부터의 hGAA 발현을 도시하는 웨스턴 블롯을 제시한다. 저용량 및 고용량(표시된 바와 같음)은 GAA-KO 마우스에게 투여되었다. 수준은 표시된 날들에 평가되었다. Seq100은 VC, Actus 101 및 다른 표시된 M4 컨스트럭트와 비교하여 더 긴 기간 동안 지속되는 높은 발현 수준을 초래한다. "H ST 1" 및 "H ST 2"는 고용량 연구 1(HIGH DOSE STUDY 1) 및 고용량 연구 2(HIGH DOSE STUDY 2)를 각각 지칭한다. 서열 번호: 27, 28, 29, 30은 서열 번호: 1의 서열을 갖는 GAA 폴리펩타이드를 발현하는 rAAV 벡터의 발현을 위한 플라스미드이고, 여기서 rAAV 벡터는 서열 번호: 3(Seq100), 서열 번호: 4(Seq3), 서열 번호:7(Seq12), 서열 번호:13(Seq99)에서 선택되는 코돈 최적화된 핵산 서열을 포함한다.

도 23은 표시된 컨스트럭트의 투여 후 21일째에 GAA-KO 마우스에서의 hGAA 수준을 도시한다. Seq100은 VC, Actus 101 및 다른 표시된 M4 컨스트럭트와 비교하여 투여 후 21일째에 혈청(상단의 웨스턴 블롯) 및 간(하단의 웨스턴 블롯)에서의 hGAA의 높은 발현 수준을 초래한다.

도 24는 표시된 컨스트럭트로 투여 후 21일째에 GAA-KO 마우스의 간에서의 정규화된 hGAA RNA 수준을 도시한다. Seq100은 VC, Actus 101 및 다른 표시된 M4 컨스트럭트와 비교하여 투여 후 21일째에 혈청에서 높은 발현 수준의 hGAA RNA를 초래한다.

도 25는 표시된 컨스트럭트로 투여 후 21일째에 표시된 표적 조직(즉, 심장 또는 횡격막)에서의 GAA 흡수를 도시하는 웨스턴 블롯을 나타낸다. Seq100은 VC, Actus 101 및 다른 표시된 M4 컨스트럭트와 비교하여 투여 후 21일째에 각각의 조직에서 높은 발현 수준의 hGAA를 초래한다.

도 26a 및 도 26b는 투여 후 21일째에 GAA-KO 마우스의 표시된 조직에서의 GAA 및 글리코겐 수준을 도시하는 막대 그래프를 제시한다. 도 26a는 표시된 컨스트럭트로 투여 후 21일째에 GAA-KO 마우스의 표시된 조직에서의 GAA 활성을 도시한다. Seq100은 VC, Actus 101 및 다른 표시된 M4 컨스트럭트와 비교하여 투여 후 21일째에 각각의 조직에서 높은 발현 수준의 hGAA를 초래한다. 도 26b는 표시된 컨스트럭트로 마우스에 투여 후 21일째에 GAA-KO 마우스의 표시된 조직에서의 글리코겐을 도시한다. Seq100은 VC, Actus 101 및 다른 표시된 M4 컨스트럭트와 비교하여 투여 후 21일째에 각각의 조직에서의 높은 수준의 글리코겐 제거율을 초래한다.

도 27은 시간 경과에 따른 GAA-KO 마우스에서의 hGAA 발현을 도시하는 웨스턴 블롯을 제시한다. Seq100은 VC, Actus 101 및 다른 표시된 M4 컨스트럭트와 비교하여 투여 후 7일 및 14일째에 높은 발현 수준의 hGAA를 초래한다.

도 28은 투여 후 21일째에 GAA-KO 마우스에서의 4MU 분석의 결과를 도시하는 막대 그래프를 제시한다. Seq100은 VC, Actus 101 및 다른 표시된 M4 컨스트럭트와 비교하여 투여 후 21일째에 높은 발현 수준의 hGAA를 초래한다.

도 29는 다수의 변형된 GAA를 도시하는 개략도이고, (i) GAA-신호 펩타이드, 또는 그 일부, 및 (ii) GAA 폴리펩

타이드에 부착된 이종 신호 펩타이드, (iii) GAA 폴리펩타이드를 포함하는 컨스트럭트를 도시한다. 아미노산 57번에서 시작하는 N-말단 절단된 GAA 폴리펩타이드는 예시적인 GAA 폴리펩타이드로서 도시되어 있지만, 표 1에 개시된 임의의 N-말단 절단된 GAA 폴리펩타이드가 사용될 수 있다.

도 30은 표시된 컨스트럭트의 투여 후 4주째에 GAA-KO 마우스에서의 hGAA 발현을 도시하는 웨스턴 블롯을 제시한다. 검정색 화살표는 GAA 발현을 나타낸다. 회색 삼각형은 비특이적 대역을 나타낸다.

도 31은 표시된 컨스트럭트의 투여 후 4주째에 GAA-KO 마우스의 혈청에서의 총 GAA 단백질을 도시하는 막대 그래프를 제시한다. 식염수가 대조군으로 사용된다.

도 32는 표시된 컨스트럭트의 투여 후 4주째에 GAA-KO 마우스의 혈청에서의 총 GAA 활성을 도시하는 막대 그래프를 제시한다. 식염수가 대조군으로 사용된다. 혈청에서의 4MU 활성은 GAA 발현 수준과 일치한다.

도 33은 표시된 컨스트럭트의 투여 후 4주째에 GAA-KO 마우스의 심장에서의 총 GAA 활성을 도시하는 막대 그래프를 제시한다. 식염수가 대조군으로 사용된다. 심장에서의 4MU 활성은 GAA 발현 수준과 일치하고 컨스트럭트의 발현은 야생형 수준에 도달했다.

도 34는 표시된 컨스트럭트의 투여 후 4주째에 GAA-KO 마우스의 심장에서의 총 글리코겐 수준을 도시하는 막대 그래프를 제시한다. 식염수가 대조군으로 사용된다. 심장에서의 글리코겐 수준은 GAA 발현 수준과 일치하고 컨스트럭트의 발현은 야생형 수준에 도달했다.

도 35a는 표시된 컨스트럭트의 투여 후 4주째에 GAA-KO 마우스의 간에서의 총 GAA 활성을 도시하는 웨스턴 블롯을 제시한다. 도 35b는 표시된 컨스트럭트의 투여 후 4주째에 GAA-KO 마우스의 심장에서의 총 GAA 활성을 도시하는 막대 그래프를 제시한다. 식염수가 대조군으로 사용된다. 간에서 변형된 GAA의 감소된 잔류가 관찰된다.

도 36은 표시된 AVV(좌측 열)의 투여 후 마우스의 혈청 내 GAA의 수준, 혈청 및 심장 내 GAA 활성, 심장 내 글리코겐 수준, 및 간에 잔류된 GAA 수준을 도시하는 표를 제시한다.

도 37은 변형된 컨스트럭트의 개략도를 제시한다. Mod-Actus는 ITR의 5' 및 3'에 위치한 wtAAV DNA 서열을 제거하기 위해 변형된 Actus 컨스트럭트이다. Mod-P072는 5'UTR를 5'UTR+인트론 서열로 대체하고, 3'UTR을 제거하고, SV40 양방향 폴리 A 서열을 첨가하기 위해 변형된 P072 컨스트럭트이다. Mod-P092는 5'UTR를 5'UTR+인트론 서열로 대체하고, 3'UTR을 제거하고, SV40 양방향 폴리 A 서열을 첨가하기 위해 변형된 P092 컨스트럭트이다. Mod-072 및 mod-092는 또한 ITR의 5' 및 3'에 위치한 wtAAV DNA 서열을 제거하도록 변형된다.

도 38a 및 도 38b는 표시된 AAV에 대한 huh7 세포 배양물에서의 GAA 발현을 도시하는 막대 그래프를 제시한다. 도 38a는 huh7 세포 용해물에서의 GAA 활성을 도시한다. 도 38b는 huh7 세포 상청액에서의 GAA 활성을 도시한다. Mod-P072는 가장 높은 수준의 GAA를 상청액으로 분비한다. Mod-Actus는 세포 내에서 가장 높은 GAA 활성을 촉진시킨다.

도 39a 내지 도 39c는 야생형 마우스에서 다양한 수준의 표시된 AAV의 생체 내 발현을 도시하는 데이터를 제시한다. 도 39a는 수컷 마우스에서 투여 후 다양한 주수에서 혈청에서의 GAA 활성을 도시하는 그래프이다. 도 39b는 암컷 마우스에서 투여 후 다양한 주수에서 혈청에서의 GAA 활성을 도시하는 그래프이다. 도 39c는 (총) 수컷 및 암컷 마우스에서 투여 후 다양한 주수에서 혈청에서의 GAA 활성을 도시하는 그래프이다. Mod-P072는 투여 후 4주째에 마우스의 혈청에서 더 높은 GAA 활성 수준을 달성했다.

도 40a 내지 도 40c는 야생형 마우스에서 다양한 수준의 표시된 AAV의 생체 내 발현 후 간, 심장 및 사두근 조직에서의 GAA 수준의 웨스턴 블롯의 반-정량적 분석을 나타내는 막대 그래프를 제시한다. 도 40a는 수컷 및 암컷 마우스 내의 간 조직에서의 GAA 수준을 도시하는 그래프이다. 도 40b는 수컷 및 암컷 마우스 내의 심장 조직에서의 GAA 수준을 도시하는 그래프이다. 도 40c는 수컷 및 암컷 마우스 내의 사두근 조직에서의 GAA 수준을 도시하는 그래프이다. Mod-Actus는 투여 후 간 조직에서 가장 높은 GAA 흡수율을 달성했다. Mod-P072는 투여 후 심장 및 사두근 조직에서 가장 높은 GAA 흡수율을 달성했다.

도 41은 표시된 용량으로 Actus 101, pP110, 및 pP113의 투여 후 심장 조직에서의 글리코겐 수준을 도시하는 막대 그래프를 제시한다. Actus 101 또는 pP113과 비교하여 pP110의 투여 후 세포 내에서 글리코겐의 큰 감소가 관찰되었다. 식염수가 대조군으로 사용된다.

도 42는 표시된 용량으로 M4, pP065, pP072 및 pP092의 투여 후 심장 조직에서의 글리코겐 수준을 도시하는 막

대 그래프를 제시한다. 더 높은 용량의 pP065 및 pP072는 세포에서 글리코겐 수준의 가장 큰 감소를 초래했다. 식염수가 대조군으로 사용된다.

상기 설명된 도면들은 본 발명의 국면을 그의 예시적인 실시형태의 적어도 하나에서 예시하며, 이는 하기 설명에서 보다 상세하게 정의된다. 상이한 도면에서 동일한 숫자로 참조되는 본 발명의 특징, 요소, 및 국면은 하나 이상의 실시형태에 따른 동일하거나, 균등하거나, 또는 유사한 특징, 요소, 또는 국면을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0078] 본원에서 설명된 기술은 폼페병을 치료하기 위한 방법에서 대상체에 GAA 폴리펩타이드를 전달하기 위한 재조합 AAV(rAAV) 벡터 및 rAAV에 대한 컨스트럭트에 관한 것이고, 여기서 GAA 폴리펩타이드를 암호화하는 이종 핵산은 면역 반응을 감소시키고 인간 대상체에서 향상되고 개선된 발현의 효율을 위해 코돈 최적화되어 있다. 즉, GAA 폴리펩타이드를 대상체에 전달하기 위한 본원에서 설명된 rAAV 컨스트럭트는 개선을 포함할 수 있고, 이를테면 GAA 폴리펩타이드를 암호화하는 코돈 최적화된 핵산 서열을 포함하지만 이에 제한되지 않으며, 여기서 GAA 폴리펩타이드를 암호화하는 코돈 최적화된 핵산 서열은 변형되고, 특징들, 예를 들어, (i) 생체 내 향상된 발현, (ii) CpG 섬을 감소시키는 것 및/또는 CG 디뉴클레오타이드 함량을 제거하는 것, (iii) STOP 서열의 변형 또는 대안적인 해독틀(ARF)의 제거, 및 (iv) 선천성 면역 반응을 감소시키는 것을 포함한다. 또는 발현을 향상시키기 위해 변형된 야생형 GAA를 사용하는 것. 또한, GAA 폴리펩타이드를 대상체에 전달하기 위한 본원에서 설명되는 rAAV 컨스트럭트는 개선을 포함할 수 있고, 이를테면, 예컨대, GAA 폴리펩타이드를 발현하는 핵산과 간-특이적 프로모터 사이에 위치한 5' UTR의 통합, 및 GAA 폴리펩타이드를 발현하는 특이적 종결자 서열 3' 핵산의 사용, 이를테면, 예컨대, 특이적 폴리 A 서열 및/또는 종결자 서열, 다수의 폴리 A 서열 등을 포함할 수 있다.

[0079] 본원에서 설명되는 기술은 폼페병을 치료하기 위한 방법에서 대상체에 GAA 폴리펩타이드를 전달하기 위한 개선된 재조합 AAV(rAAV) 벡터 및 rAAV에 대한 컨스트럭트에 관한 것이고, 국제 특허 출원 WO2020102645 및 WO2021102107에 이전에 개시된 것들에 관한 것이고, 이들 둘 모두는 그 전체가 본원에 참조로 통합된다.

[0080] 특히, 역전된 말단 반복(ITR), 간-특이적 프로모터, 이종 유전자, 폴리-A 테일, 및 폼페병을 치료하는 데 사용하기 위한 잠재적으로 다른 조절 요소를 함유하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는, 예컨대, rAAV 벡터를 예시적인 예로서 사용하는 표적화된 바이러스 벡터가 본원에서 설명되며, 여기서 이종 유전자는 인간 GAA이고, 여기서 벡터, 예컨대, rAAV는 치료적으로 유효한 용량으로 환자에게 투여될 수 있으며, 이는 이종 유전자의 발현, 및 질환, 예컨대, 폼페병의 치료를 위해 적절한 조직 및/또는 장기로 전달된다.

[0081] 본원에서 설명되는 일 국면은 게놈 내에 다음을 포함하는 재조합 아데노바이러스 연관(AAV) 벡터를 제공하고: (a) 5' 및 3' AAV 역전된 말단 반복(ITR) 서열, 및 (b) 5' 및 3' ITR 사이에 위치하고, 알파-글루코시다제(GAA) 폴리펩타이드를 포함하는 폴리펩타이드를 암호화하는 이종 핵산 서열, 여기서 이종 핵산은 본원에 개시된 바와 같은 간-특이적 프로모터에 작동 가능하게 연결된다.

[0082] 본원의 임의의 국면의 일 실시형태에서, 이종 핵산 서열은 GAA 폴리펩타이드에 융합된 분비 신호를 포함하는 GAA 폴리펩타이드를 암호화하고, 여기서 분비 신호(본원에서 "신호 펩타이드"라고도 지칭됨)는 GAA 폴리펩타이드, 또는 외인성 GAA 폴리펩타이드이다.

[0083] 본원의 임의의 국면의 일 실시형태에서, GAA 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산 서열은 인간 GAA 유전자 또는 인간 코돈 최적화된 GAA 유전자(coGAA) 또는 변형된 GAA 핵산 서열이다. 본원에 개시된 바와 같이, 인간 GAA 단백질을 암호화하는 핵산은 서열 번호: 1-18, 또는 서열 번호: 1-18 중 임의의 것에 대해 적어도 80%, 또는 적어도 약 85%, 또는 적어도 약 90%, 또는 적어도 약 95%, 또는 적어도 약 98%의 서열 동일성을 갖는 기능적 변이체 중 임의의 것에서 선택된다.

[0084] 일부 실시형태에서, 발현된 GAA는 간으로부터 GAA 폴리펩타이드의 분비를 촉진시키는 신호 펩타이드를 적어도 포함한다. 일부 실시형태에서, GAA 폴리펩타이드, 또는 변형된 GAA는, 간으로부터 GAA 폴리펩타이드의 분비를 촉진시키는 신호 펩타이드를 적어도 포함하는 융합 단백질로서 발현된다.

[0085] 본원에서 설명되는 기술의 모든 실시형태의 모든 국면에서, 간-특이적 프로모터는 간에서 우선적으로 hGAA 폴리펩타이드를 발현한다. 본원에서 설명되는 기술의 모든 실시형태의 모든 국면에서, 일부 실시형태에서 AAV 벡터는 간을 표적화하는 적어도 하나의 캡시드 단백질을 포함한다.

[0086] **I. GAA를 발현하는 재조합 AAV**

[0087] 본원에 개시된 바와 같이, 기술의 일 국면은 캡시드, 및 캡시드 내에 "rAAV 벡터 게놈"으로 지칭되는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 rAAV 벡터를 사용하여 폼페병을 치료하기 위한 발명에 관한 것이다. rAAV 벡터 게놈("rAAV 게놈"으로도 지칭됨)은, 2개의 역전된 말단 반복(ITR, 예컨대, 5'-ITR 및 3'-ITR)을 포함하지만 이에 제한되지 않는 다수의 요소를 포함하고, ITR 사이에는 프로모터, GAA 폴리펩타이드를 암호화하는 이종 유전자 및 폴리-A 테일을 포함하는 추가적인 요소가 위치하고, 여기서 GAA 폴리펩타이드를 암호화하는 이종 유전자는 코돈 최적화되어 있으며, 예컨대, CpGs 감소, 감소된 CpG 섬, 및 내부 시작 코돈 최소화 또는 제거를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0088] 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 rAAV 게놈은 5' ITR 및 3' ITR 서열을 포함하고, 5' ITR 및 3' ITR 사이에는 프로모터, 예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 간-특이적 프로모터 서열이 위치하고, 이는 알파-글루코시다제(GAA) 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산을 암호화하는 이종 핵산에 작동 가능하게 연결되고, 여기서 이종 핵산은 본원에 개시된 바와 같이 코돈 최적화되어 있고, 여기서 GAA 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산과 간-특이적 프로모터 서열 사이에 5' UTR이 존재한다. 일부 경우에서, 3' UTR도 존재한다. 또한, UTR은 인트론을 함유한다. 일 실시형태에서, 이종 핵산 서열은 다음 요소 중 하나 이상을 선택적으로 더 포함할 수 있다: 인트론 서열, 분비 신호 펩타이드를 암호화하는 핵산, 이는 본원에 개시된 바와 같은 내인성 신호 펩타이드(SP) 또는 이종 SP일 수 있음, 폴리 A 서열, 및 종결자 서열. 일부 실시형태에서, 5' UTR 서열은 서열 번호: 41을 포함하거나, 또는 서열 번호: 40, 또는 서열 번호: 40 또는 41에 대해 적어도 85%, 또는 적어도 90% 또는 그 이상의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 폴리 A 서열은 서열 번호: 42, 또는 서열 번호: 42에 대해 적어도 85%, 또는 적어도 90% 또는 그 이상의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함하는 전장 HGH 폴리 A 서열이다. 일부 실시형태에서, 종결자 서열은 역방향 RNA 중합효소 II 종결자 서열이다. 일부 실시형태에서, 역방향 RNA 중합효소 II 종결자 서열은 서열 번호: 45 서열, 또는 서열 번호: 45에 대해 적어도 85%, 또는 적어도 90% 또는 그 이상의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다.

[0089] 일부 실시형태에서, 알파-글루코시다제(GAA) 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산은, 예컨대, 서열 번호: 1의 잔기 28번에서 시작하여, 전장 GAA 폴리펩타이드를 암호화한다. 일부 실시형태에서, 알파-글루코시다제(GAA) 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산은, 이를테면, 예를 들어, 아미노산 잔기 35번, 40번, 50번, 57번, 60번, 68번, 69번, 70번, 72번, 74번에서 시작하여 절단된 GAA 폴리펩타이드 및/또는 서열 번호: 1의 잔기 779번, 790번, 791번, 792번, 793번 및 796번에서 시작하여 C-말단 절단, 또는 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 35-952번, 40-952번, 50-952번, 57-952번, 60-952번, 68-952번, 69-952번, 70-952번, 72-952번, 74-952번, 779-952번, 790-952번, 791-952번, 792-952번, 793-952번 및 796-952번에 걸쳐 서열 번호: 1에 대해 적어도 80%, 또는 적어도 85%, 또는 적어도 90% 또는 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 GAA 폴리펩타이드를 암호화한다.

[0090] 일부 실시형태에서, 알파-글루코시다제(GAA) 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산은, 전장 GAA 폴리펩타이드(예컨대, 서열 번호: 1의 잔기 28-952번), 또는 절단된 GAA 폴리펩타이드, 예컨대 서열 번호: 1의 잔기 35번, 40번, 50번, 57번, 60번, 68번, 69번, 70번, 72번, 74번 중 임의의 것에서 시작하는 GAA 폴리펩타이드 및/또는 서열 번호: 1의 잔기 779번, 790번, 791번, 792번, 793번 및 796번에서 시작하는 두 번째 절단을 암호화하고, 상기 핵산은 GAA 폴리펩타이드의 N-말단에 부착된 내인성 GAA 신호 펩타이드를 갖는, 예컨대, 서열 번호: 59의 잔기를 포함하는 내인성 신호 펩타이드를 포함하는 것이다. 예를 들어, 서열 번호: 1과 이종 또는 상동 신호 펩타이드뿐이다. 대안적인 실시형태에서, 알파-글루코시다제(GAA) 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산은 전장 GAA 폴리펩타이드(예컨대, 서열 번호: 1의 잔기 28-952번), 또는 절단된 GAA 폴리펩타이드, 예컨대 서열 번호: 1의 잔기 35번, 40번, 50번, 57번, 60번, 68번, 69번, 70번, 72번, 74번, 779번, 790번, 791번, 792번, 793번 및 796번에서 시작하는 GAA 폴리펩타이드를 암호화하며, 상기 핵산은 전장 또는 절단된 GAA 폴리펩타이드의 N-말단에 부착된 이종 신호 펩타이드를 가지고 있다.

[0091] 대안적인 실시형태에서, 알파-글루코시다제(GAA) 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산은 전장 GAA 폴리펩타이드(예컨대, 서열 번호: 1의 잔기 28-952번), 또는 N-말단 절단된 GAA 폴리펩타이드, 예컨대, 서열 번호: 1의 잔기 35번, 40번, 50번, 57번, 60번, 68번, 69번, 70번, 72번, 74번, 779번, 790번, 791번, 792번, 793번 및 796번 중 임의의 것에서 시작하는 GAA 폴리펩타이드를 암호화하고, 또한 GAA-신호 펩타이드 또는 그 일부 또는 단편, 및 전장 또는 절단된 GAA 폴리펩타이드의 N-말단에 부착된 이종 신호 펩타이드를 암호화한다. 일부 실시형태에서, GAA 폴리펩타이드는 N-말단 절단된 GAA 폴리펩타이드이며, 절단은 서열 번호: 1의 임의의 아미노산 29-35번에서 시작한다. 일부 실시형태에서, 알파-글루코시다제(GAA) 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산은 (i) GAA-신호 펩타이드, 또는 그 일부, 예컨대, 그 N-말단 부분, (ii) GAA 폴리펩타이드의 일부(예컨대, 서열 번호: 1의 잔기 28-56번의 임의의 일부) (iii) 본원에 개시된 바와 같은 이종 신호 펩타이드, 및 (iv) GAA 폴리펩타이드, 예컨대,

N-말단 절단된 GAA 폴리펩타이드, 예컨대, 서열 번호: 1의 잔기 35번, 40번, 50번, 57번, 60번, 68번, 69번, 70번, 72번, 74번, 779번, 790번, 791번, 792번, 793번 및 796번 중 임의의 것에서 시작하는 GAA 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 실시형태에서, GAA 폴리펩타이드는 GAA 폴리펩타이드의 C-말단에서 적어도 1개, 또는 적어도 2개, 또는 적어도 3개, 또는 적어도 4개, 또는 적어도 5개, 또는 적어도 5-10개, 또는 10-20개, 또는 20-30개의 아미노 잔기의 C-말단 절단을 포함할 수 있다. 예시적인 이종 신호 펩타이드가 본원에 개시되어 있고, 서열 번호: 60-78 중 임의의 것에서 선택되는 아미노산을 포함하는 신호 펩타이드를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, 신호 펩타이드는 서열 번호: 60, 61, 62, 63 및 64의 N-말단에 부착된다.

[0092] **A. 알파-글루코시다제(GAA) 폴리펩타이드**

[0093] GAA 유전자(NM_000152.3)는 대략 18.3킬로베이스(kb)만큼 길고 20개의 엑손을 함유한다(Dasouki et al. 2014). 이것의 상보적인 DNA는 미성숙한 952개의 아미노산 효소를 암호화하는 2,859개의 코딩 서열 뉴클레오타이드를 갖는다. GAA는 막 결합된, (천연 기질 글리코겐에 대해) 촉매 비활성인 전구체로서 합성되어 소포체에서 격리된다. 골지 복합체에서 당쇄 변형을 거친 후, (부)분비 경로로, 또는 리소좀으로 운반하여, 여기서 아미노-말단 및 카르복실-말단에서 단계적인 과정으로 절단된다. 만노스 잔기의 인산화는 만노스 6-포스페이트 수용체를 통해 리소좀으로의 효소의 효율적인 운반을 보장한다. 리소좀에서, GAA는 낮은 전위 수소(pH) 환경에서 글리코겐의 α1→4 글루코사이드 연결을 글루코스로 가수분해하는 촉매 역할을 한다. 천연 기질(글리코겐)에 대한 특이성은 성숙하는 동안 획득된다.

[0094] 많은 정상 대립 유전자 변이가 GAA 내에 존재하고, 3개의 알려진 동위효소(GAA1, GAA2, 및 GAA4)의 역할을 한다. GAA 내의 450개 초과의 돌연변이가 폼페병을 갖는 개별에서 보고되었다. 넌센스 돌연변이, 크고 작은 유전자 재배열, 및 스플라이싱 결함이 관찰되었으며, 많은 돌연변이가 가족, 지리적 영역, 또는 인종에 대해 잠재적으로 특이적이다. GAA 효소 활성의 완전 또는 거의 완전한 부재(일반적으로 피부 섬유아세포에서 정상 활성의 1% 미만)를 초래하는 돌연변이 조합은 IOPD를 갖는 개별에서 보다 흔하게 나타나는 반면, 부분적인 효소 활성(피부 섬유아세포에서 정상 활성의 대략 2-40%)을 허용하는 조합은 전형적으로 LOPD 증상을 보인다. GAA 돌연변이는 메신저 RNA 불안정성 및/또는 심각하게 절단된 산성 α-글루코시다제 또는 현저하게 감소된 활성을 갖는 효소를 초래한다. GAA의 기능 장애 또는 부재는 여러 조직의 리소좀과 세포질에 글리코겐을 축적하여, 골격근, 평활근 및 심근의 파괴를 초래한다. 효소 결핍의 영향은 리소좀과 연결된 소포 시스템으로 확장될 수 있으며, 그러한 세포 소기관을 순환하는 글루코스 수송체 4와 같은 수용체에도 영향을 미칠 수 있다. 또한 생산적인 자가포식의 실패와 근육 섬유의 수축 장치를 방해하는 자가포식소체의 점진적인 축적을 보여주는 증거가 있으며, 이는 ERT 동안 골격근의 교정 부족과 관련이 있다.

[0095] 알파-글루코시다제(GAA) 폴리펩타이드는 글리코시드 가수분해효소의 패밀리 31의 구성원이다. 인간 GAA는 110 kDal 전구체로서 합성된다(Wisselaar et al. (1993) J. Biol. Chem. 268(3): 2223-31). 효소의 성숙 형태는 70 및 76 kDal의 단량체 혼합물이다(Wisselaar et al. (1993) J. Biol. Chem. 268(3): 2223-31). 전구체 효소는 7개의 잠재적 글리코실화 부위를 갖고 이 중 4개는 성숙 효소 내에 보유된다(Wisselaar et al. (1993) J. Biol. Chem. 268(3): 2223-31). 성숙 효소를 생성하는 단백질분해성 절단 과정은 후기 엔도솜 또는 리소좀에서 발생한다(Wisselaar et al. (1993) J. Biol. Chem. 268(3): 2223-31).

[0096] rAAV 벡터 게놈은 GAA 폴리펩타이드를 암호화할 수 있고, 예를 들어, 인간 GAA의 아미노산 잔기 40-952번, 또는 아미노산 잔기 40-790번과 같은 더 작은 부분을 포함할 수 있다.

[0097] C-말단 160 아미노산은 성숙한 70 및 76 kDal GAA 폴리펩타이드 종에 존재하지 않는다. 그러나, GAA 활성 맵의 완전한 손실을 초래하는 특정 폼페 대립 유전자는 이 영역에 위치하며, 예를 들어 문헌[Val949Asp(Becker et al.(1998) J. Hum. Genet. 62:991)]이 있다. 이 돌연변이의 표현형은 단백질의 C-말단 부분이 70 또는 76 kDal 종의 일부가 아니지만 단백질의 기능에 중요한 역할을 한다는 것을 나타낸다. 또한 단백질의 C- 말단 부분은 가공하는 동안 나머지 단백질로부터 절단되지만, 주요 종과 연관이 있는 것으로 보고되었다(Moreland et al. (Nov. 1, 2004) J. Biol. Chem., Manuscript 404008200). 따라서, C-말단 잔기는 단백질의 촉매 활성에 직접적인 역할을 하거나, 및/또는 단백질의 N-말단 부분의 적절한 폴딩을 촉진하는 데 관여될 수 있다.

[0098] 천연 GAA 유전자는 신호 서열 및 인접한 추정 막 통과 도메인을 보유하는 전구체 폴리펩타이드, 3개의 이황화 연결(Thim (1989) FEBS Lett. 250:85)을 포함하는 약 45개의 아미노산으로 구성된 시스테인-농후 도메인인 트레포일 도메인(PFAM PF00088), 성숙한 70/76 kDal 폴리펩타이드에 의해 정의되는 도메인, 및 C-말단 도메인을 암호화한다. 트레포일 도메인 및 C-말단 도메인 둘 모두는 기능성 GAA의 생산에 필요하며, 단백질 폴딩 동안 C-말단 도메인이 트레포일 도메인과 상호작용하여 트레포일 도메인에서 적절한 이황화 결합 형성을 촉진할 가능성

이 있다고 보고되었다.

[0099] 본원에 개시된 바와 같은 방법 및 조성물의 일부 실시형태에서, AAV에 의해 발현되는 인간 GAA 단백질은 서열 번호: 1의 아미노산, 또는 서열 번호: 1에 대해 적어도 60%, 또는 70%, 또는 80%, 85% 또는 90% 또는 95%, 또는 98%, 또는 99% 동일한 단백질을 포함한다.

[0100] 일부 실시형태에서, hGAA 폴리펩타이드는 신호 펩타이드(SP)를 포함한다. 통상의 기술자는 신호 펩타이드(SP)가 융합될 수 있는 GAA의 특정 위치를 이해할 수 있다.

[0101] 본원에 개시된 바와 같은 방법 및 조성물의 일부 실시형태에서, AAV에 의해 발현되는 인간 GAA 단백질은 서열 번호: 1의 아미노산, 또는 그 단편 또는 변이체, 예를 들어 서열 번호: 1의 40번, 50번, 57번, 68번, 69번, 70번, 71번, 72번, 779번, 787번, 789번, 790번, 791번, 792번, 793번, 또는 796번에서 선택되는 잔기 중 임의의 것에서 시작하는 인간 GAA 단백질을 포함한다. 따라서, 본 발명의 일 국면은 GAA 단백질에 관한 것이고, 여기서 SP는 서열 번호: 1의 인간 GAA의 N-말단 아미노산 40번, 50번, 57번, 68번, 69번, 70번, 71번, 72번, 779번, 787번, 789번, 790번, 791번, 792번, 793번, 또는 796번에 융합된다. 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 AAV 벡터에 의해 발현되는 GAA 폴리펩타이드는 서열 번호: 1의 28-952번, 35-952번, 40-952번, 50-952번, 57-952번, 60-952번, 68-952번, 69-952번, 70-952번, 72-952번, 74-952번, 779-952번, 790-952번, 791-952번, 792-952번, 793-952번 및 796-952번에서 선택되는 아미노산 잔기에 대해 적어도 80%, 또는 적어도 85%, 또는 적어도 90% 또는 적어도 95%의 서열 동일성을 갖고, N-말단 신호 펩타이드를 더 포함할 수 있으며, 여기서 신호 펩타이드는 본원에 개시된 바와 같은 내인성 GAA 신호 펩타이드, 또는 이종 신호 펩타이드일 수 있다.

[0102] 본원에 개시된 바와 같은 방법 및 조성물의 일부 실시형태에서, AAV에 의해 발현되는 인간 GAA 단백질은 아미노산을 포함하며, 이는 서열 번호: 1의 40번, 50번, 57번, 68번, 69번, 70번, 71번, 72번, 779번, 787번, 789번, 790번, 791번, 792번, 793번, 또는 796번, 또는 이에 대해 적어도 60%, 또는 70%, 또는 80%, 85% 또는 90% 또는 95%, 또는 98%, 또는 99% 동일한 단백질에서 선택되는 잔기 중 임의의 것에서 시작하는 인간 GAA 단백질이다.

[0103] ***(i) 변형된 GAA(modGAA) 폴리펩타이드***

[0104] 일부 실시형태에서, 변형된 인간 GAA 단백질은 서열 번호: 1의 H199R, R223H, V780I 또는 H201L에서 선택되는 적어도 하나의 변형을 갖는 폴리펩타이드, 또는 이러한 변형 중 적어도 하나를 갖는 서열 번호: 1의 적어도 500번, 550번, 600번, 650번, 700번, 750번, 800번, 850번, 또는 900번 아미노산에 대해 적어도 80%, 90%, 95%, 또는 99% 상동인 변형체를 포함한다. 일부 실시형태에서, 변형된 인간 GAA 단백질은, 서열 번호: 1의 H199R, R223H, V780I 또는 H201L에서 선택되는 적어도 2개의 변형을 포함하는 폴리펩타이드, 또는 이러한 변형 중 적어도 2개를 갖는 서열 번호: 1의 적어도 500개, 550개, 600개, 650개, 700개, 750개, 800개, 850개, 또는 900개의 연속적인 아미노산에 대해 적어도 80%, 90%, 95%, 또는 99%의 상동성을 갖는 변이체를 포함한다. 일부 실시형태에서, 변형된 인간 GAA 단백질은 서열 번호: 1의 H199R, R223H, V780I 및 H201L에서 선택되는 3개의 변형을 갖는 폴리펩타이드(GAA-H199R-H201L-R223H 또는 GAA-H199R-H201L-V780I), 또는 이러한 3개의 변형을 갖는 서열 번호: 1의 적어도 500개, 550개, 600개, 650개, 700개, 750개, 800개, 850개, 또는 900개의 연속적인 아미노산에 대해 적어도 80%, 90%, 95%, 또는 99%의 상동성을 갖는 변이체를 포함한다.

[0105] 이러한 변형된 GAA 폴리펩타이드 및 그 단편을 사용할 수 있다. 일부 실시형태에서, AAV에 의해 발현되는 인간 변형된 GAA 단백질은 위에서 변형된 바와 같은 서열 번호: 1의 GAA 폴리펩타이드, 또는 서열 번호: 1에 대해 적어도 60%, 또는 70%, 또는 80%, 85% 또는 90% 또는 95%, 또는 98%, 또는 99% 동일한 단백질, 또는 그러한 서열(서열 번호: 3)을 암호화하는 핵산, 또는 서열 번호: 1의 단편을 포함하고, 여기서 단편은 서열 번호: 1(modGAA; H199R, R223H, V780I) 중 임의의 것의 40번, 50번, 57번, 68번, 69번, 70번, 71번, 72번, 779번, 787번, 789번, 790번, 791번, 792번, 793번, 또는 796번에서 선택되는 잔기, 또는 서열 번호: 1에 대해 적어도 60%, 또는 70%, 또는 80%, 85% 또는 90% 또는 95%, 또는 98%, 또는 99% 동일한 단백질 중 임의의 것에서 시작하고, 여기서 아미노산 199번 위치에는 R이 존재하고; 아미노산 223번 위치에는 H가 존재하고; 아미노산 780번 위치에는 I가 존재한다. Actus 101(서열 번호: 1)은, 3개의 점 돌연변이를 포함하면서, 야생형 GAA로 간주된다.

[0106] 일부 실시형태에서, GAA는 변형되어 N-연결 글루코실화 부위, O-연결 글루코실화 부위 또는 둘 모두와 같은 글루코실화 부위를 첨가하거나 또는 제거한다. 특정 실시형태에서, 글루코실화 부위의 첨가 또는 제거는 N-말단 결실, C-말단 결실, 내부 결실, 무작위 지점 돌연변이 발생, 또는, 부위 지향 돌연변이 발생에 의해 달성된다.

일부 실시형태에서, 예시적인 GAA 변형은 하나 이상의 아스파라긴(Asn) 잔기/잔기들의 첨가 또는, 아스파라긴(Asn) 잔기/잔기들을 생성하기 위한 하나 이상의 돌연변이 또는, 하나 이상의 아스파라긴(Asn) 잔기/잔기들의 결실을 포함한다. 특정 실시형태에서, GAA에 존재하는 N-연결의 전부 또는 일부, 및/또는 O-연결 글루코실화 부위는 돌연변이된 것이다. 일부 실시형태에서, GAA 변형은 GAA의 생물학적 활성, 물리적 구조 및/또는 기질 결합 가능성과 관련된 정보를 획득할 것이다.

[0107] 일 실시형태에서, 변형된 인간 GAA 단백질은 서열 번호: 1의 29-56번 사이 및 이를 포함하는 아미노산 구간의 결실을 포함한다. 일 실시형태에서, 서열 번호: 1의 29-56번 사이 및 이를 포함하는 아미노산 구간의 결실을 포함하는 변형된 인간 GAA 단백질은 세포 내에서 더 이상 유지되지 않는다.

[0108] 일 실시형태에서, 변형된 인간 GAA 단백질은 표 12에서 선택되는 적어도 하나의 변형을 갖는 폴리펩타이드를 포함한다. 표 12에 나열된 변형은 보편적으로 식별되는 GAA 다형성이지만, 예컨대, 폼페병과 같은 질환과는 연관되지 않는다.

[0109]

표 12. 보편적인 GAA 다형성.

위치(S)	아미노산 번호	돌연변이
CA401359830	2	G>E
CA294886445	3	V>A
CA401359856	4	R>S
CA401359866	5	H>P
CA401359886	6	P>Q
CA401359883	6	P>S
CA401359899	7	P>T
CA8814758	8	C>Y
CA401359938	9	S>C
CA10604542	9	S>P

CA401359943	10	H>Y
CA8814761	11	R>L
CA8814763	12	L>F
CA8814764	12	L>P
CA401360004	14	A>V
CA8814770	16	C>S
CA401360048	17	A>S
CA8814773	17	A>V
CA401360057	18	L>F
CA401360075	19	V>L
CA8814774	19	V>M
CA8814775	20	S>F
CA401360089	20	S>T
CA401360111	22	A>T
CA8814776	22	A>V
CA8814777	23	T>A
CA294886529	24	A>V
CA8814782	25	A>V
CA8814784	27	L>V
CA401360200	28	G>E
CA294886548	28	G>R
CA10604460	28	G>V
CA294886572	29	H>Y
CA401360231	31	L>V
CA8814786	33	H>R
CA8814788	34	D>Y
CA401360282	39	P>L
CA8814790	39	P>S
CA401360310	44	G>D
CA401360312	45	S>A
CA401360316	45	S>C
CA401360317	45	S>F
CA401360314	45	S>P
CA401360321	46	S>F
CA294886602	47	P>S
CA294886615	51	E>G
CA8814796	53	H>N
CA8814797	53	H>R
CA8814799	54	P>L
CA8814798	54	P>T
CA294886644	56	H>L
CA294886642	56	H>N

[0110]

CA8814800	56	H>Y
CA294886669	58	Q>H
CA8814803	59	G>E
CA8814802	59	G>R
CA401360401	60	A>D
CA401360398	60	A>T
CA401360410	61	S>R
CA401360414	62	R>K
CA401360423	63	P>L
CA294886682	64	G>E
CA401360435	65	P>L
CA401360432	65	P>S
CA8814806	69	Q>*
CA8814807	69	Q>R
CA8814808	70	A>E
CA401360459	70	A>P
CA8814810	71	H>Q
CA294886764	72	P>T
CA8814813	73	G>S
CA401360481	74	R>C
CA8814815	74	R>P
CA8814817	77	A>P
CA401360499	77	A>V
CA8814819	79	P>S
CA401360524	81	Q>H
CA401360526	82	C>R
CA8814823	83	D>V
CA401360542	84	V>G
CA401360539	84	V>L
CA294886928	86	P>H
CA8814830	87	N>H
CA8814831	87	N>T
CA401360560	88	S>G
CA401360566	88	S>R
CA8814834	90	F>L
VAR_004285	91	D>N
CA241285	91	D>S
CA8814836	91	D>Y
CA401360596	93	A>V
CA401360598	94	P>S
CA401360604	95	D>N
CA401360622	97	A>V

[0111]

CA401360637	99	T>I
CA8814843	100	Q>E
CA401360641	100	Q>K
CA401360648	100	Q>R
CA401360674	102	Q>*
CA401360696	103	C>W
CA8814847	105	A>D
CA8814848	105	A>V
CA401360722	106	R>S
CA294887102	107	G>C
CA401360737	107	G>D
CA401360749	108	C>*
CA401360751	108	C>W
CA294887113	109	C>R
CA8814851	110	Y>H
CA401360782	111	I>F
CA401360786	111	I>M
CA401360791	112	P>A
CA8814852	114	K>R
CA8814853	116	G>V
CA401360860	118	Q>P
CA8814856	121	Q>*
CA401360891	121	Q>P
CA8814858	122	M>R
CA401360915	123	G>R
CA401360930	124	Q>E
CA401360928	124	Q>K
CA401360953	126	W>R
CA401360983	128	F>V
CA8814862	130	P>L
CA8814861	130	P>S
CA401361020	131	P>S
CA401361016	131	P>T
CA401361042	133	Y>N
CA8814865	134	P>S
CA8814866	135	S>R
CA294887228	139	E>K
CA8814871	142	S>R
CA401361288	143	S>C
CA401361271	143	S>P
CA401361370	146	M>I
CA294887253	150	A>G

[0112]

CA294887248	150	A>T
CA401361468	151	T>A
CA401361469	151	T>S
CA8814876	154	R>C
CA8814877	154	R>H
CA401361552	156	T>P
CA401361565	156	T>S
CA401361581	157	P>S
CA401361593	158	T>P
CA401361619	159	F>L
CA294887341	161	P>H
CA401361638	162	K>R
CA8814880	163	D>V
CA401361651	164	I>F
CA8814883	168	R>L
CA401361673	168	R>P
CA8814882	168	R>W
CA294887359	170	D>G
CA401361709	171	V>L
CA401361738	172	M>I
CA401361729	172	M>K
CA401361724	172	M>V
CA401361746	173	M>L
CA401361748	173	M>V
CA8814886	174	E>D
CA294887367	176	E>K
CA294887368	177	N>T
CA8814892	181	F>L
CA8814894	182	T>M
CA8814927	183	I>M
CA401362038	184	K>R
CA8814928	187	A>G
CA294888081	188	N>D
CA401362102	189	R>K
CA8814929	190	R>C
CA8814930	190	R>L
CA294888098	191	Y>H
CA8814931	191	Y>N
CA401362134	192	E>K
CA401362165	194	P>L
CA401362170	195	L>V
CA401362184	196	E>Q

[0113]

CA8814936	197	T>N
CA8814937	198	P>L
CA401362214	198	P>R
CA294888175	198	P>T
VAR_004286	199	H>R
CA8814938	200	V>D
CA401362236	200	V>F
CA401362251	201	H>Y
CA8814941	203	R>Q
CA8814942	204	A>T
CA401362293	205	P>A
CA8814944	206	S>C
CA401362303	206	S>P
RCV001175569	208	L>P
CA294888258	209	Y>H
CA8814952	215	E>K
CA401362453	218	F>L
CA8814953	218	F>S
CA401362473	220	V>E
CA401362477	220	V>G
CA401362502	222	V>G
VAR_004287	223	R>H
CA401362510	223	R>P
CA401362504	223	R>S
CA8814959	226	L>P
CA198772	226	L>V
CA401362586	228	G>D
CA8814963	229	R>H
CA401362611	230	V>L
CA401362640	231	L>P
CA8814993	234	T>A
CA8814994	234	T>M
CA8814996	235	T>A
CA401363061	237	A>E
CA401363074	238	P>S
CA401363168	243	D>N
CA401363204	244	Q>H
CA294889597	245	F>V
CA8815005	246	L>F
CA401363297	250	T>I
CA401363390	255	Q>H
CA401363379	255	Q>R

[0114]

CA8815011	256	Y>C
CA401363423	258	T>I
CA401363464	262	E>A
CA8815018	263	H>R
CA294889693	264	L>F
CA8815020	265	S>R
CA401363512	268	M>I
CA401363510	268	M>I
CA401363521	270	S>G
CA401363525	270	S>N
CA401363558	272	S>R
CA8815021	273	W>*
CA8815022	274	T>I
CA401363599	276	I>F
RCV001090258	276	I>V
CA401363615	277	T>I
CA401363644	279	W>C
CA8815026	281	R>Q
CA401363673	282	D>N
CA8815027	284	A>T
CA8815030	285	P>L
CA8815032	286	T>M
CA401363807	287	P>L
CA8815071	287	P>S
CA401363883	293	G>V
CA8815081	295	H>N
CA401363965	300	A>E
CA294889969	300	A>V
CA8815087	305	G>R
CA401364038	306	S>A
VAR_068586	310	V>G
CA294891320	310	V>L
CA401364194	311	F>L
CA8815093	312	L>M
CA294891343	315	S>N
CA401364267	317	A>V
CA10606846	318	M>L
CA294891694	320	V>M
CA401364384	321	V>A
CA294891725	321	V>I
CA8815118	324	P>Q
CA8815120	324	P>R

[0115]

CA294891758	325	S>N
CA401364455	327	A>G
CA8815125	332	S>L
CA10604927	334	G>C
CA294891791	336	I>M
CA8815127	336	I>N
CA294891797	338	D>G
CA401364575	338	D>Y
CA8815129	340	Y>C
CA8815130	341	I>V
CA401364670	346	E>Q
CA401364694	347	P>H
CA8815131	348	K>R
CA401364711	349	S>R
CA294891876	352	Q>*
CA401364773	353	Q>H
CA8815135	353	Q>R
CA401364783	354	Y>S
CA198782	357	V>F
CA8815138	357	V>I
CA401364892	360	Y>S
CA294892083	361	P>S
CA8815165	363	M>R
RCV001194238	363	M>V
CA8815166	364	P>L
CA401364935	364	P>S
CA8815168	365	P>S
CA8815169	366	Y>H
CA294892167	368	G>C
CA8815170	368	G>S
CA8815171	368	G>V
CA401364969	370	G>D
CA401364981	372	H>D
CA401364985	372	H>Q
CA401364995	374	C>Y
CA401365013	377	G>C
CA294892229	378	Y>C
CA294892234	379	S>F
CA294892232	379	S>Y
CA401365044	382	A>G
CA401365057	384	T>I
CA401365055	384	T>N

[0116]

CA8815184	385	R>H
CA401365065	386	Q>R
CA401365070	387	V>M
CA401365075	388	V>L
CA8815187	388	V>M
CA8815188	389	E>K
CA8815191	391	M>T
VAR_068593	391	M>V
CA294892303	394	A>T
CA8815193	395	H>L
CA8815195	396	F>L
CA8815194	396	F>V
CA8815196	397	P>R
CA8815198	398	L>M
CA401365163	400	V>A
CA401365192	404	D>G
CA10604928	404	D>V
CA8815235	407	Y>C
CA234047	407	Y>H
CA8815237	408	M>L
CA401365214	408	M>L
CA8815241	411	R>Q
CA401365237	412	R>G
CA294892536	412	R>K
CA401365241	412	R>S
CA294892544	415	T>M
CA401365278	417	N>K
CA401365292	419	D>G
CA401365297	420	G>D
CA294892550	420	G>S
CA401365310	422	R>L
CA8815245	422	R>Q
CA401365311	423	D>N
CA8815247	425	P>Q
CA401365327	425	P>T
CA401365338	427	M>V
CA401365382	433	Q>L
CA8815254	435	G>S
CA401365395	435	G>V
CA8815256	436	R>Q
CA294892655	438	Y>S
CA294892670	439	M>I

[0117]

CA294892660	439	M>V
CA8815259	440	M>T
CA8815287	444	P>S
CA8815289	446	I>L
CA8815292	449	S>L
CA401366333	451	P>S
CA8815295	452	A>S
CA401366343	452	A>T
CA401366358	453	G>W
VAR_068597	458	Y>C
CA8815299	459	D>E
CA294894004	460	E>D
CA401366468	461	G>D
CA401366459	461	G>S
CA8815302	464	R>K
CA401366495	464	R>S
CA401366490	464	R>T
CA401366504	465	G>E
CA401366496	465	G>R
CA401366499	465	G>W
CA8815305	466	V>D
CA401366513	466	V>G
CA8815304	466	V>I
CA401366562	470	N>S
CA8815311	471	E>K
CA401366585	472	T>P
CA401366591	472	T>S
CA401366597	473	G>C
CA401366599	473	G>D
CA294894092	473	G>R
CA294894100	474	Q>L
CA8815314	475	P>L
CA401366647	477	I>M
CA294894127	478	G>V
CA401366662	479	K>E
CA401366767	480	V>A
CA401366766	480	V>E
CA8815347	480	V>I
CA401366761	480	V>L
CA401366772	481	W>R
CA401366810	484	S>A
CA401366817	484	S>C

[0118]

CA401366822	485	T>A
CA401366836	486	A>S
CA8815351	488	P>A
CA401366926	493	P>S
CA401366956	495	A>V
CA198789	499	W>R
CA401367013	500	E>K
CA401367049	502	M>R
CA401367077	505	E>A
CA401367089	506	F>L
CA401367111	509	Q>L
CA294894901	510	V>G
CA294894906	511	P>L
CA401367148	515	M>T
CA8815364	517	I>V
CA401367191	519	M>I
CA401367186	519	M>V
CA401367197	520	N>S
CA401367224	524	N>K
CA401367222	524	N>S
CA239454	528	G>A
CA401367268	531	D>N
CA294895023	532	G>C
CA294895032	534	P>L
CA401367292	534	P>R
CA401367299	535	N>K
CA401367297	535	N>S
CA401367352	542	P>L
CA8815393	542	P>S
CA401367345	542	P>T
CA401367360	543	Y>C
CA915952253	544	V>M
CA10606111	546	G>V
CA8815423	547	V>M
CA401368749	548	V>A
CA8815424	548	V>G
CA8815426	549	G>W
CA294895748	550	G>W
CA8815428	552	L>I
CA401368824	553	Q>K
CA8815430	553	Q>R
CA401368854	554	A>P

[0119]

CA401368920	557	I>S
CA401368917	557	I>T
CA8815434	560	S>F
CA401368990	562	H>Q
CA401368994	563	Q>R
CA294895795	567	T>P
CA8815436	569	Y>H
CA401369039	570	N>Y
CA10604317	571	L>P
CA401369052	572	H>P
CA8815438	572	H>Q
CA401369065	573	N>K
CA401369071	574	L>F
CA401369090	575	Y>F
VAR_004300	576	G>S
CA401369106	577	L>P
CA401369103	577	L>V
CA294895849	579	E>Q
CA294895855	580	A>V
CA8815443	581	I>L
CA8815444	581	I>M
CA294895864	582	A>P
CA8815447	584	H>D
CA401369180	584	H>P
CA401369182	584	H>R
VAR_068611	585	R>K
CA294896266	586	A>S
CA8815471	588	V>M
CA8815474	592	G>E
CA401369334	592	G>R
CA8815475	593	T>I
CA401369359	594	R>C
CA401369395	597	V>A
CA294896305	598	I>V
CA401369410	599	S>P
CA401369427	600	R>P
CA401369447	602	T>N
CA8815485	602	T>S
CA401369491	606	H>P
CA294896378	606	H>Q
CA401369512	608	R>G
CA294896401	608	R>L

[0120]

CA401369519	608	R>P
CA401369524	609	Y>D
CA8815490	609	Y>H
CA401369553	611	G>S
CA401369560	612	H>P
CA8815494	612	H>R
CA401369582	613	W>C
CA401369573	613	W>R
CA401369617	616	D>E
CA294896447	616	D>N
CA401369624	617	V>A
CA294896458	617	V>L
CA401369636	618	W>G
CA401369676	621	W>R
CA401369689	622	E>K
CA401369691	622	E>Q
CA8815502	624	L>F
CA401369722	624	L>V
CA8815504	625	A>T
CA294896504	627	S>F
CA8815506	628	V>L
VAR_068621	629	P>L
CA294896534	629	P>S
CA294896808	630	E>A
CA401369839	633	Q>E
CA401369857	635	N>S
CA401369862	636	L>V
CA8815544	637	L>M
CA401369872	638	G>E
CA401369870	638	G>R
CA401369877	639	V>L
CA401369894	642	V>I
CA294896832	643	G>W
CA10605478	644	A>P
CA8815550	644	A>V
CA8815553	646	V>I
CA401369920	647	C>F
CA401369926	648	G>V
CA294896886	651	G>D
CA401369943	651	G>V
CA8815556	653	T>A
CA8815557	653	T>N

[0121]

[0122]

CA401370002	661	W>R
CA401370022	663	Q>H
CA401370023	663	Q>H
CA401370024	664	L>V
CA401370036	666	A>P
CA294896940	666	A>V
CA401370051	668	Y>C
CA401370050	668	Y>S
CA401370056	669	P>A
CA8815563	669	P>R
CA401370055	669	P>S
CA8815562	669	P>T
CA401370068	671	M>L
CA220392	671	M>R
CA8815565	671	M>T
CA8815564	671	M>V
CA401370079	673	N>T
CA401370094	674	H>Y
CA401370115	675	N>D
CA401370120	675	N>S
CA8815567	675	N>T
CA401370175	679	S>R
CA401370294	682	Q>K
CA401370340	684	P>R
CA915952255	686	S>K
CA401370371	686	S>N
CA401370406	688	S>N
CA8815603	688	S>R
CA8815604	688	S>R
CA8815605	689	E>G
VAR_004309	689	E>K
CA401370419	689	E>Q
CA401370430	690	P>R
CA401370433	691	A>S
CA8815608	693	Q>R
CA294897317	698	A>D
CA401370485	698	A>V
CA401370488	699	L>F
CA401370489	699	L>P
CA294897331	700	T>A
CA294897382	703	Y>C
CA401370512	704	A>S

CA401370525	706	L>F
CA401370528	706	L>P
CA294897393	707	P>L
CA8815618	708	H>L
CA8815615	708	H>N
CA401370556	711	T>I
CA401370559	712	L>Q
CA8815622	713	F>L
CA294897442	714	H>R
CA401370585	716	A>P
CA401370586	716	A>S
CA8815630	719	A>V
CA8815631	720	G>E
CA401370625	723	V>G
CA8815635	723	V>M
CA401370630	724	A>D
CA401370627	724	A>T
CA401370639	726	P>L
CA401370648	728	F>I
CA401370659	729	L>P
CA401324684	732	P>S
CA8815654	732	P>T
CA8815655	733	K>R
CA401324707	735	S>F
CA401324703	735	S>T
CA401324719	737	T>I
CA294856435	740	V>L
CA10607034	741	D>V
CA401324761	744	L>P
CA401324773	747	G>E
CA8815667	747	G>R
CA294856500	747	G>W
CA401324808	753	T>A
CA294856528	753	T>I
CA8815670	753	T>N
CA401324824	756	L>F
CA8815672	757	Q>P
CA401324830	757	Q>R
CA8815675	761	A>G
CA401324880	765	G>D
CA294856634	766	Y>N
CA8815680	766	Y>S

[0123]

CA294856691	771	T>I
CA294856710	774	D>E
CA401324934	774	D>H
CA8815713	778	V>L
CA401324975	779	P>Q
VAR_004313	780	V>I
CA401324977	780	V>L
CA8815715	780	V>L
CA294857110	781	E>K
CA294857130	782	A>V
CA8815716	783	L>F
CA401325035	789	P>L
CA294857155	789	P>Q
CA8815719	789	P>R
CA294857158	790	P>S
CA8815720	791	A>S
CA8815721	791	A>V
CA294857164	794	R>C
CA234052	794	R>G
CA10606072	795	E>K
CA8815725	798	I>V
CA401325138	806	T>A
CA8815733	806	T>P
CA401325151	807	L>P
CA401325165	809	A>P
CA8815740	810	P>L
CA8815739	810	P>S
CA401325221	814	I>T
CA401325227	815	N>D
VAR_004314	816	V>I
CA401325283	817	H>R
CA8815749	823	I>L
CA401325517	823	I>V
CA10604584	825	P>R
RCV001091539	827	Q>*
CA401325545	827	Q>R
CA294857876	828	G>S
CA8815773	829	P>L
CA401325955	830	G>R
CA401325967	831	L>F
CA8815775	833	T>I
CA401325992	834	T>A

[0124]

CA294857899	836	S>P
CA401326041	839	Q>*
CA294857971	840	P>A
CA401326065	841	M>I
CA294857973	841	M>T
CA8815780	844	A>D
CA401326085	844	A>T
CA401326104	846	A>T
CA401326131	848	T>I
CA8815784	851	G>A
CA8815786	851	G>E
CA8815785	851	G>V
CA8815788	854	R>Q
CA401326195	855	G>R
CA401326193	855	G>R
CA401326213	857	L>M
CA294858045	864	S>N
CA401326319	866	E>A
CA401326321	866	E>D
CA401326364	871	G>E
CA401326408	875	Q>R
CA401326462	879	L>P
CA8815798	879	L>V
CA294858091	880	A>S
CA294858106	880	A>V
CA8815799	881	R>G
CA401326485	881	R>S
CA8815825	884	T>M
CA8815828	886	V>M
CA8815832	891	R>C
CA8815833	891	R>H
CA401326709	892	V>L
CA8815834	892	V>M
CA8815835	897	A>G
CA401326806	897	A>T
CA401326843	898	G>D
CA8815836	901	L>M
CA401326934	903	K>E
CA401326957	904	V>M
CA401326986	906	V>G
RCV001091541	906	V>I
CA401326996	907	L>P

[0125]

CA8815841	912	A>V
CA401327122	914	Q>P
CA8815849	918	S>C
CA401327196	919	N>H
CA401327211	919	N>S
CA401327260	922	P>L
VAR_004317	927	T>I
CA401327420	930	P>T
CA401327438	931	D>G
CA8815884	935	L>V
CA8815885	937	I>V
CA401327760	940	S>L
CA8815888	943	M>T
CA401327939	947	F>L
CA198803	949	V>I
CA8815891	950	S>N
CA401328038	952	C>G

[0126]

[0127] ***(ii) 뉴클레오타이드 서열: 내인성 또는 이종 신호 펩타이드를 갖는, N-말단 GAA 폴리펩타이드 절단과 GAA 폴리펩타이드 및 N-말단 절단을 암호화하는 핵산 서열***

[0128] 본원에 개시된 바와 같이, 본원에 개시된 GAA 단백질을 암호화하는 핵산은, 예컨대, 코돈 최적화된 GAA 핵산 서열인 서열 번호: 1-18이고, 예를 들어, 이는 NM_00152.5의 NCBI GAA 서열로부터 변형되어 다음 중 임의의 하나 이상을 포함한다: (i) 생체 내 향상된 발현, (ii) CpG 섬 감소, 또는 CG 디뉴클레오타이드의 감소 또는 제거, (iii) 선천성 면역 반응 감소, 및 (iv) 대안적인 해독틀(ARF), 또는 개방형 해독틀(ORF) 감소 및 제거. 본원에 개시된 바와 같은 방법 및 rAAV 조성물에서의 사용을 위해 포함된 예시적인 코돈 최적화된 GAA 핵산 서열은, 본원에 개시된 바와 같은 서열 번호: 3, 서열 번호: 4, 서열 번호: 5, 서열 번호: 6, 서열 번호: 7, 서열 번호: 8, 서열 번호: 9, 서열 번호: 10, 서열 번호: 11, 서열 번호: 12, 서열 번호: 13, 서열 번호: 14, 서열 번호: 15, 서열 번호: 16, 서열 번호: 17 또는 서열 번호: 18, 또는 서열 번호: 1-18에 대해 적어도 60%, 또는 70%, 또는 80%, 85% 또는 90% 또는 95%, 또는 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 핵산 서열 중 임의의 것에서 선택될 수 있고, 여기서 서열 번호: 1-18 또는 이에 대해 적어도 80%의 서열 동일성을 갖는 변이체는 GAA 폴리펩타이드를 암호화하고, 여기서 199번 위치에 있는 아미노산은 R(199R)이고; 233번 위치에 있는 아미노산은 H(233H)이고, 780번 위치에 있는 아미노산은 I(780I)이다.

[0129] 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 바와 같은 방법 및 rAAV 조성물에서의 사용을 위해 포함된 코돈 최적화된 GAA 핵산 서열은 서열 번호: 3 또는 서열 번호: 4, 또는 서열 번호: 3 또는 서열 번호: 4에 대해 적어도 60%, 또는 70%, 또는 80%, 85% 또는 90% 또는 95%, 또는 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 핵산 서열 중 임의의 것에서 선택될 수 있다.

[0130] 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 바와 같은 폼페병을 치료하기 위한 방법에 유용한 rAAV 게놈은, 본원에 개시된 바와 같은, GAA 폴리펩타이드 또는 N-말단 절단된 GAA 폴리펩타이드를 암호화하는 GAA 핵산 서열의 5' 말단에 프레임 내 융합된 신호 펩타이드(SP)를 암호화하는 이종 핵산 서열을 포함한다. 예를 들어, 신호 펩타이드(SP)를 암호화하는 이종 핵산 서열은, GAA 폴리펩타이드 또는 N-말단 절단된 GAA 폴리펩타이드를 암호화하는 GAA 핵산 서열의 5' 말단에 프레임 내 융합되어, rAAV 벡터가 포유류 세포를 형질전환할 때 두 폴리펩타이드는 모두 rAAV 게놈으로부터 발현된다.

[0131] 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 바와 같은 폼페병을 치료하기 위한 방법에 유용한 rAAV 게놈은 서열 번호: 3, 또는 서열 번호: 3의 일부를 포함하는 이종 핵산 서열을 포함하고, 여기서 서열 번호: 3의 핵산의 일부의 발현은 기능적 hGAA 단백질을 생성하고, 여기서 기능적 hGAA 단백질은 본원에 개시된 바와 같은 서열 번호: 1의 N-말단 결실, 또는 서열 번호: 1의 N-말단 및 C-말단 절단을 포함할 수 있다.

[0132] 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 바와 같은 폼페병을 치료하기 위한 방법에 유용한 rAAV 게놈은 서열 번호: 3을 포함하는 이종 핵산 서열, 또는 서열 번호: 3의 뉴클레오타이드 82-2859번 또는 이에 대해 적어도 85%의 서열 동일성을 갖는 핵산을 포함하고, 여기서 코돈 최적화된 hGAA 신호 펩타이드를 암호화하는 서열 번호: 3(서열

번호: 53에 대응함)의 뉴클레오타이드 1-81번은 본원에 개시된 바와 같은 이종 신호 펩타이드를 암호화하는 핵산으로 대체되고, 이는 예컨대, 서열 번호: 54-58, 67, 72 또는 75 중 임의의 것, 또는 이에 대해 적어도 85%, 또는 적어도 90%, 또는 적어도 95%, 또는 적어도 97%, 또는 적어도 98%, 또는 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는 뉴클레오타이드 서열에서 선택된다.

[0133] 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 바와 같은 폼페병을 치료하기 위한 방법에 유용한 rAAV 게놈은 서열 번호: 3의 5'에서 하나 이상의 염기쌍 결실을 포함하는 이종 핵산 서열을 포함한다.

[0134] 예를 들어, 일부 실시형태에서, AAV 게놈 내의 이종 핵산 서열은, 서열 번호: 3의 82-2859, 서열 번호: 3의 82-2859bp, 서열 번호: 3의 103-2859bp, 서열 번호: 3의 118-2859, 서열 번호: 3의 148-2859bp, 서열 번호: 3의 169-2859bp, 서열 번호: 3의 199-2859bp, 서열 번호: 3의 205-2859bp, 서열 번호: 3의 208-2859bp, 서열 번호: 3의 214-2859bp, 서열 번호: 3의 220-2859bp, 서열 번호: 3의 265-2859bp, 서열 번호: 3의 2335-2859bp, 서열 번호: 3의 2368-2859bp, 서열 번호: 3의 2371-2859bp, 서열 번호: 3의 2374-2859bp, 서열 번호: 3의 2377-2859bp, 서열 번호: 3의 2386-2859bp 또는 이에 대해 적어도 85%의 서열 동일성을 갖고, 상기 서열의 5'에 부착된 핵산, 서열 번호: 3의 뉴클레오타이드 1-81번(서열 번호: 53 또는 이에 대해 적어도 85%, 또는 적어도 90%, 또는 적어도 95%, 또는 적어도 97%, 또는 적어도 98%, 또는 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는 뉴클레오타이드 서열에 대응함) 중 임의의 것에서 선택되는 뉴클레오타이드를 포함할 수 있고, 이는 코돈 최적화된 hGAA 신호 펩타이드를 암호화한다.

[0135] 대안적인 실시형태에서, AAV 게놈 내의 이종 핵산 서열은, 서열 번호: 3의 82-2859, 서열 번호: 3의 82-2859bp, 서열 번호: 3의 103-2859bp, 서열 번호: 3의 118-2859, 서열 번호: 3의 148-2859bp, 서열 번호: 3의 169-2859bp, 서열 번호: 3의 199-2859bp, 서열 번호: 3의 205-2859bp, 서열 번호: 3의 208-2859bp, 서열 번호: 3의 214-2859bp, 서열 번호: 3의 220-2859bp, 서열 번호: 3의 265-2859bp, 서열 번호: 3의 2335-2859bp, 서열 번호: 3의 2368-2859bp, 서열 번호: 3의 2371-2859bp, 서열 번호: 3의 2374-2859bp, 서열 번호: 3의 2377-2859bp, 서열 번호: 3의 2386-2859bp, 또는 이에 대해 적어도 85%의 서열 동일성을 갖는 핵산 중 임의의 것에서 선택되는 뉴클레오타이드를 포함할 수 있고, 여기서 코돈 최적화된 hGAA 신호 펩타이드를 암호화하는 서열 번호: 3의 뉴클레오타이드 1-81(서열 번호: 53에 대응함)는, 본원에 개시된 바와 같은 이종 신호 펩타이드를 암호화하는 핵산, 예컨대, 서열 번호: 54-58, 67, 72 또는 75, 또는 이에 대해 적어도 85%, 또는 적어도 90%, 또는 적어도 95%, 또는 적어도 97%, 또는 적어도 98%, 또는 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는 뉴클레오타이드 서열 중 임의의 것에서 선택되는 핵산으로 대체된다.

[0136] 절단된 GAA는 야생형이거나 코돈 최적화될 수 있다. 예를 들어, 예시적인 서열 번호: 3의 5' 결실이 본원의 표 1에 개시되어 있고, 이는 N-말단 절단된 GAA 폴리펩타이드를 암호화한다. 일부 실시형태에서, 서열 번호: 3의 5' 결실의 5'는 본원에 개시된 바와 같은 신호 펩타이드를 암호화하는 핵산의 3'에 부착될 수 있고, 예컨대, 서열 번호: 53-58, 67, 72 또는 75, 또는 이에 대해 적어도 85%, 또는 적어도 90%, 또는 적어도 95%, 또는 적어도 97%, 또는 적어도 98%, 또는 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는 뉴클레오타이드 서열 중 임의의 것에서 선택되는 임의의 신호 펩타이드에 부착될 수 있다.

[0137] **표 1: 서열 번호: 1의 GAA 폴리펩타이드의 예시적인 N-말단 절단, 및 서열 번호: 3의 핵산 서열의 5' 결실의 표**

N-말단 GAA 절단	**서열 번호: 1의 대응하는 아미노산 잔기**	**서열 번호: 3의 coGAA 핵산의 대응하는 뉴클레오타이드(Seq100)**
신호 펩타이드(이는 제거될 수 있으며 본원에 개시된 바와 같은 이종 신호 펩타이드로 대체될 수 있음)	서열 번호: 1의 잔기 1-27번 MGVRHPPCSHRLLAVCALVSLATAALL(서열 번호: 59)	서열 번호: 3의 뉴클레오타이드 1-81번 ATGGGGGTGAGGCACCCTCCCTGTTCTCACAG GCTGCTGGCTGTGTGTGCTCTGGTGTCTCTGG CCACTGCTGCCCTGCTG(서열 번호: 53)
잔기 28번에서 시작하는 hGAA 폴리펩타이드(GAA 신호 펩타이드의 제거)	서열 번호: 1의 잔기 28-952번	서열 번호: 3의 82-2859bp
잔기 35번에서 시작하는 hGAA 폴리펩타이드(서열 번호: 1의 Δ1-34번)	서열 번호: 1의 잔기 35-952번	서열 번호: 3의 103-2859bp
잔기 40번에서 시작하는 hGAA 폴리펩타이드(서열 번호: 1의 Δ1-39번)	서열 번호: 1의 잔기 40-952번	서열 번호: 3의 118-2859번
잔기 50번에서 시작하는 hGAA 폴리펩타이드(서열 번호: 1의 Δ1-49번)	서열 번호: 1의 잔기 50-952번	서열 번호: 3의 148-2859bp
잔기 57번에서 시작하는 hGAA 폴리펩타이드(서열 번호: 1의 Δ1-56번)	서열 번호: 1의 잔기 57-952번	서열 번호: 3의 169-2859bp
잔기 68번에서 시작하는 hGAA 폴리펩타이드(서열 번호: 1의 Δ1-67번)	서열 번호: 1의 잔기 68-952번	서열 번호: 3의 199-2859bp
잔기 69번에서 시작하는 hGAA 폴리펩타이드(서열 번호: 1의 Δ1-68번)	서열 번호: 1의 잔기 69-952번	서열 번호: 3의 205-2859bp
잔기 70번에서 시작하는 hGAA 폴리펩타이드(서열 번호: 1의 Δ1-69번)	서열 번호: 1의 잔기 70-952번	서열 번호: 3의 208-2859bp
잔기 72번에서 시작하는 hGAA 폴리펩타이드(서열 번호: 1의 Δ1-71번)	서열 번호: 1의 잔기 72-952번	서열 번호: 3의 214-2859bp
잔기 74번에서 시작하는 hGAA	서열 번호: 1의 잔기 74-952번	서열 번호: 3의 220-2859bp

[0138]

폴리펩타이드(서열 번호: 1의 Δ1-73번)		
잔기 89번에서 시작하는 hGAA 폴리펩타이드(서열 번호: 1의 Δ1-88번)	서열 번호: 1의 잔기 89-952번	서열 번호: 3의 265-2859bp
잔기 779번에서 시작하는 hGAA 폴리펩타이드(서열 번호: 1의 Δ1-778번)	서열 번호: 1의 잔기 779-952번	서열 번호: 3의 2335-2859bp
잔기 790번에서 시작하는 hGAA 폴리펩타이드(서열 번호: 1의 Δ1-789번)	서열 번호: 1의 잔기 790-952번	서열 번호: 3의 2368-2859bp
잔기 791번에서 시작하는 hGAA 폴리펩타이드(서열 번호: 1의 Δ1-790번)	서열 번호: 1의 잔기 791-952번	서열 번호: 3의 2371-2859bp
잔기 792번에서 시작하는 hGAA 폴리펩타이드(서열 번호: 1의 Δ1-791번)	서열 번호: 1의 잔기 792-952번	서열 번호: 3의 2374-2859bp
잔기 793번에서 시작하는 hGAA 폴리펩타이드(서열 번호: 1의 Δ1-792)	서열 번호: 1의 잔기 793-952번	서열 번호: 3의 2377-2859bp
잔기 796번에서 시작하는 hGAA 폴리펩타이드(서열 번호: 1의 Δ1-795번)	서열 번호: 1의 잔기 796-952번	서열 번호: 3의 2386-2859bp

[0139]

[0140] 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 바와 같은 폼페병을 치료하기 위한 방법에 유용한 rAAV 게놈은 서열 번호: 3의 뉴클레오타이드 103-2859번을 포함하는 이종 핵산 서열을 포함하고, 여기서 상기 서열의 5'에 부착된, 야생형 또는 코돈 최적화된 hGAA 신호 펩타이드(즉, 서열 번호: 53을 포함하는 핵산), 또는 그 단편을 암호화하는 핵산, 또는 본원에 개시된 바와 같은 이종 신호 펩타이드를 암호화하는 핵산 서열, 예컨대, 서열 번호: 54-58, 67, 72 또는 75 중 임의의 것에서 선택되는 핵산 서열, 또는 이에 대해 적어도 85%, 또는 적어도 90%, 또는 적어도 95%, 또는 적어도 97%, 또는 적어도 98%, 또는 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는 뉴클레오타이드 서열이 존재한다.

[0141] 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 바와 같은 폼페병을 치료하기 위한 방법에 유용한 rAAV 게놈은 서열 번호: 3의 뉴클레오타이드 118-2859번을 포함하는 이종 핵산 서열을 포함하고, 여기서 상기 서열의 5'에 부착된, 야생형 또는 코돈 최적화된 hGAA 신호 펩타이드(즉, 서열 번호: 53을 포함하는 핵산)를 암호화하는 핵산 또는 본원에 개시된 바와 같은 이종 신호 펩타이드를 암호화하는 핵산 서열, 예컨대, 서열 번호: 54-58, 67, 72 또는 75 중 임의의 것에서 선택되는 핵산 서열, 또는 이에 대해 적어도 85%, 또는 적어도 90%, 또는 적어도 95%, 또는 적어도 97%, 또는 적어도 98%, 또는 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는 뉴클레오타이드 서열이 존재한다.

[0142] 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 바와 같은 폼페병을 치료하기 위한 방법에 유용한 rAAV 게놈은 서열 번호: 3의 뉴클레오타이드 148-2859번을 포함하는 이종 핵산 서열을 포함하고, 여기서 상기 서열의 5'에 부착된, 야생형 또는 코돈 최적화된 hGAA 신호 펩타이드(즉, 서열 번호: 53을 포함하는 핵산)를 암호화하는 핵산 또는 본원에 개시된 바와 같은 이종 신호 펩타이드를 암호화하는 핵산 서열, 예컨대, 서열 번호: 54-58, 67, 72 또는 75 중 임의의 것에서 선택되는 핵산 서열, 또는 이에 대해 적어도 85%, 또는 적어도 90%, 또는 적어도 95%, 또는 적어도 97%, 또는 적어도 98%, 또는 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는 뉴클레오타이드 서열이 존재한다.

[0143] 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 바와 같은 폼페병을 치료하기 위한 방법에 유용한 rAAV 게놈은 서열 번호: 3의 뉴클레오타이드 169-2859번을 포함하는 이종 핵산 서열을 포함하고, 상기 서열의 5'에 부착된, 예컨대, 코돈 최적화된 hGAA 신호 펩타이드(즉, 서열 번호: 53을 포함하는 핵산)를 암호화하는 핵산, 또는 본원에 개시된 바와 같은 이종 신호 펩타이드를 암호화하는 핵산 서열, 예컨대, 서열 번호: 54-58, 67, 72 또는 75 중 임의의 것에서 선택되는 핵산 서열, 또는 이에 대해 적어도 85%, 또는 적어도 90%, 또는 적어도 95%, 또는 적어도 97%, 또는 적어도 98%, 또는 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는 뉴클레오타이드 서열이 존재한다.

[0144] 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 바와 같은 폼페병을 치료하기 위한 방법에 유용한 rAAV 게놈은 서열 번호: 3

의 뉴클레오타이드 199-2859번을 포함하는 이종 핵산 서열을 포함하고, 여기서 상기 서열의 5'에 부착된, 야생형 또는 코돈 최적화된 hGAA 신호 펩타이드(즉, 서열 번호: 53을 포함하는 핵산), 또는 그 단편을 암호화하는 핵산, 및/또는 본원에 개시된 바와 같은 이종 신호 펩타이드를 암호화하는 핵산 서열, 예컨대, 서열 번호: 54-58, 67, 72 또는 75 중 임의의 것에서 선택되는 핵산 서열, 또는 이에 대해 적어도 85%, 또는 적어도 90%, 또는 적어도 95%, 또는 적어도 97%, 또는 적어도 98%, 또는 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는 뉴클레오타이드 서열이 존재한다.

[0145] 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 바와 같은 폼페병을 치료하기 위한 방법에 유용한 rAAV 게놈은 서열 번호: 3의 뉴클레오타이드 205-2859번 또는 뉴클레오타이드 208-2859번, 또는 뉴클레오타이드 214-2859번을 포함하는 이종 핵산 서열을 포함하고, 여기서 상기 서열의 5'에 부착된, 야생형 또는 코돈 최적화된 hGAA 신호 펩타이드(즉, 서열 번호: 53을 포함하는 핵산)를 암호화하는 핵산 및/또는 본원에 개시된 바와 같은 이종 신호 펩타이드를 암호화하는 핵산 서열, 예컨대, 서열 번호: 54-58, 67, 72 또는 75 중 임의의 것에서 선택되는 핵산 서열, 또는 이에 대해 적어도 85%, 또는 적어도 90%, 또는 적어도 95%, 또는 적어도 97%, 또는 적어도 98%, 또는 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는 뉴클레오타이드 서열이 존재한다.

[0146] 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 바와 같은 폼페병을 치료하기 위한 방법에 유용한 rAAV 게놈은 서열 번호: 3의 뉴클레오타이드 220-2859번 또는 뉴클레오타이드 208-2859번, 또는 뉴클레오타이드 214-2859번을 포함하는 이종 핵산 서열을 포함하고, 여기서 상기 서열의 5'에 부착된, 야생형 또는 코돈 최적화된 hGAA 신호 펩타이드(즉, 서열 번호: 53을 포함하는 핵산)를 암호화하는 핵산 및/또는 본원에 개시된 바와 같은 이종 신호 펩타이드를 암호화하는 핵산 서열, 예컨대, 서열 번호: 54-58, 67, 72 또는 75 중 임의의 것에서 선택되는 핵산 서열, 또는 이에 대해 적어도 85%, 또는 적어도 90%, 또는 적어도 95%, 또는 적어도 97%, 또는 적어도 98%, 또는 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는 뉴클레오타이드 서열이 존재한다.

[0147] 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 바와 같은 폼페병을 치료하기 위한 방법에 유용한 rAAV 게놈은 서열 번호: 3의 뉴클레오타이드 265-2859번, 또는 서열 번호: 3의 뉴클레오타이드 2335-2859번, 또는 서열 번호: 3의 뉴클레오타이드 2368-2859번, 서열 번호: 3의 뉴클레오타이드 2371-2859bp 중 임의의 것을 포함하는 이종 핵산 서열을 포함하고, 여기서 상기 서열의 5'에 부착된, 야생형 또는 코돈 최적화된 hGAA 신호 펩타이드(즉, 서열 번호: 53을 포함하는 핵산)를 암호화하는 핵산, 또는 그 단편, 및/또는 본원에 개시된 바와 같은 이종 신호 펩타이드를 암호화하는 핵산 서열, 예컨대, 서열 번호: 54-58, 67, 72 또는 75에서 선택되는 핵산 서열, 또는 이에 대해 적어도 85%, 또는 적어도 90%, 또는 적어도 95%, 또는 적어도 97%, 또는 적어도 98%, 또는 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는 뉴클레오타이드 서열이 존재한다.

[0148] 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 바와 같은 폼페병을 치료하기 위한 방법에 유용한 rAAV 게놈은 본원에 개시된 바와 같은 신호 서열, 및 GAA 폴리펩타이드 또는 N-말단 절단된 GAA 폴리펩타이드를 암호화하는 이종 핵산 서열을 포함하고, 여기서 GAA 폴리펩타이드는 28번, 35번, 40번, 50번, 57번, 57번, 68번, 69번, 70번, 72번, 74번, 89번, 779번, 790번, 791번, 792번, 793번 또는 796번 중 임의의 것에서 선택되는 아미노산 잔기에서 시작하고, 선택적으로, 여기서 GAA 폴리펩타이드는 또한 서열 번호: 1의 C-말단으로부터 적어도 약 10개, 또는 약 20개, 또는 약 30개, 또는 약 40개, 또는 약 50개, 또는 약 60개, 또는 약 70개, 또는 약 80개, 또는 약 90개, 또는 약 100개, 또는 약 110개, 또는 110개 초과의 아미노산 잔기의 C-말단 결실을 갖는다. 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 바와 같은 폼페병을 치료하기 위한 방법에 유용한 rAAV 게놈은, 본원에 개시된 바와 같은 신호 서열, 및 GAA 폴리펩타이드 또는 N-말단 절단된 GAA 폴리펩타이드를 암호화하는 이종 핵산 서열을 포함하고, 여기서 GAA 폴리펩타이드는 28번, 35번, 40번, 50번, 57번, 57번, 68번, 69번, 70번, 72번, 74번, 89번, 779번, 790번, 791번, 792번, 793번 또는 796번 중 임의의 것에서 선택되는 아미노산 잔기에서 시작하고, 여기서 GAA 폴리펩타이드의 C-말단은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 500번, 600번, 700번, 800번, 842번, 852번, 862번, 875번, 885번, 895번, 900번, 905번, 915번, 920번, 925번, 930번, 935번, 940번, 945번, 950번, 951번 뒤의 임의의 잔기에서 발생한다.

[0149] 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 바와 같은 폼페병을 치료하기 위한 방법에 유용한 rAAV 게놈은, (i) 야생형 또는 코돈 최적화된 hGAA 신호 펩타이드(즉, 서열 번호: 53을 포함하는 핵산), 또는 그 단편 및/또는 본원에 개시된 바와 같은 이종 신호 펩타이드를 암호화하는 핵산 서열, 예컨대, 서열 번호: 54-58, 67, 72 또는 75 중 임의의 것에서 선택되는 핵산 서열, 또는 서열 번호 53-58, 67, 72 또는 65에 대해 적어도 85%, 또는 적어도 90%, 또는 적어도 95%, 또는 적어도 97%, 또는 적어도 98%, 또는 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는 뉴클레오타이드 서열을 암호화하고, (ii) GAA 폴리펩타이드, 서열 번호: 3의 82번, 103번, 118번, 148번, 169번, 199번, 205번, 208번, 214번, 220번, 265번 중 임의의 것에서 선택되는 염기쌍에서 시작하고, 서열 번호: 3의 2553번

(즉, 100개의 C-말단 잔기의 결실, 851aa에서 종료), 2583번(즉, 90개의 C-말단 잔기의 결실, 861aa에서 종료), 2613번(즉, 80개의 C-말단 잔기의 결실, 871aa에서 종료), 2643번(즉, 70개의 C-말단 잔기의 결실, 871aa에서 종료), 2673번(즉, 60개의 C-말단 잔기의 결실, 881aa에서 종료), 2703번(즉, 50개의 C-말단 잔기의 결실, 891aa에서 종료), 2733번(즉, 40개의 C-말단 잔기의 결실, 901aa에서 종료), 2763번(즉, 30개의 C-말단 잔기의 결실, 911aa에서 종료), 2823번(즉, 20개의 C-말단 잔기의 결실, 921aa에서 종료), 2775번(즉, 27개의 C-말단 잔기의 결실, 925aa에서 종료), 2826번(즉, 10개의 C-말단 잔기의 결실, 942aa에서 종료) 중 임의의 것에서 선택되는 염기쌍에서 종료하거나, 또는 서열 번호: 3의 염기쌍 2553-2859번 사이의 임의의 곳에서 종료하는 핵산 서열에 의해 암호화되는 GAA 폴리펩타이드를 암호화하는, 이종 핵산 서열을 포함한다.

[0150] **B. 신호 펩타이드(SP)**

[0151] 천연 GAA 신호 펩타이드는 ER에 의해 절단되지 않고, 이로 인해 천연 GAA 폴리펩타이드가 ER에서 막 결합이 되게 한다(Tsuji et al. (1987) Biochem. Int. 15(5):945-952). 내인성 GAA 신호 펩타이드(및 선택적으로 인접 서열)를 GAA에 대한 대체 신호 펩타이드로 대체함으로써 GAA의 막 결합의 중단이 달성된다.

[0152] 따라서, 대표적인 실시형태에서, 본원에 개시된 바와 같은 폼페병을 치료하기 위한 방법에 유용한 rAAV 벡터 및 rAAV 게놈은, 내인성 GAA 신호 펩타이드 대신에 이종 신호 펩타이드를 암호화하는 이종 핵산 서열에 부착되어 표적세포로 전달될 GAA 폴리펩타이드를 암호화하는 이종 핵산을 더 포함한다. GAA 폴리펩타이드의 N-말단 절단을 포함하여, GAA를 암호화하는 이종 핵산은, 분비 신호 펩타이드를 암호화하는 분절과 작동 가능하게 연관되고, 이로 인해 전사 및 번역 시 융합 폴리펩타이드가 생성되며, 이는 GAA 폴리펩타이드 또는 N-말단 절단된 GAA 폴리펩타이드(예컨대, 이들의 분비를 지시함)와 작동 가능하게 연관된 분비 신호 서열을 함유한다.

[0153] 일부 실시형태에서, hGAA(즉, (서열 번호: 59에 대응하는 코돈 최적화된 핵산 서열에 의해 암호화된) 서열 번호: 1의 아미노산 1-27번)의 내인성 신호 펩타이드는, 서열 번호: 60의 이종 신호 펩타이드(본원에서 "신호 서열" 또는 "리더 서열"로도 지칭됨)(201 IgG 신호 펩타이드), 또는 IL2 야생형 신호 펩타이드(서열 번호: 61), 변형된 IL2 신호 펩타이드(서열 번호: 62), A2M 신호 펩타이드(서열 번호: 63), 또는 PZP 신호 펩타이드(서열 번호: 64), 또는 인공 신호 펩타이드(서열 번호: 65), 또는 카텝신 L 신호 펩타이드(서열 번호: 66) 또는 서열 번호: 60-66에 대해 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 신호 펩타이드로 대체된다.

[0154] 일부 실시형태에서, AAV 벡터는 내인성 GAA 신호 펩타이드(예컨대, 서열 번호: 1의 아미노산 1-27번)("선천성 GAA" 또는 "동족 GAA" 신호 펩타이드로도 지칭됨)를 포함하는 GAA 폴리펩타이드를 암호화한다. 일부 실시형태에서, AAV 벡터는 내인성 GAA 신호 펩타이드(예컨대, 서열 번호: 1의 아미노산 1-27번, 또는 그 일부) 및 추가적인 이종(즉, 비천연) 신호 서열을 포함하는 GAA 폴리펩타이드를 암호화한다. 일부 실시형태에서, 서열 번호: 1의 GAA의 아미노산 1-27번의 내인성 신호 펩타이드를 결여한, 본원에 개시된 GAA 폴리펩타이드 또는 N-말단 GAA 폴리펩타이드는 이종 신호 펩타이드("분비 신호 펩타이드"로도 지칭됨)에 융합된다.

[0155] 특정 실시형태에서, 이종 핵산 서열은 GAA 폴리펩타이드에 융합된 신호 펩타이드를 포함하는 GAA 폴리펩타이드를 암호화하고, 여기서 신호 펩타이드는 이종 GAA 폴리펩타이드이다. 일부 실시형태에서, 이종(예컨대, 외인성 또는 비-GAA) 신호 펩타이드에 융합된 GAA 폴리펩타이드를 암호화하는 이종 핵산은, 5' 말단에서, 동족(예컨대, 내인성) GAA 신호 펩타이드의 일부를 암호화하는 핵산 서열, 예컨대, GAA 신호 펩타이드의 적어도 1-5개, 또는 적어도 1-10개, 또는 적어도 1-20개, 또는 적어도 약 1-23개, 또는 적어도 약 1-24개, 또는 적어도 약 1-25개, 또는 적어도 약 1-26개, 또는 전체, 예컨대, 또는 내인성 GAA 신호 펩타이드의 적어도 약 1-27개의 연속적인 아미노산을 암호화하는 핵산 서열을 더 포함할 수 있다. 다르게 말하면, 일부 실시형태에서, 이종 핵산 서열은 5'에서 3' 방향으로, 서열 번호: 59의 전체 GAA 신호 펩타이드 또는 서열 번호: 59의 내인성 GAA 신호 펩타이드의 일부를 암호화하는 핵산 서열, 이종 신호 펩타이드(예컨대, 비-GAA 신호 펩타이드)를 암호화하는 핵산 서열 및 GAA 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산 서열, 이를테면 야생형 핵산 서열, 또는 적어도 1-3개의 아미노산 변이체를 암호화하는 서열, 또는 N-말단 GAA 절단을 포함하는, GAA 폴리펩타이드를 암호화하는 코돈-최적화된 핵산 서열을 포함할 수 있다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, GAA 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산 서열은, 본원의 표 1에 개시된 것들과 같은, N-말단 절단된 GAA 폴리펩타이드를 암호화한다.

[0156] 일부 실시형태에서, 신호 펩타이드의 순서는 변경되는데, 예를 들어, 일부 실시형태에서, 이종 핵산 서열은 5'에서 3' 방향으로, 본원에 개시된 바와 같은 이종 신호 펩타이드를 암호화하는 핵산 서열, 서열 번호: 59의 전체 GAA 신호 펩타이드, 또는 서열 번호: 59의 내인성 GAA 신호 펩타이드의 일부, 및 N-말단 GAA 절단을 포함하는, GAA 폴리펩타이드를 암호화하는 야생형 또는 코돈-최적화된 핵산 서열을 포함할 수 있다.

[0157] 일부 실시형태에서, GAA 신호 펩타이드(또는 그 단편), 및 이종 신호 펩타이드 사이에, 그리고 N-말단이 절단된 GAA 폴리펩타이드의 상류(예컨대, N-말단)에 위치한 GAA 폴리펩타이드의 일부, 예컨대 서열 번호: 1의 아미노산 28-56번의 영역에 위치한 임의의 1개의 아미노산, 또는 2개의 아미노산 또는 2개 초과의 연속적인 아미노산이 존재할 수 있다. 예를 들어, 이론에 얽매이기를 바라지 않고, 일부 실시형태에서, 이종 핵산 서열은 5'에서 3' 방향으로, (i) 본원에 개시된 바와 같은 전체 전장 GAA 신호 펩타이드 또는 그 일부, (ii) GAA 폴리펩타이드의 일부, 예컨대, 서열 번호: 1의 아미노산 28-35번, 서열 번호: 1의 아미노산 28번, 또는 서열 번호: 1의 아미노산 28-31번, (iii) 이종 신호 펩타이드, 및 (iv) GAA 폴리펩타이드, 예컨대, 서열 번호: 1의 아미노산 57번에서 시작하는 N-말단 절단된 GAA 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. GAA 폴리펩타이드와 이종 신호 펩타이드 사이에 위치한 GAA 폴리펩타이드의 일부는 임의의 길이일 수 있다고 구상되며, 예컨대, 서열 번호: 1의 잔기 28-56번의 적어도 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 10-12개, 12-14개, 14-16개, 16-18개, 18-20개, 또는 20개 초과의 아미노산이고, N-말단 GAA 폴리펩타이드는 이전 GAA 폴리펩타이드 부분의 다음 또는 순차 아미노산에서 시작할 필요가 없다. 이러한 28-56번 아미노산 영역 내의 특정 아미노산은 세포성 잔류를 유발할 수 있다. 일 실시형태에서, 그러한 아미노산은 제거되거나 또는 대체된다.

[0158] 일부 실시형태에서, GAA-신호 펩타이드를 암호화하는 핵산 서열은 적어도 1-5개, 또는 적어도 1-10개, 또는 적어도 1-20개, 또는 적어도 약 1-23개, 또는 적어도 약 1-24개, 또는 적어도 약 1-25개, 또는 적어도 약 1-26개, 또는 적어도 약 1-27개의 연속적인 아미노산(즉, 전체 GAA 신호 펩타이드 서열), 또는 서열 번호: 59의 내인성 GAA 신호 펩타이드의 비-연속적인 아미노산을 암호화한다. 일부 실시형태에서, GAA-신호 펩타이드를 암호화하는 핵산 서열은 서열 번호: 59의 적어도 1개, 또는 적어도 2개, 또는 적어도 3개, 또는 적어도 4개, 또는 적어도 5개, 또는 적어도 6개, 또는 적어도 7개, 또는 적어도 8개, 또는 적어도 9개, 또는 적어도 10개, 또는 적어도 11개, 또는 적어도 12개, 또는 적어도 13개, 또는 적어도 14개, 또는 적어도 15개, 또는 적어도 16개, 또는 적어도 17개, 또는 적어도 18개, 또는 적어도 19개, 또는 적어도 20개의 아미노산의 적어도 하나의 결실을 포함하는 GAA 신호 펩타이드를 암호화하고, 여기서 하나 이상의 결실은 연속적이거나, 또는 비연속적인 결실일 수 있다.

[0159] 일부 실시형태에서, GAA-신호 펩타이드를 암호화하는 핵산 서열은 서열 번호: 57의 전체 핵산(서열 번호: 59의 아미노산 1-27번을 포함하는 GAA 신호 펩타이드를 암호화함)을 포함할 수 있다. 대안적인 실시형태에서, GAA-신호 펩타이드를 암호화하는 핵산 서열은 서열 번호: 53의 핵산 서열의 일부, 예컨대, 서열 번호: 53의 핵산 서열의 임의의 영역에서 1-3bp, 1-4bp, 1-5bp, 1-6bp, 1-7bp, 1-8bp, 1-9bp, 1-10bp, 1-11bp, 1-12bp, 1-13bp, 1-14bp, 1-15bp, 1-16bp, 1-17bp, 1-18bp, 1-19bp, 1-20bp, 1-21bp, 1-22bp, 1-23bp, 1-24bp, 1-25bp, 1-26bp, 1-27bp, 1-28bp, 1-29bp, 1-30bp, 1-33bp, 1-36bp, 1-39bp, 1-42bp, 1-45bp, 1-48bp, 1-51bp, 1-54bp, 1-57bp, 1-60bp, 1-63bp, 1-66bp, 1-69bp, 1-72b, 1-75bp 및 1-78bp 중 어느 하나의 길이를 갖는 서열 번호: 53의 연속적인 염기에서 선택되는 서열 번호: 53의 일부를 포함할 수 있다. 즉, 예시적인 일례로서 서열 번호: 53의 21bp 일부를 사용하여, GAA 신호 펩타이드는 서열 번호: 53의 21bp 일부인 핵산을 포함할 수 있으며, 여기서 21bp는 서열 번호: 53의 임의의 21-연속적인 염기쌍일 수 있다. 예를 들어, 서열 번호: 53의 염기쌍 1에서 시작하는 1-21bp 일부는 서열 번호: 59의 아미노산 1-7번을 포함하는 GAA-신호 펩타이드를 암호화할 수 있는 반면에, 서열 번호: 53의 염기쌍 15에서 시작하는 1-21bp 일부는 서열 번호: 59의 아미노산 5-12번을 포함하는 GAA-신호 펩타이드를 암호화할 수 있다. 일부 실시형태에서, 서열 번호: 59의 GAA 신호 펩타이드의 일부는 서열 번호: 59의 N-말단 일부이다(즉, 서열 번호: 59의 C-말단에서 적어도 1개, 또는 적어도 2개, 또는 적어도 3개, 또는 적어도 4개, 또는 적어도 5개, 또는 적어도 6개, 또는 적어도 7개, 또는 적어도 8개, 또는 적어도 9개, 또는 적어도 10개, 또는 적어도 11개, 또는 적어도 12개, 또는 적어도 13개, 또는 적어도 14개 또는 적어도 15개의 아미노산, 또는 15개 초과의 아미노산 결실을 가짐).

[0160] 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 바와 같이 이종 신호 펩타이드를 암호화하는 핵산은 GAA-신호 펩타이드를 암호화하는 핵산 서열 내로 삽입될 수 있다. 삽입은 서열 번호: 53의 1-81bp 내의 임의의 위치에서 발생할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 바와 같은 이종 신호 펩타이드를 암호화하는 핵산 서열은 GAA-신호 펩타이드를 암호화하는 핵산의 일부에 삽입되어, 예컨대, GAA 신호 펩타이드의 일부(예컨대, 위에서 논의된 바와 같은 서열 번호: 53의 일부)를 암호화하는 5' 핵산 서열과, 상기 서열의 3'에 부착된 본원에 개시된 바와 같은 이종 신호 펩타이드를 암호화하는 핵산을 포함하는 키메라 신호 펩타이드를 생성한다. 일부 실시형태에서, 그 후 아미노산의 결실을 갖는 GAA 폴리펩타이드의 N-말단 부분을 암호화하는 핵산이 존재할 수 있고, 예컨대, 서열 번호: 1의 아미노산 28번, 28-29번, 28-30번, 28-31번, 28-32번, 28-33번 등을 암호화한 후, 서열 번호: 1의 약 4-40개의 아미노산의 결실이 뒤따른다. 일부 실시형태에서, 이종 신호 펩타이드는 N-말단 아미노산의 바

로 뒤에, 예컨대, 28번, 29번, 30번, 31번, 32번 또는 33번 위치 뒤에 삽입될 수 있다.

[0161] 본원에서 설명되는 조성물 및 방법의 일부 실시형태에서, 신호 펩타이드는 간 세포로부터 혈액으로의 GAA 폴리펩타이드의 분비를 보조하는 일반적인 목적을 가지며, 이는 포유류 세포, 예를 들어, 여기서 본원에서 설명된 바와 같은 인간 심근 및 골격근 세포의 리소좀으로 이동하여 표적화될 수 있다. 일부 실시형태에서, 이종 신호 펩타이드는, AAT 신호 펩타이드, 피브로넥틴 신호 펩타이드(FN1), 201 신호 펩타이드, wtIL2 신호 펩타이드, mutIL2 신호 펩타이드, A2M 신호 펩타이드, PZP 신호 펩타이드, 또는 분비 신호 활성을 갖는 AAT, FN1, 201, wtIL2, mutIL2, A2M 또는 PZP 신호 펩타이드의 활성 단편 중 임의의 것에서 선택된다.

[0162] 일부 실시형태에서, 신호 펩타이드는 관심 대상의 폴리펩타이드에 대해 이종(예컨대, 외래 또는 외인성)이다. 예를 들어, 이종 신호 펩타이드는 피브로넥틴 분비 신호 펩타이드이고, 관심 대상의 폴리펩타이드는 피브로넥틴이 아니다. 일부 실시형태에서, 신호 펩타이드는 분비 신호 활성을 갖는 FN1, 201 신호 펩타이드, wtIL2 신호 펩타이드, mutIL2 신호 펩타이드, A2M 신호 펩타이드, PZP 신호 펩타이드 중 임의의 것에서 선택된다. 대안적인 실시형태에서, 신호 펩타이드는 GAA에 대해 이종이 아니고, 즉, 신호 펩타이드는 GAA 신호 펩타이드(즉, 서열 번호: 1의 잔기 1-27번, 이는 내인성 GAA 폴리펩타이드임)이다.

[0163] 일부 실시형태에서, 서열 번호: 1의 아미노산 1-27번의 내인성 GAA 신호 서열(즉, MGVRHPPCSHRLLAVCALVSLATAALL, 서열 번호: 59)은 상이한 신호 펩타이드(리더 펩타이드)로 대체된다. 예를 들어, GAA의 내인성 신호 펩타이드(서열 번호: 59)는 다음 중 임의의 것으로 대체될 수 있다: (i) 핵산 서열 번호: 54에 의해 암호화된 아미노산 서열 MEFGLSWVFLVALLKGVQCE(서열 번호: 60)을 갖는 IgG1 신호 펩타이드(본원에서 "201 신호 펩타이드" 또는 "201lp"로 지칭됨), (ii) 핵산 서열 번호: 55에 의해 암호화된 wtIL2 lp: MYRMQLLSCIALSLALVTNS(서열 번호: 61), 또는 (iii) 핵산 서열 번호: 56에 의해 암호화된 mutIL2 lp: MYRMQLL***LLI***ALSLALVTNS(서열 번호: 62), (iv) 핵산 서열 번호: 57에 의해 암호화된 A2M 신호 펩타이드 MGKNKLLHPSLVLLLLVLLPTDA(서열 번호: 63), (iv) 핵산 서열 번호: 58에 의해 암호화된 PZP 신호 펩타이드 MRKDRLLHLCLVLLLILLSASDSNS(서열 번호: 64). 일부 실시형태에서, 이종 신호 펩타이드는 절단될 수 있다.

[0164] 일부 실시형태에서, 내인성 GAA 신호 펩타이드(서열 번호: 59) 또는 그 단편 또는 일부는 계속 존재하고, 추가적인 신호 펩타이드, 예컨대, 본원에 개시된 바와 같은, 신호 펩타이드 AAT, FN1, 201 신호 펩타이드, wtIL2 신호 펩타이드, mutIL2 신호 펩타이드, A2M 신호 펩타이드, PZP 신호 펩타이드 중 임의의 하나 이상이 추가된다. 일부 실시형태에서, 서열 번호: 1의 아미노산 1-27번(즉, MGVRHPPCSHRLLAVCALVSLATAALL, 서열 번호: 59)의 내인성 GAA 신호 펩타이드는 상이하거나 또는 이종 신호 펩타이드로 대체된다. 예를 들어, GAA의 내인성 신호 펩타이드(서열 번호: 59)는 다음에서 선택되는 이종 신호 펩타이드 중 임의의 것으로 대체될 수 있다: (i) 핵산 서열 번호: 54에 의해 암호화된 아미노산 서열 MEFGLSWVFLVALLKGVQCE(서열 번호: 60)을 갖는 IgG1 신호 펩타이드(본원에서 "201 신호 펩타이드" 또는 "201lp"로 지칭됨), (ii) 핵산 서열 번호: 55에 의해 암호화된 wtIL2 lp: MYRMQLLSCIALSLALVTNS(서열 번호: 61), 또는 (iii) 핵산 서열 번호: 56에 의해 암호화된 mutIL2 lp: MYRMQLL***LLI***ALSLALVTNS(서열 번호: 62), (iv) 핵산 서열 번호: 57에 의해 암호화된 A2M 신호 펩타이드 MGKNKLLHPSLVLLLLVLLPTDA(서열 번호: 63), (iv) 핵산 서열 번호: 58에 의해 암호화된 PZP 신호 펩타이드 MRKDRLLHLCLVLLLILLSASDSNS(서열 번호: 64).

[0165] 일부 실시형태에서, rAAV 벡터 또는 rAAV 게놈 내의 핵산 서열은 서열 번호: 470-515에서 선택되는 서열이다. 일 실시형태에서, rAAV 벡터 또는 rAAV 게놈 내의 핵산 서열은 서열 번호: 470-515에서 선택되는 서열(즉, 서열 번호: 470-515의 서열의 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 그 이상인 서열)의 적어도 일부를 포함한다.

[0166] 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 바와 같은 rAAV 벡터 또는 rAAV 게놈 내의 예시적인 핵산 서열은 아래에서 제공되는 예시적인 컨스트럭트로 도시된다:

[0167] • pP065는 5'에서 3' 방향으로: [L-ITR]- [(LSP: 간-특이적 프로모터)]-[5'UTR]-[1-28aa GAA-SP]-[서열 번호: 1의 아미노산 57번에서 시작하는 GAA 폴리펩타이드]-[3'UTR]-[hGH 폴리A 신호 및 종결자]-[RNA 중합효소 II 전사 정지 신호]- [R-ITR]을 포함하는 플라스미드이다. 예컨대, 서열 번호: 470을 참조한다.

[0168] • pP066는 5'에서 3' 방향으로: [L-ITR]- [(LSP: 간-특이적 프로모터)]-[5'UTR]-[1-28aa GAA-SP]-[서열 번호: 1의 아미노산 57번에서 시작하는 GAA 폴리펩타이드]-[3'UTR]-[hGH 폴리A 신호 및 종결자]-[RNA 중합효소 II 전사 정지 신호]- [R-ITR]을 포함하는 플라스미드이다. 예컨대, 서열 번호: 471을 참조한다.

[0169] • pP067은 5'에서 3' 방향으로: [L-ITR]- [(LSP: 간-특이적 프로모터)]-[5'UTR]-[GAA-SP로부터의 aa1]-[28-

31aa GAA]-[IL-2 신호 서열]-[서열 번호:1의 아미노산 57번에서 시작하는 GAA 폴리펩타이드]-[3'UTR]-[hGH 폴리A 신호 및 종결자]-[RNA 중합효소 II 전사 정지 신호]-[R-ITR]을 포함하는 플라스미드이다. 예컨대, 서열 번호: 472를 참조한다.

[0170] · pP068은 5'에서 3' 방향으로: [L-ITR]- [(LSP: 간-특이적 프로모터)]-[5'UTR]-[GAA-SP로부터의 aa1]-[28-31aa GAA]-[201Ig]-[서열 번호: 1의 아미노산 57번에서 시작하는 GAA 폴리펩타이드]-[3'UTR]-[hGH 폴리A 신호 및 종결자]-[RNA 중합효소 II 전사 정지 신호]- [R-ITR]을 포함하는 플라스미드이다. 예컨대, 서열 번호: 473을 참조한다.

[0171] · pP069은 5'에서 3' 방향으로: [L-ITR]-[(LSP: 간-특이적 프로모터)]-[5'UTR]-[seq100의 GAA-SP로부터의 aa1]-[seq3의 28-31aa GAA]-[IL-2 신호 서열]-[seq3의 아미노산 57에서 시작하는 GAA 폴리펩타이드]-[3'UTR]-[hGH 폴리A 신호 및 종결자]-[RNA 중합효소 II 전사 정지 신호]-[ITR-이웃]-[R-ITR]을 포함하는 플라스미드이다. 예컨대, 서열 번호: 474를 참조한다.

[0172] · pP070은 5'에서 3' 방향으로: [L-ITR]- [(LSP: 간-특이적 프로모터)]-[5'UTR]-[GAA-SP로부터의 aa1]-[28-31aa GAA]-[201Ig]-[서열 번호: 1의 아미노산 57번에서 시작하는 GAA 폴리펩타이드]-[3'UTR]-[hGH 폴리A 신호 및 종결자]-[RNA 중합효소 II 전사 정지 신호]- [R-ITR]을 포함하는 플라스미드이다. 예컨대, 서열 번호: 475를 참조한다.

[0173] · pP071은 5'에서 3' 방향으로: [L-ITR]- [(LSP: 간-특이적 프로모터)]-[5'UTR]-[1-24aa GAA]-[IL-2 신호 서열]-[서열 번호:1의 아미노산 57번에서 시작하는 GAA 폴리펩타이드]-[3'UTR]-[hGH 폴리A 신호 및 종결자]-[RNA 중합효소 II 전사 정지 신호]-[R-ITR]을 포함하는 플라스미드이다. 예컨대, 서열 번호: 476을 참조한다.

[0174] · pP072는 5'에서 3' 방향으로: [L-ITR]- [(LSP: 간-특이적 프로모터)]-[5'UTR]-[1-24aa GAA]-[201Ig]-[서열 번호: 1의 아미노산 57번에서 시작하는 GAA 폴리펩타이드]-[3'UTR]-[hGH 폴리A 신호 및 종결자]-[RNA 중합효소 II 전사 정지 신호]- [R-ITR]을 포함하는 플라스미드이다. 예컨대, 서열 번호: 477을 참조한다.

[0175] · pP073은 5'에서 3' 방향으로: [L-ITR]- [(LSP: 간-특이적 프로모터)]-[5'UTR]-[1-24aa GAA]-[IL-2 신호 서열]-[서열 번호:1의 아미노산 57번에서 시작하는 GAA 폴리펩타이드]-[3'UTR]-[hGH 폴리A 신호 및 종결자]-[RNA 중합효소 II 전사 정지 신호]-[R-ITR]을 포함하는 플라스미드이다. 예컨대, 서열 번호: 478을 참조한다.

[0176] · pP074는 5'에서 3' 방향으로: [L-ITR]- [(LSP: 간-특이적 프로모터)]-[5'UTR]-[1-24aa GAA]-[201Ig]-[서열 번호: 1의 아미노산 57번에서 시작하는 GAA 폴리펩타이드]-[3'UTR]-[hGH 폴리A 신호 및 종결자]-[RNA 중합효소 II 전사 정지 신호]- [R-ITR]을 포함하는 플라스미드이다. 예컨대, 서열 번호: 479를 참조한다.

[0177] · pP075은 5'에서 3' 방향으로: [L-ITR]- [(LSP: 간-특이적 프로모터)]-[5'UTR]-[1-23aa GAA]-[IL-2 신호 서열]-[서열 번호:1의 아미노산 57번에서 시작하는 GAA 폴리펩타이드]-[3'UTR]-[hGH 폴리A 신호 및 종결자]-[RNA 중합효소 II 전사 정지 신호]-[R-ITR]을 포함하는 플라스미드이다. 예컨대, 서열 번호: 480을 참조한다.

[0178] · pP076은 5'에서 3' 방향으로: [L-ITR]- [(LSP: 간-특이적 프로모터)]-[5'UTR]-[1-23aa GAA]-[201Ig]-[서열 번호: 1의 아미노산 57번에서 시작하는 GAA 폴리펩타이드]-[3'UTR]-[hGH 폴리A 신호 및 종결자]-[RNA 중합효소 II 전사 정지 신호]- [R-ITR]을 포함하는 플라스미드이다. 예컨대, 서열 번호: 481을 참조한다.

[0179] · pP077은 5'에서 3' 방향으로: [L-ITR]- [(LSP: 간-특이적 프로모터)]-[5'UTR]-[1-23aa GAA]-[IL-2 신호 서열]-[서열 번호:1의 아미노산 57번에서 시작하는 GAA 폴리펩타이드]-[3'UTR]-[hGH 폴리A 신호 및 종결자]-[RNA 중합효소 II 전사 정지 신호]-[R-ITR]을 포함하는 플라스미드이다. 예컨대, 서열 번호: 482를 참조한다.

[0180] · pP078은 5'에서 3' 방향으로: [L-ITR]- [(LSP: 간-특이적 프로모터)]-[5'UTR]-[1-23aa GAA]-[201Ig]-[서열 번호: 1의 아미노산 57번에서 시작하는 GAA 폴리펩타이드]-[3'UTR]-[hGH 폴리A 신호 및 종결자]-[RNA 중합효소 II 전사 정지 신호]- [R-ITR]을 포함하는 플라스미드이다. 예컨대, 서열 번호: 483을 참조한다.

[0181] · pP079는 5'에서 3' 방향으로: [L-ITR]- [(LSP: 간-특이적 프로모터)]-[5'UTR]-[1-2aa GAA]-[IL-2 신호 서열(Met1 제거됨)]-[서열 번호:1의 아미노산 57번에서 시작하는 GAA 폴리펩타이드]-[3'UTR]-[hGH 폴리A 신호 및 종결자]-[RNA 중합효소 II 전사 정지 신호]-[R-ITR]을 포함하는 플라스미드이다. 예컨대, 서열 번호: 484를 참조한다.

[0182] · pP080은 5'에서 3' 방향으로: [L-ITR]- [(LSP: 간-특이적 프로모터)]-[5'UTR]-[1-2aa GAA]-[201Ig(Met1 제거됨)]-[서열 번호: 1의 아미노산 57번에서 시작하는 GAA 폴리펩타이드]-[3'UTR]-[hGH 폴리A 신호 및 종결자]-

[RNA 중합효소 II 전사 정지 신호]- [R-ITR]을 포함하는 플라스미드이다. 예컨대, 서열 번호: 485를 참조한다.

[0183] · pP081은 5'에서 3' 방향으로: [L-ITR]- [(LSP: 간-특이적 프로모터)]-[5'UTR]-[1-2aa GAA]-[IL-2 신호 서열(Met1 제거됨)]-[서열 번호:1의 아미노산 57번에서 시작하는 GAA 폴리펩타이드]-[3'UTR]-[hGH 폴리A 신호 및 종결자]-[RNA 중합효소 II 전사 정지 신호]-[R-ITR]을 포함하는 플라스미드이다. 예컨대, 서열 번호: 486을 참조한다.

[0184] · pP082는 5'에서 3' 방향으로: [L-ITR]- [(LSP: 간-특이적 프로모터)]-[5'UTR]-[1-2aa GAA]-[2011g(Met1 제거됨)]-[서열 번호: 1의 아미노산 57번에서 시작하는 GAA 폴리펩타이드]-[3'UTR]-[hGH 폴리A 신호 및 종결자]-[RNA 중합효소 II 전사 정지 신호]- [R-ITR]을 포함하는 플라스미드이다. 예컨대, 서열 번호: 487을 참조한다.

[0185] · pP083은 5'에서 3' 방향으로: [L-ITR]- [(LSP: 간-특이적 프로모터)]-[5'UTR]-[1-4aa GAA]-[IL-2 신호 서열(Met1 제거됨)]-[서열 번호:1의 아미노산 57번에서 시작하는 GAA 폴리펩타이드]-[3'UTR]-[hGH 폴리A 신호 및 종결자]-[RNA 중합효소 II 전사 정지 신호]-[R-ITR]을 포함하는 플라스미드이다. 예컨대, 서열 번호: 488을 참조한다.

[0186] · pP084는 5'에서 3' 방향으로: [L-ITR]- [(LSP: 간-특이적 프로모터)]-[5'UTR]-[1-4aa GAA]-[2011g(Met1 제거됨)]-[서열 번호: 1의 아미노산 57번에서 시작하는 GAA 폴리펩타이드]-[3'UTR]-[hGH 폴리A 신호 및 종결자]-[RNA 중합효소 II 전사 정지 신호]- [R-ITR]을 포함하는 플라스미드이다. 예컨대, 서열 번호: 489를 참조한다.

[0187] · pP085는 5'에서 3' 방향으로: [L-ITR]- [(LSP: 간-특이적 프로모터)]-[5'UTR]-[1-4aa GAA]-[IL-2 신호 서열(Met1 제거됨)]-[서열 번호:1의 아미노산 57번에서 시작하는 GAA 폴리펩타이드]-[3'UTR]-[hGH 폴리A 신호 및 종결자]-[RNA 중합효소 II 전사 정지 신호]-[R-ITR]을 포함하는 플라스미드이다. 예컨대, 서열 번호: 490을 참조한다.

[0188] · pP086은 5'에서 3' 방향으로: [L-ITR]- [(LSP: 간-특이적 프로모터)]-[5'UTR]-[1-4aa GAA]-[2011g(Met1 제거됨)]-[서열 번호: 1의 아미노산 57번에서 시작하는 GAA 폴리펩타이드]-[3'UTR]-[hGH 폴리A 신호 및 종결자]-[RNA 중합효소 II 전사 정지 신호]- [R-ITR]을 포함하는 플라스미드이다. 예컨대, 서열 번호: 491을 참조한다.

[0189] · pP087은 5'에서 3' 방향으로: [L-ITR]- [(LSP: 간-특이적 프로모터)]-[5'UTR]-[1-10aa GAA]-[IL-2 신호 서열(Met1 제거됨)]-[서열 번호:1의 아미노산 57번에서 시작하는 GAA 폴리펩타이드]-[3'UTR]-[hGH 폴리A 신호 및 종결자]-[RNA 중합효소 II 전사 정지 신호]-[R-ITR]을 포함하는 플라스미드이다. 예컨대, 서열 번호: 492를 참조한다.

[0190] · pP088은 5'에서 3' 방향으로: [L-ITR]- [(LSP: 간-특이적 프로모터)]-[5'UTR]-[1-10aa GAA]-[2011g(Met1 제거됨)]-[서열 번호: 1의 아미노산 57번에서 시작하는 GAA 폴리펩타이드]-[3'UTR]-[hGH 폴리A 신호 및 종결자]-[RNA 중합효소 II 전사 정지 신호]- [R-ITR]을 포함하는 플라스미드이다. 예컨대, 서열 번호: 493을 참조한다.

[0191] · pP089는 5'에서 3' 방향으로: [L-ITR]- [(LSP: 간-특이적 프로모터)]-[5'UTR]-[1-10aa GAA]-[IL-2 신호 서열(Met1 제거됨)]-[서열 번호:1의 아미노산 57번에서 시작하는 GAA 폴리펩타이드]-[3'UTR]-[hGH 폴리A 신호 및 종결자]-[RNA 중합효소 II 전사 정지 신호]-[R-ITR]을 포함하는 플라스미드이다. 예컨대, 서열 번호: 494를 참조한다.

[0192] · pP090은 5'에서 3' 방향으로: [L-ITR]- [(LSP: 간-특이적 프로모터)]-[5'UTR]-[1-10aa GAA]-[2011g(Met1 제거됨)]-[서열 번호: 1의 아미노산 57번에서 시작하는 GAA 폴리펩타이드]-[3'UTR]-[hGH 폴리A 신호 및 종결자]-[RNA 중합효소 II 전사 정지 신호]- [R-ITR]을 포함하는 플라스미드이다. 예컨대, 서열 번호: 495를 참조한다.

[0193] · pP091은 5'에서 3' 방향으로: [L-ITR]- [(LSP: 간-특이적 프로모터)]-[5'UTR]-[1-27aa GAA]-[IL-2 신호 서열(Met1 제거됨)]-[서열 번호:1의 아미노산 57번에서 시작하는 GAA 폴리펩타이드]-[3'UTR]-[hGH 폴리A 신호 및 종결자]-[RNA 중합효소 II 전사 정지 신호]-[R-ITR]을 포함하는 플라스미드이다. 예컨대, 서열 번호: 496을 참조한다.

[0194] · pP092는 5'에서 3' 방향으로: [L-ITR]- [(LSP: 간-특이적 프로모터)]-[5'UTR]-[1-27aa GAA]-[2011g(Met1 제거됨)]-[서열 번호: 1의 아미노산 57번에서 시작하는 GAA 폴리펩타이드]-[3'UTR]-[hGH 폴리A 신호 및 종결자]-[RNA 중합효소 II 전사 정지 신호]- [R-ITR]을 포함하는 플라스미드이다. 예컨대, 서열 번호: 497을 참조한다.

[0195] · pP093은 5'에서 3' 방향으로: [L-ITR]- [(LSP: 간-특이적 프로모터)]-[5'UTR]-[1-27aa GAA]-[IL-2 신호 서열(Met1 제거됨)]-[서열 번호:1의 아미노산 57번에서 시작하는 GAA 폴리펩타이드]-[3'UTR]-[hGH 폴리A 신호 및

종결자]-[RNA 중합효소 II 전사 정지 신호]-[ITR-이웃]-[R-ITR]을 포함하는 플라스미드이다. 예컨대, 서열 번호: 498을 참조한다.

[0196] · pP094는 5'에서 3' 방향으로: [L-ITR]- [(LSP: 간-특이적 프로모터)]-[5'UTR]-[1-27aa GAA]-[201Ig(Met1 제거됨)]-[서열 번호: 1의 아미노산 57번에서 시작하는 GAA 폴리펩타이드]-[3'UTR]-[hGH 폴리A 신호 및 종결자]-[RNA 중합효소 II 전사 정지 신호]- [R-ITR]을 포함하는 플라스미드이다. 예컨대, 서열 번호: 499를 참조한다.

[0197] · pP098은 5'에서 3' 방향으로: [L-ITR]- [(LSP: 간-특이적 프로모터)]-[5'UTR]-[1-24aa GAA]-[서열 번호: 1의 아미노산 57번에서 시작하는 GAA 폴리펩타이드]-[3'UTR]-[hGH 폴리A 신호 및 종결자]-[RNA 중합효소 II 전사 정지 신호]- [R-ITR]을 포함하는 플라스미드이다. 예컨대, 서열 번호: 500을 참조한다.

[0198] · pP099는 5'에서 3' 방향으로: [L-ITR]- [(LSP: 간-특이적 프로모터)]-[5'UTR]-[1-24aa GAA]-[서열 번호: 1의 아미노산 57번에서 시작하는 GAA 폴리펩타이드]-[3'UTR]-[hGH 폴리A 신호 및 종결자]-[RNA 중합효소 II 전사 정지 신호]- [R-ITR]을 포함하는 플라스미드이다. 예컨대, 서열 번호: 501을 참조한다.

[0199] · pP110은 5'에서 3' 방향으로: [ITR2]-[LSP]-[1-28aa GAA]-[서열 번호:1의 아미노산 57번에서 시작하는 GAA 폴리펩타이드]-[3'UTR]-[hGH 폴리A]-[ITR2]를 포함하는 플라스미드이다. 예컨대, 서열 번호: 502를 참조한다.

[0200] · pP111은 5'에서 3' 방향으로: [ITR2]- [LSP]-[1-24aa GAA]-[서열 번호: 1의 아미노산 57번에서 시작하는 GAA 폴리펩타이드]-[3'UTR]-[hGH 폴리A]-[ITR2]를 포함하는 플라스미드이다. 예컨대, 서열 번호: 503을 참조한다.

[0201] · pP112는 5'에서 3' 방향으로: [ITR2]-[LSP]-[1-27aa GAA]-[201Ip(Met1 제거됨)]-[서열 번호:1의 아미노산 57번에서 시작하는 GAA 폴리펩타이드]-[3'UTR]-[hGH 폴리A]-[ITR2]를 포함하는 플라스미드이다. 예컨대, 서열 번호: 504를 참조한다.

[0202] · pP113은 5'에서 3' 방향으로: [ITR2]- [LSP]-[1-24aa GAA]-[201Ip]-[서열 번호: 1의 아미노산 57번에서 시작하는 GAA 폴리펩타이드]-[3'UTR]-[hGH 폴리A]-[ITR2]를 포함하는 플라스미드이다. 예컨대, 서열 번호: 505를 참조한다.

[0203] · pP114는 5'에서 3' 방향으로: [ITR2]-[LSP]-[1-2aa GAA]-[IL-2 신호 서열(Met1 제거됨)]-[서열 번호:1의 아미노산 57번에서 시작하는 GAA 폴리펩타이드]-[3'UTR]-[hGH 폴리A]-[ITR2]를 포함하는 플라스미드이다. 예컨대, 서열 번호: 506을 참조한다.

[0204] · pP150은 5'에서 3' 방향으로: [ITR2]- [LSP]-[1-24aa GAA]-[201Ip]-[서열 번호: 1의 아미노산 57번에서 시작하는 GAA 폴리펩타이드]-[3'UTR]-[hGH 폴리A]-[ITR2]를 포함하는 플라스미드이다. 예컨대, 서열 번호: 507을 참조한다.

[0205] · pP151은 5'에서 3' 방향으로: [ITR2]- [LSP]-[5'UTR]-[1-24aa GAA]-[201Ip]-[서열 번호: 1의 아미노산 57번에서 시작하는 GAA 폴리펩타이드]-[3'UTR]-[hGH 폴리A]-[ITR2]를 포함하는 플라스미드이다. 예컨대, 서열 번호: 508을 참조한다.

[0206] · pP152는 5'에서 3' 방향으로: [ITR2]- [LSP]-[1-24aa GAA]-[201Ip]-[서열 번호: 1의 아미노산 57번에서 시작하는 GAA 폴리펩타이드]-[3'UTR]-[hGH 폴리A]-[ITR2]를 포함하는 플라스미드이다. 예컨대, 서열 번호: 509를 참조한다.

[0207] · pP153은 5'에서 3' 방향으로: [ITR2]- [LSP]-[5'UTR]-[1-24aa GAA]-[201Ip]-[서열 번호: 1의 아미노산 57번에서 시작하는 GAA 폴리펩타이드]-[3'UTR]-[hGH 폴리A]-[ITR2]를 포함하는 플라스미드이다. 예컨대, 서열 번호: 510을 참조한다.

[0208] · pP155는 5'에서 3' 방향으로: [L-ITR]-[P5의 단편]-[LSP]-[1-24aa GAA]-[201Ip]-[서열 번호: 1의 아미노산 57번에서 시작하는 GAA 폴리펩타이드]-[3'UTR]-[hGH 폴리A]-[R-ITR]을 포함하는 플라스미드이다. 예컨대, 서열 번호: 511을 참조한다.

[0209] · pP157은 5'에서 3' 방향으로: [L-ITR]-[P5의 단편]-[LSP]-[ACTUS로부터의 1-28aa GAA]-[서열 번호: 1의 아미노산 57번에서 시작하는 GAA 폴리펩타이드]-[3'UTR]-[hGH 폴리A]-[R-ITR]을 포함하는 플라스미드이다. 예컨대, 서열 번호: 512를 참조한다.

[0210] 일부 실시형태에서, 예시적인 컨스트럭트는 코돈 최적화된 GAA 신호 펩타이드, 또는 그 일부를 포함하는 코돈

최적화된 GAA를 갖고, 예컨대, GAA 및/또는 GAA 신호 펩타이드는 seq 100(서열 번호:3), 또는 seq3(서열 번호:4), 또는 그 단편에 의해 암호화된다. 본 발명의 일부 실시형태에서, 예시적인 컨스트럭트 내의 GAA 및/또는 GAA 신호 펩타이드, 또는 그 일부는 코돈 최적화되어 있지 않으며, 예컨대, GAA 및/또는 GAA 신호 펩타이드는 서열 번호: 2 또는 그 단편에 의해 암호화된다.

[0211] 일부 실시형태에서, 본원에서 설명되는 예시적인 컨스트럭트는 플라스미드 DNA 백본 내에 있을 수 있고, 또는 폐쇄형 말단 선형 듀플렉스화 DNA 백본 또는 폐쇄형 말단 선형 듀플렉스화 DNA 백본의 전구체 플라스미드 내에 있을 수 있다.

[0212] 일부 실시형태에서, 본원에서 설명되는 예시적인 컨스트럭트는 본 출원에서 설명된 바와 같이 5'UTR을 포함하며, 서열 번호:40 또는 서열 번호:41을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0213] 일부 실시형태에서, 본 발명의 GAA를 암호화하는 핵산은 예시적인 컨스트럭트를 포함하지만 이에 제한되지 않으며, 130 bp ITR을 갖는다. 본 발명의 일부 실시형태에서, 본 발명의 GAA를 암호화하는 핵산은 예시적인 컨스트럭트를 포함하지만 이에 제한되지 않으며, 145 bp ITR을 갖는다.

[0214] 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 바와 같은 rAAV 벡터 또는 rAAV 게놈 내의 예시적인 핵산 서열이 **표 10**에 도시되어 있다.

[0215] **표 10:** 5'에서 3' 방향으로 GAA-신호 펩타이드, 또는 그 단편, 이종 신호 펩타이드 및 GAA 폴리펩타이드를 암호화하는 예시적인 컨스트럭트(예컨대, 도 29 참조). 표 10에는, 예시적인 목적을 위해 서열 번호: 1의 아미노산 57번에서 시작하는 GAA 폴리펩타이드가 도시되어 있지만, 본원의 표 1에 개시된 임의의 N-말단 절단 뿐만 아니라 야생형 GAA 폴리펩타이드, 코돈-최적화된 GAA 폴리펩타이드, ACTUS-101 GAA 폴리펩타이드, 및 이들의 N-말단 절단을 포함하는, 임의의 GAA 폴리펩타이드가 구상된다. (헤테로-SP, 또는 SP는 본원에 개시된 바와 같은 이종 신호 펩타이드를 지칭하고, GAA-SP는 서열 번호: 59의 GAA의 내인성(동족) 신호 펩타이드, 또는 그 일부를 지칭함).

이름	설명	컨스트럭트 요약	아미노산 컨스트럭트	핵산 컨스트럭트
P026	델타 2-56	[1aa GAA-SP]-[헤테로-SP]-[델타1-56 GAA/M5]	[서열 번호: 59의 1aa]-[헤테로-SP]-[서열 번호: 1의 57-952aa]	[서열 번호: 53의 1-3bp]-[SP]-[서열 번호: 3의 169-2859bp]
P065	델타 29-56	[1-27 aa GAA-SP]-[델타 29-56 GAA]	[서열 번호: 59의 1-27aa]-[서열 번호: 1의 28aa][서열 번호: 1의 57-952aa]	[서열 번호: 53의 1-81bp]-[서열 번호: 3의 82-84][서열 번호: 3의 169-2859bp]
P067	보유 중인 28-31 [28-31aa GAA]-[SP]-[델타32-56])	[1-27 aa GAA-SP]-[GAA의 28-31aa]-[헤테로-SP]—[델타32-56 GAA]	[서열 번호: 59의 1-27aa]-[서열 번호: 1의 28-31aa]-[헤테로-SP]-[서열 번호: 1의 57-952aa]	[서열 번호: 53의 1-81bp]-[서열 번호: 3의 82-94bp]-[SP]-[서열 번호: 3의 169-2859bp]
P072	보유 중인 1-24 [1-24aa GAA-SP]-[SP]-[델타25-56])	[1-24 aa GAA-SP]-[헤테로-SP]—[델타25-56 GAA]	[서열 번호: 59의 1-24aa]-[헤테로-SP]-[서열 번호: 1의 57-952aa]	[서열 번호: 53의 1-72bp]-[SP]-[서열 번호: 3의 169-2859bp]
P075	보유 중인 1-23 [1-23aa GAA-SP]-[SP]-[델타24-56])	[1-23 aa GAA-SP]-[헤테로-SP]—[델타24-56 GAA]	[서열 번호: 59의 1-23aa]-[헤테로-SP]-[서열 번호: 1의 57-952aa]	[서열 번호: 53의 1-69bp]-[SP]-[서열 번호: 3의 169-2859bp]
P092	보유 중인 1-27 [1-27aa GAA-SP][28aa GAA]-[SP]-[델타29-56])	[1-27 aa GAA-SP]-[GAA의 28aa]-[헤테로-SP]--[델타 29-56 GAA]	[서열 번호: 59의 1-27aa]-[헤테로-SP]-[서열 번호: 1의 57-952aa]	서열 번호: 53의 1-81bp]-[서열 번호: 3의 82-84]-[SP]-[서열 번호: 3의 169-2859bp]

[0216]

[0217] 일 실시형태에서, **표 10**에 설명된 컨스트럭트는 투여 후 4주째에 생체 내 투여 후 **표 11**에 설명된 역가를 달성

한다.

[0218]

표 11. 투여 후 4주째 생체 내 결과의 요약					
그룹	혈청 GAA	혈청 4MU	심장 4MU	심장 글리코겐	간 잔류
GAA KO	3.4e4	2.6e3	59.3	38.0	2.1e4
002/M4	2.0e5	4.5e3	65.0	30.7	2.8e6
026/M5	6.6e6	2.7e4	366.4	21.9	5.5e5
065	6.6e6	1.5e4	343.8	26.1	2.2e5
067	5.9e6	1.9e4	294.9	20.5	1.1e6
072	6.6e6	3.9e4	512.9	18.1	6.4e5
075	5.8e6	2.6e4	626.6	27.6	4.6e5
092	4.2e5	6.6e3	193.2	17.3	4.0e4
WT 마우스	ND	ND	482.1	20.6	ND

[0219] **표 11**에서, "혈청 GAA"는 투여 후 4주째에 주입된 마우스의 혈청에서 발견된 GAA 발현의 수준을 나타내고; "혈청 4MU"는 투여 후 4주째에 주입된 마우스의 혈청에서 발견된 GAA 활성의 수준을 나타내고; "심장 4MU"는 투여 후 4주째에 주입된 마우스의 심장에서 발견된 GAA 활성의 수준을 나타내고; "심장 글리코겐"은 투여 후 4주째에 주입된 마우스의 심장에서 발견된 글루코스의 수준을 나타내고; "간 잔류"는 투여 후 4주째에 주입된 마우스의 간에서 발견된 GAA 발현의 수준을 나타낸다.

[0220] 일반적으로, GAA-신호 펩타이드 및/또는 이종 신호 펩타이드는 GAA 폴리펩타이드의 아미노-말단(N-말단)에 있을 것이다(즉, 신호 펩타이드를 암호화하는 핵산 분절은 본원에 개시된 바와 같은 rAAV 벡터 또는 rAAV 게놈 내의 GAA 펩타이드를 암호화하는 이종 핵산에 대해 5'에 있다). 대안적으로, 신호 펩타이드는 카르복실-말단에 있거나 또는 GAA 폴리펩타이드 내에 내장될 수 있으며, 이는 신호 펩타이드가 그에 대해 작동 가능하게 연관되어 세포로부터 (GAA 폴리펩타이드로부터의 신호 펩타이드의 절단 유무에 관계없이) GAA 폴리펩타이드 또는 관심있는 GAA 융합 폴리펩타이드의 분비를 지시하는 한 가능하다.

[0221] 신호 펩타이드는 본원의 표 1에 개시된 바와 같은 N-말단 절단된 GAA 폴리펩타이드를 포함하여, GAA 폴리펩타이드와 작동 가능하게 연관되고, 분비 경로를 표적으로 한다. 대안적으로 설명하면, 신호 펩타이드는 GAA 폴리펩타이드와 작동 가능하게 연관되므로 GAA-폴리펩타이드는 분비 신호 펩타이드가 없을 때보다 더 높은 수준(즉, 더 많은 양)으로 세포로부터 분비된다. 일반적으로, 신호 펩타이드가 부착된 경우, 분비 신호 펩타이드의 부착이 없을 때와 비교하여, 전형적으로 적어도 약 20%, 30%, 40%, 50%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상의 GAA-폴리펩타이드가 세포로부터 분비된다. 다른 실시형태에서, 본질적으로 모든 검출 가능한 폴리펩타이드(단독 및/또는 융합 폴리펩타이드의 형태)는 세포로부터 분비된다.

[0222] "세포로부터 분비되는"이라는 문구에 의해, 폴리펩타이드는 세포 외부의 임의의 구획(예컨대, 유체 또는 공간)으로 분비될 수 있으며, 이는 간질 공간, 혈액, 림프, 뇌척수액, 콩팥 세뇨관, 기도 통로(예컨대, 폐포, 세기관지, 비강 등), 위장관(예컨대, 식도, 위, 소장, 결장 등), 눈의 유리체, 및 달팽이관 내 림프 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0223] 따라서, 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 바와 같은 폼페병을 치료하기 위한 방법에 유용한 GAA를 발현하는 AAV는 5' ITR 및 3' ITR 서열을 포함하고, 5'ITR와 3' ITR 사이에 위치하고, 분비 펩타이드를 암호화하는 이종 핵산 및 알파-글루코시다제(GAA) 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산(즉, 이종 핵산은 신호 펩타이드-GAA 폴리펩타이드를 포함하는 GAA 폴리펩타이드 또는 N-말단 GAA 폴리펩타이드를 암호화함)에 작동 가능하게 연결된 간-특이적 프로모터를 포함한다.

[0224] 대안적인 실시형태에서, 본원에 개시된 바와 같은 폼페병을 치료하기 위한 방법에 유용한 GAA를 발현하는 AAV는 5' ITR 및 3' ITR 서열을 포함하고, 5'ITR과 3' ITR 사이에 위치하고, 분비 펩타이드를 암호화하는 이종 핵산 및 알파-글루코시다제(GAA) 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산에 작동 가능하게 연결된 프로모터를 포함한다.

[0225] 일반적으로, 분비 신호 펩타이드는 소포체 내에서 절단되며, 일부 실시형태에서, 신호 펩타이드는 분비되기 전에 GAA 폴리펩타이드로부터 절단된다. 그러나, 세포로부터 GAA 폴리펩타이드의 분비가 향상되고 GAA 폴리펩타이드가 기능적인 한, 신호 펩타이드가 절단될 필요는 없다. 따라서, 일부 실시형태에서, 신호 펩타이드는 부분적으로 또는 전체적으로 보유된다.

[0226] 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 바와 같은 rAAV 게놈, 또는 단리된 핵산은 분비 신호 펩타이드에 작동 가능하게 연결된 GAA 폴리펩타이드를 포함하는 키메라 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산을 포함하고, 키메라 폴리펩타이드는 rAAV 벡터로 형질전환된 세포로부터 발현 및 생성되고, GAA 폴리펩타이드는 세포로부터 분비된다. GAA 폴리펩타이드는 분비 신호 펩타이드의 전부 또는 일부의 절단 후에 분비될 수 있다. 대안적으로, GAA 폴리펩타이드는 신호 펩타이드(즉, 신호 펩타이드는 절단되지 않음)를 보유할 수 있다. 따라서, 이러한 문맥에서, "GAA 폴리펩타이드"는 분비 펩타이드를 포함하는 키메라 폴리펩타이드일 수 있다.

[0227] 본원에 개시된 바와 같은 방법 및 조성물에서의 사용을 위한 다른 신호 펩타이드가 포함된다. 예를 들어, 세포로부터 직접 분비하는 다수의 분비형 단백질 및 서열이 해당 기술 분야에 알려져 있고, US 특허 9,873,868에 개시되어 있으며, 이는 그 전체가 본원에 참조로 통합된다. 예시적인 분비형 단백질(및 그 분비 신호)는 다음을 포함하지만 이에 제한되지 않는다: 에리트로포이에틴, 응고 인자 IX, 시스타틴, 락토트랜스페린, 혈장 프로테아제 C1 억제제, 아포지질단백질(예컨대, APO A, C, E), MCP-1, α-2-HS-당단백질, α-1-마이크로글로불린, 상보체(예컨대, C1Q, C3), 비트로넥틴, 림포톡신-α, 아주로시딘, VIP, 금속단백분해효소 억제제 2, 글리피칸-1, 췌장 호르몬, 클러스테린, 간세포 성장 인자, 인슐린, α-1-항키모트립신, 성장 호르몬, IV형 콜라게나제, 구아닐린, 프로페르딘, 프로엔케팔린 A, 인히빈 β(예컨대, A 사슬), 프리알부민, 안지오제닌(angiocenin), 루트로핀(예컨대, β 사슬), 인슐린-유사 성장 인자 결합 단백질 1 및 2, 전활성제 폴리펩타이드, 피브리노겐(예컨대, β 사슬), 위 트리아실글리세롤 리파제, 미드킨, 호중구 디펜신 1, 2, 및 3, α-1-항트립신, 매트릭스 글라-단백질, α-트립타제, 담즙-염-활성화 리파제, 키모트립시노겐 B, 엘라스틴, IG 람다 체인 V 영역, 혈소판 인자 4 변이, 크로모그라닌 A, WNT-1 원발암 유전자 단백질, 온코스타틴 M, β-네오엔도르핀-다이노르핀, 폰 빌레브란트(von Willebrand) 인자, 혈장 세린 프로테아제 억제제, 혈청 아밀로이드 A 단백질, 니도겐, 피브로넥틴, 레닌, 오스테오넥틴, 히스타틴 3, 포스폴리파제 A2, 연골 기질 단백질, GM-CSF, 마트릴리신, 신경내분비 단백질 7B2, 태반 단백질 11, 겔솔린, M-CSF, 트랜스코발라민 I, 락타아제-플로리진 가수 분해 효소, 엘라스타제 2B, 펩시노겐 A, MIP 1-β, 프로락틴, 트립시노겐 II, 가스트린-방출 펩타이드 II, 심방 나트륨이뇨 인자, 분비형 알칼리성 포스파타제, 췌장 α-아밀라아제, 시크리토그라닌 I, β-카제인, 세로트랜스페린, 조직 인자 경로 억제제, 폴리트로핀 β-사슬, 응고 인자 XII, 성장 호르몬-방출 인자, 전립선 정액 혈장 단백질, 인터루킨(예컨대, 2, 3, 4, 5, 9, 11), 인히빈(예컨대, 알파 사슬), 안지오텐시노겐, 티로글로불린, IG 중쇄 또는 경쇄, 플라스미노겐 활성화제 억제제-1, 리소자임 C, 플라스미노겐 활성화제, 항류코프로테아제 1, 스타테린, 피불린-1, 이소폼 B, 우로모둘린, 티록신-결합 글로불린, 악소닌-1, 자궁내막 α-2 글로불린, 인터페론(예컨대, 알파, 베타, 감마), β-2-마이크로글로불린, 프로콜레시스토키닌, 프로가스트릭신, 전립선 산 포스파타제, 골 시알로단백질 II, 콜리파제, 알츠하이머 아밀로이드 A4 단백질, PDGF(예컨대, A 또는 B 사슬), 응고 인자 V, 트리아실글리세롤 리파제, 합토글로불린-2, 코르티코스테로이드-결합 글로불린, 트리아실글리세롤 리파제, 프로릴렉신 H2, 폴리스타틴 1 및 2, 혈소판 당단백질 IX, GCSF, VEGF, 헤파린 보조인자 II, 항트롬빈-III, 백혈병 억제제 인자, 간질성 콜라게나제, 플레이오트로핀, 작은 유도성 사이토카인 A1, 멜라닌-농축 호르몬, 안지오텐신-전환 효소, 췌장 트립신 억제제, 응고 인자 VIII, α-태아단백질, α-락트알부민, 세노겔린 II, 카파 카제인, 글루카곤, 티로트로핀 베타 체인, 트랜스코발라민 II, 트롬보스폰딘 1, 부갑상선 호르몬, 바소프레신 코펩틴, 조직 인자, 모틸린, MPIF-1, 키니노겐, 신경내분비 변환 효소 2, 줄기세포 인자 프로콜라겐 α1 사슬, 혈장 칼리크레인 각질 세포 성장 인자, 뿐만 아니라 임의의 다른 분비형 호르몬, 성장 인자, 사이토카인, 효소, 응고 인자, 우유 단백질, 면역글로불린 사슬 등.

[0228] 일 실시형태에서, 분비 신호 펩타이드는 α-1-항트립신(예컨대, α-1-항트립신의 아미노산 1-24번), 키모트립시노겐 B2(예컨대, 키모트립시노겐 B2의 아미노산 1-20번), 이두로네이트-2-설파타제(예컨대, 이두로네이트-2- 설파타제의 아미노산 1-25번), 또는 프로테아제 C1 억제제(예컨대, 프로테아제 CI 억제제의 아미노산 1-23번)의 분비 신호 펩타이드가 아니다.

[0229] 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 바와 같이 rAAV 게놈에 의해 암호화되고 rAAV 벡터 내에 있는 다른 분비 신호 펩타이드는 다음에서 선택될 수 있지만, 이에 제한되지 않는다: 프리프로-카텝신 L로부터의 신호 펩타이드 서열(예컨대, 젠뱅크 접근 번호 KHRTL, NP_037288; NP_034114, AAB81616, AAA39984, P07154, CAA68691; 이들 개시내용은 그 전체가 본원에 참조로 통합됨) 및 프리프로-알파 2형 콜라겐(예컨대, 젠뱅크 접근 번호

CAA98969, CAA26320, CGHU2S, NP_000080, BAA25383, P08123; 이들 개시내용은 그 전체가 본원에 참조로 통합됨) 뿐만 아니라 대립 유전자 변이, 변형 및 그 기능적 단편(피브로넥틴 신호 펩타이드 서열에 대해 위에서 논의된 바와 같음). 예시적인 신호 펩타이드 서열은 프리프로카텝신 L(라투스 노르베기쿠스, MTPLLLLAVLCLGTALA [서열 번호: 77]; 접근 번호 CAA68691) 및 프리프로-알파 2형 콜라겐(호모 사피엔스, MLSFVDTRTLLLLAVTLCLATC [서열 번호: 78]; 접근 번호 CAA98969)을 포함한다. 또한 프리프로카텝신 L로부터의 전장 신호 펩타이드 서열 및 프리프로-알파 2형 콜라겐 또는 그 기능적 단편(피브로넥틴 신호 펩타이드 서열에 대해 위에서 논의된 바와 같음)을 포함하는 더 긴 아미노산 서열이 포함된다.

[0230] 일부 실시형태에서, 신호 펩타이드는 간 세포에 의해 생성되는 분비형 폴리펩타이드로부터 부분적으로 또는 전체적으로 유래된다. 일부 실시형태에서, 신호 펩타이드는 추가로 전체적으로 또는 부분적으로 합성 또는 인공일 수 있다. 합성 또는 인공 분비 신호 펩타이드가 해당 기술 분야에 알려져 있으며 예컨대, 문헌[Barash et al., "Human signal peptide description by hidden Markov model and generation of a strong artificial signal peptide for secreted protein expression," Biochem. Biophys. Res. Comm. 294:835-42 (2002)]을 참조한다. 이들 개시내용은 그 전체가 본원에 통합된다. 특정 실시형태에서, 신호 펩타이드는 1개, 2개, 3개, 4개, 또는 5개의 아미노산 치환(선택적으로, 보존적 아미노산 치환, 보존적 아미노산 치환은 해당 기술 분야에 알려져 있음)을 갖는 인공 분비 신호: MWWRLWWLLLLLLLLWPMVWA(서열 번호: 65) 또는 그 변이체를 포함하거나, 이것으로 본질적으로 이루어지거나, 또는 이루어진다.

[0231] 본원에 개시된 바와 같은 방법 및 조성물에서의 사용을 위한 예시적인 신호 펩타이드는 표 2에 개시된 임의의 신호 펩타이드, 또는 그 일부 또는 그 기능적 변이체에서 선택될 수 있다. 예시적인 신호 펩타이드는 피브로넥틴(FN1), 또는 AAT이다. 본원에 개시된 방법 및 조성물의 일부 실시형태에서, rAAV 벡터 조성물은 분비 신호 펩타이드를 암호화하는 핵산, 예컨대, AAT 신호 펩타이드(예컨대, 서열 번호: 67), 피브로넥틴 신호 펩타이드(FN1)(예컨대, 서열 번호: 68-71), hIGF2 신호 펩타이드(예컨대, 서열 번호: 72) 또는 분비 신호 활성을 갖는 그 활성 단편에서 선택되는 신호 펩타이드를 암호화하는 핵산, 예컨대, 서열 번호: 67-72에 대해 적어도 약 75%, 또는 80%, 또는 85%, 또는 90%, 또는 95%, 또는 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 암호화하는 핵산을 포함한다.

[0232] 본원에 개시된 바와 같은 방법 및 조성물의 일부 실시형태에서, 신호 펩타이드를 암호화하는 핵산은, 서열 번호: 54-58, 67, 72-76 및 72, 또는 서열 번호: 54-58, 67, 72-76 및 72 중 임의의 것에 대해 적어도 약 75%, 또는 80%, 또는 85%, 또는 90%, 또는 95%, 또는 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 핵산 서열 중 임의의 것에서 선택된다.

[0233] *피브로넥틴 분비 신호 펩타이드:*

[0234] 일부 실시형태에서, 신호 펩타이드는 피브로넥틴 분비 신호 펩타이드 또는 그 일부 또는 그 기능적 변이체이고, 이 용어는 자연 발생 서열(아래 보다 상세히 설명된 바와 같음)의 변형을 포함한다.

[0235] 일부 실시형태에서, 신호 펩타이드는 피브로넥틴 신호 펩타이드, 예컨대, 인간 피브로넥틴의 신호 서열 또는 래트 피브로넥틴으로부터의 신호 서열이다. 본원에서 설명된 rAAV 게놈 및 rAAV 벡터에서의 사용을 위해 포함된 피브로넥틴(FN1) 신호 서열 및 변형된 FN1 신호 펩타이드는 US 특허 제7,071,172호에 개시되어 있으며, 이는 그 전체가 본원에 참조로 통합되고, 2019년 11월 19일에 출원된 가출원 제62/937,556호의 표 3 또는 국제 출원 WO2021102107에 개시되어 있고, 이는 그 전체가 본원에 참조로 통합된다. 예시적인 피브로넥틴 신호 펩타이드 서열의 예는 US제7,071,172호의 표 1에 나열되어 있는 것들을 포함하지만 이에 제한되지 않으며, 이는 그 전체가 본원에 참조로 통합된다.

[0236] **표 2:** 예시적인 피브로넥틴(FN1) 분비 신호 펩타이드

종	신호 펩타이드 서열	핵산 서열
H. 사피엔스	MLRGPGPGLLLLAVQCLGTAVPSTGA(서열 번호: 70)	ATG CTT AGG GGT CCG GGG CCC GGG CTG CTG CTG CTG GCC GTC CAG TGC CTG GGG ACA GCG GTG CCC TCC ACG GGA GCC(서열 번호: 75)
R. 노르베기쿠스	MLRGPGPGRLLLLAVLCLGTSV RCTETGKSKR(서열 번호: 68)	5' - ATGCTCAGGGGTCCGGGACCCGGGCGGCTGCTGCTGCTAGCAGTC CTGTGCCTGGGGACATCGGTGCGCTGCACCGAAACCGGGAAGAGC AAGAGG-3(서열 번호: 73)
R. 노르베기쿠스	MLRGPGPGRLLLLAVLCLGTSV RCTETGKSKR ↑ LALQIV (서열 번호: 69)	5' -ATG CTC AGG GGT CCG GGA CCC GGG CGG CTG CTG CTG CTA GCA GTC CTG TGC CTG GGG ACA TCG GTG CGC TGC ACC GAA ACC GGG AAG AGC AAG AGG ↑ CAG GCT CAG CAA ATC GTG-3' . (서열 번호: 74) (↑ 절단 부위를 나타냄)
X. 래비스(laevis)	MRRGALTGLLLVLCLSVVLRAAPSATSKKRR(서열 번호: 71)	ATG CGC CGG GGG GCC CTG ACC GGG CTG CTC CTG GTC CTG TGC CTG AGT GTT GTG CTA CGT GCA GCC CCC TCT GCA ACA AGC AAG AAG CGC AGG(서열 번호: 76)

[0237]

[0238] *펩티다아제 절단 부위*

[0239] 일부 실시형태에서, 하나 이상의 외인성 펩티다아제 절단 부위가 신호 펩타이드 -GAA 폴리펩타이드로, 예컨대, 신호 펩타이드와 GAA 폴리펩타이드 사이에 삽입될 수 있다. 특정 실시형태에서, 자가프로테아제(autoprotease)(예컨대, 구제역 바이러스 2A 자가프로테아제)는 신호 펩타이드와 GAA 폴리펩타이드에 삽입된다. 다른 실시형태에서, 외인성 프로테아제를 첨가하여 제어될 수 있는 프로테아제 인식 부위가 채용된다(예컨대, 트립신에 대한 Lys-Arg 인식 부위, 아스페르길루스(Aspergillus) KEX2-유사 프로테아제의 Lys-Arg 인식 부위, 금속단백분해효소에 대한 인식 부위, 세린 프로테아제에 대한 인식 부위 등). 천연 프로테아제 부위를 삭제하거나 비활성화하기 위한 GAA 폴리펩타이드의 변형은 본원에 포함되고 2019년 11월 19일에 출원된 미국 가출원 62,937,556 및 국제 출원 WO2021102107에 개시되어 있으며, 이는 본원에 참조로 통합된다.

[0240] **D. GAA 폴리펩타이드의 스페이서 및 융합 접합부**

[0241] GAA가 이종 신호 펩타이드를 사용하여 발현되는 경우, 신호 펩타이드는 GAA 폴리펩타이드에 직접 융합될 수 있거나, 또는 연결기에 의해 GAA 폴리펩타이드로부터 분리될 수 있다. 아미노산 연결기(본원에서 "스페이서"로도 지칭됨)는 천연 단백질의 해당 위치에 나타나는 아미노산 외의 하나 이상의 아미노산을 통합한다. 스페이서는 일반적으로 유연하게 설계되거나, 또는 2개의 단백질 모이어티 사이에 나선과 같은 구조를 개재하도록 설계될 수 있다.

[0242] 따라서, 본원에 개시된 방법 및 조성물의 일부 실시형태에서, 재조합 AAV 벡터는 GAA 폴리펩타이드를 암호화하는 이종 핵산 서열을 포함하고, 여기서 GAA 단백질은 적어도 1개의 아미노산 길이의 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 스페이서를 더 포함하며, 이는 GAA 폴리펩타이드의 N-말단에 위치한다.

[0243] 일 실시형태에서, 스페이서는 서열 GGGTVGDDDDK에 대해 적어도50% 동일하다.

[0244] 일부 실시형태에서, 스페이서 또는 연결기는 예컨대, 적어도 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 아미노산, 또는 이를테면 서열 Gly-Ala-Pro 또는 Gly-Gly-Gly-Gly-Gly-Pro와 같이 상대적으로 짧을 수 있고, 또는 예를 들어, 5-10개의 아미노산 길이 또는 10-25개의 아미노산 길이와 같이 더 길 수도 있다. 예를 들어, 서열(예컨대, GGGGS)의 3-4개의 카피의 가요성 반복 연결기 및 서열(예컨대, EAAAK)의 2-5개의 카피의 나선형 반복 연결기가 설명되었다(Arai et al. (2004) Proteins: Structure, Function and Bioinformatics 57:829-838). 일부 실시형태에서, GGGTVGDDDDK를 포함하는 연결기는 또한 사용을 위해 포함된다. 인간 혈청 단백질의 a-나선형 부분을 통합한 연결기는 연결기 영역의 면역원성을 최소화하는 데 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 스페이서는 아미노산 GAP 또는 Gly-Ala-Pro를 포함하는 아미노산 스페이서를 암호화하는 핵산 GGCGCGCCG에 의해 암호화된다.

[0245] 신호 펩타이드와 융합하기 위한 GAA 폴리펩타이드의 융합 접합 부위는 융합 단백질에서 각각의 폴리펩타이드의 적절한 폴딩과 활성을 촉진하고 GAA 폴리펩타이드로부터 신호 펩타이드의 조기 분리를 방지하기 위해 신중하게 선택되어야 한다.

[0246] 일부 실시형태에서, 스페이서는 나선형 구조를 갖는다. 다른 특정 실시형태에서, 스페이서는 서열 GGGTVGDDDDK에 대해 적어도 50% 동일하다.

[0247] 일부 실시형태에서, 신호 펩타이드는 직접 또는 스페이서에 의해 본원의 표 1에 개시된 바와 같은 GAA 폴리펩타이드의 아미노산에 융합되어, 본원의 실시예에서 설명되는 바와 같은 GAA 폴리펩타이드 또는 N-말단 절단된 GAA 폴리펩타이드의 발현, 및 GAA 폴리펩타이드의 적절한 분비를 허용할 수 있다.

[0248] 신호 펩타이드의 폴딩을 용이하게 하기 위해서, 융합 접합부에 인접한 GAA 아미노산 잔기는 변형될 수 있다. 예를 들어, GAA 시스테인 잔기가 신호 펩타이드의 적절한 폴딩을 방해할 수 있으므로, 말단 GAA 시스테인 952가 결실되거나 또는 세린으로 치환되어 C-말단 신호 펩타이드를 수용할 수 있다. 신호 펩타이드는 또한 최종 Cys952의 바로 앞에 융합될 수 있다. 마지막 Cys952가 세린으로 돌연변이됨과 함께 마지막에서 두 번째인 Cys938은 프롤린으로 변경될 수 있다.

[0249] **F. 간-특이적 프로모터(LSP)**

[0250] 일부 실시형태에서, GAA 발현의 적절한 수준을 달성하기 위해, rAAV 유전자형은 간-특이적 프로모터(LSP)를 포함한다. LSP는 간에서 작동 가능하게 연결된 유전자의 발현을 가능하게 하고, 일부 실시형태에서는, 유도성 LSP일 수 있다. 일 실시형태에서, LSP는 업스트림 5'에 위치하고, GAA 단백질을 암호화하는 이종 핵산 서열에 작동 가능하게 연결된다.

[0251] 본원에 개시된 방법에 따른 폼페병을 치료하기 위한 AAV에 유용한 예시적인 간-특이적 프로모터는 국제 WO2020102645 및 WO2021102107에 개시되어 있고, 이들은 그 전체가 본원에 참조로 통합된다.

[0252] 일부 실시형태에서, WO2020102645 및 WO2021102107에 개시된 임의의 간-특이적 프로모터가 본원에 포함되며, 여기서 LSP는 개선된 것이다. 예를 들어, 본원에 개시된 바와 같은 rAAV 벡터에 유용한 간-특이적 프로모터는 국제 WO2020102645 및 WO2021102107에 개시된 임의의 LSP이며, 이는 변형되어, 서열 번호: 40 또는 41에서 선택되는 서열, 또는 이에 대해 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 뉴클레오타이드 서열 동일성을 갖는 서열을 갖는, WO2021102107 내의 LSP 서열 중 임의의 것 내의 서열 번호: 450의 서열(WO2021102107 내의 서열 번호: 126에 대응하거나 또는 CRE0052 또는 LVR_CRE_0052_G6PC 서열로 지칭됨)을 대체한다. 예시적인 프로모터로서 WO2021102107의 서열 번호: 94에 개시된 바와 같은 SP131A1(또는 LVR131_A1) 프로모터를 사용하여, 본 출원에서 프로모터는 서열 번호 450(WO2021102107의 서열 번호: 126에 대응함)을 서열 번호: 40 또는 41, 또는 이에 대해 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 뉴클레오타이드 서열 동일성을 갖는 서열로 대체하도록 수정되었다. WO2021102107에 개시된 임의의 프로모터가 본원에서의 사용을 위해 포함되고, 여기서 프로모터가 서열 번호: 450(WO2021102107의 서열 번호: 126에 대응함)을 포함하는 경우, 이는 서열 번호: 40 또는 41, 또는 이에 대해 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 뉴클레오타이드 서열 동일성을 갖는 서열로 대체될 수 있다.

[0253] 일부 실시형태에서, 프로모터는 LP1 프로모터(서열 번호: 432), 또는 이에 대해 적어도 서열 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 뉴클레오타이드 서열 동일성을 갖는 변이체이다.

[0254] 본원에 개시된 폼페병을 치료하기 위한 방법의 일부 실시형태에서, AAV 벡터에 유용한 합성 간-특이적 프로모터는 본원에 개시된 바와 같은 서열 번호: 86, 88, 91-96, 146-150, 439-441에서 선택되는 임의의 LSP 프로모터, 또는 본원에 개시된 바와 같은 서열 번호: 270-341 또는 342-430에서 선택되는 임의의 LSP이고, 또는, 국제 출원 WO2021102107, 또는 국제 출원 WO2021102107의 표 4에 개시된 합성 프로모터와 같이, 그 합성 간-특이적 프로모터는 간-특이적 이식유전자 발현을 촉진시키고, 서열 번호: 431을 포함하는 TTR 프로모터의 활성의 적어도 15%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 125%, 150%, 175%, 200%, 250%, 300%, 350% 또는 400%인 간 세포 내 활성을 가지며, 이는 그 전체가 본원에 참조로 통합된다.

[0255] 일부 실시형태에서, 합성 간-특이적 프로모터는 본원에 개시된 바와 같은 서열 번호: 86, 88, 91-96, 146-150, 또는 270-430, 또는 이에 대해 또는 소스 조절 핵산 서열에 대해 적어도 80%, 또는 적어도 90% 또는 95% 동일한 핵산 서열 중 임의의 것에서 선택된다.

[0256] 일부 실시형태에서, 본원에 개시되고, 본원에 개시된 바와 같은 폼페병을 치료하기 위한 방법에 유용한 GAA 폴

리펩타이드를 발현하는 AAV 내의 간-특이적 프로모터(LSP)는 본원에 개시된 바와 같은 서열 번호: 86(CRM 0412), 서열 번호: 91(SP0412) 또는 서열 번호: 92(SP0422), 서열 번호: 93(SP0239), 서열 번호: 94(SP0265), 서열 번호: 95(SP0240) 또는 서열 번호: 96(SP0246), 또는 서열 번호: 146(SP0265-UTR), 서열 번호: 147(SP0239-UTR), 서열 번호: 148(SP0240-UTR), 서열 번호: 149(SP0246-UTR) 또는 서열 번호: 150(SP0131-A1-UTR), 서열 번호: 439(LVR_0243); 서열 번호: 440(LVR_0412) 및 서열 번호: 441(A1 프로모터)로 나열된 임의의 프로모터에서 선택되는 핵산 서열, 또는 서열 번호: 270-341 또는 342-430에서 선택되는 임의의 LSP의 기능적 단편 또는 변이체, 또는 서열 번호: 86, 88, 91-96, 또는 146-150, 439-441 또는 270-430의 그 기능적 단편 또는 그 변이체를 포함한다.

[0257] 본원에 개시된 폼페병을 치료하기 위한 방법의 일부 실시형태에서, 합성 간-특이적 프로모터는 본원에 개시된 바와 같은 서열 번호: 86(CRM 0412), 서열 번호: 91(SP0412) 또는 서열 번호: 92(SP0422), 서열 번호: 93(SP0239), 서열 번호: 94(SP0265), 서열 번호: 95(SP0240) 또는 서열 번호: 96(SP0246), 또는 서열 번호: 146(SP0265-UTR), 서열 번호: 147(SP0239-UTR), 서열 번호: 148(SP0240-UTR), 서열 번호: 149(SP0246-UTR) 또는 서열 번호: 150(SP0131-A1- UTR), 서열 번호: 439(LVR_0243); 서열 번호: 440(LVR_0412) 및 서열 번호: 441(A1 프로모터)에서 선택되는 임의의 것 또는 임의의 LSP 프로모터, 또는 서열 번호: 270-341 또는 342-430에서 선택되는 임의의 LSP에서 선택되고, 여기서 합성 간-특이적 프로모터는 간-특이적 이식유전자 발현을 촉진시킬 수 있고, 서열 번호: 435의 TBG 프로모터의 적어도 15%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 125%, 150%, 175%, 200%, 250%, 300%, 350% 또는 400%의 활성인 간 세포에서의 활성을 갖는다.

[0258] 본원에 개시된 폼페병을 치료하기 위한 방법의 일부 실시형태에서, 합성 간-특이적 프로모터는 서열 번호: 97, 서열 번호: 98 또는 서열 번호: 99, 또는 이에 대해 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 뉴클레오타이드 서열 동일성을 갖는 서열을 적어도 포함하는 변이체 중 임의의 것에서 선택되는 임의의 프로모터 또는 임의의 LSP 프로모터에서 선택된다.본원에 개시된 폼페병을 치료하기 위한 방법의 일부 실시형태에서, 합성 간-특이적 프로모터는 서열 번호: 97, 서열 번호: 98 또는 서열 번호: 99, 또는 이에 대해 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 뉴클레오타이드 서열 동일성을 갖는 서열을 적어도 포함하는 변이체에서 선택되는 임의의 것 또는 임의의 LSP 프로모터에서 선택되고, 여기서 합성 간-특이적 프로모터는 간-특이적 이식유전자 발현을 촉진시킬 수 있고, 서열 번호: 435의 TBG 프로모터의 적어도 15%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 125%, 150%, 175%, 200%, 250%, 300%, 350% 또는 400%의 활성인 간 세포에서의 활성을 갖는다.

[0259] 일부 실시형태에서, GAA 발현의 적절한 수준을 달성하기 위해, rAAV 유전자형은 간-특이적 프로모터(LSP)를 포함한다. LSP는 간에서 작동 가능하게 연결된 유전자의 발현을 가능하게 하고, 일부 실시형태에서는, 유도성 LSP일 수 있다. 일 실시형태에서, LSP는 업스트림 5'에 위치하고, GAA 단백질을 암호화하는 이종 핵산 서열에 작동 가능하게 연결된다. 예시적인 간-특이적 프로모터가 본원에 개시되어 있고, 예를 들어, 서열 번호: 99의 서열, 또는 서열 번호: 99에 대해 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 그 이상을 갖는 기능적 변이체를 포함하는 M3 간-특이적 프로모터를 포함한다.

[0260] 일 실시형태에서, 간 프로모터는 간에서 일부 발현을 갖는 프로모터이다. 일 실시형태에서, 간에서 일부 발현을 갖는 프로모터는, 서열 번호: 98의 서열, 또는 서열 번호: 98에 대해 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 그 이상을 갖는 기능적 변이체를 포함하는 M2 간 프로모터이다.

[0261] 일부 실시형태에서, 합성 간-특이적 프로모터는 서열 번호: 99, 또는 소스 조절 핵산 서열에 대해 적어도 50%, 바람직하게는 60%, 70%, 80%, 90% 또는 95% 동일한 핵산서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 합성 간-특이적 프로모터는 서열 번호: 99, 또는 서열 번호: 99의 뉴클레오타이드 1-26번에 대해 적어도 80%, 또는 적어도 90% 또는 95% 동일한 핵산 서열을 포함한다.

[0262] 일부 실시형태에서, 서열 번호: 99에 대해 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 95% 동일한 합성 간-특이적 프로모터는 서열 번호: 99의 뉴클레오타이드의 2% 또는 1% 또는 그 미만이 변경된 핵산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 바와 같은 방법 및 조성물에 유용한 합성 간-특이적 프로모터는 서열 번호: 99의 길이와 동일하거나, 또는 실질적으로 변경되지 않거나, 또는 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 또는 6개의 뉴클레오타이드가 더 길거나 또는 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 또는 6개가 더 짧다.

[0263] 일부 실시형태에서, 뉴클레오타이드는 서열 번호: 99와 비교했을 때 삭제되지 않았다. 일부 실시형태에서, 뉴클레오타이드는 서열 번호: 99와 비교했을 때 삽입되지 않았다. 일부 실시형태에서, 서열 번호: 99에 대해 이루어진 모든 변형은 뉴클레오타이드 치환이다.

[0264] 일부 실시형태에서, 서열 번호: 99에 대해 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 95% 동일한 합성 간-특이적 프로모터는, 간에서 활성이고 세포 또는 조직의 제2 유형이 근육인 소스 조절 핵산 서열; 또는 간에서 활성이고 세포 또는 조직의 제2 유형이 CNS인 소스 조절 핵산 서열; 또는 근육에서 활성이고 세포 또는 조직의 제2 유형이 간인 소스 조절 핵산 서열; 또는 근육에서 활성이고 세포 또는 조직의 제2 유형이 CNS인 소스 조절 핵산 서열을 포함한다.

[0265] 일부 실시형태에서, 소정의 프로모터 요소의 기능적 변이체인 간-특이적 프로모터는, (변형되지 않은 프로모터 요소를 포함하는 기준 프로모터와 비교하여) 바람직하게는 그 활성의 적어도 80%를 유지하고, 보다 바람직하게는 그 활성의 적어도 90%, 보다 바람직하게는 그 활성의 적어도 95%, 및 보다 더 바람직하게는 그 활성의 100%를 유지한다. 간-특이적 프로모터 활성을 평가하기 위한 적합한 분석은 국제 출원 WO2021102107의 실시예 12 및 13에 개시되어 있으며, 이는 그 전체가 본원에 참조로 통합된다.

[0266] 일부 실시형태에서, 간-특이적 프로모터는 트란스티레틴 프로모터(TTR), LSP 프로모터(LSP), 합성 간-특이적 프로모터를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 예를 들어, 본원에 개시된 바와 같은 방법 및 조성물의 일부 실시형태에서, 프로모터는 간-특이적 프로모터(LSP)이고, 다음을 포함하지만 이에 제한되지 않는 임의의 간-특이적 프로모터에서 선택될 수 있고: 트란스티레틴 프로모터(TTR), 예를 들어, 5,863,541(TTR 프로모터)에 개시된 바와 같은 간-특이적 프로모터(LSP), 또는 LSP 프로모터(PNAS; 96: 3906-3910, 1999. 예컨대, p. 3906, Materials and Methods, rAAV construction 참조), 이들 참고문헌은 그 전체가 본원에 참조로 통합된다. 다른 간 프로모터, 예를 들어, 합성 간 프로모터가 사용될 수 있다.

[0267] 일부 실시형태에서, TTR 프로모터는 절단된 TTR 프로모터이고, 예컨대, 국제 WO 2020102645에 개시된 바와 같은 서열 번호: 431, 또는 서열 번호: 12를 포함하며, 이는 그 전체가 본원에 참조로 통합되고, 또는 이에 대해 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 뉴클레오타이드 서열 동일성을 갖는 서열을 적어도 포함하는 변이체를 포함한다. 일부 실시형태에서, LSP는 TBG 프로모터이고, 예컨대, 서열 번호: 435, 또는 이에 대해 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 뉴클레오타이드 서열 동일성을 갖는 서열을 적어도 포함하는 변이체를 포함한다.

[0268] 다른 간-특이적 프로모터는 LDL 수용체, 인자 VIII, 인자 IX, 페닐알라닌 하이드록실라제(PAH), 또는 오르니틴 트랜스카르바밀라제(OTC), 및 1-항트립신(hAAT)을 위한 프로모터들, 및 HCB 프로모터를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 다른 간-특이적 프로모터는 유럽 특허 공보 제0 415 731호에 개시된 바와 같은 AFP(알파 태아 단백질) 유전자 프로모터 및 알부민 유전자 프로모터, 문헌[Rettenger, Proc. Natl. Acad. Sci. 91(1994) 1460-1464]에 개시된 바와 같은 a-1 항트립신 유전자 프로모터, 피브리노겐 유전자 프로모터, APO-A1(아포지질단백질 A1) 유전자 프로모터, 및 간 전이 효소의 프로모터 유전자, 이를테면, 예를 들어, SGOT, SGPT 및 g-글루타밀 전이 효소를 포함한다. 또한 2001/0051611 및 PCT 특허 공보 WO 90/07936 및 WO 91/02805를 참조하며, 이는 그 전체가 본원에 참조로 통합된다. 일부 실시형태에서, 간-특이적 프로모터는 예컨대, US20170326256A1에 개시된 바와 같이, 재조합 간-특이적 프로모터이고, 이는 그 전체가 본원에 참조로 통합된다.

[0269] 일부 실시형태에서, 간-특이적 프로모터는 B형 간염 X-유전자 프로모터 및 B형 간염 코어 단백질 프로모터이다. 일부 실시형태에서, 간-특이적 프로모터는 그들 각자의 인핸서와 함께 사용될 수 있다. 인핸서 요소는 GAA 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산의 5' 또는 3' 말단 중 어느 하나에 연결될 수 있다. B형 간염 X 유전자 프로모터 및 그 인핸서는 Twu, J Virol. 61 (1987) 3448-3453에 설명된 방법을 채용하여 332개의 염기쌍 EcoRV-NcoI DNA 단편으로서 바이러스 게놈에서 얻을 수 있다. B형 간염 핵심 단백질 프로모터는 문헌[Gerlach, Virol 189(1992) 59-66]에 설명된 방법을 채용하여 584개의 염기쌍 BamHI-BglII DNA 단편으로서 바이러스 게놈에서 얻을 수 있다. 삽입하기 전에 BamHI-BglII 단편에서 음성 조절 서열을 제거해야 할 수도 있다.

[0270] GAA 폴리펩타이드를 발현하는 데 사용되는 간-특이적 프로모터는 신호 서열의 선택과 조합하여, 또는 이와 함께 선택되는 것으로 구상된다. 특히, 이론에 얽매이기를 바라지 않고, 강력한 간-특이적 프로모터가 선택되는 경우, 세포 내 GAA 축적 및 연관된 세포 독성을 회피하고, 및/또는 항-GAA 항체의 생성을 회피하기 위해, 발현된 GAA를 세포 밖으로 분비하기에 충분한 신호 서열이 선택되어야 한다.

[0271] LSP는 신호 서열과 함께 선택되므로, GAA 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산에 작동 가능하게 연결된 간-특이적

프로모터(LSP)의 강도가 발현된 GAA 단백질을 분비하는 세포의 능력과 균형을 이룰 수 있다는 것이 포함된다. 따라서, 간-특이적 프로모터가 강할 경우, 발현된 GAA가 축적되지 않고 세포 독성을 생성하지 않으며 및/또는 면역 반응을 유도하지 않도록, 발현된 GAA가 세포로부터 분비될 수 있게 특정 신호 서열은 충분히 유효해야 한다. 따라서, 세포 분비 경로, 및 선택된 신호 서열은 AAV에 의해 발현되는 GAA의 수준과 일치할 수 있어야 하며, 여기서 GAA 발현의 수준은 AAV 형질도입 효율(AAV 용량 및 캡시드에 의해 결정됨)과 간-특이적 프로모터의 강도 둘 모두에 따라 달라진다.

[0272] **G. UTR, 조절 서열 및 인트론 서열**

[0273] 일부 실시형태에서, 상술한 간-특이적 프로모터는 하나 이상의 추가적인 조절 서열에 작동 가능하게 연결된다. 추가적인 조절 서열은, 예를 들어, 추가적인 조절 서열에 작동 가능하게 연결되지 않은 간-특이적 프로모터와 비교하여 발현을 향상시킬 수 있다. 일반적으로, 추가적인 조절 서열이 간-특이적 프로모터의 특이성을 실질적으로 감소시키지 않는 것이 바람직하다.

[0274] 예를 들어, 간-특이적 프로모터는 UTR(예컨대, 5' 및/또는 3' UTR), 인트론, UTR(예컨대, 5' 또는 3')+인트론 등을 암호화하는 서열에 작동 가능하게 연결될 수 있다. 일부 실시형태에서, 간-특이적 프로모터는 UTR, 예컨대, 5' UTR을 암호화하는 서열에 작동 가능하게 연결된다. 5' UTR은 유전자 발현을 조절할 수 있는 다양한 요소를 함유할 수 있다. 천연 유전자 내의 5' UTR은 전사 시작 부위에서 시작하여 코딩 영역의 시작 코돈 전의 하나의 뉴클레오타이드에서 종료한다. 본원에서 언급된 바와 같은 5' UTR은 자연 발생 5' UTR 전체일 수 있거나, 또는 자연 발생 5' UTR의 일부일 수도 있다는 점에 유의해야 한다. 5' UTR은 또한 부분적으로 또는 전체적으로 합성일 수 있다. 진핵생물에서, 5' UTR은 대략 150nt의 중간 길이를 갖지만, 일부 경우에서는 상당히 길어질 수도 있다. 5' UTR에서 발견될 수 있는 조절 서열이 국제 출원 WO2021102107에 개시되어 있고, 이는 그 전체가 본원에 참조로 통합된다.

[0275] 일부 실시형태에서, 5-UTR 서열은 본원에 개시된 바와 같은 간-특이적 프로모터의 3', 및 이종 핵산 서열(예컨대, 신호 펩타이드 및 GAA 폴리펩타이드를 암호화함)의 5'에 위치한다.

[0276] 일 실시형태에서, 예시적인 5-UTR 서열은 예를 들어, 서열 번호: 41의 24bp 서열, 또는 서열 번호: 41의 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 그 이상을 갖는 기능적 변이체를 포함한다.

[0277] 일 실시형태에서, 서열 번호: 41을 포함하는 예시적인 5-UTR 서열은 서열 번호: 40의 서열, 또는 서열 번호: 40의 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 그 이상을 갖는 기능적 변이체이다.

[0278] 일부 실시형태에서, 5-UTR 서열은 서열 번호: 41 또는 서열 번호: 40, 또는 소스 조절 핵산 서열에 대해 적어도 50%, 바람직하게는 60%, 70%, 80%, 90% 또는 95% 동일한 핵산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 5-UTR 서열은 서열 번호: 41 또는 서열 번호: 40을 포함하거나, 또는 서열 번호: 41 또는 서열 번호: 40의 뉴클레오타이드에 대해 적어도 80%, 또는 적어도 90% 또는 95% 동일한 핵산 서열을 포함한다.

[0279] 일부 실시형태에서, 서열 번호: 41 또는 서열 번호: 40에 대해 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 95% 동일한 5-UTR은, 서열 번호: 41 또는 서열 번호: 40의 뉴클레오타이드의 2% 또는 1% 또는 그 미만이 변경된 핵산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 방법 및 조성물에 유용한 5-UTR 서열은 서열 번호: 41 또는 서열 번호: 40의 길이와 동일하거나, 또는 실질적으로 변경되지 않거나, 또는 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 또는 6개의 뉴클레오타이드가 더 길거나 또는 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 또는 6개가 더 짧다.

[0280] 5' UTR 내의 인트론은 유전자 발현 및 mRNA 배출의 조절과 관련이 있다. 일부 실시형태에서, 위에서 명시된 바와 같은 간-특이적 프로모터는 CMV 주요 즉각 유전자(CMV-IE 유전자)에서 유래된 5' UTR을 암호화하는 서열에 작동 가능하게 연결된다. 예를 들어, CMV-IE 유전자로부터의 5' UTR은 CMV-IE 유전자 엑손 1 및 CMV-IE 유전자 엑손 1, 또는 그 일부를 적절하게 포함한다. 일부 경우에서, 프로모터 요소는 5 'UTR과의 연결을 고려하여 수정될 수 있으며, 예를 들어 프로모터 요소에서 전사 시작 부위(TSS) 하류의 서열이 제거될 수 있다(예컨대, 5' UTR로 대체됨).

[0281] CMV-IE 5'UTR은 문헌[Simari, et al, Molecular Medicine 4: 700-706, 1998 "Requirements for Enhanced Transgene Expression by Untranslated Sequences from the Human Cytomegalovirus Immediate-Early Gene"]에

설명되어 있으며, 이는 본원에 참조로 포함된다. Simari 등에서 논의된 CMV-IE 5' UTR 서열의 변형은 참조로 통합된 WO2002/031137에도 명시되어 있으며, 본원에 개시된 조절 서열도 사용될 수 있다. 프로모터와 조합하여 사용될 수 있는 다른 UTR이 해당 기술 분야, 예컨대, 문헌[Leppek, K., Das, R. & Bama, M. "Functional 5' UTR mRNA structures in eukaryotic translation regulation and how to find them". Nat Rev Mol Cell Biol 19, 158-174 (2018)]에 알려져 있으며, 참조로 통합된다.

[0282] 일부 실시형태에서 5' UTR을 암호화하는 서열은 본원에 개시된 바와 같이 서열 번호: 145, 또는 그 기능적 변이체를 포함한다. 일부 실시형태에서, 기능적 변이체는 이들에 대해 적어도 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 서열을 가질 수 있다. 본원에 개시된 바와 같이 서열 번호: 145는 CMV-IE 5' UTR을 암호화한다.

[0283] 일부 실시형태에서 5' UTR을 암호화하는 서열은 본원에 개시된 바와 같이 서열 번호: 446, 또는 그 기능적 변이체를 포함한다. 일부 실시형태에서, 기능적 변이체는 이들에 대해 적어도 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 서열을 가질 수 있다. 본원에 개시된 바와 같은 서열 번호: 446은 변형된 CMV-IE 인트론 서열이다.

[0284] 일부 실시형태에서 5' UTR은 단백질 번역 개시 부위로서 기능하는 핵산 모티프, 예컨대, 생성된 mRNA에서 코작 서열을 정의하는 서열을 포함한다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 5' UTR을 암호화하는 서열은 그것의 3' 말단에 있거나 그 근처에 있는 서열 모티프 GCCACC를 포함한다. 다른 코작 서열 또는 다른 단백질 변환 개시 부위가 사용될 수 있으며, 해당 기술 분야에 알려져 있다(예컨대, 문헌[Marilyn Kozak, "Point Mutations Define a Sequence Flanking the AUG Initiator Codon That Modulates Translation by Eukaryotic Ribosomes" Cell, Vol. 44, 283-292, January 31, 1986]; 문헌[Marilyn Kozak "At Least Six Nucleotides Preceding the AUG Initiator Codon Enhance Translation in Mammalian Cells" J. Mol. Rid. (1987) 196, 947-950]; 문헌[Marilyn Kozak "An analysis of 5"-noncoding sequences from 699 vertebrate messenger RNAs" Nucleic Acids Research. Vol. 15 (20) 1987], 이들 모두는 본원에 참조로 통합된다). 단백질 번역 개시 부위(예컨대, 코작 서열)는 바람직하게는 시작 코돈에 바로 인접해서 위치한다.

[0285] 일부 실시형태에서 5' UTR을 암호화하는 서열은 본원에 개시된 바와 같은 서열 번호: 438, 또는 그 기능적 변이체를 포함한다. 일부 실시형태에서, 기능적 변이체는 이들에 대해 적어도 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 서열을 가질 수 있다. 이러한 5' UTR은 GCCACC의 6개의 뉴클레오타이드를 포함하며, 이는 CMV-IE 5' UTR의 3' 말단에 있는 코작(Kozak) 서열을 정의한다.

[0286] 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 바와 같은 폼페병을 치료하기 위한 방법에서의 사용을 위한 GAA를 발현하는 rAAV는, 프로모터 서열의 3' 및 이종 핵산의 5'(즉, 신호 펩타이드 및 GAA 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산의 5')에 위치하는 인트론 서열을 포함한다. 인트론 서열은 mRNA 안정성, 핵 밖으로의 mRNA 운반 및/또는 발현된 GAA 폴리펩타이드의 발현 및/또는 조절 중 하나 이상을 증가시키는 역할을 한다. 대안적인 실시형태에서, rAAV 유전자형은 인트론 서열을 포함하지 않는다.

[0287] 일 실시형태에서, 본원에서 설명되는 UTR 서열은 3'UTR로서 사용될 수 있다.

[0288] 본 발명에 따른 합성 간-특이적 프로모터는 UTR(예컨대, 5' 및/또는 3' UTR), 및/또는 인트론 등을 암호화하는 서열에 작동 가능하게 연결될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본원에서 설명된 합성 간-특이적 프로모터는, 5' UTR 및 인트론을 암호화하는 서열에 작동 가능하게 연결된다. 일부 실시형태에서, 5' UTR 및 인트론은 CMV 주요 즉각 유전자(CMV-IE 유전자)에서 유래된다. CMV-IE 5'UTR 및 인트론은 문헌[Simari, et al, Molecular Medicine 4: 700-706, 1998 "Requirements for Enhanced Transgene Expression by Untranslated Sequences from the Human Cytomegalovirus Immediate-Early Gene"]에 설명되어 있으며, 이는 본원에 참조로 포함된다. Simari 등에서 논의된 CMV-IE 5' UTR 및 인트론 서열의 변형은 참조로 통합된 WO2002/031137에도 명시되어 있으며, 본원에 개시된 조절 서열도 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 5' UTR 또는 5' UTR 및 인트론은 단백질 번역 개시 부위로서 기능하는 핵산 모티프, 예컨대, 생성된 mRNA에서 코작 서열을 정의하는 서열을 포함한다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 5' UTR을 암호화하는 서열은 그것의 3' 말단에 있거나 그 근처에 있는 서열 모티프 GCCACC를 포함한다. 다른 코작 서열 또는 다른 단백질 변환 개시 부위가 사용될 수 있으며, 해당 기술 분야에 알려져 있다(예컨대, 문헌[Marilyn Kozak, "Point Mutations Define a Sequence Flanking the AUG Initiator Codon That Modulates Translation by Eukaryotic Ribosomes" Cell, Vol. 44, 283-292, January 31, 1986]; 문헌[Marilyn Kozak "At Least Six Nucleotides Preceding the AUG Initiator Codon Enhance Translation in Mammalian Cells" J. Mol. Rid. (1987) 196, 947-950]; 문헌[Marilyn Kozak "An analysis of

5"-noncoding sequences from 699 vertebrate messenger RNAs" Nucleic Acids Research. Vol. 15 (20) 1987], 이들 모두는 본원에 참조로 통합된다). 단백질 번역 개시 부위(예컨대, 코작 서열)는 바람직하게는 시작 코돈에 바로 인접해서 위치한다.

[0289] 일부 실시형태에서, 본원에서 설명되는 프로모터 중 임의의 하나, 또는 그 변이체는 5' UTR 및/또는 5'UTR과 인트론을 암호화하는 서열에 연결되어 복합체 프로모터를 제공한다. 여기서, 그러한 복합체 프로모터는 간단히 "복합체 프로모터"로 지칭될 수 있거나, 일부 경우에서는 간단히 간결성을 위해 "프로모터"로 지칭될 수 있다.

[0290] 일부 실시형태에서, 인트론 서열은 MVM 인트론 서열이고, 예를 들어, 서열 번호: 442의 인트론 서열, 또는 이에 대해 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 뉴클레오타이드 서열 동일성을 갖는 핵산 서열에 제한되지 않는다.

[0291] 일부 실시형태에서, 인트론 서열은 HBB2 인트론 서열이고, 예를 들어, 서열 번호: 443 또는 서열 번호: 444의 인트론 서열, 또는 이에 대해 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 뉴클레오타이드 서열 동일성을 갖는 핵산 서열에 제한되지 않는다.

[0292] 본원에 개시된 방법 및 조성물의 일부 실시형태에서, 재조합 AAV 벡터는 분비 신호 펩타이드를 암호화하는 서열의 5', 및 프로모터의 3'에 위치한 인트론 서열을 더 포함하는 이종 핵산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 인트론 서열은 MVM 서열 또는 HBB2 서열을 포함하고, 여기서 MVM 서열은 서열 번호: 442의 핵산 서열, 또는 서열 번호: 442에 대해 적어도 약 75%, 또는 80%, 또는 85%, 또는 90%, 또는 95%, 또는 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하고, HBB2 서열은 서열 번호: 443 또는 서열 번호: 444의 핵산 서열, 또는 서열 번호: 443 또는 서열 번호: 444에 대해 적어도 약 75%, 또는 80%, 또는 85%, 또는 90%, 또는 95%, 또는 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다.

[0293] 일부 실시형태에서, 인트론 서열은 유비퀴틴 C(UBC) 인트론 서열이고, 예컨대, Bianchi et al, 2009, Gene, 448(1); 88-101에 개시된 바와 같은, 예컨대, UBC 유전자로부터의 인트론 1 또는 그 일부이고, 여기서 UBC 유전자의 인트론 1 서열은 812bp이고, 염색체 위치 124,914,586번에서 시작하여 124,913,775번에서 종료한다. 일부 실시형태에서, 인트론 서열은 UBC 인트론이고, 예를 들어, 서열 번호: 445의 인트론 서열, 또는 서열 번호: 445에 대해 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 뉴클레오타이드 서열 동일성을 갖는 핵산 서열에 제한되지 않는다.

[0294] 일부 실시형태에서, rAAV 유전자형은 인간 베타 글로빈 b2(또는 HBB2) 인트론, FIX 인트론, 닭 베타-글로빈 인트론, CMVIE 인트론, UBC 인트론, HBB 인트론 서열, MVM 서열 및 SV40 인트론으로 이루어지는 군에서 선택되는 인트론 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 인트론은 인간 RNA 중합효소 II로부터의 인트론 1이다. 일부 실시형태에서, 인트론은 선택적으로 변형된 인트론이고, 이를테면 변형된 HBB2 인트론(예컨대, WO2018046774A1 내의 서열 번호: 17 참조): 변형된 FIX 인트론(예컨대, WO2018046774A1 내의 서열 번호: 19 참조), 또는 변형된 닭 베타-글로빈 인트론(예컨대, WO2018046774A1 내의 서열 번호: 21 참조), 또는 WO2015/162302에 개시된 변형된 HBB2 또는 FIX 인트론이며, 이는 그 전체가 본원에 참조로 통합된다.

[0295] **H. 폴리-A 서열 및 종결자 서열**

[0296] 일부 실시형태에서, rAAV 벡터 게놈은 GAA 폴리펩타이드를 암호화하는 이종 핵산 유전자의 3' 및 하류에 위치한 적어도 하나의 폴리-A 테일을 포함한다. hGH 폴리 A, BGH 폴리 A, SV40 폴리 A, synpA 폴리 A 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 임의의 폴리 A 서열이 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 폴리 A는 합성 폴리 A 서열이다. 일부 실시형태에서, rAAV 벡터 게놈은 2개의 폴리-A 테일, 예컨대, hGH 폴리 A 서열 및 또 다른 폴리 A 서열을 포함하고, 여기서 스페이서 핵산 서열은 2개의 폴리 A 서열 사이에 위치한다.

[0297] 일부 실시형태에서, 폴리 A 신호는 GAA 폴리펩타이드를 암호화하는 이종 핵산 서열의 3'이다. 일부 실시형태에서, rAAV 게놈은 GAA 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산의 3', 제1 폴리 A 서열 및 역방향 RNA 중합효소 II 종결자 서열(rev RNA PolII 종결자 서열), 및 3' ITR을 포함한다. 제1 폴리 A의 비제한적인 예는 hGH 폴리 A, BGH 폴리 A, SV40 폴리 A, 또는 5'에서 3' 방향으로의 그 임의의 기능적 단편이다. 역방향 RNA 중합효소 II 종결자 서열의 비제한적인 예는 hGH 폴리 A, BGH 폴리 A, SV40 폴리 A, 또는 3'에서 5' 방향으로의 그 임의의 기능적 단편이다.

[0298] 일부 실시형태에서, rAAV 게놈은 GAA 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산의 3', 제1 폴리 A 서열, (예컨대, 100-400bp, 또는 약 100-250bp, 또는 약 250-400bp의) 스페이서 핵산 서열, 제2 폴리 A 서열, 스페이서 핵산 서열,

및 3' ITR을 포함한다.

[0299] 일부 실시형태에서, 제1 및/또는 제2 폴리 A 서열은 hGH 폴리 A 서열이고, 일부 실시형태에서, 제1 및 제2 폴리 A 서열은 합성 폴리 A 서열이다. 일부 실시형태에서, 제1 폴리 A 서열은 hGH 폴리 A 서열이고 제2 폴리 A 서열은 합성 서열이거나, 또는 그 반대이며, 즉, 대안적인 실시형태에서, 제1 폴리 A 서열은 합성 폴리 A 서열이고 제2 폴리 A 서열은 hGH 폴리 A 서열이다.

[0300] 일부 실시형태에서, 폴리 A 서열은 서열 번호: 42, 서열 번호: 43 또는 서열 번호: 44 중 임의의 것에서 선택되고, 여기서 서열 번호: 44는 신호 AATAAA, 또는 서열 번호: 42, 43 또는 44 중 임의의 것에 대해 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 뉴클레오타이드 서열 동일성을 갖는 폴리 A 핵산 서열을 포함한다.

[0301] 일부 실시형태에서, 폴리 A 서열은 서열 번호: 46 또는 서열 번호: 47, 또는 서열 번호: 46 또는 47 중 임의의 것에 대해 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 뉴클레오타이드 서열 동일성을 갖는 폴리 A 핵산 서열 중 임의의 것에서 선택된다.

[0302] 일부 실시형태에서, 폴리 A 서열은, 예를 들어, 국제 WO2021102107(hGH 폴리 A 서열)에 개시된 바와 같은 서열 번호: 15, 또는 국제 출원 WO2021102107에 개시된 바와 같은 서열 번호: 15에 대해 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 뉴클레오타이드 서열 동일성을 갖는 폴리 A 핵산 서열이다. 일부 실시형태에서, 사용을 위해 포함된 hGH폴리 서열은 문헌[Anderson et al. J. Biol. Chem 264(14); 8222-8229, 1989]에 설명되어 있고(예컨대, p. 8223, 두 번째 열, 첫 번째 문단 참조), 이는 그 전체가 본원에 참조로 통합된다.

[0303] 일 실시형태에서, 본원에 개시된 재조합 AAV는 게놈 내에 폴리 A와 3'ITR 사이에 역방향으로 전사 종결자 신호 서열 또는 전사 정지 신호 서열을 포함한다. 일 실시형태에서, 본원에 개시된 재조합 AAV는 게놈 내에 폴리 A와 3'ITR 사이에 3'-5' 방향인 전사 종결자 신호 서열 또는 전사 정지 신호 서열을 포함한다. 임의의 전사 종결 신호는, 예컨대, 임의의 종으로부터의 역전된 천연 폴리 A 서열, 또는 합성 폴리A 신호, 또는 그 단편, 또는 해당 기술 분야에 알려져 있는 다른 핵산 구조 종결자를 포함하여 사용될 수 있다. 예시적인 폴리A 신호 및/또는 전사 종결자는, BGH의 폴리A 신호, SV40, HGH, 베타글로빈, 알파 2 글로빈 유전자로부터의 RNA 중합효소 II 전사 정지 신호, pol III를 위한 전사 종결 신호, 또는 그 단편, 및 이들의 임의의 조합을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0304] 일부 실시형태에서, 전사 종결자 신호 서열은 역방향 RNA 중합효소 II 종결자 서열이고, 이는 5'에서 3' 방향으로 서열 번호: 45, 또는 서열 번호: 45 중 임의의 것에 대해 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 뉴클레오타이드 서열 동일성을 갖는 rev RNA PolII 종결자 서열이며, 여기서 5'에서 3' 방향으로 배향된 서열 번호: 45는 폴리 A 서열의 3'과 우측 ITR 서열(또는 3' ITR)의 5' 사이에 위치한다.

[0305] 본원에서 설명된 바와 같은 전사 종결자 신호 또는 역방향 RNA 중합효소 II 종결자 서열은 또한 "역방향 폴리A"로 상호교환적으로 불리며, 이는 GAA를 암호화하는 핵산의 하류 및 3'ITR의 상류에 3'에서 5' 방향으로 위치한 폴리A 신호 서열을 지칭한다. 3'-5' 방향의 임의의 천연 또는 합성 폴리 A는 역방향 폴리 A로서 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 역방향 폴리 A는 국제 공보 제WO2019143950호 및 US 출원 공보 제US20200340013호에 설명된 바와 같은 폴리 A(pA)이고, 이는 그 전체가 본원에 참조로 통합된다.

[0306] 명료함을 위해, "역방향 폴리 A", "이중 가닥 RNA 종결 요소" 및 "역방향 RNA 중합효소 II 종결자 서열"은 본원에서 상호교환적으로 사용된다. 3'에서 5' 방향으로, 역방향 폴리 A 또는 종결 요소는 3'ITR로부터의 전사를 허용하지 않으므로, 이중 가닥 RNA는 3'ITR로부터 전사되지 않는다. 역방향 폴리 A 또는 이중 가닥 RNA 종결 요소는 이종일 수 있고, 예를 들어, 관심있는 유전자 이외의, 예컨대, 상이한 유전자로부터일 수 있거나, 또는 예컨대, 관심있는 유전자와 동일한 유전자에 대해 상동일 수 있다. 다양한 실시형태에서, 폴리A 신호는 이중 가닥 RNA 전사 요소 또는 역방향 폴리 A를 포함한다. 예를 들어, 본원에서 설명된 본 발명의 몇몇 국면의 폴리 A 신호는 전장 폴리 A 신호를 5'에서 3' 방향으로, 그리고 다른 폴리 A 신호를 3'에서 5' 방향으로 포함한다. 일부 실시형태에서, 이중 가닥 RNA 종결 요소 또는 역방향 폴리 A 서열의 5' 말단, 및 폴리 신호의 3' 말단은 서로 바로 옆에 있거나, 적어도 1 뉴클레오타이드 간격, 또는 적어도 2 뉴클레오타이드 간격, 또는 적어도 3 뉴클레오타이드 간격, 또는 적어도 4 뉴클레오타이드 간격, 또는 적어도 5 뉴클레오타이드 간격, 또는 적어도 6 뉴클레오타이드 간격, 또는 적어도 7 뉴클레오타이드 간격, 또는 적어도 8 뉴클레오타이드 간격, 또는 적어도 9 뉴클레오타이드 간격, 또는 적어도 10 뉴클레오타이드 간격, 또는 그 이상의 간격으로 있다. 일부 실시형태에서, 폴리A 신호는 이중 가닥 RNA 전사 요소 또는 역방향 폴리 A를 포함하지 않는다. 일부 실시형태에서, 폴리

A 신호는 AATAAA (서열 번호: 467) 또는 AAUAAA (서열 번호: 468)를 포함한다. 일부 실시형태에서, 폴리A 신호는 AATAAA(서열 번호: 467) 또는 AAUAAA(서열 번호: 468)의 적어도 1회, 적어도 2회, 적어도 3회, 적어도 4회, 적어도 5회, 적어도 6회, 적어도 7회, 적어도 8회, 적어도 9회, 적어도 10회 이상의 반복을 포함한다. 일부 실시형태에서, 폴리 A 신호는 문헌["Delineation of the Exact Transcription Termination Signal for Type 3 Polymerase III. Mol Ther Nucleic Acids. 2018 Mar 2;10:36-44"]에서 설명된 바와 같은 Pol III에 대한 전사 종결 신호를 포함하며, 이는 그 전체가 본원에 참조로 통합된다. 일부 실시형태에서, Pol III에 대한 하나 이상의 전사 종결 신호는 3'에서 5' 방향이다. 일부 실시형태에서, 폴리A 신호는 TTTT를 포함한다. 일부 실시형태에서, 폴리 A 신호는 AAAAAAA(서열 번호: 469)를 포함한다. 폴리 A 서열이 문헌["Definition of an efficient synthetic poly(A) site" Genes Dev. 1989 Jul;3(7):1019-25. doi: 10.1101/gad.3.7.1019.]에서 설명되어 있고, 이는 그 전체가 본원에 참조로 통합된다. 본원에서 설명되는 모든 상기 폴리 A 서열 및 또는 종결자 서열은 역전된 서열로서, 예컨대, 3'에서 5' 방향으로 사용될 수 있다.

[0307] 본원에서 설명되는 본 발명의 일부 국면에서, 폴리 A 서열은 폴리 A 서열 및 종결자 서열을 포함하고, 예컨대, 폴리 A 서열은 hGH 폴리 A 서열 및 Pol III 종결자 서열을 포함한다. 본 발명의 다양한 국면에서, 폴리 A 서열 및 Pol III 종결자 서열은 "폴리 A"로 상호교환적으로 지칭된다. 본원에서 설명되는 본 발명의 몇몇 국면에서, 폴리 A 서열은 역방향 RNA 중합효소 II 종결자 서열, 또는 RNA 중합효소 II 전사 정지 신호 서열, 또는 역방향 폴리 A를 더 포함한다. 임의의 제한 없이, 역방향 RNA 중합효소 II 종결자 서열, 또는 RNA 중합효소 II 전사 정지 신호 서열, 또는 역방향 폴리 A의 예는, 인간 헤모글로빈 알파 유전자의 3' 서열이다.

[0308] 일부 실시형태에서, 폴리-A 테일은 이종 유전자에 대한 전사체를 포함하여, rAAV 벡터 게놈으로부터 전사되는 RNA 전사를 안정화하도록 엔지니어링될 수 있고, 일 실시형태에서 이는 GAA이고, 대안적인 실시형태에서, 폴리-A 테일은 불안정화 요소를 포함하도록 엔지니어링될 수 있다.

[0309] 일 실시형태에서, 폴리 A는 양방향 폴리 A 서열이다. 양방향 폴리 A 서열은 보편적으로 바이러스 DNA로부터 단리되어 있고, 예를 들어, SV40 폴리 A는 양방향 폴리 A이다.

[0310] 본원에 개시된 바와 같은 폼페병을 치료하기 위한 방법의 일부 실시형태에서, 재조합 AAV 벡터는 GAA 유전자를 암호화하는 핵산의 3' 및 3' ITR 서열의 5'에 위치한 적어도 하나의 폴리 A 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 폴리 A는 전장 폴리 A(fl-폴리 A) 서열이다. 일부 실시형태에서, 폴리 A는 국제 WO2021102107에 개시된 바와 같은 절단된 폴리 A 서열이며, 이는 그 전체가 본원에 통합된다.

[0311] 일 실시형태에서, 폴리-A 테일은 폴리-A 테일의 길이를 변경함으로써 불안정화 요소로 되도록 엔지니어링될 수 있다. 일 실시형태에서, 폴리-A 테일은 길어지거나 짧아질 수 있다.

[0312] 일부 실시형태에서, GAA 폴리펩타이드를 암호화하는 이종 유전자와 폴리-A 테일 사이에 위치하는 3' 비번역 영역(3'UTR)이 존재한다. 일부 실시형태에서, GAA 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산 서열의 3'에 위치하는 3' UTR이 존재한다. 일부 실시형태에서, 3' 비번역 영역(3'UTR)은 본원에 개시된 바와 같은 GAA 3' UTR(서열 번호: 50) 또는 3' UTR(서열 번호: 49)을 포함한다.

[0313] 다른 실시형태에서, 프로모터 영역, 또는 3' UTR 또는 폴리 A 영역은 불안정화 요소를 포함할 수 있으며, 이는 miRNA가 miRNA 표적 서열에 결합할 때 RNA 전사체를 침묵(번역 억제 및 분해 촉진)시키는 능력을 갖는 마이크로RNA(miRNA)에 대한 표적 서열이다. 따라서, 일부 실시형태에서, 3-UTR 또는 폴리-A 테일 내의 시드 영역의 첨가 또는 결실은 GAA 폴리펩타이드와 같은 단백질의 발현을 증가시키거나 또는 감소시킬 수 있다. 일부 실시형태에서, miRNA 표적 영역은 합성 miRNA 표적 영역이며, 이는 해당 기술 분야에 알려져 있는 방법에 따른 인공 miRNA(amiRNA)에 의해 표적화된다.

[0314] 다른 실시형태에서, 시드 영역은 또한 이종 유전자와 폴리-A 테일 사이에 위치한 3' 비번역 영역(3'UTR)으로 엔지니어링될 수 있다. 추가 실시형태에서, 불안정화제 siRNA일 수 있다. siRNA의 코딩 영역은 rAAV 벡터 게놈에 포함될 수 있고, 일반적으로 폴리-A 테일의 3'의 하류에 위치한다.

[0315] 본원에 개시된 바와 같은 폼페병을 치료하기 위한 방법의 모든 국면에서, rAAV 게놈은 또한 스터퍼(Stuffer) DNA 핵산 서열을 포함할 수 있다. 예시적인 스터퍼 DNA 서열은 국제 출원 WO2021102107에 개시된 바와 같은 서열 번호: 71, 또는 이에 대해 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 뉴클레오타이드 서열 동일성을 갖는 핵산 서열이다. 일부 실시형태에서, 스터퍼 서열은 폴리 A 테일의 3'에 위치하고, 예를 들어, 3' ITR 서열의 5'에 위치한다. 일부 실시형태에서, 스터퍼 DNA 서열은 역방향으로 합성 폴리 아데닐화 신호를 포함한다.

[0316] 일부 실시형태에서, 스터퍼 핵산 서열("스페이서" 핵산 단편으로도 지칭됨)은 폴리 A 서열과 3' ITR 사이에 위치할 수 있다(즉, 스터퍼 핵산 서열은 폴리 A 서열의 3' 및 3' ITR의 5'에 위치한다). 그러한 스터퍼 핵산 서열은 약 30bp, 50pb, 75bp, 100bp, 150bp, 200bp, 250bp, 300bp이거나 또는 300bp 초과일 수 있다. 본원에 개시된 바와 같은 방법 및 조성물의 일부 실시형태에서, 스터퍼 핵산 단편은 20-50bp, 50-100bp, 100-200bp, 200-300bp, 300-500bp, 또는 20-500bp 사이의 임의의 정수이다. 예시적인 스터퍼(또는 스페이서) 핵산 서열은, 국제 출원 WO2021102107에 개시된 바와 같은 서열 번호: 16, 서열 번호: 71 또는 서열 번호: 78, 또는 국제 출원 WO2021102107에 개시된 바와 같은 서열 번호: 16 또는 서열 번호: 71 또는 서열 번호: 78에 대해 적어도 약 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% 동일한 핵산 서열 중 임의의 것에서 선택될 수 있다.

[0317] **E. CS 서열**

[0318] 본원에 개시된 방법 및 조성물의 일부 실시형태에서, 재조합 AAV 벡터는, GAA 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산의 3' 및 3' ITR 서열의 5'에 위치한 콜라겐 안정성(CS) 서열을 더 포함할 수 있는 이종 핵산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 rAAV 게놈은, 콜라겐 안정성 서열(CS 또는 CSS)을 선택적으로 포함할 수 있는 이종 핵산 서열을 포함하고, 이는 GAA 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산의 3' 및 폴리A 신호를 암호화하는 핵산의 5'에 위치한다. 일부 실시형태에서, CS 서열은 본원에 개시된 바와 같은 3' UTR 서열에 의해 대체된다.

[0319] 예시적인 콜라겐 안정성 서열은 CCCAGCCCACTTTTCCCCAA 또는 그에 대해 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 예시적인 콜라겐 안정성 서열은 PSPLFP의 아미노산 서열 또는 그에 대해 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 가질 수 있다. CS 서열은 문헌(Holick and Liebhaber, Proc. Nat. Acad. Sci. 94: 2410-2414, 1997)(예컨대, 도 3, p. 5205 참조)에 개시되어 있으며, 이는 그 전체가 본원에 참조로 통합된다.

[0320] **I. AAV ITR**

[0321] 폼페병을 치료하기 위한 방법에서의 사용을 위한 본원에 개시된 바와 같은 rAAV 벡터 또는 게놈은, 바람직한 특성을 갖는 AAV ITR을 포함할 수 있고, 이는 ITR을 통합하는 벡터의 활성, 및 벡터에 대한 세포 반응을 조절하도록 설계될 수 있다. 다른 실시형태에서, AAV ITR은 바람직한 특성을 갖는 합성 AAV ITR이고, 이는 미국 특허 제9,447433호에 명시된 바와 같은 1개 또는 2개의 합성 ITR을 포함하는 벡터의 활성, 및 벡터에 대한 세포 반응을 조작하도록 설계될 수 있으며, 이는 본원에 참조로 포함된다.

[0322] 다른 실시형태에서, ITR은 자연 발생 ITR, 예컨대, AAV2로부터의 ITR2에 비해 변형된 전사 활성을 나타낸다. ITR2 서열은 본질적으로 프로모터 활성을 갖는 것으로 알려져 있다. 이는 또한 폴리(A) 서열과 유사하게, 본질적으로 종결 활성을 갖는다. 본 발명의 최소 기능적 ITR은, ITR2에 비해 감소된 수준이지만, 실시예에 도시된 바와 같은 전사 활성을 나타낸다. 따라서, 일부 실시형태에서, ITR은 전사에 대해 기능적이다. 다른 실시형태에서, ITR은 전사에 결함이 있다. 특정 실시형태에서, ITR은 전사 절연체로서 작동하며, 예컨대, 벡터가 숙주 염색체에 통합될 때 벡터 내에 존재하는 형질전환 카세트의 전사를 방지한다.

[0323] 본 발명의 일 국면은 적어도 하나의 합성 AAV ITR을 포함하는 rAAV 벡터 게놈에 관한 것이고, 여기서 ITR 내의 하나 이상의 전사 인자 결합 부위의 뉴클레오타이드 서열은, ITR2와 같은 자연 발생 AAV ITR의 서열에 비해 결실 및/또는 치환된다. 일부 실시형태에서, 이는 하나 이상의 전사 인자 결합 부위가 결실 및/또는 치환되는 최소 기능적 ITR이다. 일부 실시형태에서 적어도 1개의 전사 인자 결합 부위, 예컨대, 적어도 5개 이상 또는 10개 이상의 전사 인자 결합 부위, 예컨대, 적어도 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 16개, 17개, 18개, 19개, 20개, 또는 21개의 전사 인자 결합 부위는 결실 및/또는 치환된다.

[0324] 다른 실시형태에서, 본원에서 설명된 바와 같은 rAAV 벡터 게놈을 포함하는 rAAV 벡터는 적어도 하나의 합성 AAV ITR을 포함하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하고, 여기서 전형적으로 ITR의 전사 개시 부위 또는 그 근처에서 발생하는 하나 이상의 CpG 섬(시토신 염기 다음에 구아닌 염기가 바로 뒤따르는 형태(CpG)로, 그러한 배열에서 시토신은 메틸화되는 경향이 있음)은 결실 및/또는 치환된다. 일 실시형태에서, 다수의 CpG 섬의 결실 또는 감소는 rAAV 벡터의 면역원성을 감소시킬 수 있다. 이는 CpG 섬에서 발생하는 rAAV 벡터 DNA 서열에 대한 TLR-9 결합이 감소하거나 또는 완전히 억제된 결과이다. CpG 모티프의 메틸화가 전사 사일런싱을 초래한다는 사실도 잘 알려져 있다. ITR에서 CpG 모티프를 제거하면 TLR-9 인식이 감소하거나 및/또는 메틸화가 감소하여 이식 유전자 사일런싱이 감소할 것으로 예상된다. 일부 실시형태에서, 최소 기능적 ITR에서 하나 이상의 CpG 섬은

결실 및/또는 치환된다. 일 실시형태에서, AAV ITR2는 16개의 CpG 섬을 포함하는 것으로 알려져 있으며, 이 중 하나 이상 또는 16개 모두 결실될 수 있다.

[0325] 일부 실시형태에서, 적어도 1개의 CpG 모티프는 결실 및/또는 치환되고, 적어도 4개 이상 또는 8개 이상의 CpG 모티프, 예컨대, 적어도 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 또는 16개의 CpG 모티프는 결실 및/또는 치환된다.

[0326] 다른 실시형태에서, 합성 ITR은 표 4에 나열된 뉴클레오타이드 서열 중 하나를 포함하거나, 이것으로 본질적으로 이루어지거나, 또는 이루어진다. 다른 실시형태에서, 합성 ITR은 표 4에 나열된 뉴클레오타이드 서열 중 임의의 하나에 대해 적어도 80% 동일한 뉴클레오타이드 서열, 예컨대, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 뉴클레오타이드 서열을 포함하거나, 이것으로 본질적으로 이루어지거나, 또는 이루어진다. 일부 실시형태에서, ITR은 문헌[Samulski *et al.,* 1983, Cell, 33; 135-143]("Samulski *et al,* 1983"으로 지칭되며 그 전체가 본원에 참조로 통합됨)의 도 1에 개시된 서열이며, 이는 도 1에서 변형된 ITR 서열을 개시한다. 일부 실시형태에서, ITR 서열은 Samulski *et al,* 1993에 개시된 바와 같은 도 1의 ITR 서열 중 하나에 대해 적어도 80% 동일한 뉴클레오타이드 서열, 예컨대, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 뉴클레오타이드 서열을 포함하거나 또는 이것으로 이루어진다. 일부 실시형태에서, ITR은 Samulski *et al,* 1983에 개시된 도 1의 중간 패널에 바로 개시된 pSM 609(9bp가 결여됨)의 ITR 서열에 대해 적어도 80% 동일한 뉴클레오타이드 서열, 예컨대, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 또는 99.5% 동일한 뉴클레오타이드 서열을 포함하거나 또는 이것으로 이루어진다. 일부 실시형태에서, ITR은 서열 번호: 79-84 및 450-451 중 임의의 것의 ITR 서열에 대해 적어도 80% 동일한 뉴클레오타이드 서열, 예컨대, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 또는 99.5% 동일한 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.

[0327] 일부 실시형태에서, ITR 서열, 예컨대, 우측 ITR(또는 3' ITR)은 서열 번호: 80 또는 서열 번호: 82, 또는 서열 번호: 80 또는 서열 번호: 82에 대해 적어도 80% 동일한 뉴클레오타이드 서열, 예컨대, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 또는 99.5% 동일한 뉴클레오타이드 서열이다. 일부 실시형태에서, ITR 서열, 예컨대, 좌측 ITR(또는 5' ITR)은 서열 번호: 79 또는 서열 번호: 81, 또는 서열 번호: 79 또는 서열 번호: 81에 대해 적어도 80% 동일한 뉴클레오타이드 서열, 예컨대, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 또는 99.5% 동일한 뉴클레오타이드 서열이다.

[0328] **표 4:** 예시적인 합성 ITR 서열

L-ITR	CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAGCCCGGGCGTC GGGCGACCTTTGGTCGCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGA GGGAGTGGCCAACTCCATCACTAGGGGTTCCT (서열 번호 : 79)
R-ITR	AGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCG CTCACTGAGGCCGGGCGACCAAAGGTCGCCCGACGCCCGGGCTTTGCCC GGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAG (서열 번호 : 80)
L-ITR	CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAGCCCGGGCGTC GGGCGACCTTTGGTCGCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGA GGGAGTGGCCAACTCCATCACTAGGG (서열 번호 : 81)
R-ITR	AGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCG CTCACTGAGGCCGGGCGACCAAAGGTCGCCCGACGCCCGGGCTTTGCCC GGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAG (서열 번호 : 82)
MH-257	AGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCG CTCACTGAGGCAATTTGATAAAAATCGTCAAATTATAAACAGGCTTTGCC TGTTTAGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACT CCATCACTAGGGGTTCCT (서열 번호 : 83)
MH-258	AGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCG CTCACTGAGGGATAAAAATCCAGGCTTTGCCTGCCTCAGTGAGCGAGCG AGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATCACTAGGGGTTCCT (서열 번호 : 84)
MH 델타 258	AGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCG CTCACTGAGGGATAAAAATCCAGGCTTTGCCTGCCTCAGTGAGCGAGCG AGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATCACTAGGGGTTCCT (서열 번호 : 85)
MH 델로미어-1 ITR	AGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGGGATTGGGATTG CGCGCTCGCTCGCGGGATTGGGATTGGGATTGGGATTGGGATTGGGATTG ATAAAAATCAATCCCAATCCCAATCCCAATCCCAATCCCAATCCCGCGAG CGAGCGCGCAATCCCAATCCCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATCACTA GGGGTTCCT (서열 번호 : 86)

[0329]

MH 델로미어-2 ITR	AGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCG CTCGGGATTGGGATTGGGATTGGGATTGGGATTGGGATTGATAAAAATC AATCCCAATCCCAATCCCAATCCCAATCCCAATCCCGCGAGCGAGCGCGC AGGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATCACTAGGGGTTCCTAAGCTTATTAT A (서열 번호 : 87)
MH PolII 258 ITR	AGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCG CTCACTGAGGGCGCCTATAAAGATAAAAATCCAGGCTTTGCCTGCCTCAG TTAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATCACTAGGGG TTCCT (서열 번호 : 88)
MH 258 델타 D 보존적	CTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGA GGGATAAAAATCCAGGCTTTGCCTGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCA GAGAGGGAGTGGCCAACTCCATCACTAG (서열 번호 : 89)
5' ITR	TTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACC AAAGGTCGCCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAG CGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATCACTAGGGGTTCCT (서열 번호 : 104)
3' ITR	AGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCG CTCACTGAGGCCGGGCGACCAAAGGTCGCCCGACGCCCGGGCTTTGCCC GGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAA (서열 번호 : 105)
ITR (145bp)	AGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCG CTCACTGAGGCCGGGCGACCAAAGGTCGCCCGACGCCCGGGCTTTGCCC GGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAA (서열 번호 : 448)
ITR (145bp – 1983, 9bp 결여)	AGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCG CTCACTGAGGCCGGGCGACCAAAGGTCGCCCGACGCCCGGGCTTTGCCC GGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGG (서열 번호 : 449)

[0330]

[0331] II. 벡터 및 비리온

[0332] 일 실시형태에서, 본원에 개시된 바와 같은 rAAV 벡터(rAAV 비리온으로도 지칭됨)는 캡시드 단백질을 포함하고, 캡시드 단백질 내에 rAAV 게놈을 포함한다. 폼페병을 치료하는 데 사용되는 rAAV 비리온의 rAAV 캡시드는 본원의 표 3, 또는 국제 출원 WO2020/102645 및 WO2020/102667에 개시된 바와 같은 표 1에 나열된 것들 중 임의의 것이며, 이들 각각은 그 전체가 본원에 통합된다. 일 실시형태에서, 폼페병을 치료하는 데 사용되는 rAAV 비리온의 rAAV 캡시드는 AAV8 캡시드이다. 일 실시형태에서, rAAV 벡터는 rAAV8 벡터이다.

[0333] **표 3:** AAV 혈청형 및 예시적인 공지된 대응하는 캡시드 서열

표 3	
혈청형 및 캡시드 서열이 공지된 곳	**혈청형 및 캡시드 서열이 공지된 곳**
AAV3.3b(US20030138772 의 서열 번호: 72 참조)	AAV3-3(US20150315612 의 서열 번호: 200 참조)
AAV3-3(US20150315612 의 서열 번호: 217 참조)	AAV3a(US6156303 의 서열 번호: 5 참조)
AAV3a(US6156303 의 서열 번호: 9 참조)	AAV3b(US6156303 의 서열 번호: 6 참조)
AAV3b(US6156303 의 서열 번호: 10 참조)	AAV3b(US6156303 의 서열 번호: 1 참조)
AAV4(US20140348794 의 서열 번호: 17 참조)	AAV4(US20140348794 의 서열 번호: 5 참조)
AAV4(US20140348794 의 서열 번호: 3 참조)	AAV4(US20140348794 의 서열 번호: 14 참조)
AAV4(US20140348794 의 서열 번호: 15 참조)	AAV4(US20140348794 의 서열 번호: 19 참조)
AAV4(US20140348794 의 서열 번호: 12 참조)	AAV4(US20140348794 의 서열 번호: 13 참조)
AAV4(US20140348794 의 서열 번호: 7 참조)	AAV4(US20140348794 의 서열 번호: 8 참조)
AAV4(US20140348794 의 서열 번호: 9 참조)	AAV4(US20140348794 의 서열 번호: 2 참조)
AAV4(US20140348794 의 서열 번호: 10 참조)	AAV4(US20140348794 의 서열 번호: 11 참조)
AAV4(US20140348794 의 서열 번호: 18 참조)	AAV4 (US20030138772 의 서열 번호: 63 참조) 및 US20160017295 SEQ
ID NO: (US20140348794 의 서열 번호: 4 참조)	AAV4(US20140348794 의 서열 번호: 16 참조)
AAV4(US20140348794 의 서열 번호: 20 참조)	AAV4(US20140348794 의 서열 번호: 6 참조)
AAV4(US20140348794 의 서열 번호: 1 참조)	AAV42.2(US20030138772 의 서열 번호: 9 참조)
AAV42.2(US20030138772 의 서열 번호: 102	AAV42.3b(US20030138772 의 서열 번호: 36

[0334]

참조)	참조)
AAV42.3B(US20030138772 의 서열 번호: 107 참조)	AAV42.4(US20030138772 의 서열 번호: 33 참조)
AAV42.4(US20030138772 의 서열 번호: 88 참조)	AAV42.8(US20030138772 의 서열 번호: 27 참조)
AAV42.8(US20030138772 의 서열 번호: 85 참조)	AAV43.1(US20030138772 의 서열 번호: 39 참조)
AAV43.1(US20030138772 의 서열 번호: 92 참조)	AAV43.12(US20030138772 의 서열 번호: 41 참조)
AAV43.12(US20030138772의 서열 번호: 93 참조)	AAV8(US20150159173 의 서열 번호: 15 참조)
AAV8(US20150376240 의 서열 번호: 7 참조)	AAV8(US20030138772 의 서열 번호: 4; US20150315612 SEQ
ID NO: 182 참조)	AAV8(US20030138772 의 서열 번호: 95 참조), US20140359799 SEQ
AAV8(US20150159173 의 서열 번호: 31 참조)	AAV8(예컨대, US20160017295 의 서열 번호: 8, 또는 US7198951 의 서열 번호:7, 또는 US20150315612 의 서열 번호: 223 참조)
AAV8(US20150376240 의 서열 번호: 8 참조)	AAV8(US20150315612 의 서열 번호: 214 참조)
AAV-8b(US20150376240 의 서열 번호: 5 참조)	AAV-8b(US20150376240 의 서열 번호: 3 참조)
AAV-8h(US20150376240 의 서열 번호: 6 참조)	AAV-8h(US20150376240 의 서열 번호: 4 참조)
AAV9(US20030138772 의 서열 번호: 5 참조)	AAV9(US7198951 의 서열 번호: 1 참조)
AAV9(US20160017295 의 서열 번호: 9 참조)	AAV9(US20030138772 의 서열 번호: 100, US7198951 서열 번호: 2 참조)
	AAV9(US7198951 의 서열 번호: 3 참조)
AAV9(AAVhu.14)(US20150315612 의 서열 번호: 3 참조)	AAV9(AAVhu.14)(US20150315612 의 서열 번호: 123 참조)

[0335]

AAVA3.1(US20030138772 의 서열 번호: 120 참조)	AAVA3.3(US20030138772 의 서열 번호: 57 참조)
AAVA3.3(US20030138772 의 서열 번호: 66 참조)	AAVA3.4(US20030138772 의 서열 번호: 54 참조)
AAVA3.4(US20030138772 의 서열 번호: 68 참조)	AAVA3.5(US20030138772 의 서열 번호: 55 참조)
AAVA3.5(US20030138772 의 서열 번호: 69 참조)	AAVA3.7(US20030138772 의 서열 번호: 56 참조)
AAVA3.7(US20030138772 의 서열 번호: 67 참조)	AAV29.((AAVbb. 1) 161 US20030138772 의 서열 번호: 11 참조)
AAVC2(US20030138772 의 서열 번호: 61 참조)	AAVCh.5(US20150159173 의 서열 번호: 46 참조); US20150315612 서열 번호: 234
	AAVcy.2(AAV13.3)(US20030138772 의 서열 번호: 15 참조)
AAV24.1(US20030138772 의 서열 번호: 101 참조)	AAVcy.3(AAV24.1)(US20030138772 의 서열 번호: 16 참조)
AAV27.3(US20030138772 의 서열 번호: 104 참조)	AAVcy.4(AAV27.3)(US20030138772 의 서열 번호: 17 참조)
AAVcy.5(US20150315612 의 서열 번호: 227 참조)	AAV7.2(US20030138772 의 서열 번호: 103 참조)
AAVcy.5(AAV7.2)(US20030138772 의 서열 번호: 18 참조)	AAV16.3(US20030138772 의 서열 번호: 105 참조)
AAVcy.6(AAV16.3)(US20030138772 의 서열 번호: 10 참조)	AAVcy.5(US20150159173 의 서열 번호: 8 참조)
AAVcy.5(US20150159173 의 서열 번호: 24 참조)	AAVCy.5R1(US20150159173 의 서열 번호: 참조
AAVCy.5R2(US20150159173 의 서열 번호: 참조)	AAVCy.5R3(US20150159173 의 서열 번호: 참조
AAVCy.5R4(US20150159173 의 서열 번호: 참조)	AAVDJ(US20140359799 의 서열 번호: 3 및 US7588772 의 서열 번호: 2 참조)
	AAVDJ(US20140359799 의 서열 번호: 2; 및

[0336]

	US7588772 의 서열 번호: 1 참조)
	AAVDJ-8(US7588772 의 서열 번호: 참조; Grimm et al 2008
AAVDJ-8(US7588772 의 서열 번호: 참조; Grimm et al 2008	AAVF5(US20030138772 의 서열 번호: 110 참조)
AAVH2(US20030138772 의 서열 번호: 26 참조)	AAVH6(US20030138772 의 서열 번호: 25 참조)
AAVhE1. 1(US9233131 의 서열 번호: 44)	AAVhEr1.14(US9233131 의 서열 번호: 46 참조)
AAVhEr1.16(US9233131 의 서열 번호: 48 참조)	AAVhEr1.18(US9233131 의 서열 번호: 49 참조)
AAVhEr1.23(AAVhEr2.29)(US9233131 의 서열 번호: 53 참조)	AAVhEr1.35(US9233131 의 서열 번호: 50 참조)
AAVhEr1.36(US9233131 의 서열 번호: 52 참조)	AAVhEr1.5(US9233131 의 서열 번호: 45 참조)
AAVhEr1.7(US9233131 의 서열 번호: 51 참조)	AAVhEr1.8(US9233131 의 서열 번호: 47 참조)
AAVhEr2.16(US9233131 의 서열 번호: 55 참조)	AAVhEr2.30(US9233131 의 서열 번호: 56 참조)
AAVhEr2.31(US9233131 의 서열 번호: 58 참조)	AAVhEr2.36(US9233131 의 서열 번호: 57 참조)
AAVhEr2.4(US9233131 의 서열 번호: 54 참조)	AAVhEr3.1(US9233131 의 서열 번호: 59 참조)
AAVhu.1(US20150315612 의 서열 번호: 46 참조)	AAVhu.1(US20150315612 의 서열 번호: 144 참조)
AAVhu.10(AAV16.8)(US20150315612 의 서열 번호: 56 참조)	AAVhu.10(AAV16.8)(US20150315612 의 서열 번호: 156 참조)
AAVhu.1 1(AAV16.12)(US20150315612 의 서열 번호: 57 참조)	AAVhu.1 1(AAV16.12)(US20150315612 의 서열 번호: 153 참조)
AAVhu.12(US20150315612 의 서열 번호: 59 참조)	AAVhu.12(US20150315612 의 서열 번호: 154 참조)

[0337]

AAVhu.13(US2015015917 의 서열 번호: 16 및 US20150315612 의 서열 번호: 71 참조)	
AAVhu.13(US20150159173 의 서열 번호: 32 및 US20150315612 의 서열 번호: 129 참조)	
AAVhu.136.1(US20150315612 의 서열 번호: 165 참조)	AAVhu.140.1(US20150315612 의 서열 번호: 166 참조)
AAVhu.140.2(US20150315612 의 서열 번호: 167 참조)	AAVhu.145.6(US20150315612 의 서열 번호: 178 참조)
AAVhu.15(US20150315612 의 서열 번호: 147 참조)	AAVhu.15(AAV33.4)(US20150315612 의 서열 번호: 50 참조)
AAVhu.156.1(US20150315612 의 서열 번호: 179 참조)	AAVhu.16(US20150315612 의 서열 번호: 148 참조)
AAVhu.16(AAV33.8)(US20150315612 의 서열 번호: 51 참조)	AAVhu.17(US20150315612 의 서열 번호: 83 참조)
AAVhu.17(AAV33.12)(US20150315612 의 서열 번호: 4 참조)	AAVhu.172.1(US20150315612 의 서열 번호: 171 참조)
AAVhu.172.2(US20150315612 의 서열 번호: 172 참조)	AAVhu.173.4(US20150315612 의 서열 번호: 173 참조)
AAVhu.173.8(US20150315612 의 서열 번호: 175 참조)	AAVhu.18(US20150315612 의 서열 번호: 52 참조)
AAVhu.18(US20150315612 의 서열 번호: 149 참조)	AAVhu.19(US20150315612 의 서열 번호: 62 참조)
AAVhu.19(US20150315612 의 서열 번호: 133 참조)	AAVhu.2(US20150315612 의 서열 번호: 48 참조)
AAVhu.2(US20150315612 의 서열 번호: 143 참조)	AAVhu.20(US20150315612 의 서열 번호: 63 참조)
AAVhu.20(US20150315612 의 서열 번호: 134 참조)	AAVhu.21(US20150315612 의 서열 번호: 65 참조)
AAVhu.21(US20150315612 의 서열 번호: 135 참조)	AAVhu.22(US20150315612 의 서열 번호: 67 참조)
AAVhu.22 239(US20150315612 의 서열 번호:	AAVhu.23(US20150315612 의 서열 번호: 60

[0338]

138 참조)	참조)
AAVhu.23.2(US20150315612 의 서열 번호: 137 참조)	AAVhu.24(US20150315612 의 서열 번호: 66 참조)
AAVhu.24(US20150315612 의 서열 번호: 136 참조)	AAVhu.25(US20150315612 의 서열 번호: 49 참조)
AAVhu.25(US20150315612 의 서열 번호: 146 참조)	AAVhu.26(US20150159173 의 서열 번호: 17 및 US20150315612 의 서열 번호: 61 참조)
	AAVhu.26(US20150159173 의 서열 번호: 33 참조), US20150315612 SEQ
	AAVhu.27(US20150315612 의 서열 번호: 64 참조)
AAVhu.27(US20150315612 의 서열 번호: 140 참조)	AAVhu.28(US20150315612 의 서열 번호: 68 참조)
AAVhu.28(US20150315612 의 서열 번호: 130 참조)	AAVhu.29(US20150315612 의 서열 번호: 69 참조)
AAVhu.29(US20150159173 의 서열 번호: 42 및 US20150315612 의 서열 번호: 132 참조)	
AAVhu.29(US20150315612 의 서열 번호: 225 참조)	AAVhu.29R(US20150159173 의 서열 번호: 참조
AAVhu.3(US20150315612 의 서열 번호: 44 참조)	AAVhu.3(US20150315612 의 서열 번호: 145 참조)
AAVhu.30(US20150315612 의 서열 번호: 70 참조)	AAVhu.30(US20150315612 의 서열 번호: 131 참조)
AAVhu.31(US20150315612 의 서열 번호: 1 참조)	AAVhu.31(US20150315612 의 서열 번호: 121 참조)
AAVhu.32(US20150315612 의 서열 번호: 2 참조)	AAVhu.32(US20150315612 의 서열 번호: 122 참조)
AAVhu.33(US20150315612 의 서열 번호: 75 참조)	AAVhu.33(US20150315612 의 서열 번호: 124 참조)
AAVhu.34(US20150315612 의 서열 번호: 72 참조)	AAVhu.34(US20150315612 의 서열 번호: 125 참조)

[0339]

AAVhu.35(US20150315612 의 서열 번호: 73 참조)	AAVhu.35(US20150315612 의 서열 번호: 164 참조)
AAVhu.36(US20150315612 의 서열 번호: 74 참조)	AAVhu.36(US20150315612 의 서열 번호: 126 참조)
AAVhu.37(US20150159173 의 서열 번호: 34 및 US20150315612 의 서열 번호: 88 참조)	
AAVhu.37(AAV106.1)(US20150315612 의 서열 번호: 10 및 US20150159173 의 서열 번호: 18 참조)	
AAVhu.38(US20150315612 의 서열 번호: 161 참조)	AAVhu.39(US20150315612 의 서열 번호: 102 참조)
AAVhu.39(AAVLG-9)(US20150315612 의 서열 번호: 24 참조)	AAVhu.4(US20150315612 의 서열 번호: 47 참조)
AAVhu.4(US20150315612 의 서열 번호: 141 참조)	AAVhu.40(US20150315612 의 서열 번호: 87 참조)
AAVhu.40(AAV114.3)(US20150315612 의 서열 번호: 11 참조)	AAVhu.41(US20150315612 의 서열 번호: 91 참조)
AAVhu.41(AAV127.2)(US20150315612 의 서열 번호: 6 참조)	AAVhu.42(US20150315612 의 서열 번호: 85 참조)
AAVhu.42(AAV127.5)(US20150315612 의 서열 번호: 8 참조)	AAVhu.43(US20150315612 의 서열 번호: 160 참조)
AAVhu.43(US20150315612 의 서열 번호: 236 참조)	AAVhu.43(AAV128.1)(US20150315612 의 서열 번호: 80 참조)
AAVhu.44(US20150159173 의 서열 번호: 45 및 US20150315612 의 서열 번호: 158 참조)	
AAVhu.44(AAV128.3)(US20150315612 의 서열 번호: 81 참조)	AAVhu.44R1(US20150159173 의 서열 번호: 참조
AAVhu.44R2(US20150159173 의 서열 번호: 참조	AAVhu.44R3(US20150159173 의 서열 번호: 참조
AAVhu.45(US20150315612 의 서열 번호: 76 참조)	AAVhu.45(US20150315612 의 서열 번호: 127 참조)

[0340]

AAVhu.46(US20150315612 의 서열 번호: 82 참조)	AAVhu.46(US20150315612 의 서열 번호: 159 참조)
AAVhu.46(US20150315612 의 서열 번호: 224 참조)	AAVhu.47(US20150315612 의 서열 번호: 77 참조)
AAVhu.47(US20150315612 의 서열 번호: 128 참조)	AAVhu.48(US20150159173 의 서열 번호: 38 참조)
AAVhu.48(US20150315612 의 서열 번호: 157 참조)	AAVhu.48(AAV130.4)(US20150315612 의 서열 번호: 78 참조)
AAVhu.48R1(US20150159173 의 서열 번호: 참조	AAVhu.48R2(US20150159173 의 서열 번호: 참조
AAVhu.48R3(US20150159173 의 서열 번호: 참조	AAVhu.49(US20150315612 의 서열 번호: 209 참조)
AAVhu.49(US20150315612 의 서열 번호: 189 참조)	AAVhu.5(US20150315612 의 서열 번호: 45 참조)
AAVhu.5(US20150315612 의 서열 번호: 142 참조)	AAVhu.51(US20150315612 의 서열 번호: 208 참조)
AAVhu.51(US20150315612 의 서열 번호: 190 참조)	AAVhu.52(US20150315612 의 서열 번호: 210 참조)
AAVhu.52(US20150315612 의 서열 번호: 191 참조)	AAVhu.53(US20150159173 의 서열 번호: 19 참조)
AAVhu.53(US20150159173 의 서열 번호: 35 참조)	AAVhu.53(AAV145.1)(US20150315612 의 서열 번호: 176 참조)
AAVhu.54(US20150315612 의 서열 번호: 188 참조)	AAVhu.54(AAV145.5)(US20150315612 의 서열 번호: 177 참조)
AAVhu.55(US20150315612 의 서열 번호: 187 참조)	AAVhu.56(US20150315612 의 서열 번호: 205 참조)
AAVhu.56(AAV145.6)(US20150315612 의 서열 번호: 168 참조)	AAVhu.56(AAV145.6)(US20150315612 의 서열 번호: 192 참조)
AAVhu.57(US20150315612 의 서열 번호: 206 참조)	AAVhu.57(US20150315612 의 서열 번호: 169 참조)
AAVhu.57(US20150315612 의 서열 번호: 193	AAVhu.58(US20150315612 의 서열 번호:

[0341]

참조)	207 참조)
AAVhu.58(US20150315612 의 서열 번호: 194 참조)	AAVhu.6(AAV3.1)(US20150315612 의 서열 번호: 5 참조)
AAVhu.6(AAV3.1)(US20150315612 의 서열 번호: 84 참조)	AAVhu.60(US20150315612 의 서열 번호: 184 참조)
AAVhu.60(AAV161.10)(US20150315612 의 서열 번호: 170 참조)	AAVhu.61(US20150315612 의 서열 번호: 185 참조)
AAVhu.61(AAV161.6)(US20150315612 의 서열 번호: 174 참조)	AAVhu.63(US20150315612 의 서열 번호: 204 참조)
AAVhu.63(US20150315612 의 서열 번호: 195 참조)	AAVhu.64(US20150315612 의 서열 번호: 212 참조)
AAVhu.64(US20150315612 의 서열 번호: 196 참조)	AAVhu.66(US20150315612 의 서열 번호: 197 참조)
AAVhu.67(US20150315612 의 서열 번호: 215 참조)	AAVhu.67(US20150315612 의 서열 번호: 198 참조)
AAVhu.7(US20150315612 의 서열 번호: 226 참조)	AAVhu.7(US20150315612 의 서열 번호: 150 참조)
AAVhu.7(AAV7.3)(US20150315612 의 서열 번호: 55 참조)	AAVhu.71(US20150315612 의 서열 번호: 79 참조)
AAVhu.8(US20150315612 의 서열 번호: 53 참조)	AAVhu.8(US20150315612 의 서열 번호: 12 참조)
AAVhu.8(US20150315612 의 서열 번호: 151 참조)	AAVhu.9(AAV3.1)(US20150315612 의 서열 번호: 58 참조)
AAVhu.9(AAV3.1)(US20150315612 의 서열 번호: 155 참조)	AAV-LK01(US20150376607 의 서열 번호: 2 참조)
AAV-LK01(US20150376607 의 서열 번호: 29 참조)	AAV-LK02(US20150376607 의 서열 번호: 3 참조)
AAV-LK02(US20150376607 의 서열 번호: 30 참조)	AAV-LK03(US20150376607 의 서열 번호: 4 참조)
AAV-LK03(WO2015121501 의 서열 번호: 12 및 US20150376607 의 서열 번호: 31 참조)	

[0342]

[0343]

AAV-LK04(US20150376607 의 서열 번호: 5 참조)	AAV-LK04(US20150376607 의 서열 번호: 32 참조)
AAV-LK05(US20150376607 의 서열 번호: 6 참조)	AAV-LK05(US20150376607 의 서열 번호: 33 참조)
AAV-LK06(US20150376607 의 서열 번호: 7 참조)	AAV-LK06(US20150376607 의 서열 번호: 34 참조)
AAV-LK07(US20150376607 의 서열 번호: 8 참조)	AAV-LK07(US20150376607 의 서열 번호: 35 참조)
AAV-LK08(US20150376607 의 서열 번호: 9 참조)	AAV-LK08(US20150376607 의 서열 번호: 36 참조)
AAV-LK09(US20150376607 의 서열 번호: 10 참조)	AAV-LK09(US20150376607 의 서열 번호: 37 참조)
AAV-LK10(US20150376607 의 서열 번호: 11 참조)	AAV-LK10(US20150376607 의 서열 번호: 38 참조)
AAV-LK11(US20150376607 의 서열 번호: 12 참조)	AAV-LK11(US20150376607 의 서열 번호: 39 참조)
AAV-LK12(US20150376607 의 서열 번호: 13 참조)	AAV-LK12(US20150376607 의 서열 번호: 40 참조)
AAV-LK13(US20150376607 의 서열 번호: 14 참조)	AAV-LK13(US20150376607 의 서열 번호: 41 참조)
AAV-LK14(US20150376607 의 서열 번호: 15 참조)	AAV-LK14(US20150376607 의 서열 번호: 42 참조)
AAV-LK15(US20150376607 의 서열 번호: 16 참조)	AAV-LK15(US20150376607 의 서열 번호: 43 참조)
AAV-LK16(US20150376607 의 서열 번호: 17 참조)	AAV-LK16(US20150376607 의 서열 번호: 44 참조)
AAV-LK17(US20150376607 의 서열 번호: 18 참조)	AAV-LK17(US20150376607 의 서열 번호: 45 참조)
AAV-LK18(US20150376607 의 서열 번호: 19 참조)	AAV-LK18(US20150376607 의 서열 번호: 46 참조)
AAV-LK19(US20150376607 의 서열 번호: 20	AAV-LK19(US20150376607 의 서열 번호: 47

참조)	참조)
AAV-PAEC(US20150376607 의 서열 번호: 1 참조)	AAV-PAEC(US20150376607 의 서열 번호: 48 참조)
AAV-PAEC11(US20150376607 의 서열 번호: 26 참조)	AAV-PAEC11(US20150376607 의 서열 번호: 54 참조)
AAV-PAEC 12(US20150376607 의 서열 번호: 27 참조)	AAV-PAEC 12(US20150376607 의 서열 번호: 51 참조)
AAV-PAEC 13(US20150376607 의 서열 번호: 28 참조)	AAV-PAEC 13(US20150376607 의 서열 번호: 49 참조)
AAV-PAEC2(US20150376607 의 서열 번호: 21 참조)	AAV-PAEC2(US20150376607 의 서열 번호: 56 참조)
AAV-PAEC4(US20150376607 의 서열 번호: 22 참조)	AAV-PAEC4(US20150376607 의 서열 번호: 55 참조)
AAV-PAEC6(US20150376607 의 서열 번호: 23 참조)	AAV-PAEC6(US20150376607 의 서열 번호: 52 참조)
AAV-PAEC7(US20150376607 의 서열 번호: 24 참조)	AAV-PAEC7(US20150376607 의 서열 번호: 53 참조)
AAV-PAEC8(US20150376607 의 서열 번호: 25 참조)	AAV-PAEC8(US20150376607 의 서열 번호: 50 참조)
AAVpi.1(US20150315612 의 서열 번호: 28 참조)	AAVpi.1(US20150315612 의 서열 번호: 93 참조; AAVpi.2 408, US20150315612 의 서열 번호: 30 참조)
AAVpi.2(US20150315612 의 서열 번호: 95 참조)	AAVpi.3(US20150315612 의 서열 번호: 29 참조)
AAVpi.3(US20150315612 의 서열 번호: 94 참조)	AAVrh.10(US20150159173 의 서열 번호: 9 참조)
AAVrh.10(US20150159173 의 서열 번호: 25 참조)	AAV44.2(US20030138772 의 서열 번호: 59 참조)
AAVrh.10(AAV44.2)(US20030138772 의 서열 번호: 81 참조)	AAV42.1B(US20030138772 의 서열 번호: 90 참조)
AAVrh.12(AAV42.1b)(US20030138772 의 서열	AAVrh.13(US20150159173 의 서열 번호: 10

[0344]

번호: 30 참조)	참조)
AAVrh.13(US20150159173 의 서열 번호: 26 참조)	AAVrh.13(US20150315612 의 서열 번호: 228 참조)
AAVrh.13R(US20150159173 의 서열 번호: 참조	AAV42.3A(US20030138772 의 서열 번호: 87 참조)
AAVrh.14(AAV42.3a)(US20030138772 의 서열 번호: 32 참조)	AAV42.5A(US20030138772 의 서열 번호: 89 참조)
AAVrh.17(AAV42.5a)(US20030138772 의 서열 번호: 34 참조)	AAV42.5B(US20030138772 의 서열 번호: 91 참조)
AAVrh.18(AAV42.5b)(US20030138772 의 서열 번호: 29 참조)	AAV42.6B(US20030138772 의 서열 번호: 112 참조)
AAVrh.19(AAV42.6b)(US20030138772 의 서열 번호: 38 참조)	AAVrh.2(US20150159173 의 서열 번호: 39 참조)
AAVrh.2(US20150315612 의 서열 번호: 231 참조)	AAVrh.20(US20150159173 의 서열 번호: 1 참조)
AAV42.10(US20030138772 의 서열 번호: 106 참조)	AAVrh.21(AAV42.10)(US20030138772 의 서열 번호: 35 참조)
AAV42.11(US20030138772 의 서열 번호: 108 참조)	AAVrh.22(AAV42.11)(US20030138772 의 서열 번호: 37 참조)
AAV42.12(US20030138772 의 서열 번호: 113 참조)	AAVrh.23(AAV42.12)(US20030138772 의 서열 번호: 58 참조)
AAV42.13(US20030138772 의 서열 번호: 86 참조)	AAVrh.24(AAV42.13)(US20030138772 의 서열 번호: 31 참조)
AAV42.15(US20030138772 의 서열 번호: 84 참조)	AAVrh.25(AAV42.15)(US20030138772 의 서열 번호: 28 참조)
AAVrh.2R(US20150159173 의 서열 번호: 참조	AAVrh.31(AAV223.1)(US20030138772 의 서열 번호: 48 참조)
AAVC1(US20030138772 의 서열 번호: 60 참조)	AAVrh.32(AAVC1)(446 US20030138772 의 서열 번호: 19 참조)
AAVrh.32/33(US20150159173의 서열 번호: 2 참조)	AAVrh.51(AAV2-5)(US20150315612의 서열 번호: 104 참조)

[0345]

AAVrh.52(AAV3-9)(US20150315612의 서열 번호: 18 참조)	AAVrh.52(AAV3-9)(US20150315612의 서열 번호: 96 참조)
AAVrh.53(US20150315612의 서열 번호: 참조)	AAVrh.53(AAV3-11)(US20150315612의 서열 번호: 17 참조)
AAVrh.53(AAV3-11)(US20150315612의 서열 번호: 186 참조)	AAVrh.54(US20150315612의 서열 번호: 40 참조)
AAVrh.54(US20150159173의 서열 번호: 49 및 US20150315612의 서열 번호: 116 참조)	
AAVrh.55(US20150315612의 서열 번호: 37 참조)	AAVrh.55(AAV4-19)(US20150315612의 서열 번호: 117 참조)
AAVrh.56(US20150315612의 서열 번호: 54 참조)	AAVrh.56(US20150315612의 서열 번호: 152 참조)
AAVrh.57(US20150315612의 서열 번호: 497 서열 번호: 26 참조	AAVrh.57(US20150315612의 서열 번호: 105 참조)
AAVrh.58(US20150315612의 서열 번호: 27 참조)	AAVrh.58(US20150159173의 서열 번호: 48 및 US20150315612의 서열 번호: 106 참조)
	AAVrh.58(US20150315612의 서열 번호: 232 참조)
AAVrh.59(US20150315612의 서열 번호: 42 참조)	AAVrh.59(US20150315612의 서열 번호: 110 참조)
AAVrh.60(US20150315612의 서열 번호: 31 참조)	AAVrh.60(US20150315612의 서열 번호: 120 참조)
AAVrh.61(US20150315612의 서열 번호: 107 참조)	AAVrh.61(AAV2-3)(US20150315612의 서열 번호: 21 참조)
AAVrh.62(AAV2-15)(US20150315612의 서열 번호: 33 참조)	AAVrh.62(AAV2-15)(US20150315612의 서열 번호: 114 참조)
AAVrh.64(US20150315612의 서열 번호: 15 참조)	AAVrh.64(US20150159173의 서열 번호: 43 및 US20150315612의 서열 번호: 99 참조)
	AAVrh.64(US20150315612의 서열 번호: 233 참조)

[0346]

AAVRh.64R1(US20150159173의 서열 번호: 참조	AAVRh.64R2(US20150159173의 서열 번호: 참조
AAVrh.65(US20150315612의 서열 번호: 35 참조)	AAVrh.65(US20150315612의 서열 번호: 112 참조)
AAVrh.67(US20150315612의 서열 번호: 36 참조)	AAVrh.67(US20150315612의 서열 번호: 230 참조)
AAVrh.67(US20150159173의 서열 번호: 47 및 US20150315612의 서열 번호: 47 참조)	
AAVrh.68(US20150315612의 서열 번호: 16 참조)	AAVrh.68(US20150315612의 서열 번호: 100 참조)
AAVrh.69(US20150315612의 서열 번호: 39 참조)	AAVrh.69(US20150315612의 서열 번호: 119 참조)
AAVrh.70(US20150315612의 서열 번호: 20 참조)	AAVrh.70(US20150315612의 서열 번호: 98 참조)
AAVrh.71(US20150315612의 서열 번호: 162 참조)	AAVrh.72(US20150315612의 서열 번호: 9 참조)
AAVrh.73(US20150159173의 서열 번호: 5 참조)	AAVrh.74(US20150159173의 서열 번호: 6 참조)
AAVrh.8(US20150159173의 서열 번호: 41 참조)	AAVrh.8(US20150315612의 서열 번호: 235 참조)
AAVrh.8R(US20150159173, WO2015168666의 서열 번호: 9 참조)	AAVrh.8R A586R 돌연변이(WO2015168666의 서열 번호: 10 참조)
AAVrh.8R R533A 돌연변이(WO2015168666의 서열 번호: 11 참조)	BAAV(소 AAV)(US9193769의 서열 번호: 8 참조)
BAAV(소 AAV)(US9193769의 서열 번호: 10 참조)	BAAV(소 AAV)(US9193769의 서열 번호: 4 참조)
BAAV(소 AAV)(US9193769의 서열 번호: 2 참조)	BAAV(소 AAV)(US9193769의 서열 번호: 6 참조)
BAAV(소 AAV)(US9193769의 서열 번호: 1 참조)	BAAV(소 AAV)(US9193769의 서열 번호: 5 참조)
BAAV(소 AAV)(US9193769의 서열 번호: 3	BAAV(소 AAV)(US9193769의 서열 번호: 11

[0347]

참조)	참조)
BAAV(소 AAV)(US7427396의 서열 번호: 5 참조)	BAAV(소 AAV)(US7427396의 서열 번호: 6 참조)
BAAV(소 AAV)(US9193769의 서열 번호: 7 참조)	BAAV(소 AAV)(US9193769의 서열 번호: 9 참조)
BNP61 AAV(US20150238550의 서열 번호: 1 참조)	BNP61 AAV(US20150238550의 서열 번호: 2 참조)
BNP62 AAV(US20150238550의 서열 번호: 3 참조)	BNP63 AAV(US20150238550의 서열 번호: 4 참조)
염소 AAV(US7427396의 서열 번호: 3 참조)	염소 AAV(US7427396의 서열 번호: 4 참조)
트루 타입 AAV(ttAAV)(WO2015121501의 서열 번호: 2 참조)	AAAV(조류 AAV)(US9238800의 서열 번호: 12 참조)
AAAV(조류 AAV)(US9238800의 서열 번호: 2 참조)	AAAV(조류 AAV)(US9238800의 서열 번호: 6 참조)
AAAV(조류 AAV)(US9238800의 서열 번호: 4 참조)	AAAV(조류 AAV)(US9238800의 서열 번호: 8 참조)
AAAV(조류 AAV)(US9238800의 서열 번호: 14 참조)	AAAV(조류 AAV)(US9238800의 서열 번호: 10 참조)
AAAV(조류 AAV)(US9238800의 서열 번호: 15 참조)	AAAV(조류 AAV)(US9238800의 서열 번호: 5 참조)
AAAV(조류 AAV)(US9238800의 서열 번호: 9 참조)	AAAV(조류 AAV)(US9238800의 서열 번호: 3 참조)
AAAV(조류 AAV)(US9238800의 서열 번호: 7 참조)	AAAV(조류 AAV)(US9238800의 서열 번호: 11 참조)
AAAV(조류 AAV)(US9238800의 서열 번호: 참조)	AAAV(조류 AAV)(US9238800의 서열 번호: 1 참조)
AAV 셔플 100-1(US20160017295의 서열 번호: 23 참조)	AAV 셔플 100-1(US20160017295의 서열 번호: 11 참조)
AAV 셔플 100-2(US20160017295의 서열 번호: 37 참조)	AAV 셔플 100-2(US20160017295의 서열 번호: 29 참조)

[0348]

AAV 셔플 100-3(US20160017295의 서열 번호: 24 참조)	AAV 셔플 100-3(US20160017295의 서열 번호: 12 참조)
AAV 셔플 100-7(US20160017295의 서열 번호: 25 참조)	AAV 셔플 100-7(US20160017295의 서열 번호: 13 참조)
AAV 셔플 10-2(US20160017295의 서열 번호: 34 참조)	AAV 셔플 10-2(US20160017295의 서열 번호: 26 참조)
AAV 셔플 10-6(US20160017295의 서열 번호: 35 참조)	AAV 셔플 10-6(US20160017295의 서열 번호: 27 참조)
AAV 셔플 10-8(US20160017295의 서열 번호: 36 참조)	AAV 셔플 10-8(US20160017295의 서열 번호: 28 참조)
AAV SM 100-10(US20160017295의 서열 번호: 41 참조)	AAV SM 100-10(US20160017295의 서열 번호: 33 참조)
AAV SM 100-3(US20160017295의 서열 번호: 40 참조)	AAV SM 100-3(US20160017295의 서열 번호: 32 참조)
AAV SM 10-1(US20160017295의 서열 번호: 38 참조)	AAV SM 10-1(US20160017295의 서열 번호: 30 참조)
AAV SM 10-2(US20160017295의 서열 번호: 10 참조)	AAV SM 10-2(US20160017295의 서열 번호: 22 참조)
AAV SM 10-8(US20160017295의 서열 번호: 39 참조)	AAV SM 10-8(US20160017295의 서열 번호: 31 참조)
AAV CBr-7.1(WO2016065001의 서열 번호: 4 참조)	AAV CBr-7.1(WO2016065001의 서열 번호: 54 참조)
AAV CBr-7.10(WO2016065001의 서열 번호: 11 참조)	AAV CBr-7.10(WO2016065001의 서열 번호: 61 참조)
AAV CBr-7.2(WO2016065001의 서열 번호: 5 참조)	AAV CBr-7.2(WO2016065001의 서열 번호: 55 참조)
AAV CBr-7.3(WO2016065001의 서열 번호: 6 참조)	AAV CBr-7.3(WO2016065001의 서열 번호: 56 참조)
AAV CBr-7.4(WO2016065001의 서열 번호: 7 참조)	AAV CBr-7.4(WO2016065001의 서열 번호: 57 참조)
AAV CBr-7.5(WO2016065001의 서열 번호: 8	AAV CHt-6.6(WO2016065001 의 서열 번호:

[0349]

참조)	35 참조)
AAV CHt-6.6(WO2016065001 의 서열 번호: 85 참조)	AAV CHt-6.7(WO2016065001 의 서열 번호: 36 참조)
AAV CHt-6.7(WO2016065001 의 서열 번호: 86 참조)	AAV CHt-6.8(WO2016065001 의 서열 번호: 37 참조)
AAV CHt-6.8(WO2016065001 의 서열 번호: 87 참조)	AAV CHt-P1(WO2016065001 의 서열 번호: 29 참조)
AAV CHt-P1(WO2016065001 의 서열 번호: 79 참조)	AAV CHt-P2(WO2016065001 의 서열 번호: 1 참조)
AAV CHt-P2(WO2016065001 의 서열 번호: 51 참조)	AAV CHt-P5(WO2016065001 의 서열 번호: 2 참조)
AAV CHt-P5(WO2016065001 의 서열 번호: 52 참조)	AAV CHt-P6(WO2016065001 의 서열 번호: 30 참조)
AAV CHt-P6(WO2016065001 의 서열 번호: 80 참조)	AAV CHt-P8(WO2016065001 의 서열 번호: 31 참조)
AAV CHt-P8(WO2016065001 의 서열 번호: 81 참조)	AAV CHt-P9(WO2016065001 의 서열 번호: 3 참조)
AAV CHt-P9(WO2016065001 의 서열 번호: 53 참조)	AAV CKd-1(US8734809 의 서열 번호: 57 참조)
AAV CKd-1(US8734809 의 서열 번호: 131 참조)	AAV CKd-10(US8734809 의 서열 번호: 58 참조)
AAV CKd-10(US8734809 의 서열 번호: 132 참조)	AAV CKd-2(US8734809 의 서열 번호: 59 참조)
AAV CKd-2(US8734809 의 서열 번호: 133 참조)	AAV CKd-3(US8734809 의 서열 번호: 60 참조)
AAV CKd-3(US8734809 의 서열 번호: 134 참조)	AAV CKd-4(US8734809 의 서열 번호: 61 참조)
AAV CKd-4(US8734809 의 서열 번호: 135 참조)	AAV CKd-6(US8734809 의 서열 번호: 62 참조)
AAV CKd-6(US8734809 의 서열 번호: 136 참조)	AAV CKd-7(US8734809 의 서열 번호: 63 참조)

[0350]

[0351]

AAV CKd-7(US8734809 의 서열 번호: 137 참조)	AAV CKd-8(US8734809 의 서열 번호: 64 참조)
AAV CKd-8(US8734809 의 서열 번호: 138 참조)	AAV CKd-B 1(US8734809 의 서열 번호: 73 참조)
AAV CKd-B 1(US8734809 의 서열 번호: 147 참조)	AAV CKd-B2(US8734809 의 서열 번호: 74 참조)
AAV CKd-B2(US8734809 의 서열 번호: 148 참조)	AAV CKd-B3(US8734809 의 서열 번호: 75 참조)
AAV CKd-B3(US8734809의 서열 번호: 참조	AAV CKd-B3(US8734809의 서열 번호: 149 참조)
AAV CLv-1(US8734809의 서열 번호: 65 참조)	AAV CLv-1(US8734809 의 서열 번호: 139 참조)
AAV CLv1-1(US8734809 의 서열 번호: 171 참조)	AAV Civ 1-10(US8734809 의 서열 번호: 178 참조)
AAV CLv1-2(US8734809 의 서열 번호: 172 참조)	AAV CLv-12(US8734809 의 서열 번호: 66 참조)
AAV CLv-12(US8734809 의 서열 번호: 140 참조)	AAV CLv1-3(US8734809 의 서열 번호: 173 참조)
AAV CLv-13(US8734809 의 서열 번호: 67 참조)	AAV CLv-13(US8734809 의 서열 번호: 141 참조)
AAV CLv1-4(US8734809 의 서열 번호: 174 참조)	AAV Civ 1-7(US8734809 의 서열 번호: 175 참조)
AAV Civ 1-8(US8734809 의 서열 번호: 176 참조)	AAV Civ 1-9(US8734809 의 서열 번호: 177 참조)
AAV CLv-2(US8734809 의 서열 번호: 68 참조)	AAV CLv-2(US8734809 의 서열 번호: 142 참조)
AAV CLv-3(US8734809 의 서열 번호: 69 참조)	AAV CLv-3(US8734809 의 서열 번호: 143 참조)
AAV CLv-4(US8734809 의 서열 번호: 70 참조)	AAV CLv-4(US8734809 의 서열 번호: 144 참조)
AAV CLv-6(US8734809 의 서열 번호: 71 참조)	AAV CLv-6(US8734809 의 서열 번호: 145

	참조)
AAV CLv-8(US8734809 의 서열 번호: 72 참조)	AAV CLv-8(US8734809 의 서열 번호: 146 참조)
AAV CLv-D1(US8734809 의 서열 번호: 22 참조)	AAV CLv-D1(US8734809 의 서열 번호: 96 참조)
AAV CLv-D2(US8734809 의 서열 번호: 23 참조)	AAV CLv-D2(US8734809 의 서열 번호: 97 참조)
AAV CLv-D3(US8734809 의 서열 번호: 24 참조)	AAV CLv-D3(US8734809 의 서열 번호: 98 참조)
AAV CLv-D4(US8734809 의 서열 번호: 25 참조)	AAV CLv-D4(US8734809 의 서열 번호: 99 참조)
AAV CLv-D5(US8734809 의 서열 번호: 26 참조)	AAV CLv-D5(US8734809 의 서열 번호: 100 참조)
AAV CLv-D6(US8734809 의 서열 번호: 27 참조)	AAV CLv-D6(US8734809 의 서열 번호: 101 참조)
AAV CLv-D7(US8734809 의 서열 번호: 28 참조)	AAV CLv-D7(US8734809 의 서열 번호: 102 참조)
AAV CLv-D8(US8734809 의 서열 번호: 29 참조)	AAV CLv-D8(US8734809 의 서열 번호: 103 참조); AAV CLv-K1 762, WO2016065001 의 서열 번호: 18 참조)
AAV CLv-K1(WO2016065001 의 서열 번호: 68 참조)	AAV CLv-K3(WO2016065001 의 서열 번호: 19 참조)
AAV CLv-K3(WO2016065001 의 서열 번호: 69 참조)	AAV CLv-K6(WO2016065001 의 서열 번호: 20 참조)
AAV CLv-K6(WO2016065001 의 서열 번호: 70 참조)	AAV CLv-L4(WO2016065001 의 서열 번호: 15 참조)
AAV CLv-L4(WO2016065001 의 서열 번호: 65 참조)	AAV CLv-L5(WO2016065001 의 서열 번호: 16 참조)
AAV CLv-L5(WO2016065001 의 서열 번호: 66 참조)	AAV CLv-L6(WO2016065001 의 서열 번호: 17 참조)
AAV CLv-L6(WO2016065001 의 서열 번호: 67	AAV CLv-M1(WO2016065001 의 서열 번호:

[0352]

참조)	21 참조)
AAV CLv-M1(WO2016065001 의 서열 번호: 71 참조)	AAV CLv-M11(WO2016065001 의 서열 번호: 22 참조)
AAV CLv-M1 1(WO2016065001 의 서열 번호: 72 참조)	AAV CLv-M2(WO2016065001 의 서열 번호: 23 참조)
AAV CLv-M2(WO2016065001 의 서열 번호: 73 참조)	AAV CLv-M5(WO2016065001 의 서열 번호: 24 참조)
AAV CLv-M5(WO2016065001 의 서열 번호: 74 참조)	AAV CLv-M6(WO2016065001 의 서열 번호: 25 참조)
AAV CLv-M6(WO2016065001 의 서열 번호: 75 참조)	AAV CLv-M7(WO2016065001 의 서열 번호: 26 참조)
AAV CLv-M7(WO2016065001 의 서열 번호: 76 참조)	AAV CLv-M8(WO2016065001 의 서열 번호: 27 참조)
AAV CLv-M8(WO2016065001 의 서열 번호: 77 참조)	AAV CLv-M9(WO2016065001 의 서열 번호: 28 참조)
AAV CLv-M9(WO2016065001 의 서열 번호: 78 참조)	AAV CLv-R1(US8734809 의 서열 번호: 30 참조)
AAV CLv-R1(US8734809 의 서열 번호: 104 참조)	AAV CLv-R2(US8734809 의 서열 번호: 31 참조)
AAV CLv-R2(US8734809 의 서열 번호: 105 참조)	AAV CLv-R3(US8734809 의 서열 번호: 32 참조)
AAV CLv-R3(US8734809 의 서열 번호: 106 참조)	AAV CLv-R4(US8734809 의 서열 번호: 33 참조)
AAV CLv-R4(US8734809 의 서열 번호: 107 참조)	AAV CLv-R5(US8734809 의 서열 번호: 34 참조)
AAV CLv-R5(US8734809 의 서열 번호: 108 참조)	AAV CLv-R6(US8734809 의 서열 번호: 35 참조)
AAV CLv-R6(US8734809 의 서열 번호: 109 참조); AAV CLv-R7 802(US8734809 의 서열 번호: 36 참조)	AAV CLv-R7(US8734809 의 서열 번호: 110 참조)
AAV CLv-R8(US8734809 의 서열 번호: 37	AAV CLv-R8(US8734809 의 서열 번호: 111

[0353]

참조)	참조)
AAV CLv-R9(US8734809 의 서열 번호: 38 참조)	AAV CLv-R9(US8734809 의 서열 번호: 112 참조)
AAV CSp-1(US8734809 의 서열 번호: 45 참조)	AAV CSp-1(US8734809 의 서열 번호: 119 참조)
AAV CSp-10(US8734809 의 서열 번호: 46 참조)	AAV CSp-10(US8734809 의 서열 번호: 120 참조)
AAV CSp-11(US8734809 의 서열 번호: 47 참조)	AAV CSp-11(US8734809 의 서열 번호: 121 참조)
AAV CSp-2(US8734809 의 서열 번호: 48 참조)	AAV CSp-2(US8734809 의 서열 번호: 122 참조)
AAV CSp-3(US8734809 의 서열 번호: 49 참조)	AAV CSp-3(US8734809 의 서열 번호: 123 참조)
AAV CSp-4(US8734809 의 서열 번호: 50 참조)	AAV CSp-4(US8734809 의 서열 번호: 124 참조)
AAV CSp-6(US8734809 의 서열 번호: 51 참조)	AAV CSp-6(US8734809 의 서열 번호: 125 참조)
AAV CSp-7(US8734809 의 서열 번호: 52 참조)	AAV CSp-7(US8734809 의 서열 번호: 126 참조)
AAV CSp-8(US8734809 의 서열 번호: 53 참조)	AAV CSp-8(US8734809 의 서열 번호: 127 참조)
AAV CSp-8.10(WO2016065001 의 서열 번호: 38 참조)	AAV CSp-8.10(WO2016065001 의 서열 번호: 88 참조)
AAV CSp-8.2(WO2016065001 의 서열 번호: 39 참조)	AAV CSp-8.2(WO2016065001 의 서열 번호: 89 참조)
AAV CSp-8.4(WO2016065001 의 서열 번호: 40 참조)	AAV CSp-8.4(WO2016065001 의 서열 번호: 90 참조)
AAV CSp-8.5(WO2016065001 의 서열 번호: 41 참조)	AAV CSp-8.5(WO2016065001 의 서열 번호: 91 참조)
AAV CSp-8.6(WO2016065001 의 서열 번호: 42 참조)	AAV CSp-8.6(WO2016065001 의 서열 번호: 92 참조)

[0354]

AAV CSp-8.7(WO2016065001 의 서열 번호: 43 참조)	AAV CSp-8.7(WO2016065001 의 서열 번호: 93 참조)
AAV CSp-8.8(WO2016065001 의 서열 번호: 44 참조)	AAV CSp-8.8(WO2016065001 의 서열 번호: 94 참조)
AAV CSp-8.9(WO2016065001 의 서열 번호: 45 참조)	AAV CSp-8.9(WO2016065001 의 서열 번호: 95 참조)
AAV CSp-9 842(US8734809 의 서열 번호: 54 참조)	AAV CSp-9(US8734809 의 서열 번호: 128 참조)
AAV.hu.48R3(US8734809 의 서열 번호: 183 참조)	AAV.VR-355(US8734809 의 서열 번호: 181 참조)
AAV3B(WO2016065001 의 서열 번호: 48 참조)	AAV3B(WO2016065001 의 서열 번호: 98 참조)
AAV4(WO2016065001 의 서열 번호: 49 참조)	AAV4(WO2016065001 의 서열 번호: 99 참조)
AAV5(WO2016065001 의 서열 번호: 50 참조)	AAV5(WO2016065001 의 서열 번호: 100 참조)
AAVF1/HSC1(WO2016049230 의 서열 번호: 20 참조)	AAVF1/HSC1(WO2016049230 의 서열 번호: 2 참조)
AAVF11/HSC11(WO2016049230 의 서열 번호: 26 참조)	AAVF11/ HSC11(WO2016049230 의 서열 번호: 4 참조)
AAVF12/HSC12(WO2016049230 의 서열 번호: 30 참조)	AAVF12/HSC12(WO2016049230 의 서열 번호: 12 참조)
AAVF13/HSC13(WO2016049230 의 서열 번호: 31 참조)	AAVF13/HSC13(WO2016049230 의 서열 번호: 14 참조)
AAVF14/HSC14(WO2016049230 의 서열 번호: 32 참조)	AAVF14/HSC14(WO2016049230 의 서열 번호: 15 참조)
AAVF15/HSC15(WO2016049230 의 서열 번호: 33 참조)	AAVF15/HSC15(WO2016049230 의 서열 번호: 16 참조)
AAVF16/HSC16(WO2016049230 의 서열 번호: 34 참조)	AAVF16/HSC16(WO2016049230 의 서열 번호: 17 참조)
AAVF17/HSC17(WO2016049230 의 서열 번호: 35	AAVF17/HSC17(WO2016049230 의 서열 번호:

[0355]

참조)	13 참조)
AAVF2/HSC2(WO2016049230 의 서열 번호: 21 참조)	AAVF2/HSC2(WO2016049230 의 서열 번호: 3 참조)
AAVF3/HSC3(WO2016049230 의 서열 번호: 22 참조)	AAVF3/HSC3(WO2016049230 의 서열 번호: 5 참조)
AAVF4/HSC4(WO2016049230 의 서열 번호: 23 참조)	AAVF4/HSC4(WO2016049230 의 서열 번호: 6 참조)
AAVF5/HSC5(WO2016049230 의 서열 번호: 25 참조)	AAVF5/HSC5(WO2016049230 의 서열 번호: 11 참조)
AAVF6/HSC6(WO2016049230 의 서열 번호: 24 참조)	AAVF6/HSC6(WO2016049230 의 서열 번호: 7 참조)
AAVF7/HSC7(WO2016049230 의 서열 번호: 27 참조)	AAVF7/HSC7(WO2016049230 의 서열 번호: 8 참조)
AAVF8/HSC8(WO2016049230 의 서열 번호: 28 참조)	AAVF8/HSC8(WO2016049230 의 서열 번호: 9 참조)
AAVF9/HSC9(WO2016049230 의 서열 번호: 10 참조)	AAVF9/HSC9 882(WO2016049230 의 서열 번호: 29 참조)

[0356]

[0357] 일 실시형태에서, 본원에 개시된 바와 같은 AAV 벡터(rAAV 비리온으로도 지칭됨)는 WO2019/241324에 개시된 것들 중 임의의 것으로부터의 캡시드 단백질을 포함하고, 이는 그 전체가 본원에 구체적으로 참조로 통합된다. 본원에서 설명되는 발명의 일부 실시형태에서, rAAV 벡터는 간-특이적 캡시드를 포함하고, 예컨대, WO2019/241324에 개시된 바와 같은 XL32 및 XL32.1에서 선택되는 간-특이적 캡시드를 포함하며, 이는 그 전체가 본원에 참조로 통합된다. 일부 실시형태에서, rAAV 벡터는 WO2019/241324에 개시된 바와 같은 AAVXL32 또는 AAVXL32.1이고, 이는 그 전체가 본원에 참조로 통합된다.

[0358] 본원에서 설명되는 rAAV 벡터 내의 AAV 캡시드로서 사용되는 예시적인 키메라 또는 변형 캡시드 단백질은 2019년 11월 19일에 출원된 미국 가출원 62,937,556의 표 2에서 선택될 수 있고, 이는 본원에 참조로 특별히 통합될 수 있고, 또는 야생형 캡시드 단백질 및/또는 현재 알려져 있거나 나중에 식별되는 다른 키메라 또는 변형 캡시드 단백질과의 임의의 조합으로 사용될 수 있으며, 각각은 본원에 통합된다. 일부 실시형태에서, 예컨대, 9,012,224 및 US 7,892,809에 개시된 바와 같이, 사용을 위해 포함된 rAAV 벡터는 키메라 벡터이고, 이는 그 전체가 본원에 참조로 통합된다.

[0359] 일부 실시형태에서, rAAV 벡터는, US 출원 US2018/0371496 및 PCT/US18/22725에 개시된 바와 같은 반수체 rAAV 벡터이거나, 또는 예컨대, 2018년 7월 31일에 출원된 PCT/US2018/044632 및 US 출원 16/151,110에 개시된 바와 같은 배수체 rAAV 벡터이고, 이들 각각은 그 전체가 참조로 통합된다. 일부 실시형태에서, rAAV 벡터는 9,012,224 및 WO 2017/106236에 개시된 바와 같은 rAAV3 벡터이고, 이는 그 전체가 본원에 참조로 통합된다.

[0360] 일부 실시형태에서, rAAV는 WO2019/241324에 개시된 바와 같은 AAVXL32 또는 AAVXL32.1 AAV 벡터이고, 이는 그 전체가 본원에 참조로 통합된다. 일부 실시형태에서, rAAV 벡터는 WO2019241324A1, 또는 국제 특허 출원 PCT/US2019/036676에 개시된 캡시드를 포함하고, 이는 그 전체가 본원에 참조로 통합된다. 일부 실시형태에서, AAV 벡터는 AAV8 캡시드 단백질을 포함하는 AAV8 벡터 또는 합리적 반수체이다. 일부 실시형태에서, 재조합 AAV 벡터는 키메라 AAV 벡터, 반수체 AAV 벡터, 하이브리드 AAV 벡터 또는 배수체 AAV 벡터이다. 일부 실시형태에서, 재조합 AAV 벡터는 임의의 AAV 혈청형으로부터의, 예를 들어, 국제 출원 WO2020/102645, 및 WO2020/102667에 개시된 바와 같은 표 1에 개시된 임의의 AAV 혈청형으로부터의 합리적 반수체 벡터, 모자이크 AAV 벡터, 화학적으로 변형된 AAV 벡터, 또는 AAV 벡터이며, 이들 각각은 그 전체가 본원에 통합된다.

[0361] 일 실시형태에서, 본원에 개시된 바와 같은 폼페병의 치료에 유용한 rAAV 벡터는 AAV3b 캡시드이다. 사용을 위해 포함된 AAV3b 캡시드는 2017/106236, 및 9,012,224 및 7,892,809, 및 2019년 11월 15일에 출원된 국제 출원 PCT/US19/61653, 및 국제 출원 WO2020/102645, 및 WO2020/102667에 설명되어 있으며, 이들 각각은 그 전체가 본원에 통합된다. 또한, 본원에 개시된 바와 같은 방법에 따라 사용하기 위한 AAV 벡터의 AAV3b 캡시드는 국제 특허 출원 WO 2020/102645 및 WO2021102107에 개시되어 있고, 이는 그 전체가 본원에 참조로 통합된다.

[0362] 일부 실시형태에서, AAV3b 캡시드는 국제 특허 출원 WO 2020/102645 및 WO2021102107에 개시된 바와 같은 서열

번호: 44를 포함한다. 일 실시형태에서, 폼페병의 치료에 유용한 AAV 캡시드는 서열 번호: 44에 명시된 AAV 캡시드의 전체 또는 그 일부에서 유래된 변형된 AAV 캡시드일 수 있다. 일부 실시형태에서, 서열 번호: 44에 기재된 바와 같은 AAV3b 캡시드로부터의 아미노산은, 상이한 AAV 혈청형의 다른 캡시드로부터의 아미노산일 수 있거나 또는 그로 치환되고, 여기서 치환 및/또는 삽입된 아미노산은 임의의 AAV 혈청형으로부터의 것일 수 있고, 자연 발생 또는 부분적으로 또는 완전히 합성인 아미노산 중 어느 하나를 포함할 수 있다.

[0363] 다른 실시형태에서, 폼페병의 치료에 유용한 AAV 캡시드는 AAV3b265D 캡시드이다. 이 특정 실시형태에서, AAV3b265D 캡시드는 AAV3b 캡시드의 2중 축 루프의 아미노산 서열의 변형을 포함하는데, 이는 AAV3b 캡시드의 아미노산 G265를 D265로 대체함으로써 이루어진다. 일부 실시형태에서, AAV3b265D 캡시드는 서열 번호: 46을 포함한다. 그러나 본 발명의 변형된 바이러스 캡시드는 국제 특허 출원 WO 2020/102645 및 WO2021102107에 명시된 바와 같은 서열 번호: 46에 명시된 AAV 캡시드로 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, 서열 번호: 46에 명시된 바와 같은 AAV3b265D로부터의 아미노산은 상이한 혈청형의 AAV로부터의 캡시드로부터의 아미노산일 수 있거나, 또는 이로 치환될 수 있고, 여기서 치환 및/또는 삽입된 아미노산은 임의의 AAV 혈청형으로부터의 것일 수 있고, 자연 발생 또는 부분적으로 또는 완전히 합성인 아미노산 중 어느 하나를 포함할 수 있다.

[0364] 다른 실시형태에서, 본원에 개시된 바와 같이 폼페병의 치료에 유용한 rAAV 벡터는 AAV3b265D549A 캡시드이다. 이 특정 실시형태에서, AAV3b265D549A 캡시드는 AAV3b 캡시드의 2중 축 루프의 아미노산 서열의 변형을 포함하는데, 이는 AAV3b 캡시드의 아미노산 G265를 D265로 대체하고, AAV3b 캡시드의 아미노산 T549를 A549로 대체함으로써 이루어진다. 일부 실시형태에서, AAV3b265D549A 캡시드는 국제 특허 출원 WO 2020/102645 및 WO2021102107에 개시된 바와 같은 서열 번호: 50을 포함한다. 그러나, 본 발명의 변형된 바이러스 캡시드는 서열 번호: 50에 명시된 AAV 캡시드로 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, 서열 번호: 50에 명시된 바와 같은 AAV3b265D549A로부터의 아미노산은 상이한 혈청형의 AAV로부터의 캡시드로부터의 아미노산일 수 있거나, 또는 이로 치환될 수 있고, 여기서 치환 및/또는 삽입된 아미노산은 임의의 AAV 혈청형으로부터의 것일 수 있고, 자연 발생 또는 부분적으로 또는 완전히 합성인 아미노산 중 어느 하나를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, AAV3bSASTG(즉, Q263A/T265 돌연변이를 포함하는 AAV3b 캡시드)로부터의 아미노산은 상이한 혈청형의 AAV로부터의 캡시드로부터의 아미노산일 수 있거나, 또는 이로 치환될 수 있고, 여기서 치환 및/또는 삽입된 아미노산은 임의의 AAV 혈청형으로부터의 것일 수 있고, 자연 발생 또는 부분적 또는 완전 합성 아미노산 중 어느 하나를 포함할 수 있다.

[0365] 다른 실시형태에서, 본원에 개시된 바와 같이 폼페병의 치료에 유용한 rAAV 벡터는 AAV3b549A 캡시드이다. 이 특정 실시형태에서, AAV3b549A 캡시드는 AAV3b 캡시드의 2중 축 루프의 아미노산 서열의 변형을 포함하는데, 이는 AAV3b 캡시드의 아미노산 T549를 A549로 대체함으로써 이루어진다. 일부 실시형태에서, AAV3b549A 캡시드는 국제 특허 출원 WO 2020/102645 및 WO2021102107에 개시된 바와 같은 서열 번호: 52를 포함한다. 그러나, 본 발명의 변형된 바이러스 캡시드는 서열 번호: 52에 명시된 AAV 캡시드로 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, 서열 번호: 52에 명시된 바와 같은 AAV3b549A로부터의 아미노산은 상이한 혈청형의 AAV로부터의 캡시드로부터의 아미노산일 수 있거나, 또는 이로 치환될 수 있고, 여기서 치환 및/또는 삽입된 아미노산은 임의의 AAV 혈청형으로부터의 것일 수 있고, 자연 발생 또는 부분적으로 또는 완전히 합성인 아미노산 중 어느 하나를 포함할 수 있다.

[0366] 다른 실시형태에서, 본원에 개시된 바와 같이 폼페병의 치료에 유용한 rAAV 벡터는 AAV3bQ263Y 캡시드이다. 이 특정 실시형태에서, AAV3bQ263Y 캡시드는 AAV3b 캡시드의 2중 축 루프의 아미노산 서열의 변형을 포함하는데, 이는 AAV3b 캡시드의 아미노산 Q263을 Y263으로 대체함으로써 이루어진다. 일부 실시형태에서, AAV3b549A 캡시드는 국제 특허 출원 WO 2020/102645 및 WO2021102107에 개시된 바와 같은 서열 번호: 54를 포함한다. 그러나, 본 발명의 변형된 바이러스 캡시드는 서열 번호: 54에 명시된 AAV 캡시드로 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, 서열 번호: 54에 명시된 바와 같은 AAV3bQ263Y로부터의 아미노산은 상이한 혈청형의 AAV로부터의 캡시드로부터의 아미노산일 수 있거나, 또는 이로 치환될 수 있고, 여기서 치환 및/또는 삽입된 아미노산은 임의의 AAV 혈청형으로부터의 것일 수 있고, 자연 발생 또는 부분적으로 또는 완전히 합성인 아미노산 중 어느 하나를 포함할 수 있다.

[0367] 다른 실시형태에서, 본원에 개시된 바와 같은 폼페병의 치료에 유용한 rAAV 벡터는 AAV3bSASTG 혈청형이거나 또는 AAV3bSASTG 캡시드를 포함한다. 특정 실시형태에서, AAV3bSASTG 캡시드는 SASTG 돌연변이를 포함하기 위해 아미노산 서열에 변형을 포함하며, 특히, AAV3b 캡시드는 AAV3b 캡시드 내의 유사한 위치에서 이러한 변형을 도입함으로써 AAV2 Q263A/T265 하위변형과 유사하도록 변형되었다(문헌[Messina EL, et al., Adeno-associated viral vectors based on serotype 3b use components of the fibroblast growth factor receptor signaling

complex for efficient transduction. Hum. Gene Ther. 2012 Oct; 23(10):1031-4, Piacentino III, Valentino, et al. "X-linked inhibitor of apoptosis protein-mediated attenuation of apoptosis, using a novel cardiac-enhanced adeno-associated viral vector." Human gene therapy 23.6 (2012): 635-646]에 도시된 바와 같으며, 이들 모두는 그 전체가 본원에 참조로 통합됨). 따라서, 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 바와 같은 폼페병의 치료에 유용한 rAAV 벡터는 AAV3bSASTG 혈청형이거나, 또는 AAV3b Q263A/T265 캡시드를 포함하는 AAV3bSASTG 캡시드를 포함한다. 일부 실시형태에서, AAV3bSASTG로부터의 아미노산은 상이한 혈청형의 AAV로부터의 캡시드로부터의 아미노산일 수 있거나, 또는 이로 치환될 수 있고, 여기서 치환 및/또는 삽입된 아미노산은 임의의 AAV 혈청형으로부터의 것일 수 있고, 자연 발생 또는 부분적 또는 완전 합성 아미노산 중 어느 하나를 포함할 수 있다.

[0368] 적절한 캡시드를 사용하여 원하는 조직을 표적화할 수 있다. 예를 들어, 중추신경계는 AAV9 또는 레수스 캡시드, 또는 AAV9 또는 레수스 바이러스 단백질 중 적어도 하나를 사용하는 합리적 반수체를 사용한다. myo AAV를 사용하여 근육을 표적화할 수 있고, 예컨대, WO2019/2071323 및 WO2022/020616을 참조하며, 이들은 그 전체가 본원에 참조로 통합된다.

[0369] 세포 내로의 도입을 용이하게 하기 위해, 본 발명에 유용한 rAAV 벡터 게놈은 재조합 핵산 컨스트럭트이며, 이는 (1) 발현될 이종 서열(일 실시형태에서, GAA 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드) 및 (2) 이종 유전자의 통합 및 발현을 용이하게 하는 바이러스 서열 요소를 포함한다. 바이러스 서열 요소는 DNA를 AAV 캡시드로 복제하고 패키징하는 데 시스(cis)로 필요한 AAV 벡터 게놈의 서열(예컨대, 기능성 ITR)을 포함할 수 있다. 일 실시형태에서, 이종 유전자는 GAA를 암호화하고, 이는 폼페병을 겪고 있는 환자에서 GAA-결핍증을 낫게 하는 데 유용하다. 일 실시형태에서, 그러한 rAAV 벡터 게놈은 또한 마커 또는 리포터 유전자를 함유할 수 있다. 일 실시형태에서, rAAV 벡터 게놈은 하나 이상의 AAV3b 야생형(WT) 시스 유전자를 가질 수 있으며, 이는 전체적으로 또는 부분적으로 대체 또는 결실되었지만 기능적 측면 ITR 서열을 유지한다.

[0370] **III. 최적화된 rAAV 벡터 게놈**

[0371] 본원에 개시된 바와 같은 방법 및 조성물의 일부 실시형태에서, 최적화된 rAAV 벡터 게놈은 본원에 개시된 요소 중 임의의 것으로부터 생성될 수 있고, 프로모터, ITR, 폴리-A 테일, 이종 유전자의 발현을 증가 또는 감소시킬 수 있는 요소를 암호화하는 핵산 서열, 및 일 실시형태에서는, 생체 내 GAA 단백질(즉, 야생형 GAA 또는 코돈 최적화된 GAA)의 발현에 대해 코돈 최적화된 핵산 서열, 그리고 선택적으로, 면역원성을 감소시키기 위한 하나 이상의 요소를 포함하여, 임의의 조합으로 생성될 수 있다. 그러한 최적화된 rAAV 벡터 게놈은 rAAV 벡터 게놈이 전달되고 발현될 조직 및 세포에 대한 친화성을 가진 임의의 AAV 캡시드와 함께 사용될 수 있다.

[0372] 일부 실시형태에서, rAAV 게놈은 본원에 개시된 바와 같은 간-특이적 프로모터의 상류에 일반적으로 위치하는 AAV P5 프로모터 또는 그 단편이 결여되어 있다. 일반적으로, P5 프로모터는 AAV 복제 동안 AAV rep/cap 단백질의 발현을 제어한다. 일부 실시형태에서, 이러한 P5 프로모터 단편은, 예컨대, 사이클릭 AMP-반응성 요소-결합 단백질 3(CREB3)과 같은 예측된 전사 인자 결합 부위를 함유하는 본원에 개시된 바와 같은 rAAV 벡터 내에 존재하고, 이는 소포체(ER)/골지 스트레스에 의해 활성화되어(Sampieri 2019), 전사 인자 2(ATF2)를 활성화시킬 수 있으며, 이는 또한 스트레스 반응에도 관여하고(Watson 2017), 핵 수용체 서브패밀리 1 그룹 I 멤버 2(NR1I2)(프리그난 X 수용체 [PXR]로도 알려짐)는 간에서 농축되는 것으로 알려져 있으며, 프리그난 스테로이드, 리팜핀, 및 덱사메타손(NR1I2_HGNC)을 포함하는 다른 분자에 의해 활성화된다(Xing 2020). 따라서, 일부 실시형태에서, rAAV 게놈 내의 AAV P5 프로모터의 단편은 GAA 카세트의 의도된 성능에 영향을 미치지 않고 제거된다. 일부 실시형태에서, rAAV 벡터는 또한 폴리A 신호와 3' ITR 사이에 위치한 RNA 중합효소 II 종결 서열을 포함한다. 예시적인 말단 서열은 서열 번호: 45, 또는 서열 번호: 465이고, 후자는 2개의 종결 코돈을 도입하고, 하나의 제한 부위(예컨대, XhoI)는 TAG를 대체하고, 이는 hGAA의 마지막 코딩 아미노산 바로 하류에 위치하며, 3' UTR의 바로 상류에 위치한다.

[0373] **IV. 치료할 수 있는 대상체**

[0374] **A. 폼페병**

[0375] 본원에 개시된 바와 같은 GAA 단백질을 발현하는 재조합 AAV는 폼페병을 치료하기 위한 방법에 사용될 수 있다. 폼페병은 에너지로 사용되는 저장된 형태의 당인 글리코겐을 분해하는 데 필요한 효소인 산성 알파-글루코시다제(GAA)의 결핍으로 인해 발생하는 희귀 유전 질환이다. 폼페병은 글리코겐 저장 질환 II형, GSD II, II형 글리코겐 저장 질환, 글리코겐증 II형, 산성 말타아제 결핍증, 알파-1,4-글루코시다제 결핍증, 확산성 글리코겐성

심비대증, 및 심장형 전신성 글리코겐증으로도 알려져 있다. 글리코겐이 축적되면 신체 전반에 걸쳐 진행성 근육 약화(근 질환)를 유발하고 다양한 신체 조직, 특히 심장, 골격근, 간, 호흡기 및 신경계에 영향을 미친다.

[0376] 폼페병으로도 지칭되는 글리코겐 저장 질환 II형은 상염색체 열성으로 유전되는 희귀한 대사 장애이고, 리소좀 효소인 산성 α-글루코시다제(GAA)의 결핍으로 인해 발생한다. 이 장애는 리소좀 글리코겐의 축적과 골격근, 평활근 및 심장 근육의 파괴를 유발한다. 폼페병은 중증 근긴장 저하 및 비대성 심근병증을 동반하는 중증 유아-발병 근 질환(유아-발병 폼페병[IOPD])으로부터 후기-발병 근 질환(LOPD)까지 그 중증도가 다양하다. GAA 결핍은 완전한 결핍부터 부분적인 결핍까지 다양하며, 이는 임상적 중증도와 관련이 있다. LOPD는 근위부 다리의 무력증으로 나타나고, 일부 경우에서는 심장에 심각한 손상이 없이도 호흡 부전이 나타나며 치명적인 호흡 부전으로 진행될 수도 있다.

[0377] 조기 발병(또는 유아 형태, IOPD)은 GAA가 완전히 또는 거의 완전히 결핍된 결과이다. 증상은 생후 첫 달에 시작되어 수유 문제, 체중 증가 부진, 근육 약화, 축 늘어짐, 두통 등 급격히 진행된다. 호흡 곤란은 종종 폐 감염으로 인해 합병증이 생긴다. 심장이 전체적으로 비대해진다. 폼페병을 갖는 많은 유아들은 또한 혀가 비대해진다. 루미자임으로 치료하지 않으면, 대부분의 아기는 첫 돌 전에 심장 또는 호흡기 합병증으로 사망한다.

[0378] 후기 발병(또는 청소년/성인, LOPD) 폼페병은 GAA의 부분적인 결핍으로 인한 결과이다. 발병은 빠르면 아동기 첫 10년, 늦으면 성인기 6년째에 시작될 수 있으므로 서서히 진행되는 것이 특징이다. 주요 증상은 근위부 근력 약화이며, 수년간 지속되는 경과 후 호흡 약화 및 호흡 부전으로 인한 사망으로 진행된다. 심장은 일반적으로 관여되지 않는다.

[0379] 폼페병의 임상 증상은 발병 연령과 잔류 GAA 활성에 따라 매우 다양할 수 있다. 잔류 GAA 활성은 글리코겐 축적량 및 조직 분포 뿐만 아니라 질병의 중증도 모두와 관련이 있다. 유아-발병 폼페병(정상 GAA 활성의 1% 미만)은 가장 심각한 형태이며 근긴장 저하, 전신 근력 약화, 및 비대성 심근병증, 및 심장 및 기타 근육 조직 내의 다량의 글리코겐 축적이 특징이다. 심폐 기능 부전으로 인한 사망은 일반적으로 생후 1년 이내에 발생한다. 청소년-발병(정상 GAA 활성의 1-10%)과 성인-발병(정상 GAA 활성의 10-40%) 폼페병은 발병 연령, 임상 양상, 및 질환 진행에 있어서 더 큰 편차를 보이는 임상적으로 이질적인 질환이다. 청소년-발병 및 성인-발병 폼페병은 일반적으로 심장에 심각한 손상이 없고, 발병 연령이 늦으며, 질환 진행이 느린 것이 특징이지만, 결국 호흡기 또는 사지 근육 손상으로 인해 심각한 이환율과 사망률을 초래한다. 기대 수명은 다양할 수 있지만, 일반적으로 호흡부전으로 인해 사망이 발생한다.

[0380] 본원에 개시된 바와 같은 방법의 임의의 실시형태에서, 폼페병을 치료하는 데 적합한 GAA 효소는 야생형 인간 GAA, 또는 그 단편 또는 서열 변이체를 포함하고, 이는 선형 올리고당류 내의 α1-4 연결을 절단하는 능력을 보유한다. 본원에 개시된 바와 같은 방법 및 조성물의 일부 실시형태에서, GAA 단백질은 GAA 핵산 서열에 의해 암호화되고, 예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 서열 번호: 1-18, 또는 본원에 개시된 바와 같은 표 1 내의 그 N-말단 절단에 의해 암호화된다. 본원에 개시된 바와 같은 방법 및 조성물의 일부 실시형태에서, GAA 단백질은, 예를 들어, (1) 생체 내 발현 향상, (2) CpG 섬 감소 또는 (3) 선천성 면역 반응 감소 중 임의의 하나 이상을 위해, 코돈 최적화된 GAA 핵산 서열에 의해 암호화된다. 본원에 개시된 바와 같은 방법 및 조성물의 일부 실시형태에서, GAA 단백질은 코돈 최적화된 GAA 핵산 서열에 의해 암호화되고, 예를 들어, 서열 번호: 1-18, 또는 GAA 폴리펩타이드를 암호화하는, 서열 번호: 1-18에 대해 적어도 60%, 또는 70%, 또는 80%, 85% 또는 90% 또는 95%, 또는 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 핵산 서열 중 임의의 것에서 선택되는 임의의 핵산 서열에 의해 암호화되고, 여기서 야생형 GAA 단백질과 비교하여, 199번 위치에 있는 아미노산은 R(199R)이고; 233번 위치에 있는 아미노산은 H(233H)이고, 780번 위치에 있는 아미노산은 I(780I)이다.

[0381] 본원에 개시된 바와 같은 방법 및 조성물의 일부 실시형태에서, 본원에서 설명된 바와 같은 rAAV 벡터는 대상체의 간을 형질전환시켜 혈액으로 hGAA 폴리펩타이드를 분비하고, 이는 환자 조직을 관류하여 hGAA 폴리펩타이드가 세포에 흡수되어 리소좀으로 운반되고, 여기서 GAA 효소가 작용하여 효소 결핍에 의해 리소좀에 축적된 물질이 제거된다. 리소좀 효소 대체 치료법이 유효하기 위해서는, 저장 결함이 나타나는 조직의 적절한 세포 내의 리소좀에 치료적 효소가 전달되어야 한다.

[0382] 일부 실시형태에서, 투여 시, AAV 벡터는 형질전환된 간 세포로부터의 GAA를 선택적으로 발현하고 분비한다. 본원에 개시된 바와 같은 hGAA 폴리펩타이드를 발현하는 AAV 벡터의 주요 작용 메커니즘은 간에서 전신 순환계로 지속적으로 낮은 수준의 내인성 GAA를 분비하여 조직(예컨대, 근육, 그러나 근육에만 국한되지 않음)에 치료적 노출 수준의 GAA를 제공하여, 글리코겐 제거 및 세포 아키텍처 및 기능의 회복을 발생시키는 것이다.

[0383] **B. 폼페병을 갖는 대상체에서 GAA 활성 증가**

[0384] 본원에 개시된 바와 같은 방법의 임의의 실시형태에서, GAA를 발현하는 AAV 벡터의 투여는 근육으로의 투여이며, 정맥내 투여, 동맥내 투여 및/또는 복강내 투여를 포함하는 임의의 적합한 방법에 의해 이루어질 수 있다. 투여의 예시적인 모드는 경구, 직장, 경점막, 비내, 흡입(예컨대, 에어로졸을 통해), 협측(예컨대, 설하), 질내, 척추강내, 안구내, 경피, 자궁 내(또는 난자 내), 비경구(예컨대, 정맥내, 피하, 진피내, 근육내[골격, 횡격막 및/또는 심근으로의 투여를 포함함], 진피내, 흉강내, 대뇌내, 및 관절내), 국소(예컨대, 기도 표면을 포함하여 피부 및 점막 표면 둘 모두에, 및 경피 투여), 림프내 등, 뿐만 아니라 조직 또는 장기 직접 주입(예컨대, 간, 골격근, 심근, 횡격막 근육 또는 뇌에)을 포함한다. 임의의 주어진 경우에서 가장 적합한 경로는 치료받고 있는 병태의 특성 및 중증도 및/또는 사용되고 있는 특정 벡터의 특성에 따라 달라질 것이다.

[0385] 본원에 개시된 바와 같은 방법의 임의의 실시형태에서, 본원에 개시된 바와 같은 GAA를 발현하는 AAV 벡터의 투여는 본 발명에 따른 골격근에의 투여이고, 사지(예컨대, 상완, 하완, 상지 및/또는 하지)의 골격근, 등, 목, 머리(예컨대, 혀), 흉부, 복부, 골반/회음부 및/또는 손가락에의 투여를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 주입될 수 있는 적합한 골격근은 국제 출원 WO2021102107에 개시되어 있으며, 이는 그 전체가 본원에 참조로 통합된다.

[0386] 본원에 개시된 바와 같은 방법의 임의의 실시형태에서, rAAV 벡터 및/또는 rAAV 게놈은 대상체의 골격근, 간, 횡격막, 늑골, 및/또는 심근 세포에 투여된다. 예를 들어, 기존의 시린지와 바늘을 사용하여 동물에게 rAAV 바이러스 현탁액을 주입할 수 있다. 주입에 의한 rAAV 벡터 및/또는 rAAV 게놈의 비경구 투여는 예를 들어 볼루스 주입 또는 연속 주입에 의해 수행될 수 있다. 주입용 제제는 단위 투약 형태, 예를 들어, 앰플 또는 다회용 용기로 제공될 수 있으며, 보존제가 첨가될 수 있다. 조성물은 유성 또는 수성 비히클 내의 현탁액, 용액 또는 에멀젼과 같은 형태를 취할 수 있으며 현탁제, 안정화제 및/또는 분산제와 같은 약제학적 제형제를 함유할 수 있다. 대안적으로, 본원에 개시된 바와 같은 rAAV 벡터 및/또는 rAAV 게놈은 사용하기 전에 적합한 비히클, 예를 들어, 멸균 피로젠-프리 물과 함께 구성하기 위해 (예컨대, 동결 건조된) 분말 형태일 수 있다.

[0387] 특정 실시형태에서, 시간별, 매일, 매주, 매월, 매년 등의 다양한 간격의 기간에 걸쳐 원하는 수준의 GAA 발현을 달성하기 위해 1회 초과의 투여(예컨대, 2회, 3회, 4회, 5회, 6회, 7회, 8회, 9회, 10회 등, 또는 그 이상의 투여)가 채용될 수 있다.투여량은 단일 투여량 또는 누적 투여량(연속 투여량)일 수 있으며, 통상의 기술자에 의해 쉽게 결정될 수 있다. 본원에 개시된 바와 같이, 본원에 개시된 바와 같은 방법에 따른 폼페병의 치료는 GAA 폴리펩타이드를 암호화하는 AAV 벡터를 포함하는 약제학적 조성물의 유효 용량의 1회 투여를 포함하는 것으로 구상된다.

[0388] 그러나, 대안적인 실시형태에서, 폼페병을 갖는 대상체의 치료는 대상체가 장기간 ERT를 투여받지 않을 때, GAA 폴리펩타이드를 암호화하는 AAV 벡터를 포함하는 약제학적 조성물의 다회 투여를 포함할 수 있으며, 여기서 다회 투여는, 예컨대, 매년 1회, 또는 6개월마다, 또는 약 2년마다, 또는 약 3년마다, 또는 약 4년마다, 또는 약 5년마다 또는 5년 초과 간격의 기간 범위에 걸쳐 수행될 수 있다. 투여의 시기는 개별의 증상의 중증도와 같은 요인에 따라 개별마다 다를 수 있다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 바와 같은 GAA 폴리펩타이드를 암호화하는 AAV 벡터의 유효 용량은 매년 1회, 또는 2년마다 1회, 또는 무기한 기간 동안 6개월마다, 또는 개별이 더 이상 치료를 필요로 하지 않을 때까지 개별에게 투여될 수 있다. 통상의 기술자는, 치료 과정 전반에 걸쳐 개별의 병태가 모니터링될 수 있으며, 이에 따라 본원에 개시된 바와 같은 투여되는 GAA 폴리펩타이드를 암호화하는 AAV 벡터의 유효량이 조정될 수 있다는 것을 인식할 것이다.

[0389] 본원에 개시된 바와 같은 GAA 폴리펩타이드를 암호화하는 AAV 벡터를 포함하는 주사제는 액체 용액 또는 현탁액, 주입 전 액체 내의 용액 또는 현탁액에 적합한 고체 형태 중 어느 하나로서, 또는 에멀젼으로서 종래의 형태로 제조될 수 있다. 대안적으로, 본원에 개시된 바와 같은 GAA 폴리펩타이드를 암호화하는 AAV 벡터를 전신적 방식이 아닌 국소적 방식, 예를 들어, 디포 또는 서방형 제형으로 투여할 수 있다. 또한, 바이러스 벡터 및/또는 바이러스 캡시드는 외과적으로 이식 가능한 기질에 부착되어 전달될 수 있다(예컨대, 미국 특허 공보 제US-2004-0013645-A1호에 설명된 바와 같음). 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 바와 같은 GAA 폴리펩타이드를 암호화하는 AAV 벡터는 임의의 적합한 수단에 의해, 선택적으로, 대상체가 흡입하는 바이러스 벡터 및/또는 바이러스 캡시드로 구성된 호흡 가능한 입자의 에어로졸 현탁액을 투여함으로써 대상체의 폐에 투여될 수 있다. 호흡 가능한 입자는 액체 또는 고체일 수 있다. 바이러스 벡터 및/또는 바이러스 캡시드를 포함하는 액체 입자의 에어로졸은 통상의 기술자에게 공지된 바와 같이 압력-구동 에어로졸 네뷸라이저 또는 초음파 네뷸라이저와 같은 적합한 수단에 의해 생성될 수 있다. 예컨대, 미국 특허 제4,501,729호를 참조한다. 바이러스 벡터 및/

또는 캡시드를 포함하는 고체 입자의 에어로졸은 마찬가지로 제약 기술에서 알려진 기법에 의해 임의의 고체 입자 약제 에어로졸 생성기를 사용하여 생성될 수 있다.

[0390] 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 바와 같은 GAA 폴리펩타이드를 암호화하는 AAV 벡터는 본원에 개시된 rAAV 벡터를 용해하기에 충분한 양으로 용매, 에멀젼 또는 다른 희석제로 제형화될 수 있다. 이 실시형태의 다른 국면에서, 본원에 개시된 바와 같은 GAA 폴리펩타이드를 암호화하는 rAAV 벡터 및/또는 rAAV 게놈은 본원에서 예컨대, 약 90%(v/v) 미만, 약 80%(v/v) 미만, 약 70%(v/v) 미만, 약 65%(v/v) 미만, 약 60%(v/v) 미만, 약 55%(v/v) 미만, 약 50%(v/v) 미만, 약 45%(v/v) 미만, 약 40%(v/v) 미만, 약 35%(v/v) 미만, 약 30%(v/v) 미만, 약 25%(v/v) 미만, 약 20%(v/v) 미만, 약 15%(v/v) 미만, 약 10%(v/v) 미만, 약 5%(v/v) 미만, 또는 약 1%(v/v) 미만의 용량으로 용매, 에멀젼 또는 희석제로 제형화될 수 있다. 다른 국면에서, 본원에 개시된 바와 같은 GAA 폴리펩타이드를 암호화하는 rAAV 벡터 및/또는 rAAV 게놈은 용매, 에멀젼, 또는 다른 희석제를 다양한 용량으로, 예컨대, 약 1%(v/v) 내지 90%(v/v), 약 1%(v/v) 내지 70%(v/v), 약 1%(v/v) 내지 60%(v/v), 약 1%(v/v) 내지 50%(v/v), 약 1%(v/v) 내지 40%(v/v), 약 1%(v/v) 내지 30%(v/v), 약 1%(v/v) 내지 20%(v/v), 약 1%(v/v) 내지 10%(v/v), 약 2%(v/v) 내지 50%(v/v), 약 2%(v/v) 내지 40%(v/v), 약 2%(v/v) 내지 30%(v/v), 약 2%(v/v) 내지 20%(v/v), 약 2%(v/v) 내지 10%(v/v), 약 4%(v/v) 내지 50%(v/v), 약 4%(v/v) 내지 40%(v/v), 약 4%(v/v) 내지 30%(v/v), 약 4%(v/v) 내지 20%(v/v), 약 4%(v/v) 내지 10%(v/v), 약 6%(v/v) 내지 50%(v/v), 약 6%(v/v) 내지 40%(v/v), 약 6%(v/v) 내지 30%(v/v), 약 6%(v/v) 내지 20%(v/v), 약 6%(v/v) 내지 10%(v/v), 약 8%(v/v) 내지 50%(v/v), 약 8%(v/v) 내지 40%(v/v), 약 8%(v/v) 내지 30%(v/v), 약 8%(v/v) 내지 20%(v/v), 약 8%(v/v) 내지 15%(v/v), 또는 약 8%(v/v) 내지 12%(v/v)로 포함할 수 있다.

[0391] 본원에 개시된 바와 같은 방법의 임의의 실시형태에서, GAA 폴리펩타이드를 암호화하는 AAV 벡터는 임의의 혈청형의 AAV일 수 있고, 임의의 AAV8 캡시드, 또는 다음에서 선택되는 임의의 AAV3b 캡시드에 의해 캡슐화되는 것을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다: AAV3b 캡시드(서열 번호: 452); AAV3b265D 캡시드(서열 번호: 454), AAV3b ST(S663V+T492V) 캡시드(서열 번호: 456), AAV3b265D549A 캡시드(서열 번호: 458); AAV3b549A 캡시드(서열 번호: 460); AAV3bQ263Y 캡시드(서열 번호: 462) 또는 AAV3bSASTG 캡시드(즉, Q263A/T265 돌연변이를 포함하는 AAV3b 캡시드).

[0392] 본원에 개시된 바와 같은 GAA 폴리펩타이드를 암호화하는 AAV 벡터의 전달을 용이하게 하기 위해, 이를 담체 또는 부형제와 혼합할 수 있다. 사용될 수 있는 담체 및 부형제는 식염수(특히 멸균된, 피로젠-프리 식염수) 식염수 완충액(예를 들어, 구연산 완충액, 포스페이트 완충액, 아세테이트 완충액, 및 중탄산염 완충액), 아미노산, 요소, 알코올, 아스코르브산, 인지질, 단백질(예를 들어, 혈청 알부민), EDTA, 염화나트륨, 리포좀, 만니톨, 소르비톨, 및 글리세롤을 포함한다. USP 등급 담체 및 부형제는 인간 대상체에게 비리온을 전달하는 데 특히 유용하다.

[0393] 이전에 설명된 제형 외에도, 본원에 개시된 바와 같은 GAA 폴리펩타이드를 암호화하는 AAV 벡터는 또한 디포 제제로서 제형화될 수 있다. 이러한 지속형 제제는 이식(예를 들어 피하 또는 근육내) 또는 IM 주입에 의해 투여될 수 있다. 따라서, 예를 들어, 본원에 개시된 바와 같은 rAAV 벡터 및/또는 rAAV 게놈은 적합한 중합체성 또는 소수성 물질(예를 들어, 허용 가능한 오일의 에멀젼) 또는 이온 교환 수지, 또는 난용성 유도체로 제형화될 수 있다.

[0394] 본원에 개시된 바와 같은 방법의 임의의 실시형태에서, 본 방법은 대상체에서 GAA의 결핍으로 인해 발생하는 폼페병을 치료하는 것에 관한 것으로, 여기서 본원에 개시된 바와 같은 GAA 폴리펩타이드를 암호화하는 AAV 벡터는 폼페병을 겪고 있는 환자에게 투여되고, 투여 후, GAA는 간 내 세포로부터 분비되고 골격근 조직, 심장근 조직, 횡격막 근육 조직 또는 이들의 조합 내의 세포에 의해 분비된 GAA가 흡수되며, 여기서 분비된 GAA의 흡수는, 근육을 포함하지만 이에 제한되지 않는 조직(들) 내에서 리소좀 글리코겐 저장을 감소시킨다. 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 바와 같은 GAA 폴리펩타이드를 암호화하는 AAV 벡터는 캡시드에 캡슐화되며, 예컨대, 다음에서 선택되는 임의의 AAV3b 캡시드에 의해 캡슐화된다: AAV3b 캡시드(서열 번호: 452); AAV3b265D 캡시드(서열 번호: 454), AAV3b ST(S663V+T492V) 캡시드(서열 번호: 456), AAV3b265D549A 캡시드(서열 번호: 458); AAV3b549A 캡시드(서열 번호: 460); AAV3bQ263Y 캡시드(서열 번호: 462) 또는 AAV3bSASTG 캡시드(즉, Q263A/T265 돌연변이를 포함하는 AAV3b 캡시드).

[0395] 특정 실시형태에서, 약제학적으로 허용 가능한 담체에 적어도 약 $1.6x10^{12}$ 내지 약 $4.0x10^{12}$ vg/kg이 용량당 투여될 것이다. 다른 실시형태에서, 대상체에게 투여될 바이러스 벡터 및/또는 캡시드의 투여량은 투여 방식, 치료 및/또는 예방하고자 하는 폼페병의 중증도 및 유형(즉, LOPD 또는 IOPD), 개별 대상체의 병태, 연령 및 성별,

특정 바이러스 벡터 또는 캡시드, 전달될 GAA 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산 등에 의존하며, 일상적인 방식으로 결정될 수 있다.

[0396] 치료 효과를 달성하기 위한 예시적인 용량은 적어도 약 1.0E9 vg/kg 내지 5.0E13 vg/kg, 예컨대, 1.0E9 vg/kg and 5.0E12 vg/kg; 5.0E9 vg/kg 내지 5.0E12 vg/kg; 5.0E9 vg/kg 내지 1.0E12 vg/kg; 5.0E9 vg/kg 내지 5.0E11 vg/kg; 5.0E9 vg/kg 내지 5.0E10 vg/kg; 및 1.0E9 vg/kg 내지 1.0E10 vg/kg.1.5 x 10^{11} vg/kg, 또는 적어도 약 1.5x10^{12} vg/kg, 또는 적어도 약 4.0 x10^{12} vg/kg의 역가이다. 본원에 개시된 바와 같은 치료 효과를 달성하기 위한 용량은 또한 GAA 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산, 뿐만 아니라 특정 신호 서열에 작동 가능하게 연결된 간-특이적 프로모터(LSP)의 강도, 및 세포로부터 분비될 때 신호 서열을 절단하는 세포의 능력에 의해 결정될 수 있다는 점이 포함된다. 대조적으로, 본원에 개시된 바와 같은 GAA 폴리펩타이드를 암호화하는 AAV의 용량은, 간-특이적 프로모터 AAV8-LSPhGAA 벡터에서 사용되는 LPS(서열 번호: 97)보다 강할 때 약 1.6x10^{12}보다 낮을 수 있지만, AAV의 용량은 형질감염된 세포에서 GAA 축적 및 연관된 세포 독성을 피하기 위해, AAV 캡시드와 LSP의 형질도입 효율 및 세포가 발현된 GAA 폴리펩타이드를 분비하는 능력에 의해 결정되는 세포 내 발현된 GAA의 수준에 기초하여 적정되고 결정되어야 한다.

[0397] 다른 국면에서, GAA를 암호화하는 핵산을 세포에 투여함으로써 폼페병을 치료하는 방법이 본원에 개시되고, 이는 핵산이 세포에 도입되어 GAA를 생성하도록 발현되는 조건 하에서, 세포를 본원에 개시된 바와 같은 rAAV 벡터 및/또는 rAAV 게놈과 접촉시키는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 세포는 생체 내 세포이다. 일부 실시형태에서, 세포는 생체 내 포유류 세포이다.

[0398] **C. 포유동물의 운동신경세포 기능 향상**

[0399] 본원에 개시된 바와 같은 방법의 임의의 실시형태에서, 본원에 개시된 바와 같은 GAA 폴리펩타이드를 암호화하는 AAV 벡터는 폼페병 및/또는 불충분한 GAA 수준을 갖는 포유동물에서 횡격막 신경 활성을 증가시키는 방법에 유용하다. 예를 들어, 본원에 개시된 바와 같은 GAA 폴리펩타이드를 암호화하는 AAV 벡터, 예컨대, rAAV 벡터 및/또는 rAAV 게놈은 캡시드에 캡슐화되며, 예컨대, AAV8 또는 다음에서 선택되는 임의의 AAV3b 캡시드에 의해 캡슐화되며: AAV3b 캡시드(서열 번호: 452); AAV3b265D 캡시드(서열 번호: 454), AAV3b ST(S663V+T492V) 캡시드(서열 번호: 456), AAV3b265D549A 캡시드(서열 번호: 458); AAV3b549A 캡시드(서열 번호: 460); AAV3bQ263Y 캡시드(서열 번호: 462) 또는 AAV3bSASTG 캡시드, 이는 중추신경계(예컨대, 뉴런)에 투여될 수 있다. 다른 실시형태에서, 본원에 개시된 바와 같은 GAA 폴리펩타이드를 암호화하는 AAV 벡터를 횡격막(또는 다른 근육)으로부터 횡격막 신경 또는 다른 운동 뉴런으로 역행 운반하면 폼페병의 생화학적 및 생리학적 보정이 이루어질 수 있다. 이러한 동일한 원리는 다른 신경퇴행성 질환에도 적용될 수 있다.

[0400] 일 실시형태에서, 폼페병을 치료하는 데 사용되는 rAAV 비리온의 rAAV 캡시드는 국제 출원 WO2020/102645, 및 WO2020/102667에 개시된 바와 같은 표 1에 나열된 것들 중 임의의 것이고, 이들 각각은 그 전체가 본원에 통합되며, AAV8 또는 AAV3, 또는 AAV3b(AAV3b 혈청형 AAV3b265D, AAV3b265D549A, AAV3b549A, AAV3bQ263Y, AAV3bSASTG(즉, Q263A/T265 돌연변이를 포함하는 AAV3b 캡시드) 혈청형을 포함하지만, 이에 제한되지 않음) 중 임의의 것을 포함하고, 이는 다음 증상: (i) 환자의 다리, 몸통 및/또는 팔을 포함하는, 하지의 쇠약감, (ii) 호흡 곤란, 운동 곤란, 폐 감염, 크게 휜 척추, 수면 중 호흡 곤란, 간 비대, 혀 비대 및/또는 관절 강직, 중 하나 이상을, (iii) 동일한 치료를 받지 않는 환자와 비교하여, 예컨대, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90% 또는 적어도 95% 폼페병을 겪는 환자에서 감소시킬 수 있다. 이 실시형태의 다른 국면에서, 임의의 혈청형의 AAV GAA는, 다음 증상: (i) 환자의 다리, 몸통 및/또는 팔을 포함하는, 하지의 쇠약감, ii) 호흡 곤란, 운동 곤란, 폐 감염, 크게 휜 척추, 수면 중 호흡 곤란, 간 비대, 혀 비대 및/또는 관절 강직, 중 임의의 하나 이상을, (iii) 동일한 치료를 받고 있지 않은 환자와 비교하여, 예컨대, 약 10% 내지 약 100%, 약 20% 내지 약 100%, 약 30% 내지 약 100%, 약 40% 내지 약 100%, 약 50% 내지 약 100%, 약 60% 내지 약 100%, 약 70% 내지 약 100%, 약 80% 내지 약 100%, 약 10% 내지 약 90%, 약 20% 내지 약 90%, 약 30% 내지 약 90%, 약 40% 내지 약 90%, 약 50% 내지 약 90%, 약 60% 내지 약 90%, 약 70% 내지 약 90%, 약 10% 내지 약 80%, 약 20% 내지 약 80%, 약 30% 내지 약 80%, 약 40% 내지 약 80%, 약 50% 내지 약 80%, 또는 약 60% 내지 약 80%, 약 10% 내지 약 70%, 약 20% 내지 약 70%, 약 30% 내지 약 70%, 약 40% 내지 약 70%, 또는 약 50% 내지 약 70% 만큼 폼페병을 겪는 환자에서 감소시킬 수 있다.

[0401] 본원에 개시된 바와 같은 방법 및 조성물의 임의의 실시형태에서, 폼페병과 연관된 적어도 하나의 증상, 또는

폼페병과 연관된 적어도 하나의 유해한 부작용은, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 또는 적어도 95%만큼 감소되고, 폼페병과 연관된 적어도 하나의 증상의 중증도, 또는 적어도 하나의 유해한 부작용은 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 또는 적어도 95%만큼 감소된다. 다른 실시형태에서, 폼페병과 연관된 적어도 하나의 증상, 또는 폼페병과 연관된 적어도 하나의 유해한 부작용은 약 10% 내지 약 100%, 약 20% 내지 약 100%, 약 30% 내지 약 100%, 약 40% 내지 약 100%, 약 50% 내지 약 100%, 약 60% 내지 약 100%, 약 70% 내지 약 100%, 약 80% 내지 약 100%, 약 10% 내지 약 90%, 약 20% 내지 약 90%, 약 30% 내지 약 90%, 약 40% 내지 약 90%, 약 50% 내지 약 90%, 약 60% 내지 약 90%, 약 70% 내지 약 90%, 약 10% 내지 약 80%, 약 20% 내지 약 80%, 약 30% 내지 약 80%, 약 40% 내지 약 80%, 약 50% 내지 약 80%, 또는 약 60% 내지 약 80%, 약 10% 내지 약 70%, 약 20% 내지 약 70%, 약 30% 내지 약 70%, 약 40% 내지 약 70%, 또는 약 50% 내지 약 70%만큼 감소된다.

[0402] **V. 투여 방법**

[0403] 이론에 얽매이기를 바라지 않고, 폼페병을 위한 유일한 현재 치료법은 재조합 인간 GAA(rhGAA) ERT의 장기간 투여이고, 이는 전형적으로 격주로 투여되는 요법이다. 본원에서, 발명자들은 대상체가 본원에 개시된 바와 같은 GAA 폴리펩타이드를 발현하는 특정 용량의 AAV 벡터를 투여받는 경우, 폼페병을 갖는 대상체가 임상적 차질 없이 장기간(예컨대, 장기간의 ERT 중단) 정상 ERT 요법을 중단할 수 있다는 것을 입증했다. 일부 실시형태에서, 장기간의 ERT의 투여의 중단은 대상체로의 AAV 벡터의 약 투여 시점(예컨대, 투여 전날, 당일, 또는 다음날)에 시작되며, 또는 일부 실시형태에서, 장기간의 ERT의 투여의 철회는 약 26주에, 또는 AAV 벡터의 투여 후 약 24 내지 약 26주 내의 임의의 시점에 발생할 수 있다.

[0404] 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 바와 같은 GAA를 발현하는 AAV 벡터를 투여받는 대상체는, 장기간 동안의 장기적인 ERT 투여의 철회 후 초기 기간 후에 보완적인 ERT를 투여받을 수 있으며, 여기서 보완적인 ERT는 장기적인 ERT의 중단 후 약 6개월, 약 1년, 또는 1년 이상 후에 투여된다. 다르게 말하면, 그리고 이론에 얽매이기를 바라지 않고, 본원에 개시된 기술은 방법에 관한 것으로서, 이 방법에 의해 본원에 개시된 바와 같은 GAA를 발현하는 AAV 벡터를 투여받는 폼페병을 갖는 대상체는 정상 장기적인 ERT 투여에 대해 휴식 기간 또는 "휴지기"를 가질 수 있다. 즉, 본원에 개시된 바와 같은 방법에 따르면, 본원에 개시된 바와 같은 GAA를 발현하는 AAV 벡터를 투여받는 대상체는 장기적인 ERT의 투여를 장기간 받지 않을 수 있다. 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 바와 같은 방법은 장기적인 ERT 투여의 장기간 휴식 기간 또는 철회가 임상적 감소를 초래하지 않는다는 점에서, 즉, 대상체가 장기적인 ERT를 지속하지 않더라도 임상적으로 안정된 상태를 유지한다는 점에서 일반적인 ERT 요법에서 유연성을 가능하게 한다.

[0405] 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 바와 같은 방법은 ERT 투여의 장기간의 중단 후 재-ERT의 투여(본원에서 "보완적인 ERT"로 지칭됨)를 포함하고, AAV에 의해 발현되는 GAA의 지속적인 생성이 ERT 유연성을 허용하므로, 정상 ERT 요법에서 유연성을 가능하게 한다. 일부 실시형태에서, 보완적인 ERT는 본원에 개시된 바와 같은 ERT의 펄스 투여이다. 일부 실시형태에서, 보완적인 ERT는 이전의 장기적인 ERT의 투여와 비교하여, 덜 빈번한 간격으로, 또는 더 낮은 용량으로, 또는 불규칙한 용량으로, 또는 불규칙한 간격으로 투여된다.

[0406] 따라서, 본원에 개시된 바와 같은 방법은 폼페병을 갖는 대상체에게 상당한 이점을 제공하며, 이러한 이점은, 상당한 시간이 소요되고 지리적으로 제약이 있으며 폼페병을 갖는 환자가 ERT 투입을 투여받는 지역을 오랜 기간 떠나 여행하는 것을 어렵게 만드는, 장기적인 rhGAA ERT 치료의 힘들고 고된 매주 또는 격주마다의 투입을 감소시키거나 제거하는 것을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 또한, 본원에 개시된 바와 같이, ERT 투여의 부재는 또한 ERT에 대한 항-rhGAA 항체로 인한 임의의 부작용을 감소시키고, 또한 ERT와 일반적으로 공동 투여되는 면역 억제제의 투여의 필요성을 회피한다. 이와 같이, 본원에 개시된 바와 같은 폼페병을 치료하기 위한 방법은 폼페병 치료에 있어서 유연성을 높이고, 폼페병을 갖는 대상체의 삶의 질과 생활방식을 개선할 수 있다.

[0407] 따라서, 일 실시형태에서, 본 기술은 대상체에서 폼페병을 치료하는 방법에 관한 것으로서, 발현 가능한 형태의 알파-글루코시다제(GAA) 폴리펩타이드를 암호화하는 이종 핵산 서열을 게놈 내에 포함하는 재조합 아데노-연관 바이러스(AAV) 벡터를 포함하는 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 이종 핵산은 간-특이적 프로모터에 작동 가능하게 연결되고, 상기 투여는 장기간 동안 장기적인 GAA 효소 대체 치료법(ERT)의 투여를 받지 않는 경우(예컨대, ERT 투여는 재조합 AAV의 투여 후 약 24주째에, 또는 약 26주째에, 또는 24주

이전에 또는 26주 이전에 철회되거나 중지될 수 있음) 이루어진다. 일부 실시형태에서, GAA 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산을 포함하는 재조합 AAV의 투여량은 1.0E11 vg/kg 내지 5.0E13 vg/kg의 범위이고, 일부 실시형태에서, GAA는 대상체가 투여 후 적어도 2주 이내에 160 내지 ≤ 2,260nmol/mL/hr, 165 내지 ≤ 2,260nmol/ml/hr, 175 내지 ≤ 2,260, 180 내지 ≤ 2,260, 185 내지 ≤ 2,260, 189 내지 ≤ 2,260의 약리학적 활성 범위에서 AAV에 의해 발현된 GAA의 혈청 수준을 획득하는 수준으로 발현된다. 일부 실시형태에서, GAA 폴리펩타이드를 발현하는 AAV의 투여량은 11.0E11 vg/kg 내지 5.0E13 vg/kg의 범위이고, 일부 실시형태에서, 이는 $4.0E^{12}$ vg/kg 초과이고, 일부 실시형태에서, GAA는 대상체가 투여 후 적어도 2주 이내에 189 내지 ≤ 2,260nmol/mL/hr의 약리학적 활성 범위에서 AAV에 의해 발현되는 GAA의 혈청 수준을 획득하는 수준으로 발현된다. 일부 실시형태에서, GAA를 발현하는 AAV의 투여량은 $4.0E^{12}$ vg/kg 이하이고, 일부 실시형태에서, GAA는 대상체가 투여 후 적어도 2주 이내에 189 내지 ≤ 2,260nmol/mL/hr의 약리학적 활성 범위에서 AAV에 의해 발현되는 GAA의 혈청 수준을 획득하는 수준으로 발현된다.

[0408] 일부 실시형태에서, GAA를 발현하는 AAV의 투여량은 $5.0E^{11}$ vg/kg 이하이다. 일부 실시형태에서, 투여량 범위는 $1.0E^{9}$ vg/kg 내지 $5.0E^{11}$ vg/kg이다.

[0409] 일부 실시형태에서, GAA를 발현하는 AAV의 투여량은 5.0E13 vg/kg 이하이다. 일부 실시형태에서, 투여량은 1.0E9 vg/kg 또는 5.0E13 vg/kg의 범위이다.

[0410] 특히, 본원에서 설명되는 기술은 인간 산성 알파-글루코시다제(GAA)를 발현하는 rAAV 벡터의 단일 투입이, 재조합 인간 GAA 단백질(rhGAA)을 사용한 효소 대체 치료법(ERT)의 반복되는 투입에 대한 독립형 대체일 수 있다는 발견에 관한 것이다. 발명자들은 GAA를 발현하는 AAV의 1회 투여가 간 세포로의 정상 GAA 유전자의 장기간 형질도입 및 전신 순환계에서의 GAA의 연속적인 구성적 발현을 유발한다는 것을 입증한다. 따라서, 발명자들은 본원에서 hGAA를 발현하는 AAV를 포함하는 조성물의 투여가 폼페병을 갖는 대상체가 일반적으로 받는 2주마다의 ERT의 외인성 투여를 대체할 수 있다는 것을 입증한다. 즉, 발명자들은 본원에서, 본원에 개시된 바와 같은 hGAA를 발현하는 AAV를 투여받은 폼페병을 갖는 대상체가 ERT의 장기간 중단을 가질 수 있다는 것을 입증했다.

[0411] 특히, α-글루코시다제(GAA) 단백질을 발현하는 AAV 벡터를 포함하는 조성물을 대상체에게 투여함으로써 이를 필요로 하는 대상체에서 폼페병을 치료하는 방법이 본원에서 설명되고, 여기서 대상체는 GAA 효소 대체 치료법을 동시에 투여받고 있지 않다. 일부 실시형태에서, 본 기술은 GAA를 발현하는 AAV를 투여하는 방법에 관한 것이고, 여기서 대상체는 GAA 효소 대체 치료법(ERT)을 장기간 동안 철회할 수 있고, 예컨대, 적어도 3개월, 적어도 4개월, 적어도 5개월, 적어도 1년, 적어도 1년 반 및 6개월 또는 그 이상 사이의 지점에서 철회할 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 GAA를 발현하는 AAV의 투여 당일에, 또는 직전에 ERT를 철회하고, 이는 본원에 개시된 바와 같이 적어도 하나 이상에 대해 임상적으로 안정적이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 GAA를 발현하는 AAV의 투여 전후 1-2일 사이의 임의의 시간에, 그리고 투여 후 약 6개월째에 ERT를 철회할 수 있고, 이는 본원에 개시된 바와 같이, 적어도 6개월 동안의 적어도 하나 이상의 폼페병 증상에 대해 임상적으로 안정적이다.

[0412] 또한, 발명자들은 또한 본원에 개시된 바와 같은 방법 및 용량 범위에 따라 GAA를 발현하는 AAV를 투여받은 폼페병 환자에서, AAV에 의해 발현된 GAA 단백질에 대해 최소 면역 반응이 있다는 것을 발견했다. 따라서, 일부 실시형태에서, 대상체에의 AAV의 투여 시점에, 또는 전에, 또는 후에 면역 조절 또는 면역 억제제의 투여의 필요성은 최소이거나 또는 없고, 따라서 대상체가 바이러스 벡터를 투여받거나, 또는 유전자 치료법을 받을 때 전형적으로 투여되는 정상 면역 억제제 프로토콜은 요구되지 않는다.

[0413] 따라서, 본원의 모든 실시형태에서, 폼페병을 치료하기 위한 방법은, 폼페병에 대한 ERT의 투여를 받지 않을 때, 그리고 또한 면역 조절이 없을 때, 본원에 개시된 바와 같은 GAA를 발현하는 AAV 벡터를 투여하는 것을 포함하거나, 이로 이루어지거나, 또는 본질적으로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 대상체는 후기 발병 폼페병(late onset Pompe Disease, LOPD) 또는 유아-발병 폼페병을 갖는다.

[0414] 본원에 개시된 모든 국면에서, AAV는 역전된 말단 반복(ITR), 프로모터, 이종 유전자, 폴리-A 테일 및 잠재적으로 폼페병, 예컨대, 후기 발병 폼페병(LOPD)을 치료하는 데 사용하기 위한 다른 조절 요소를 함유하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 여기서 이종 유전자는 GAA이고, 여기서 벡터, 예컨대, rAAV는 이종 GAA 유전자의 발현 및 질환의 치료, 예컨대, 폼페병의 치료를 위해 적절한 조직 및/ 또는 장기에 전달되는 치료적으로 유효한 용량으로 환자에 투여될 수 있다.

[0415] 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 바와 같은 GAA를 발현하는 AAV 벡터를 투여받는 대상체는, 장기간 동안의 장

기적인 ERT 투여의 철회 후 초기 기간 후에 보완적인 ERT를 투여받을 수 있으며, 여기서 보완적인 ERT는 장기적인 ERT의 중단 후 약 6개월, 약 1년, 또는 1년 이상 후에 투여된다. 다르게 말하면, 그리고 이론에 얽매이기를 바라지 않고, 본원에 개시된 기술은 방법에 관한 것으로서, 이 방법에 의해 본원에 개시된 바와 같은 GAA를 발현하는 AAV 벡터를 투여받는 폼페병을 갖는 대상체는 정상 장기간 ERT 투여에 대해 휴식 기간 또는 "휴지기"를 가질 수 있다. 즉, 본원에 개시된 바와 같은 방법에 따르면, 본원에 개시된 바와 같은 GAA를 발현하는 AAV 벡터를 투여받는 대상체는 장기적인 ERT의 투여를 장기간 받지 않을 수 있다. 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 바와 같은 방법은 장기적인 ERT 투여의 장기간 휴식 기간 또는 철회가 임상적 감소를 초래하지 않는다는 점에서, 즉, 대상체가 장기적인 ERT를 지속하지 않더라도 임상적으로 안정된 상태를 유지한다는 점에서 일반적인 ERT 요법에서 유연성을 가능하게 한다.

[0416] 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 바와 같은 방법은 ERT 투여의 장기간의 중단 후 재-ERT의 투여(본원에서 "보완적인 ERT"로 지칭됨)를 포함하고, AAV에 의해 발현되는 GAA의 지속적인 생성이 ERT 유연성을 허용하므로, 정상 ERT 요법에서 유연성을 가능하게 한다. 일부 실시형태에서, 보완적인 ERT는 본원에 개시된 바와 같은 ERT의 펄스 투여이다. 일부 실시형태에서, 보완적인 ERT는 이전의 장기간 ERT의 투여와 비교하여, 덜 빈번한 간격으로, 또는 더 낮은 용량으로, 또는 불규칙한 용량으로, 또는 불규칙한 간격으로 투여된다.

[0417] 따라서, 본원에 개시된 바와 같은 방법은 폼페병을 갖는 대상체에게 상당한 이점을 제공하며, 이러한 이점은, 상당한 시간이 소요되고 지리적으로 제약이 있으며 폼페병을 갖는 환자가 ERT 투입을 투여받는 지역을 오랜 기간 떠나 여행하는 것을 어렵게 만드는, 장기적인 rhGAA ERT 치료의 힘들고 고된 매주 또는 격주마다의 투입을 감소시키거나 제거하는 것을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 또한, 본원에 개시된 바와 같이, ERT 투여의 부재는 또한 ERT에 대한 항-rhGAA 항체로 인한 임의의 부작용을 감소시키고, 또한 ERT와 일반적으로 공동 투여되는 면역 억제제의 투여의 필요성을 회피한다. 이와 같이, 본원에 개시된 바와 같은 폼페병을 치료하기 위한 방법은 폼페병 치료에 있어서 유연성을 높이고, 폼페병을 갖는 대상체의 삶의 질과 생활방식을 개선할 수 있다.

[0418] 따라서, 일 실시형태에서, 본 기술은 대상체에서 폼페병을 치료하는 방법에 관한 것으로서, 발현 가능한 형태의 알파-글루코시다제(GAA) 폴리펩타이드를 암호화하는 이종 핵산 서열을 게놈 내에 포함하는 재조합 아데노-연관 바이러스(AAV) 벡터를 포함하는 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 이종 핵산은 간-특이적 프로모터에 작동 가능하게 연결되고, 상기 투여는 장기간 동안 장기적인 GAA 효소 대체 치료법(ERT)의 투여를 받지 않는 경우(예컨대, ERT 투여는 재조합 AAV의 투여 후 약 24주째에, 또는 약 26주째에, 또는 24주 이전에 또는 26주 이전에 철회되거나 중지될 수 있음) 이루어진다. 일부 실시형태에서, GAA 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산을 포함하는 재조합 AAV의 투여량은 1.0E9 vg/kg 내지 5.0E13 vg/kg의 범위이고, 일부 실시형태에서, GAA는 적어도 투여 2주 이내에 대상체가 160 내지 ≤ 2,260nmol/mL/hr, 165 내지 ≤ 2,260nmol/ml/hr, 175 내지 ≤ 2,260, 180 내지 ≤ 2,260, 185 내지 ≤ 2,260, 189 내지 ≤ 2,260의 약리학적 활성 범위에서 AAV에 의해 발현된 GAA의 혈청 수준을 획득하는 수준으로 발현된다. 일부 실시형태에서, GAA를 발현하는 AAV의 투여량은 1.0E9 vg/kg 내지 5.0E13 vg/kg의 범위 내에 있고, 일부 실시형태에서, GAA 대상체가 투여 후 적어도 2주 이내에 189 내지 ≤ 2,260nmol/mL/hr의 약리학적 활성 범위에서 AAV에 의해 발현되는 GAA의 혈청 수준을 획득하는 수준으로 발현된다. 일부 실시형태에서, GAA를 발현하는 AAV의 투여량은 1.0E9 vg/kg 내지 5.0E13 vg/kg의 범위 내에 있고, 일부 실시형태에서, GAA는 대상체가 투여 후 적어도 2주 이내에 189 내지 ≤ 2,260nmol/mL/hr의 약리학적 활성 범위에서 AAV에 의해 발현되는 GAA의 혈청 수준을 획득하는 수준으로 발현된다.

[0419] 특히, 본원에서 설명되는 기술은 인간 산성 알파-글루코시다제(GAA)를 발현하는 rAAV 벡터의 단일 투입이, 재조합 인간 GAA 단백질(rhGAA)을 사용한 효소 대체 치료법(ERT)의 반복되는 투입에 대한 독립형 대체일 수 있다는 발견에 관한 것이다. 발명자들은 GAA를 발현하는 AAV의 1회 투여가 간 세포로의 정상 GAA 유전자의 장기간 형질도입 및 전신 순환계에서의 GAA의 연속적인 구성적 발현을 유발한다는 것을 입증한다. 따라서, 발명자들은 본원에서 hGAA를 발현하는 AAV를 포함하는 조성물의 투여가 폼페병을 갖는 대상체가 일반적으로 받는 2주마다의 ERT의 외인성 투여를 대체할 수 있다는 것을 입증한다. 즉, 본원의 발명자들은 본원에 개시된 바와 같은 hGAA를 발현하는 AAV를 투여받은 폼페병을 갖는 대상체가 ERT의 장기간 중단을 가질 수 있다는 것을 보였다.

[0420] 특히, α-글루코시다제(GAA) 단백질을 발현하는 AAV 벡터를 포함하는 조성물을 대상체에게 투여함으로써 이를 필요로 하는 대상체에서 폼페병을 치료하는 방법이 본원에서 설명되고, 여기서 대상체는 GAA 효소 대체 치료법을 동시에 투여받고 있지 않다. 일부 실시형태에서, 본 기술은 GAA를 발현하는 AAV를 투여하는 방법에 관한 것이고, 여기서 대상체는 GAA 효소 대체 치료법(ERT)을 장기간 동안 철회할 수 있고, 예컨대, 적어도 3개월, 적어도 4개월, 적어도 5개월, 적어도 1년, 적어도 1년 반 및 6개월 또는 그 이상 사이의 지점에서 철회할 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 GAA를 발현하는 AAV의 투여 당일에, 또는 직전에 ERT를 철회하고, 이는 본원에 개

시된 바와 같이 적어도 하나 이상에 대해 임상적으로 안정적이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 GAA를 발현하는 AAV의 투여 전후 1-2일 사이의 임의의 시간에, 그리고 투여 후 약 6개월째에 ERT를 철회할 수 있고, 이는 본원에 개시된 바와 같이, 적어도 6개월 동안의 적어도 하나 이상의 폼페병 증상에 대해 임상적으로 안정적이다.

[0421] 또한, 발명자들은 또한 본원에 개시된 바와 같은 방법 및 용량 범위에 따라 GAA를 발현하는 AAV를 투여받은 폼페병 환자에서, AAV에 의해 발현된 GAA 단백질에 대해 최소 면역 반응이 있다는 것을 발견했다. 따라서, 일부 실시형태에서, 대상체에의 AAV의 투여 시점에, 또는 전에, 또는 후에 면역 조절 또는 면역 억제제의 투여의 필요성은 최소이거나 또는 없고, 따라서 대상체가 바이러스 벡터를 투여받거나, 또는 유전자 치료법을 받을 때 전형적으로 투여되는 정상 면역 억제제 프로토콜은 요구되지 않는다.

[0422] 따라서, 본원의 모든 실시형태에서, 폼페병을 치료하기 위한 방법은, 폼페병에 대한 ERT의 투여가 존재하지 않을 때, 및 또한 면역 조절이 존재하지 않을 때, 본원에 개시된 바와 같은 GAA를 발현하는 AAV 벡터를 투여하는 것을 포함하거나, 이로 이루어지거나, 또는 본질적으로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 대상체는 후기 발병 폼페병(late onset Pompe Disease, LOPD) 또는 유아-발병 폼페병을 갖는다.

[0423] 본 개시내용은 일반적으로 폼페병을 갖는 대상체를 치료하기 위한 방법에 관한 것으로서, 알파-글루코시다제(GAA) 폴리펩타이드를 포함하는 폴리펩타이드를 암호화하는 이종 핵산 서열을 게놈 내에 포함하는 재조합 아데노바이러스 연관된(AAV) 벡터를 포함하거나, 또는 이것으로 본질적으로 구성되는 약제학적 조성물을 폼페병을 갖는 대상체에 투여하는 것을 포함하며, 여기서 이종 핵산은 간-특이적 프로모터에 작동 가능하게 연결되고, 여기서 대상체는 GAA 효소 대체 치료법(ERT)을 장기간 동안 투여받지 않거나, 또는 ERT에 대해 장기간 휴식 기간을 가질 수 있다. 일 실시형태에서, ERT는 계속되지만, 용량 또는 빈도 중 적어도 하나는 감소된다.

[0424] 이론에 얽매이기를 바라지 않고, 발명자들은 대상체로의 GAA의 AAV-매개 전달을 이용한 폼페병을 치료하기 위한 방법을 발견했고, 여기서 rAAV는 투여 직후에 GAA를 안정한 상태로 발현시킴으로써, 대상체는 rAAV 투여의 초기, 또는 투여 당시, 또는 투여 즈음에 ERT를 철회할 수 있고, 예컨대, ERT는 투여 전날, 투여 당일, 또는 투여 다음날, 또는 투여 후 1주일 이내, 또는 2주 이내에 철회될 수 있다. 본원에 개시된 바와 같이, 본원에 개시된 바와 같은 rAAV에 의한 GAA 발현의 정상 상태는 189 내지 ≤ 2,260nmol/mL/hr의 범위에 있는 약리학적 활성에서의 GAA의 혈청 수준이다.

[0425] 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 바와 같은 GAA를 발현하는 rAAV를 사용하여 폼페병을 치료하기 위한 방법은 rAAV의 치료적 유효량의 투여를 포함하여, 189 내지 410nmol/mL/hr, 또는 410 내지 ≤ 2,260nmol/mL/hr의 범위의 약리학적 활성 내에서 발현된 hGAA의 혈청 수준을 생성한다.

[0426] 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 바와 같은 GAA를 발현하는 rAAV를 사용하여 폼페병을 치료하기 위한 방법은 rAAV의 투여를 포함하여 189 내지 ≤ 2,260nmol/mL/hr 범위의 발현된 hGAA의 혈청 수준을 생성하며, 여기서 대상체는 폼페병의 하나 이상의 증상의 임상적 안정성을 달성한다. 임상적 안정성은 다음 매개변수 중 임의의 하나 이상에서의 정상 상태를 포함한다: 6MWT(6-분 걷기 테스트), FVC(강제 폐활량). 일부 실시형태에서, 임상적 안정성은 운동 기능(6MWT에 의해 결정됨) 및/또는 폐 기능(FVC에 의해 결정됨) 중 하나에서 3개월 이상 간격의 2회의 연속적인 평가에서의 안정적인 수준을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 6MWT에 의해 결정되는 운동 기능의 임상적 안정 수준은 3개월 이상의 간격의 2회의 연속적인 평가에서 기준선으로부터 12% 이하의 감소, 또는 43미터 감소 미만이다. 다르게 말하면, 6MWT 자세에 의해 결정된 운동 기능의 임상적 안정 수준은 3개월 이상의 간격의 2회의 연속적인 평가에서 기준선으로부터 0-12% 감소 내에 있다.

[0427] 일부 실시형태에서, 직립 자세에서 예측된 FVC %에 의해 결정되는 폐 기능의 임상적 안정 수준은 3개월 이상의 간격의 2회의 연속적인 평가에서 기준선으로부터 15% 이하의 감소이다. 다르게 말하면, 직립 자세에서 예측된 FVC %에 의해 결정되는 폐 기능의 임상적 안정 수준은 3개월 이상의 간격의 2회의 연속적인 평가에서 기준선으로부터 1-14% 사이에 있다.

[0428] 일부 실시형태에서, 6MWT 또는 FVC의 기준선 수준은 대상체가 GAA ERT를 중단할 때 GAA를 발현하는 rAAV의 투여 시점에 또는 투여 전에 측정된 수준이다. 일부 실시형태에서, 6MWT 또는 FVC의 기준선 수준은 대상체가 GAA ERT를 동시에 투여받을 때 GAA를 발현하는 rAAV의 투여 시점에 또는 투여 전에 특정된 수준이다. 일부 실시형태에서, 6MWT 또는 FVC의 기준선 수준은 대상체가 GAA ERT를 철회할 때 GAA를 발현하는 rAAV의 투여 시점에 또는 투여 전에 측정된 수준이다. 일부 실시형태에서, 6MWT 또는 FVC의 기준선 수준은 GAA ERT를 철회하기 전, 예컨대 약 24주 내지 약 26주 전의 수준이다. 일부 실시형태에서, 폼페병 환자의 ERT 철회 전과 ERT 철회 후 사이에 임상적 안정성이 유지되며, 여기서 환자는 ERT 투여 시, ERT 투여 전, 또는 ERT 투여 후에 투여된 GAA를

암호화하는 핵산을 포함하는 AAV의 단일 투여를 받은 경우이다. 임상적 안정성이 유지된다는 것은 6MWT 및/또는 FVC가 본원에 설명된 바와 같은 기준선의 범위 내에 있다는 것을 나타낸다.

[0429] 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 바와 같은 GAA를 발현하는 rAAV를 사용하여 폼페병을 치료하기 위한 방법은 하나 이상의 조직에서의 글리코겐 수준이 정상 범위 내로 감소되게 하는 양의 rAAV의 투여를 포함하고, 여기서 정상 범위는 폼페병을 갖지 않는 대상체의 비교 조직에서의 글리코겐 수준이다.

[0430] **A. AAV-hGAA 투여량**

[0431] 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 방법은 인간 대상체가 본원에 개시된 바와 같은 GAA를 발현하는 rAAV를 1.0E11 vg/kg 내지 5.0E13 vg/kg의 범위 내의 용량으로 투여받을 수 있는 것에 관한 것이다. 일부 실시형태에서, ERT 철회는 GAA를 발현하는 rAAV의 투여 시점에 발생하거나, 재조합 AAV 투여 후 약 24주 또는 26주에 발생할 수 있다. 일부 실시형태에서, ERT가 없는 경우에도 본원에 개시된 바와 같은 GAA를 발현하는 rAAV의 투여로 질병 병태생리를 치료적으로 교정할 수 있고, 예컨대, 발현된 hGAA에 대한 항체에 의해 측정된 바와 같이, 발현된 hGAA에 대한 면역 반응으로부터 보호할 수 있으며, 따라서 본원에 개시된 바와 같은 hGAA를 발현하는 AAV를 투여받은 폼페병을 갖는 대상체는 ERT를 장기간 중단할 수 있다는 것이 입증되고, 이는 예컨대, 국제 특허 출원 제PCT/US2023/013713호에서 추가로 논의되고, 이는 그 전체가 본원에 참조로 통합된다.

[0432] 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 바와 같은 폼페병을 치료하기 위한 방법에 따라 대상체에게 투여될 rAAV 벡터 또는 rAAV 게놈의 용량은 투여 모드, 사용되는 프로모터, 사용되는 신호 펩타이드, 치료 및/또는 예방될 폼페병 또는 다른 병태의 중증도, 개별 대상체의 상태, 특정 바이러스 벡터 또는 캡시드, 사용되는 간-특이적 프로모터 및 전달될 핵산에 따라 달라지고, 발현 가능한 GAA 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산의 5'에 부착된 신호 펩타이드를 암호화하는 핵산 등을 포함하지만 이에 제한되지 않으며, 일상적인 방식으로 결정될 수 있다.

[0433] 일부 실시형태에서, GAA를 발현하는 rAAV 벡터의 치료적 유효량은 장기적인 GAA ERT에 의해 달성될 GAA 약리학적 활성(예컨대, 그러한 수준의 5%, 10%, 20% 이내)과 유사한 정상 상태에서의 혈청 GAA 농도를 생성하는 양이다. 예를 들어, 정상 상태에서의 표적 GAA 혈청 농도는 약 160 내지 ≤ 2,260nmol/mL/hr, 약 189 내지 ≤ 2,260nmol/mL/hr의 범위에 있거나, 또는 410 내지 ≤ 2,260nmol/mL/hr의 범위에 있다. 일부 실시형태에서, GAA를 발현하는 rAAV 벡터의 용량은 189 내지 ≤ 2,260nmol/mL/hr 범위의 약리학적 활성을 부여하는 정상 상태에서의 표적 GAA 혈청 농도를 달성하기 위한 치료적 유효량이다. 일부 실시형태에서, GAA를 발현하는 rAAV 벡터의 용량은 대상체에서의 조직 GAA 수준을 >0.30 μmol 4MU/min/조직그램까지 증가시키는 치료적 유효량이고, 여기서 폼페병을 갖지 않는 대상체에서의 조직 GAA 함량의 정상 범위는 0.36 ±/0.13 μmol 4MU/min/조직그램이다. 일부 실시형태에서, GAA를 발현하는 rAAV 벡터의 용량은 대상체에서의 조직 GAA 수준을 0.25 내지 0.4 μmol 4MU/min/조직그램까지 증가시키는 치료적 유효량이다. 일부 실시형태에서, GAA를 발현하는 rAAV 벡터의 용량은, 약 0.36 μmol 4MU/min/조직그램의 정상 조직 GAA 함량, 예컨대, 약 0.25, 또는 약 0.26, 또는 약 0.27, 또는 약 0.28, 또는 약 0.29, 또는 약 0.30, 또는 약 0.31, 또는 약 0.32, 또는 약 0.33, 또는 약 0.34, 또는 약 0.35, 또는 약 0.36, 또는 약 0.37, 또는 약 0.38, 또는 약 0.39, 또는 약 0.40 μmol 4MU/min/조직그램의 정상 조직 GAA 함량이 되게 하는 치료적 유효량이다.

[0434] 일부 실시형태에서, GAA를 발현하는 rAAV 벡터의 용량은 대상체에서의 조직 GAA 수준을 0.1-0.5 μmol 4MU/min/조직그램 사이에서 증가시키는 치료적 유효량이다. 일부 실시형태에서, GAA를 발현하는 rAAV 벡터의 용량은 약 0.36 μmol 4MU/min/조직그램 초과의 정상 조직 GAA 함량이 되게 하는 치료적 유효량이다. 일부 실시형태에서, GAA를 발현하는 rAAV 벡터의 용량은, 대상체에서의 조직 GAA 함량 또는 수준을 0.2-0.4 μmol 4MU/min/조직그램의 범위 내에서 증가시키는 치료적 유효량이다. 일부 실시형태에서, GAA를 발현하는 rAAV 벡터의 용량은 대상체에서의 조직 GAA 함량을 0.36 ± 0.13(μmol 4MU/min/조직그램)의 정상 근육 조직 GAA 함량의 40% 이내, 또는 30% 이내, 또는 20% 이내, 또는 10% 이내, 또는 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% 또는 1% 이내까지 증가시키는 치료적 유효량이고, 여기서 정상 근육 조직의 GAA 함량은 폼페병을 갖지 않는 대상체에서의 GAA의 기준 수준이다. 일부 실시형태에서, GAA를 발현하는 rAAV 벡터의 용량은 대상체에서의 조직 GAA 함량을 0.1 mol 4MU/min/조직그램 초과까지 증가시키는 치료적 유효량이고, 여기서 폼페병을 갖는 대상체에서의 정상 범위 GAA 함량은 0.05 ± 0.04(μmol 4MU/min/조직그램)이다. 일부 실시형태에서, GAA를 발현하는 rAAV 벡터의 용량은 대상체에서의 조직 GAA 함량을, 폼페병을 갖는 대상체에서의 GAA 조직 함량 수준의 2배 초과, 또는 3배, 또는 4배, 또는 5배, 또는 6배, 또는 7배, 또는 8배, 또는 9배, 또는 10배, 또는 10배 초과로 증가시키는 치료적 유효량이다. 일부 실시형태에서, GAA를 발현하는 rAAV 벡터의 용량은 대상체에서의 조직 GAA 함량을, 폼페병을 갖는 대상체에서의 GAA 조직 함량 수준의 약 50%, 또는 약 40%, 또는 약 30%, 또는 약 20%, 또는 약 10%, 또는 약

9%, 약 8%, 약 7%, 약 6%, 약 5%, 약 4%, 약 3%, 약 2% 또는 약 1%로 증가시키는 치료적 유효량이다. 일부 실시형태에서, 근육에서의 GAA 활성은 AAV 투여 이전의 수준보다 적어도 1.5배, 적어도 2배, 적어도 3배, 적어도 5배, 적어도 8배, 또는 적어도 10배이다. 일부 실시형태에서, 근육에서의 GAA 활성은 장기적인 ERT를 적어도 약 24주 동안 철회한 후의 수준보다 적어도 1.5배, 적어도 2배, 적어도 3배, 적어도 5배, 적어도 8배, 또는 적어도 10배이다.

[0435] 일부 실시형태에서, GAA를 발현하는 rAAV 벡터의 용량은, 대상체에서 조직 글리코겐 수준을 0.25%의 습윤 조직 중량 내지 약 1.5%의 습윤 조직 중량 범위 내에서 감소시키는 치료적 유효량이다. 일부 실시형태에서, GAA를 발현하는 rAAV 벡터의 용량은 대상체에서의 근육 조직 글리코겐 수준을 0.99% ± 0.74(% 습윤 조직 중량)의 정상 근육 조직 글리코겐 함량의 40% 이내, 또는 30% 이내, 또는 20% 이내, 또는 10% 이내, 또는 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% 또는 1% 이내까지 감소시키는 치료적 유효량이고, 이는 폼페병을 갖지 않는 대상체의 정상 근육 조직 글리코겐 함량(% 습윤 조직 중량으로 측정됨)이다.

[0436] 일부 실시형태에서, GAA를 발현하는 rAAV 벡터의 용량은 3배 내지 5배의 치료 지수 개선을 나타내는 GAA의 치료적 유효량이다.

[0437] 일부 실시형태에서, GAA를 발현하는 rAAV 벡터의 용량은, 대상체가 AAV 투여 후 10주, 또는 적어도 20주, 또는 30주째에 hGAA의 임상적으로 안정한 수준을 갖게 하는 치료적 유효량이다.

[0438] 일 실시형태에서, 본원에서 제한 없이 사용되는 바와 같이, 용어 "유효량"은 "치료적 유효량", "유효 용량", 또는 "치료적으로 유효한 용량"과 동의어이다. 일 실시형태에서, 폼페병을 치료하기 위한 본원에 개시된 치료적 화합물의 유효성은 하나 이상의 임상 증상 및/또는 폼페병과 연관된 생리학적 지표에 기초하여 개별의 개선을 관찰함으로써, 제한 없이 결정될 수 있다. 일 실시형태에서, 폼페병과 연관된 증상의 개선은 동시 치료법의 필요성이 감소됨으로써 표시될 수 있다.

[0439] 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 바와 같은 hGAA를 발현하는 rAAV 벡터의 치료 효과를 달성하기 위한 예시적인 용량은 $1.0E^{9}$ vg/kg 내지 $5.0E^{11}$vg/kg의 범위 내에 있다. 일부 실시형태에서, 대상체에 투여되는 용량은 적어도 약 $1.0E^{9}$ vg/kg, 적어도 약 $1.0E^{10}$ vg/kg, 적어도 약 1.0E11 vg/kg, 적어도 약 1.0E12 vg/kg, 약 1.1E12 vg/kg, 약 1.2E12 vg/kg, 약 1.3E12 vg/kg, 약 1.4E12 vg/kg, 약 1.5E12 vg/kg, 약 1.6E12 vg/kg, 약 1.7E12 vg/kg, 약 1.8E12 vg/kg, 약 1.9E12 vg/kg, 약 2.0E12 vg/kg, 약 3.0E12 vg/kg, 약 4.0E12 vg/kg, 약 5.0E12 vg/kg, 약 6.0E12 vg/kg, 약 7.0E12 vg/kg, 약 8.0E12 vg/kg, 약 9.0E12 vg/kg, 약 1.0E13 vg/kg, 약 1.2E13 vg/kg, 약 1.2E13 vg/kg, 약 1.2E13 vg/kg, 약 1.3E13 vg/kg, 약 1.4E13 vg/kg, 약 1.5E13 vg/kg, 약 1.6E13 vg/kg, 약 1.7E13 vg/kg, 약 1.8E13 vg/kg, 약 1.9E13 vg/kg, 약 2.0E13 vg/kg, 약 3.0E13 vg/kg, 약 4.0E13 vg/kg, 약 5.0E13 vg/kg, 약 6.0E13 vg/kg, 약 7E13 vg/kg, 약 8E13 vg/kg, 약 9E13 vg/kg, 또는 약 10E14 vg/kg이다. 일부 실시형태에서, rAAV 투여는 면역 조절제, 예컨대, 프레드니손, 메토트렉세이트, 또는 이들의 조합이 동반된다. 일부 실시형태에서 본 발명의 rAAV는 AAV XL 32 또는 AAV XL 32.1 캡시드 내에 패키징된다.

[0440] 바람직한 실시형태에서, 본원에 개시된 바와 같은 방법에 따른 치료 효과를 달성하기 위한 예시적인 용량은 1.2E12 내지 4.0E12 vg/kg의 역가이고, 예를 들어, 적어도 약 1.0E12 vg/kg, 약 1.1E12 vg/kg, 약 1.2E12 vg/kg, 약 1.3E12 vg/kg, 약 1.4E12 vg/kg, 약 1.5E12 vg/kg, 약 1.6E12 vg/kg, 약 1.7E12 vg/kg, 약 1.8E12 vg/kg, 약 1.9E12 vg/kg, 약 2.0E12 vg/kg, 약 2.1E12 vg/kg, 약 2.2E12 vg/kg, 약 2.3E12 vg/kg, 약 2.4E12 vg/kg, 약 2.5E12 vg/kg, 약 2.6E12 vg/kg, 약 2.7E12 vg/kg, 약 2.8E12 vg/kg, 약 2.9E12 vg/kg, 약 3.0E12 vg/kg, 약 3.1E12 vg/kg, 약 3.2E12 vg/kg, 약 3.3E12 vg/kg, 약 3.4E12 vg/kg, 약 3.5E12 vg/kg, 약 3.6E12 vg/kg, 약 3.7E12 vg/kg, 약 3.8E12 vg/kg, 약 3.9E12 vg/kg, 약 4.0E12 vg/kg의 역가이다.

[0441] 바람직한 실시형태에서, 본원에 개시된 바와 같은 방법에 따른 치료 효과를 달성하기 위한 예시적인 용량은 1.0E11 vg/kg 내지 5.0E13 vg/kg의 역가이고, 예를 들어, 1.0E11 vg/kg, 1.1E11 vg/kg, 1.2E11 vg/kg, 1.3E11 vg/kg, 1.4E11 vg/kg, 1.5E11 vg/kg, 1.6E11 vg/kg, 1.7E11 vg/kg, 1.8E11 vg/kg, 1.9E11 vg/kg, 약 1.0E12 vg/kg, 약 1.1E12 vg/kg, 약 1.2E12 vg/kg, 약 1.3E12 vg/kg, 약 1.4E12 vg/kg, 약 1.5E12 vg/kg, 약 1.6E12 vg/kg, 약 1.7E12 vg/kg, 약 1.8E12 vg/kg, 약 1.9E12 vg/kg, 약 2.0E12 vg/kg, 약 3.0E12 vg/kg, 약 4.0E12 vg/kg, 약 5.0E12 vg/kg, 약 6.0E12 vg/kg, 약 7.0E12 vg/kg, 약 8.0E12 vg/kg, 약 9.0E12 vg/kg, 약 1.0E13 vg/kg, 약 1.2E13 vg/kg, 약 1.2E13 vg/kg, 약 1.2E13 vg/kg, 약 1.3E13 vg/kg, 약 1.4E13 vg/kg, 약 1.5E13 vg/kg, 약 1.6E13 vg/kg, 약 1.7E13 vg/kg, 약 1.8E13 vg/kg, 약 1.9E13 vg/kg, 약 2.0E13 vg/kg, 약 3.0E13 vg/kg, 약 4.0E13 vg/kg, 약 5.0E13 vg/kg의 역가이다.

[0442] 일부 실시형태에서, 폼페병을 치료하기 위한 방법에 유용한 본원에 개시된 바와 같은 hGAA를 발현하는 rAAV 벡터의, 치료 효과를 달성하기 위한 예시적인 용량은 적어도 약 1.0E12 내지 4.0E12 vg/kg, 또는 약 1.2E12 내지 3.0E12 vg/kg, 또는 약 1.2E12 내지 2.5E12 vg/kg, 또는 약 2.5E12 내지 4.0E12 vg/kg의 역가이다.

[0443] 일부 실시형태에서, 투여량은 통상의 기술자에 의해 변경될 수 있고, 예컨대, 투여되는 용량은 1.0E12 vg/kg 미만, 또는 약 5.0E11 vg/kg 미만일 수 있고, 여기서 서열 번호: 97의 LSP보다 더 강력한 프로모터가 GAA를 암호화하는 핵산에 작동 가능하게 연결된다. 대조적으로, 대안적인 실시형태에서, 투여량은 통상의 기술자에 의해 변경될 수 있고, 예컨대, 투여되는 rAAV 벡터의 용량은 약 1.6E12 vg/kg 초과일 수 있거나, 또는 AAV8-LSPhGAA 벡터에서 사용되는 서열 번호: 97의 LSP보다 더 약한 간-특이적 프로모터가 GAA를 암호화하는 핵산에 작동 가능하게 연결된 경우 약 5.0E12 vg/kg 초과일 수 있다. 치료 효과를 달성하기 위한 예시적인 용량은 적어도 약 $1.0E^{5}$, $1.0E^{6}$, $1.0E^{7}$, $1.0E^{8}$, $1.0E^{9}$, $1.0E^{10}$, $1.0E^{11}$, $1.0E^{12}$ vg/kg, 선택적으로 약 $1.0E^{10}$ 내지 약 $1.0E^{12}$ 형질도입 단위(transducing units, TU(vg/kg))의 역가이고, 선택적으로 약 $4.0E^{12}$ vg/kg를 초과하지 않거나 또는 선택적으로 약 $3.0E^{12}$ TU(vg/kg)이다.

[0444] 일 실시형태에서, 본원에 개시된 바와 같은 hGAA를 발현하는 rAAV 벡터의 투여된 용량의 어떠한 퍼센티지도 투여 후, 예컨대, 투여 후 적어도 1주, 2주, 3주, 4주 이상 간에 유지되지 않는다.

[0445] 일 실시형태에서, 본원에 개시된 바와 같은 hGAA를 발현하는 rAAV 벡터의 투여된 용량의 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 미만은 투여 후, 예컨대, 투여 후 적어도 1주, 2주, 3주, 4주 이상 간에 유지된다.

[0446] 일 실시형태에서, 본원에 개시된 바와 같은 hGAA를 발현하는 투여된 rAAV 벡터의 $1.0E^{9}$ vg/kg 내지 $5.0E^{11}$vg/kg 미만은 투여 후, 예컨대, 투여 후 적어도 1주, 2주, 3주, 4주 이상 간에 유지된다.

[0447] 일 실시형태에서, 본원에 개시된 바와 같은 hGAA를 발현하는 투여된 rAAV 벡터의 $1.0E^{9}$ vg/kg, $1.0E^{10}$ vg/kg, 1.0E11 vg/kg, 1.0E12vg/kg, 1.1E12 vg/kg, 1.2E12 vg/kg, 1.3E12 vg/kg, 1.4E12 vg/kg, 1.5E12 vg/kg, 1.6E12 vg/kg, 1.7E12 vg/kg, 1.8E12 vg/kg, 1.9E12 vg/kg, 2.0E12 vg/kg, 3.0E12 vg/kg, 4.0E12 vg/kg, 5.0E12 vg/kg, 6.0E12 vg/kg, 7.0E12 vg/kg, 8.0E12 vg/kg, 9.0E12 vg/kg, 1.0E13 vg/kg, 1.2E13 vg/kg, 1.2E13 vg/kg, 1.2E13 vg/kg, 1.3E13 vg/kg, 1.4E13 vg/kg, 1.5E13 vg/kg, 1.6E13 vg/kg, 1.7E13 vg/kg, 1.8E13 vg/kg, 1.9E13 vg/kg, 2.0E13 vg/kg, 3.0E13 vg/kg, 4.0E13 vg/kg, 또는 5.0E13 vg/kg 미만은 투여 후, 예컨대, 투여 후 적어도 1주, 2주, 3주, 4주 이상 간에 유지된다.

[0448] 추가 실시형태에서, 폼페병을 갖는 대상체를 치료하기 위한 본원에 개시된 바와 같은 방법에 따른 rAAV 벡터 또는 rAAV 게놈의 투여는, 2시간, 3시간, 4시간, 5시간, 6시간, 7시간, 8시간, 9시간, 10시간, 11시간, 12시간, 13시간, 14시간, 15시간, 16시간, 17시간, 18시간, 19시간, 20시간, 21시간, 22시간, 23시간, 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 1주, 2주, 3주, 4주, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월 이상의 순환 반감기를 갖는 GAA 단백질이 생성되게 한다.

[0449] 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 바와 같은 폼페병의 치료를 위한 방법은 rhGAA를 발현하는 AAV의 단일 용량에 관한 것이고, 단일 투여로 대상체를 치료하는 데 사용된다. 그러나, 일부 실시형태에서, 투여될 rAAV의 용량은 대상체에 다회의 투여로 제공될 수 있고, 예컨대, rAAV의 용량은 하위-용량으로 분할되어 다회의 투여로 투여될 수 있다.

[0450] 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 바와 같은 폼페병의 치료를 위한 방법은 hGAA를 발현하는 rAAV의 단일 용량의 다회 투여를 포함할 수 있으며, 즉, 대상체는 초기 또는 최초 투여 후 정의된 기간 후에 hGAA를 발현하는 rAAV의 부스터 투여(즉, 2차, 3차, 4차 등)로 치료될 수 있다고 구상된다. 부스터 투여의 용량(즉, 2차, 3차, 4차 또는 5차 등)은 1차 투여에서 투여된 rAAV-hGAA와 동일한 용량(양)일 수 있거나, 또는 상기 요인에 따라 더 높은 용량, 또는 더 낮은 용량일 수 있고, (i) GAA 발현의 정상 상태를 나타내는 혈청 GAA 수준, (ii) 근육에서의 글리코겐 수준의 감소 및/또는 정상 범위 내에서의 글리코겐 수준의 유지, 및 (iii) 임상적으로 안정한 수준

내의 근육 기능 및/또는 폐 기능을 포함한, 하나 이상의 폼페병 증상 중 임의의 하나 이상을 달성하기 위한 치료적 유효 용량을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 본원에 개시된 바와 같이, 본원에 개시된 바와 같은 rAAV에 의한 GAA 발현의 정상 상태는 165 내지 ≤ 2260nmol/ml/hr 또는, 189 내지 ≤ 2,260 nmol/mL/hr의 범위에 있는 약리학적 활성에서의 GAA의 혈청 수준이다. 폼페병의 하나 이상의 증상에 대한 안정성은 본원에 개시된 바와 같은 임상 안정성 매개변수에 의해 결정될 수 있으며, 본원에 개시된 바와 같은 3개월 이상의 간격의 2회의 연속적인 평가에서 6MWT(6분 걷기 테스트) 및/또는 FVC(강제 폐활량)에서의 정상 상태를 포함한다. 일부 실시형태에서, 6MWT에 의해 결정되는 운동 기능의 임상적 안정 수준은 3개월 이상의 간격의 2회의 연속적인 평가에서 기준선으로부터 12% 이하의 감소, 또는 43미터 감소 미만이다. 일부 실시형태에서, 직립 자세에서 예측된 FVC %에 의해 결정되는 폐 기능의 임상적 안정 수준은 3개월 이상의 간격의 2회의 연속적인 평가에서 기준선으로부터 15% 이하의 감소이다.

[0451] 일 실시형태에서, 본원에 개시된 바와 같은 폼페병의 치료를 위한 방법에 따른 rAAV 벡터 투여의 제1 투여량과 후속 투여량(즉, 부스터 투여량) 사이의 기간은, 약 4개월, 약 6개월, 약 7개월, 약 8개월, 약 9개월, 약 12개월, 약 18개월, 약 24개월, 또는 약 3년, 약 4년, 약 5년, 또는 5년 초과 중 임의의 것에서 선택된다.

[0452] 다른 실시형태에서, 폼페병의 치료를 위한 본원에 개시된 바와 같은 rAAV 벡터 또는 rAAV 게놈의 투여는 예컨대, 적어도 0.5파운드, 적어도 1파운드, 적어도 1.5파운드, 적어도 2파운드, 적어도 2.5파운드, 적어도 3파운드, 적어도 3.5파운드, 적어도 4파운드, 적어도 4.5파운드, 적어도 5파운드, 적어도 5.5파운드, 적어도 6파운드, 적어도 6.5파운드, 적어도 7파운드, 적어도 7.5파운드, 적어도 8파운드, 적어도 8.5파운드, 적어도 9파운드, 적어도 9.5파운드, 적어도 10파운드, 적어도 10.5파운드, 적어도 11파운드, 적어도 11.5파운드, 적어도 12파운드, 적어도 12.5파운드, 적어도 13파운드, 적어도 13.5파운드, 적어도 14파운드, 적어도 14.5파운드, 적어도 15파운드, 적어도 20파운드, 적어도 25파운드, 적어도 30파운드, 적어도 50파운드만큼 체중의 증가를 초래한다.

[0453] 다른 실시형태에서, 폼페병의 치료를 위한 본원에 개시된 바와 같은 임의의 혈청형의 AAV GAA는 예컨대, 0.5파운드 내지 50파운드, 0.5파운드 내지 30파운드, 0.5파운드 내지 25파운드, 0.5파운드 내지 20파운드, 0.5파운드 내지 15파운드, 0.5파운드 내지 10파운드, 0.5파운드 내지 7.5파운드, 0.5파운드 내지 5파운드, 1파운드 내지 15파운드, 1파운드 내지 10파운드, 1파운드 내지 7.5파운드, 1파운드 내지 5파운드, 2파운드 내지 10파운드, 2파운드 내지 7.5파운드만큼 체중의 증가를 초래한다.

[0454] **B. 장기적인 ERT의 철회**

[0455] 폼페병의 치료는 일반적으로 재조합 인간 산성 α-글루코시다제(rhGAA)를 사용한 장기적인 효소 대체 치료법(ERT)의 투여에 의한 것이고, 이전에 폐 및 근육 기능의 개선을 통해 LOPD 및 IOPD 환자들 둘 모두의 생존을 연장하는 것으로 보고된 바 있다. 그러나, Schoser 등은 안정화 기간 후에, 이러한 매개변수 둘 모두가 시간 경과에 따라 계속 감소한다고 보고한다(Schoser et al., 2017 Neurol, 264: 621-30, 참조). 또한, 재조합 GAA 단백질을 사용한 ERT는 다수의 단점을 갖는데, 투여된 재조합 GAA의 혈액 내의 짧은 반감기, 효율적인 골격근 흡수의 결여, 고역가 항체 반응의 가능성, 심지어 일부 환자는 ERT에 반응하지 않을 수 있는 것, 및 2주마다 5-8시간이 소요되는 재조합 GAA 투입의 엄격한 투여를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0456] 또한, 치료받지 않은 대상체와 비교하여 질환 진행이 느려지기는 하지만, ERT의 효과가 오래 지속되지 않을 수 있으며, 많은 환자가 치료 순응도에도 불구하고 사망하거나 허약한 상태를 유지할 수 있다(Tarnopolsky et al. 2016 Can J Neurol Sci, 43: 472-85).

[0457] 재조합 GAA 단백질 ERT를 투여받은 대상체의 효능이 감소하는 것은, 높은 지속 항-GAA 항체 역가(HSAT)가 형성되는 ERT에 대한 면역 반응에 의해 부분적으로 설명될 수 있다. HSAT를 갖는 대상체는 항체가 형성되지 않았거나 낮은 역가만 형성된 환자와 비교하여, 사망률이 크게 증가한 것으로 나타났다(Banugaria et al. 2011). 또한, 면역억제를 통해 HSAT의 위험이 있는 대상체의 항체 형성을 예방하는 능력은 생존을 유의미하게 연장시켜, HSAT의 임상적 관련성을 확인했다(Mendelsohn et al. 2009; Banugaria et al. 2013; Kazi et al. 2017).

[0458] 폼페병을 갖는 대상체는 잔류 GAA 효소 활성을 갖는 경우에는 교차-반응성 면역 물질(cross-reactive immunologic material, CRIM) 양성으로, 잔류 GAA 활성이 검출되지 않는 경우에는 CRIM 음성으로 간주된다. 풀링된 임상 연구 데이터에 따르면, 폼페병 사례의 28%가 유아-발병이며, 이 중 약 85%가 전형적인 유아-발병이고, 그 중 3/4이 CRIM 양성이다(Kemper, Comeau, and Green 2013). 새로 진단받은 IOPD 환자의 CRIM 상태의 결정은, ERT를 시작하기 전에 예방적 면역 조절 조치를 시행할 수 있게 하여 HSAT의 최악의 손상 효과를 상쇄할

수 있기 때문에 중요하다. CRIM-음성 폼페병 대상체는 HSAT를 생성하고 rhGAA를 사용한 ERT의 효능이 현저히 감소한 것으로 나타났다(Amalfitano et al. 2001). 중국 햄스터 난소 세포-유래 rhGAA를 사용한 폼페병에 대한 ERT의 1차 예비 연구에서, CRIM-음성인 두 대상체는 CRIM-양성인 제3 대상체보다 더 높은 역가의 항-GAA 항체를 생성했다. 이는 CRIM-음성 대상체에서 ERT의 효능이 현저히 감소한 것에 대응한다. 폼페병에서 항체 형성과 치료의 효능의 관련성은 HSAT의 발병과 상관되는 ERT에 대한 CRIM-음성 대상체의 낮은 반응에 의해 강조되었다(Kishnani et al. 2010).

[0459] CRIM 음성인 LOPD 대상체는 없지만, 일부 대상체는 ERT의 최적의 효능을 방해할 수 있는 rhGAA에 대한 높은 항체 반응을 보인다(Patel et al. 2012; de Vries et al. 2017; "LUMIZYME Prescribing Information" 2014). 또한, 모든 폼페병 대상체는 일부 수준의 항-GAA 항체 반응을 보이지만 ERT 효능에 미치는 영향은 알려지지 않았다.

[0460] 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 바와 같은 GAA 폴리펩타이드를 발현하는 rAAV 벡터는 폼페병을 갖는 대상체를 치료하기 위한 방법에 사용될 수 있고, 본원에 개시된 바와 같은 hGAA를 발현하는 AAV를 투여하는 것을 포함하며, 이는 대상체가 장기간 ERT 투여 중단 기간을 연장할 수 있게 한다. 특히, 본원에 개시된 바와 같은 GAA 폴리펩타이드를 발현하는 rAAV 벡터는 폼페병을 갖는 대상체에 투여될 수 있고, 이는 대상체가 장기간 동안의 장기적인 hGAA ERT 투여의 임상적 필요성을 감소시키거나 제거할 수 있는 능력을 가질 수 있게 한다.

[0461] 따라서, 본원에 개시된 기술의 다른 국면은 본원에 개시된 바와 같은 GAA 폴리펩타이드를 발현하는 rAAV 벡터를 포함하는 조성물을 폼페병을 갖는 대상체에 투여함으로써 폼페병을 치료하기 위한 방법에 관한 것이고, 일부 실시형태에서, 방법은 폼페병을 갖는 대상체가 일반적으로 매주 또는 격주 요법으로 투여되는 재조합 인간 GAA(rhGAA) ERT의 장기적인 투여를 철회하거나 또는 중지할 수 있게 한다. 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 방법은, 대상체가 본원에 개시된 바와 같은 GAA 폴리펩타이드를 발현하는 AAV 벡터의 특정 용량을 투여받는 경우, 폼페병을 갖는 대상체가 장기간 동안 정상 ERT 요법에 대해 휴식 기간(예컨대, 장기간의 ERT 중단)을 취할 수 있게 한다. 일부 실시형태에서, 장기적인 ERT의 투여의 철회는 대상체로의 AAV 벡터의 약 투여 시점(예컨대, 투여 전날, 당일, 또는 다음날)에 시작되며, 또는 일부 실시형태에서, 장기적인 ERT의 투여의 철회는 약 24주에, 또는 AAV 벡터의 투여 후 약 24주 내지 약 26주 내의 임의의 시점에 발생할 수 있다.

[0462] 본원에 개시된 바와 같이, "장기적인 ERT"는 IOPD 및 LOPD를 포함한 폼페병을 갖는 대상체를 위한 표준 치료법(SOC) 치료를 지칭하고, 일반적으로 대상체에게 재조합 인간 알글루코시다제 알파 단백질(rhGAA)을 정기적으로 그리고 자주, 예컨대, 요법 동안 임의의 휴식 없이 매주 또는 2주마다 투여하는 정맥내 투여 요법이고, 여기서 투여되는 rhGAA 단백질은 GAA의 외인성 공급원을 제공한다. 2006년 US에서 최초로 폼페병의 치료제로 승인된 마이오자임®(알글루코시다제 알파) 및 2010년 승인된 루미자임®(알글루코시다제 알파)은 현재 유아-발병 및 후기-발병 폼페병 환자를 위한 예시적인 표준 치료법(SOC) 치료이다. 정상 장기적인 ERT 투여 요법은 알글루코시다제 알파를 2주마다 20mg/Kg 용량으로의 투입으로서 정맥내 투여하는 것이다(루미자임 처방 정보 2014).

[0463] 본원에 개시된 바와 같이, 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 바와 같은 hGAA를 발현하는 AAV를 투여하는 본원에 개시된 바와 같은 방법은 장기간 동안 장기적인 ERT의 투여의 철회 또는 중단을 가능하게 한다. 일부 실시형태에서, 장기간은 적어도 약 3개월, 또는 적어도 약 6개월, 또는 적어도 약 1년, 또는 1년 초과이다.

[0464] 본원에 개시된 바와 같이, 장기적인 ERT의 투여가 중지된 기간과 관련하여 지칭된 바와 같은 "장기간"은, 1개월 초과인 기간을 지칭하고, 일부 실시형태에서는, 최대 5회의 ERT의 투여를 놓친 경우보다 더 긴 기간이다.

[0465] 따라서, 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 바와 같은 hGAA를 발현하는 AAV를 사용하여 폼페병을 갖는 대상체를 치료하기 위한 방법은 GAA를 발현하는 AAV를 포함하는 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상체는 장기적인 GAA 효소 대체 치료법(ERT)을 장기간 동안 투여받지 않는다. 일부 실시형태에서, 장기간의 ERT의 투여의 중단 또는 철회는 투여의 1-2일 사이 및 AAV-GAA 벡터의 투여 후 적어도 24주 중 임의의 시점에 발생한다. 즉, 일부 실시형태에서, 치료받는 대상체는 AAV-GAA의 투여 당일, 또는 투여 전날, 또는 투여 후에 ERT의 투여를 중지할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 바와 같은 방법에 따라 치료받는 대상체는 AAV-GAA의 투여 후 약 1주, 또는 약 2주, 또는 약 3주, 또는 약 1개월, 또는 약 2개월, 또는 약 3개월, 또는 약 4개월, 또는 약 5개월, 또는 약 6개월 후에 ERT를 중지할 수 있다.

[0466] 본원에 개시된 바와 같은 방법에 따라 각각의 대상체에 의해 ERT를 중지하거나, 또는 ERT 중단을 위한 정확한 기간은 통상의 기술자에 의해 결정될 수 있지만, 이론에 얽매이기를 바라지 않고, 본원에 개시된 바와 같은 hGAA를 발현하는 AAV를 투여함으로써 폼페병을 갖는 대상체를 치료하기 위한 방법이 본원에 포함되며, 여기서

ERT는, AAV-hGAA에 의한 발현을 통해 달성된 혈청 GAA 수준이 적어도 165nmol/ml/hr 또는, 적어도 189nmol/ml/hr, 예를 들어, 189 내지 ≤ 2,260nmol/mL/hr의 약리학적 활성 범위 내의 혈청 수준 근처이거나 또는 비슷한 시점에서 중지된다. 일부 실시형태에서, 방법이 본원에 포함되고, 여기서 ERT는 AAV-hGAA에 의한 발현을 통해 달성된 혈청 GAA 수준이 189nmol/mL/hr 사이의 약리학적 활성 범위 내의 혈청 수준의 50% 이내, 또는 60% 이내, 또는 70% 이내 또는 80% 이내인 시점에서 중지된다. 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 바와 같은 hGAA 폴리펩타이드를 발현하는 AAV를 투여함으로써 폼페병을 치료하기 위한 방법이 본원에 포함되고, 여기서 ERT는 AAV-hGAA에 의한 발현을 통해 달성된 혈청 GAA 수준이 165 내지 약 2000nmol/mL/hr의 약리학적 활성 범위 내의 혈청 수준의 50% 이내, 또는 60% 이내, 또는 70% 이내 또는 80% 이내인 시점에서 중지된다.

[0467] 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 바와 같은 hGAA 폴리펩타이드를 발현하는 AAV를 투여함으로써 폼페병을 치료하기 위한 방법이 본원에 포함되고, 여기서 ERT는 정상 ERT 요법을 통해 달성된 혈청 GAA 수준이 AAV-hGAA에 의한 발현을 통해 달성된 GAA 혈청 수준으로 대체되는 시점에 중지된다. 예를 들어, 마지막 ERT 투여로 인한 재조합 hGAA로 인한 혈청 GAA 수준이 감소함에 따라, 본원에 개시된 바와 같은 방법에 따라 6MWT 또는 FVC로 측정한 결과, AAV-hGAA에 의한 발현을 통해 달성된 혈청 GAA 수준이 동시에 증가하고, 이로써 ERT 철회 또는 중단은 대상체에서 폼페병의 하나 이상의 증상에 대한 임상 안정성의 저하를 초래하지 않는다. 예시의 목적만을 위해, 일부 실시형태에서, ERT 철회 또는 중단은 대상체에서 폼페병의 하나 이상의 증상의 임상적 안정성을 위한 혈청 GAA 수준을 달성하기 위해 발현된 GAA를 생성할 때 발생하고, 예를 들어, 6MWT에 의해 결정된 운동 기능의 임상적 안정 수준은 3개월 이상의 간격의 2회의 연속적인 평가에서 기준선으로부터 12% 감소 이하, 또는 43미터 감소 미만이거나, 또는 직립 자세로 FVC %에 의해 결정된 바와 같은 폐 기능의 임상적 안정 수준은 3개월 이상의 간격의 2회의 연속적인 평가에서 기준선으로부터 15% 감소 이하이고, 따라서 마지막 ERT 투여를 통한 재조합 hGAA를 불필요하게 만든다.

[0468] 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 바와 같은 hGAA 폴리펩타이드를 발현하는 AAV를 투여함으로써 폼페병을 치료하기 위한 방법은, 본원에 개시된 바와 같이, 6MWT 및/또는 % FVC에 의해 측정된 바와 같은 폼페병의 하나 이상의 증상에 대해 임상적 안정을 유지하면서, 약 1년, 또는 약 15개월, 또는 약 18개월, 또는 약 24개월, 또는 약 30개월 또는 30개월 초과의 기간 동안 ERT의 장기간 중단을 가능하게 한다.

[0469] 따라서, 본원에 개시된 바와 같은 GAA 폴리펩타이드를 암호화하는 rAAV 벡터 및 본원에 개시된 바와 같은 방법은 폼페병을 갖는 대상체에게 상당한 이점을 제공하며, 이러한 이점은, 상당한 시간이 소요되고 지리적으로 제약이 있으며 폼페병을 갖는 환자가 ERT 투입을 투여받는 지역을 오랜 기간 떠나 여행하는 것을 어렵게 만드는, 장기적인 rhGAA ERT 치료의 힘들고 고된 매주 또는 격주마다의 투입을 감소시키거나 제거하는 것을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 또한, 본원에 개시된 바와 같이, ERT를 투여받지 않는 것은 또한 ERT에 대한 항-rhGAA 항체로 인한 임의의 부작용을 감소시키고, 또한 ERT와 일반적으로 공동 투여되는 면역 억제제의 투여의 필요성을 회피한다. 이와 같이, 본원에 개시된 바와 같은 hGAA 폴리펩타이드를 발현하는 AAV를 투여함으로써 폼페병을 치료하기 위한 방법은 폼페병 치료에 있어서 유연성을 높이고, 폼페병을 갖는 대상체의 삶의 질과 생활방식을 개선할 수 있다.

[0470] **C. 보완적인 ERT의 투여**

[0471] 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 바와 같은 hGAA 폴리펩타이드를 발현하는 AAV를 투여함으로써 폼페병을 치료하기 위한 방법은 대상체가 장기간의 ERT의 정상 투여 요법에 대해 휴식 기간 또는 "휴지기"를 가질 수 있게 한다. 즉, 본원에 개시된 바와 같은 방법에 따르면, 본원에 개시된 바와 같은 GAA를 발현하는 AAV 벡터를 투여받는 대상체는 장기적인 ERT를 장기간 투여받지 않을 수 있다. 또한, 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 바와 같은 GAA를 발현하는 AAV 벡터를 투여받는 대상체는, 장기적인 ERT의 투여의 장기간 동안의 철회 후 초기 기간 후에 보완적인 ERT를 투여받을 수 있으며, 여기서 보완적인 ERT는 장기적인 ERT의 중단 후 약 6개월, 약 1년, 또는 1년 이상 후에 투여된다. 따라서, 본원에 개시된 바와 같은 hGAA 폴리펩타이드를 발현하는 AAV를 투여함으로써 폼페병을 치료하기 위한 방법은 정상 장기적인 ERT 투여 요법의 유연성을 가능하게 하여, 장기적인 ERT를 오래 휴식하거나 투여하지 않아도 임상적 저하를 초래하지 않고, 즉, 대상체가 장기적인 ERT 투여를 장기간 동안 지속하지 않아도 임상적으로 안정한 상태를 유지할 수 있게 한다.

[0472] 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 바와 같은 hGAA 폴리펩타이드를 발현하는 AAV를 투여함으로써 폼페병을 치료하기 위한 방법은 ERT 투여의 장기간의 중단 후 재-ERT의 투여(본원에서 "보완적인 ERT"로 지칭됨)를 포함하고, AAV에 의해 발현되는 GAA의 지속적인 생성이 ERT 유연성을 허용하므로, 정상 ERT 요법에서 유연성을 가능하게 한다. 일부 실시형태에서, 보완적인 ERT는 본원에 개시된 바와 같은 ERT의 펄스 투여이다. 일부

실시형태에서, 보완적인 ERT는 이전의 장기간 ERT의 투여와 비교하여, 덜 빈번한 간격으로, 또는 더 낮은 용량으로, 또는 불규칙한 용량으로, 또는 불규칙한 간격으로 투여된다.

[0473] 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 바와 같은 hGAA 폴리펩타이드를 발현하는 AAV를 투여함으로써 폼페병을 치료하기 위한 방법은, 적어도 6개월 내지 약 1년의 장기간 동안 장기적인 ERT를 투여하지 않은 후 ERT의 재개(본원에서 "보완적인 ERT"로 지칭됨)를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 보완적인 ERT는 단기간 동안 이루어질 수 있으며, 제2 장기간의 ERT 투여 중단이 뒤따를 수 있다. 일부 실시형태에서, 보완적인 ERT는 3개월 내지 약 2년 사이의 임의의 기간 동안, 예를 들어, 약 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 또는 약 1년 동안 이루어질 수 있다.

[0474] 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 바와 같은 hGAA 폴리펩타이드를 발현하는 AAV를 투여함으로써 폼페병을 치료하기 위한 방법은 폼페병을 갖는 대상체에 따라 GAA를 발현하는 rAAV를 투여하는 것을 포함하고, 여기서 장기적인 ERT의 투여는 재조합 AAV의 투여 후 계속된다. 그러나, ERT는 재조합 AAV 벡터의 투여 전보다 더 적은 용량 및/또는 빈도로 투여된다. 예를 들어, AAV 벡터의 투여 후에, 장기적인 ERT는 AAV-GAA의 투여 후에 적어도 24주 동안 3주마다, 1개월에 1회, 2개월에 1회, 3개월에 1회, 4개월에 1회, 5개월에 1회, 6개월에 1회 투여될 수 있다. 장기적인 ERT의 투여량은 일 실시형태에서 감소될 수 있다. 일 방법에서는, 불규칙한 투여 일정 및/또는 양이 사용될 수 있도록 AAV 벡터의 투여 후에 장기적인 ERT의 펄스 투여 요법이 사용될 수 있다. 본원에서 논의된 바와 같이, 일부 실시형태에서, 장기적인 ERT의 투여는 본원에 개시된 바와 같이 24주째에, 또는 그 이전에 철회될 수 있다.

[0475] 일부 실시형태에서, 투여된 AAV 벡터에 의한 GAA의 지속적인 발현으로 인해, 본원에 개시된 방법은 장기적인 ERT 또는 보완적인 ERT의 투여의 유연성을 가능하게 하므로, 대상체가 장기적인 ERT 또는 보완적인 ERT 요법 중 하나 이상의 ERT 투여를 놓치려고 계획하거나, 부주의로 또는 우연히 놓친 경우, 대상체는 임상적 안정성을 유지할 것이다. 현재, ERT를 놓치는 경우, 동일한 임상 수준으로 회복하기 위해서는 훨씬 더 많은 양의 ERT가 필요하다.

[0476] 일부 실시형태에서, 보완적인 ERT는 이전의 장기적인 ERT의 투여와 비교하여, 덜 빈번한 투여 간격으로, 또는 더 낮은 용량으로, 또는 불규칙한 용량으로, 또는 불규칙한 투여 간격으로 투여된다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 보완적인 ERT에서 투여되는 rhGAA의 용량은, 장기적인 ERT 요법에서 투여되는 rhGAA의 정상 용량의 80% 미만, 75% 미만, 70% 미만, 65% 미만, 60% 미만, 55% 미만, 50% 미만, 45% 미만, 40% 미만, 35% 미만, 30% 미만, 25% 미만, 20% 미만, 15% 미만, 10% 미만, 5% 미만, 2% 미만, 또는 1% 미만이다.

[0477] 일부 실시형태에서, 보완적인 ERT는 펄스 투여로 투여된다. 다른 실시형태에서, 본원에 개시된 바와 같은 rAAV 벡터 조성물을 투여받는 대상체는 장기적인 ERT 투여 또는 보완적인 ERT의 정기 투여 요법에서 휴식 또는 중단을 취할 수 있으며, 여기서 장기적인 ERT 또는 보완적인 ERT는 펄스 투여에 의해 투여된다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 장기적인 ERT의 투여 또는 보완적인 ERT는 펄스 투여에 의해 투여될 수 있다. 특정 실시형태에서, 조성물을 투여받는 대상체는 장기간의 ERT 또는 보완적인 ERT의 펄스 투여를 가질 수 있다.

[0478] 특정 실시형태에서, 대상체가 (예컨대, 정기적으로 예정된 ERT가 투여되지 않는 ERT 휴식 기간 또는 "ERT 휴지기"의 전체 기간 동안) 임상적 안정성을 유지 및/또는 189n mol/hr* 이상의 혈청 GAA 수준을 유지하기 위해 GAA의 연속적인 발현에 충분한 용량으로 본원에 개시된 바와 같은 AAV 벡터 조성물을 투여받은 경우, 보완적인 ERT의 펄스 투여는 적합하다. 특정 실시형태에서, 본원에 개시된 방법은 대상체가 대상체의 수명 동안 보완적인 ERT의 펄스 투여를 받게 할 수 있다.

[0479] 일부 실시형태에서, 보완적인 ERT의 투여 요법은 간헐적인 휴식 기간을 가질 수 있고, 여기서 ERT의 투여는 중단된다(예컨대, ERT 투여 요법이 중단되는 휴식 기간 또는 "ERT 휴지기").

[0480] 일부 실시형태에서, 방법은 펄스 투여에 의한 보완적인 ERT의 투여를 포함하고, 여기서 보완적인 ERT의 펄스 투여는 적어도 1개월에 1회, 적어도 2개월에 1회, 또는 적어도 6개월에 1회, 또는 적어도 1년에 1회, 또는 2년에 1회 발생한다. 본원에 개시된 방법은 대상체에서 GAA를 연속하여 발현시키고 혈청 GAA 수준을 189n mol/hr* 이상으로 유지하기에 충분한 용량으로 AAV 벡터를 투여하는 것을 포함하므로, 보완적인 ERT를 투여하는 경우, 펄스 투여는 환자에게 투여량 당 또는 총 치료 요법 당 투여되는 ERT의 양을 실질적으로 감소시키면서 효과를 증가시킬 수 있으며, ERT 투여 요법의 유연성을 증가시킬 수 있다. 이는 시간, 노력 및 비용의 상당히 절약을 나타내고, 보다 중요하게는, 폼페병 환자의 개선된 삶의 질 뿐만 아니라, 투여된 rhGAA 단백질에 대한 항-GAA 항체를 포함한 임의의 부작용을 줄일 수 있는 감소된 ERT 용량을 나타낸다.

[0481] 일부 실시형태에서, 보완적인 ERT의 투여는 펄스 투여이다. 특정 실시형태에서, 펄스 투여는 보완적인 ERT를 약 8주 동안 투여하는 것, 이 후 보완적인 ERT를 약 4주 동안 투여하지 않는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 펄스 투여는 보완적인 ERT를 약 6주 동안 투여하는 것(즉, 매주 6회 투입, 또는 2주마다 3회 투입), 이 후 보완적인 ERT를 약 2주 동안 투여하지 않는 것을 포함한다. 특정 실시형태에서, 펄스 투여는 보완적인 ERT를 약 4주 동안 투여하는 것, 이 후 보완적인 ERT를 약 2주 동안 투여하지 않는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 펄스 투여는 보완적인 ERT를 약 2주 동안 투여하는 것, 이 후 보완적인 ERT를 약 2주 동안 투여하지 않는 것을 포함한다.

[0482] **D. 장기적인 면역 억제 부재**

[0483] 다른 국면에서, 본 기술은 본원에 개시된 바와 같은 hGAA 폴리펩타이드를 발현하는 AAV를 투여함으로써 폼페병을 치료하기 위한 방법에 관한 것이고, 여기서 AAV-GAA 벡터를 포함하는 조성물의 투여는 대상체에게 면역 억제를 진행하지 않고 투여된다. 즉, 일부 실시형태에서, 면역 억제는 대상체에게 장기간 투여되지 않는다.

[0484] 일부 실시형태에서, 면역 억제제 또는 면역 조절제는 대상체에게 간헐적으로 투여되고, 또는 일시적인 기간 동안, 예컨대, 투여된 AAV 벡터에 대한 임의의 면역 반응을 예방하거나 또는 감소시키기 위해 대상체에 대한 면역 예방으로서 투여되고, 따라서, 필요에 따라, 본원에 개시된 바와 같은 방법에 따른 GAA를 발현하는 AAV 벡터의 후속 또는 강화 투여를 허용한다.

[0485] 일부 실시형태에서, 면역 조절제는 본원에 개시된 바와 같은 GAA를 발현하는 AAV 벡터가 대상체에 투여되는 때에, 또는 그 무렵에 초기 기간 동안 투여된다. 예를 들어, 면역 조절제는 GAA를 발현하는 AAV 벡터가 대상체에 투여되기 약 24시간 전에 시작하여 투여된다. 일부 실시형태에서, 면역 조절제는 AAV 투여의 약 24시간 전에 투여받기 시작하고, GAA를 발현하는 AAV 벡터의 투여 후 적어도 1일, 또는 적어도 2일, 또는 적어도 3일 또는 적어도 4일, 또는 적어도 5일, 또는 적어도 6일 동안, 또는 약 1주 동안, 또는 1주 초과 동안 투여된다. 일부 실시형태에서, 면역 조절제는 AAV 투여 시점에, 또는 약 24시간 전에 투여되고, GAA를 발현하는 AAV 벡터의 투여 후에 1일, 또는 2일, 3일, 또는 4일, 또는 5일, 또는 6일 이하 동안, 또는 1주 동안, 또는 2주 동안, 또는 3주 동안 또는 1개월 동안 투여된다.

[0486] 일부 실시형태에서, 면역 조절제는 테이퍼링되는(tapering) 더 낮은 용량으로, 예컨대, 제1 용량으로 제1 기간 동안, 제2 용량으로 제2 기간 동안, 및 제2 용량보다 더 낮은 제3 용량으로 제3 기간 동안, AAV 또는 GAA에 대한 면역 반응이 생성되지 않을 때까지 대상체에 투여된다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 면역 조절제의 제1 투여량은 AAV 투여의 24시간 전에, 또는 약 24시간 전에 시작되어, 적어도 1일, 또는 적어도 2일, 또는 적어도 3일 또는 적어도 4일, 또는 적어도 5일, 또는 적어도 6일 동안, 또는 약 1주, 또는 약 2주, 또는 약 3주, 또는 약 4주 동안 투여되고, 그 후 면역 조절제는 제3 기간 동안(예컨대, 적어도 1일, 또는 적어도 2일, 또는 적어도 3일 또는 적어도 4일, 또는 적어도 5일, 또는 적어도 6일 동안, 또는 약 1주 동안) 제3 투여량(제2 투여량보다 더 낮음)으로 감소된다.

[0487] 예시적인 목적으로만, 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 바와 같은 폼페병을 치료하기 위한 방법은 면역 억제제, 즉 면역 예방제로서 프레드니손을 AAV 벡터 투여 24시간 전에 60밀리그램의 최초 용량(경구 투여)으로 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 프레드니손은 벡터 투여 후 4주차 완료 시까지 60mg/day po로 지속되고, 그 후 5주차 초반에 프레드니손 용량은 55mg/day po의 제2 용량 수준으로 테이퍼링되어 7일 동안 유지된다. 일부 실시형태에서, 6주차 초반에 용량은 50mg/day po의 제3 용량 수준으로 테이퍼링되어 7일 동안 등으로 유지되고, 이로써 면역 억제제(즉, 프레드니손)의 용량은 4주 동안 초기 면역 억제제 투여 후, 매주 5mg/day 단위로 테이퍼링된다.

[0488] 프레드니손의 사용은 본원에 개시된 바와 같은 방법에 따라 면역 예방을 위한 면역 억제제로서 예시된다. 그러나, 프레드니손은 통상의 기술자에게 알려진 상이한 면역 조절제 및 투여 요법으로 쉽게 치환될 수 있을 것으로 구상된다.

[0489] 일부 실시형태에서, 발현된 GAA에 대한 면역 반응성을 방지하기 위한 일반적인 면역 예방은 본원에 개시된 바와 같은 방법에 따라 GAA를 발현하는 rAAV의 투여의 1일째, 또는 직전 또는 직후에 중지되거나 철회된다.

[0490] *(i) 면역 조절 및 면역억제:*

[0491] 본원에 개시된 바와 같이, 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 바와 같은 hGAA 폴리펩타이드를 발현하는 AAV를 지속적인 면역 억제 없이 대상체에 투여함으로써 폼페병을 치료하기 위한 방법이 제공된다. 즉, 일부 실시형태

에서, 면역 억제는 대상체에 장기적으로 투여되지 않고, GAA를 발현하는 AAV 벡터를 대상체에 투여한 후에 초기 기간(초기 용량으로) 및 테이퍼링 기간(점진적 테이퍼링 용량으로)을 포함하여, 짧고 미리 정의된 기간 동안만 투여된다. 따라서, 일부 실시형태에서, 면역 억제는 GAA를 발현하는 AAV 벡터를 대상체에 투여 후 4주 내지 최대 약 15주 동안 투여되고, 본원에 개시된 바와 같이 초기 용량 및 테이퍼링 용량으로 투여될 수 있다.

[0492] 따라서, 일부 실시형태에서, 폼페병을 치료하기 위한, 본원에 설명된 바와 같은 AAV 벡터 및 AAV 게놈을 사용하는 방법 및 조성물은, 초기 기간 동안 면역 조절제를 투여한 이후 테이퍼링 기간을 더 포함한다. 일부 실시형태에서, 면역 조절제는 rAAV 벡터 투여 시에, rAAV 벡터 투여 전에, 또는 rAAV 벡터 투여 후에 투여될 수 있다.

[0493] 본원에 개시된 바와 같은 방법 및 조성물의 임의의 실시형태에서, 본원에 개시된 바와 같은 rAAV 벡터 또는 rAAV 게놈을 투여받는 대상체는 또한 면역억제제를 투여받는다. AAV를 투여받고 있는 환자의 면역 반응의 면역억제를 생성하는 다양한 방법이 알려져 있다. 해당 기술 분야에 알려져 있는 방법은 프로테아좀 억제제와 같은 면역억제제를 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 해당 기술 분야에 알려져 있는 하나의 그러한 프로테아좀 억제제는, 예를 들어 미국 특허 제9,169,492호 및 미국 특허 출원 제15/796,137호에 개시되어 있으며, 둘 모두는 본원에 참조로 통합되고, 이는 보르테조밉이다. 다른 실시형태에서, 면역억제제는 예를 들어, 세포를 생성하는 항체의 제거 또는 억제를 통해 면역 반응을 억제할 수 있는 다클론, 단일클론, scfv 또는 다른 항체 유래 분자를 포함하는 항체일 수 있다. 추가 실시형태에서, 면역억제 요소는 짧은 헤어핀 RNA(shRNA)일 수 있다. 그러한 실시형태에서, shRNA의 코딩 영역은 rAAV 카세트에 포함되고, 일반적으로 폴리-A 테일의 3'의 하류에 위치한다. shRNA는 표적화되어 사이토카인, 성장 인자(형질전환 성장 인자 β1 및 β2, TNF 및 공개적으로 알려져 있는 다른 인자를 포함함)와 같은 면역자극제의 발현을 감소시키거나 또는 제거할 수 있다.

[0494] 일부 실시형태에서, 면역 조절제는 IdeS, IdeZ, IdeS/Z, Endo S, 또는, 그 기능적 변이체와 같은 효소를 분해하는 면역글로불린이다. 그러한 면역 글로불린 분해 효소 및 그 용도에 대한 참고문헌의 비제한적인 예는 US 7,666,582, US 8,133,483, US 20180037962, US 20180023070, US 20170209550, US 8,889,128, WO2010/057626, US 9,707,279, US 8,323,908, US 20190345533, US 20190262434, 및 WO2020/016318에 설명되어 있고, 이들 각각은 그 전체가 참조로 통합된다.

[0495] 일부 실시형태에서, 면역 조절제 또는 면역억제제는 프로테아좀 억제제이다. 특정 국면에서, 프로테아좀 억제제는 보르테조밉이다. 실시형태의 일부 국면에서, 면역 조절제는 보르테조밉 및 항 CD20 항체, 리툭시맙을 포함한다. 실시형태의 다른 국면에서, 면역 조절제는 보르테조밉, 리툭시맙, 메토트렉세이트, 및 정맥내 감마 글로불린을 포함한다. 프로테아좀 억제제와, 이들의 리툭시맙, 메토트렉세이트 및 정맥내 감마 글로불린과의 조합을 개시하는 그러한 참고문헌의 비제한적인 예는 US 10,028,993, US 9,592,247 및 US 8,809,282에 설명되어 있고, 이들 각각은 그 전체가 참조로 통합된다. 해당 기술 분야에 알려져 있는 하나의 그러한 프로테아좀 억제제는, 예를 들어 미국 특허 제9,169,492호 및 미국 특허 출원 제15/796,137호에 개시되어 있으며, 둘 모두는 본원에 참조로 통합되고, 이는 보르테조밉이다.

[0496] 다른 실시형태에서, 면역억제제는 예를 들어, 세포를 생성하는 항체의 제거 또는 억제를 통해 면역 반응을 억제할 수 있는 다클론, 단일클론, scfv 또는 다른 항체 유래 분자를 포함하는 항체일 수 있다. 추가 실시형태에서, 면역억제 요소는 짧은 헤어핀 RNA(shRNA)일 수 있다. 그러한 실시형태에서, shRNA의 코딩 영역은 rAAV 카세트에 포함되고, 일반적으로 폴리-A 테일의 3'의 하류에 위치한다. shRNA는 표적화되어 사이토카인, 성장 인자(형질전환 성장 인자 β1 및 β2, TNF 및 공개적으로 알려져 있는 다른 인자를 포함함)와 같은 면역자극제의 발현을 감소시키거나 또는 제거할 수 있다.

[0497] 대안적인 실시형태에서, 면역 조절제는 NF-kB 경로의 억제제이다. 실시형태의 특정 국면에서, 면역 조절제는 라파마이신 또는 기능적 변이체이다. 라파마이신 및 그 용도를 개시하는 참고문헌의 비제한적인 예는 US 10,071,114, US 20160067228, US 20160074531, US 20160074532, US 20190076458, US 10,046,064에 설명되어 있으며, 그 전체가 통합된다. 실시형태의 다른 국면에서, 면역 조절제는 면역억제제를 포함하는 합성 나노담체이다. 면역억제제, 합성 나노담체에 결합된 면역억제제, 라파마이신을 포함하는 합성 나노담체, 및/또는, 면역관용(toloregenic) 합성 나노담체, 그들의 용량, 투여 및 용도의 참고문헌의 비제한적인 예가 US20150320728, US 20180193482, US 20190142974, US 20150328333, US20160243253, US 10,039,822, US 20190076522, US 20160022650, US 10,441,651, US 10,420,835, US 20150320870, US 2014035636, US 10,434,088, US 10,335,395, US 20200069659, US 10,357,483, US 20140335186, US 10,668,053, US 10,357,482, US 20160128986, US 20160128987, US 20200038462, US 20200038463에서 설명되어 있으며, 이들 각각은 그 전체가 참조로 통합된다.

[0498] 일부 실시형태에서, 면역 조절제는, 그 전체가 본원에 각각 통합되는 US20200038463, US 특허 9,006,254에 개시된 바와 같은, 라파마이신(ImmTOR™ 나노입자)을 포함하는 합성 나노담체이다(Kishimoto, et al., 2016, Nat Nanotechnol, 11(10): 890-899; Maldonado, et al., 2015, PNAS, 112(2): E156-165). 일부 실시형태에서, 면역 조절제는 엔지니어링된 세포, 예컨대, WO2017192786에 개시된 바와 같은, SQZ 기술을 사용하여 변형된 면역 세포이며, 이는 그 전체가 본원에 참조로 통합된다.

[0499] 일부 실시형태에서, 면역 조절제는 폴리-ICLC, 1018 ISS, 알루미늄염, 앰플리백스(Amplivax), AS15, BCG, CP-870,893, CpG7909, CyaA, dSLIM, GM-CSF, IC30, IC31, 이미퀴모드(Imiquimod), 이뮤팩트(ImuFact) IMP321, IS 패치, ISS, 이스코매트릭스(ISCOMATRIX), 쥬브이뮨(Juvlmmune), 리포백(LipoVac), MF59, 모노포스포릴 지질 A, 몬타나이드 IMS 1312, 몬타나이드 ISA 206, 몬타나이드 ISA 50V, 몬타나이드 ISA-51, OK-432, OM-174, OM-197-MP-EC, 온탁(ONTAK), 펩텔(PEPTEL), 벡터 시스템, PLGA 마이크로입자, 레시퀴모드(resiquimod), SRL172, 바이로좀 및 다른 바이러스-유사 입자, YF-17D, VEGF 트랩, R848, 베타-글루칸, Pam3Cys, 및 아퀼라(Aquila's) QS21 스티뮬론(stimulon)으로 이루어지는 군에서 선택된다. 또 다른 실시형태에서, 면역 조절제 또는 보조제는 폴리-ICLC이다.

[0500] 일부 실시형태에서, 면역 조절제는 세포에서 선천성 면역 반응을 억제하는 소분자이고, 이를테면 클로로퀸(TLR 신호 전달 억제제) 및 2-아미노퓨린(PKR 억제제)이며, 또한 본원에 개시된 바와 같은 적어도 하나의 rAAV를 포함하는 조성물과 조합하여 투여될 수 있다. 상업적으로 이용 가능한 TLR 신호 전달 억제제의 일부 비제한적인 예는 BX795, 클로로퀸, CLI-095, OxPAPC, 폴리믹신 B, 및 라파마이신(모두 INVIVOGEN™에서 구매 가능함)을 포함한다. 또한, 2-아미노퓨린, BX795, 클로로퀸, 및 H-89와 같은 패턴 인식 수용체(PRR)(선천성 면역력 신호 전달에 관여함)의 억제제는, 또한 본원에 개시된 바와 같은 생체 내 단백질 발현을 위한 본원에 개시된 바와 같은 적어도 하나의 rAAV 벡터를 포함하는 조성물 및 방법에 사용될 수 있다.

[0501] 일부 실시형태에서, rAAV 벡터는 또한 NLRX1과 같은 선천성 면역력의 음성 조절자를 암호화할 수 있다. 따라서, 일부 실시형태에서, rAAV 벡터는 또한 하나 이상의, 또는 NLRX1, NS1, NS3/4A, 또는 A46R의 임의의 조합을 선택적으로 암호화할 수 있다. 또한, 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 바와 같은 적어도 하나의 rAAV 벡터를 포함하는 조성물은 또한 조직 또는 대상체에 의해 생성되는 선천성 면역 반응을 피하기 위해 선천성 면역 시스템의 억제제를 암호화하는 합성, 변형된-RNA를 포함할 수 있다.

[0502] 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 바와 같은 투여 방법에 사용하기 위한 면역 조절제는 면역억제제이다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "면역억제 약물 또는 제제"는 정상적인 면역 기능을 억제하거나 또는 방해하는 약제학적 제제를 포함하도록 의도된다. 본원에 개시된 방법에 적합한 면역억제제의 예는, 미국 특허 공보 제2002/0182211호에 개시된 바와 같은 CTLA4 및 B7 경로를 통한 T-세포와 B-세포의 결합을 방해하는 제제와 같이, T-세포/B-세포 공동자극 경로를 억제하는 제제를 포함한다. 일 실시형태에서, 면역억제제는 사이클로스포린 A이다. 일 예는 마이코페닐레이트 모페틸, 라파마이신, 및 항-흉선세포 글로불린을 포함한다. 일 실시형태에서, 면역억제 약물은 본원에 개시된 바와 같은 적어도 하나의 rAAV 벡터를 포함하는 조성물에서 투여되거나, 또는 본원에 개시된 바와 같은 투여 방법에 따라 적어도 하나의 rAAV 벡터를 포함하는 조성물의 투여와 동시에, 또는 투여 전, 또는 후에 별도의 조성물에서 투여될 수 있다. 면역억제 약물은 투여의 경로와 호환되는 제형으로 투여되며, 원하는 치료 효과를 달성하기에 충분한 투여량으로 대상체에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 면역억제 약물은 본원에 개시된 바와 같은 rAAV 벡터에 대한 내성을 유도하기에 충분한 시간 동안 일시적으로 투여된다.

[0503] AAV를 투여받고 있는 환자의 면역 반응의 면역억제를 생성하는 다양한 방법이 알려져 있다. 해당 기술 분야에 알려져 있는 방법은 프로테아좀 억제제와 같은 면역억제제를 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 해당 기술 분야에 알려져 있는 하나의 그러한 프로테아좀 억제제는, 예를 들어 미국 특허 제9,169,492호 및 미국 특허 출원 제15/796,137호에 개시되어 있으며, 둘 모두는 본원에 참조로 통합되고, 이는 보르테조밉이다. 일부 실시형태에서, 면역억제제는 예를 들어, 세포를 생성하는 항체의 제거 또는 억제를 통해 면역 반응을 억제할 수 있는 다클론, 단일클론, scfv 또는 다른 항체 유래 분자를 포함하는 항체일 수 있다. 추가 실시형태에서, 면역억제 요소는 짧은 헤어핀 RNA(shRNA)일 수 있다. 그러한 실시형태에서, shRNA의 코딩 영역은 rAAV 카세트에 포함되고, 일반적으로 폴리-A 테일의 3'의 하류에 위치한다. shRNA는 표적화되어 사이토카인, 성장 인자(형질전환 성장 인자 β1 및 β2, TNF 및 공개적으로 알려져 있는 다른 인자를 포함함)와 같은 면역자극제의 발현을 감소시키거나 또는 제거할 수 있다.

[0504] 그러한 면역 조절제의 사용은 수개월 및/또는 수년에 걸쳐 다회 투약(예컨대, 다회 투여)하는 능력을 용이하게

한다. 이는 후술하는 바와 같은, 다수의 유전자를 암호화하는 rAAV 벡터, 또는 대상체에 대한 다회 투여와 같은, 다수의 제제의 사용을 허용한다.

[0505] 본 발명의 일부 국면에서, 인간 GAA를 암호화하는 핵산을 포함하는 재조합 AAV는, 박테리아 백본 서열이 결여되어 있는 폐쇄형 말단 선형 듀플렉스화 DNA 분자를 사용하는 삼중 감염 방법에 의해 생성되고, 예를 들어, 이는 PCT/US2021/013689에 설명된 바와 같고, WO/2021/146591에서 공개된 바와 같으며, 이는 그 전체가 본원에 참조로 통합된다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 rAAV는 플라스미드 DNA를 출발 물질로 사용하여 제조된다. 몇몇 실시형태에서, 본 발명의 rAAV는 폐쇄형 말단 선형 듀플렉스화 DNA를 출발 물질로 사용하여 제조된다. 폐쇄형 말단 선형 듀플렉스 핵산의 비제한적인 예는 도기 본(doggy bone)DNA(dbDNA) 또는 덤벨형 DNA를 포함한다. 폐쇄형 말단 선형 듀플렉스 핵산은 세포 내에서 생성되거나 또는 시험관 내 무세포 시스템을 사용하여 생성될 수 있다. 덤벨형 DNA 및 도기 본 DNA의 무세포 시험관 내 합성은, 미국 특허 제6,451,563호; 문헌[Efficient production of superior dumbbell-shaped DNA minimal vectors for small hairpin RNA expression-Nucleic Acids Res. 2015 Oct 15; 43(18): e120; High-Purity Preparation of a Large DNA Dumbbell-Antisense & nucleic acid drug development 11:149-153 (2001)];US 9,109,250; 미국 특허 제9,499,847호; 미국 특허 제10,501,782호; 및 WO 2018033730 A1에서 설명되어 있으며; 이들 모두는 그 전체가 본원에 참조로 통합된다. 무세포 시험관 내 합성으로부터의 DNA에는 원핵생물 DNA 변형이 전혀 없다(예컨대, 박테리아 DNA가 실질적으로 없음).

[0506] 폐쇄형 선형 DNA(예컨대, 본원에서 설명된 ITR을 함유함)를 생성하기 위한 시험관 내 공정의 일례는: (a) 프로텔로머라제 표적 서열이 양쪽에 배치된 DNA 템플릿을, 상기 템플릿의 증폭을 촉진하는 조건 하에서, 하나 이상의 프라이머의 존재 하에 적어도 하나의 DNA 중합효소와 접촉하는 것; 및 (b) (a)에서 생성된 증폭된 DNA를, 폐쇄형 선형 발현 카세트 DNA의 형성을 촉진하는 조건 하에서, 적어도 하나의 프로텔로머라제와 접촉하는 것을 포함한다. 폐쇄형 선형 DNA는 관심있는 코딩 서열 및 선택적으로 진핵생물 전사 종결 서열에 작동 가능하게 연결된 진핵생물 프로모터를 포함하거나, 구성되거나, 본질적으로 구성되는 폐쇄형 DNA 발현 카세트 DNA 생성물일 수 있다. 폐쇄형 선형 발현 카세트 DNA 생성물은: (i) 박테리아 복제의 기원; (ii) 박테리아 선택 마커(전형적으로 항생제 내성 유전자) 및 (iii) 비메틸화된 CpG 모티프로 이루어지는 군에서 전형적으로 선택되는, 하나 이상의 박테리아 또는 벡터 서열이 추가로 결여될 수 있다.

[0507] ***E. 약제학적 조성물***

[0508] 본원에 개시된 바와 같은 투여 방법에서의 사용을 위한 본원에 개시된 바와 같은 rAAV 벡터는 약제학적으로 허용 가능한 부형제, 즉, 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 담체 물질 및/또는 첨가제, 예컨대, 완충액, 담체, 부형제, 안정제 등을 갖는 약제학적 조성물로 제형화될 수 있다. 약제학적 조성물은 키트 형태로 제공될 수 있다. 본원에 개시된 바와 같은 투여 방법에서의 사용을 위한 본원에 개시된 바와 같은 rAAV 벡터를 포함하는 약제학적 조성물 및 그 용도는 해당 기술 분야에 알려져 있다.

[0509] 따라서, 본 발명의 추가 국면은 본원에 개시된 바와 같은 투여 방법에서의 사용을 위한 본원에 개시된 바와 같은 rAAV 벡터를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 본 개시내용에 따른 약제학적 조성물 내의 활성 성분(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 rAAV 벡터), 약제학적으로 허용 가능한 부형제, 및/또는 임의의 추가적인 성분의 상대적인 양은, 치료받는 대상체의 신원, 크기, 및/또는 병태에 따라, 그리고 조성물이 투여되는 경로에 따라 더 달라질 수 있다. 예를 들어, 조성물은 0.1퍼센트 내지 99퍼센트(w/w)의 활성 성분을 포함할 수 있다. 예시로서, 조성물은 0.1퍼센트 내지 100퍼센트, 예컨대, 5퍼센트 내지 50퍼센트, 1퍼센트 내지 30퍼센트, 5퍼센트 내지 80퍼센트, 적어도 80퍼센트(w/w)의 활성 성분을 포함할 수 있다.

[0510] 약제학적 조성물은 하나 이상의 부형제 또는 희석제를 사용하여, (1) 안정성을 증가시키고; (2) 세포 형질감염 또는 형질도입을 증가시키고; (3) 페이로드의 지속적 또는 지연 방출을 허용하고; (4) 생체 분포를 변경하고(예컨대, 바이러스 입자를 특정 조직 또는 세포 유형으로 표적화함); (5) 암호화된 단백질의 번역을 증가시키고; (6) 암호화된 단백질의 방출 프로파일을 변경하고 및/또는 (7) 본 발명의 페이로드의 조절 가능한 발현을 허용하도록 제형화될 수 있다. 일부 실시형태에서, 약제학적으로 허용 가능한 부형제는 적어도 95퍼센트, 적어도 96퍼센트, 적어도 97퍼센트, 적어도 98퍼센트, 적어도 99퍼센트, 또는 100퍼센트 순도일 수 있다. 일부 실시형태에서, 부형제는 인간 및 수의학용으로 사용하도록 승인된다. 일부 실시형태에서, 부형제는 미국 식품의약국(FDA)의 승인을 받을 수 있다. 일부 실시형태에서, 부형제는 약제학적 등급일 수 있다. 일부 실시형태에서, 부형제는 미국 약전(United States Pharmacopoeia, USP), 유럽 약전(European Pharmacopoeia, EP), 영국 약전(British Pharmacopoeia) 및/또는 국제 약전(International Pharmacopoeia)의 표준을 충족할 수 있다. 본원에

서 사용되는 바와 같은 부형제는, 원하는 특정 투여 형태에 적합한 임의의, 그리고 모든 용매, 분산 매질, 희석제, 또는 다른 액체 비히클, 분산 또는 현탁 보조제, 표면 활성제, 등장성 제제, 농축 또는 유화제, 보존제 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 약제학적 조성물을 제형하기 위한 다양한 부형제 및 조성물을 제조하기 위한 기법이 해당 기술 분야에 알려져 있다(Remington: Science and Practice of Pharmacy, 21 st Edition, A. R. Gennaro, Lippincott, Williams and Wilkins, Baltimore, MD, 2006 참조; 이는 그 전체가 본원에 참조로 통합된다). 종래의 부형제 매질의 사용은, 임의의 종래의 부형제 매질이 임의의 바람직하지 않은 생물학적 효과를 생성하거나 그렇지 않으면 약제학적 조성물의 임의의 다른 성분(들)과 유해한 방식으로 상호작용하는 것과 같이, 물질 또는 그 유도체와 호환되지 않을 수 있는 경우를 제외하고, 본 개시내용의 범위 내에서 고려될 수 있다.

[0511] ***조성물/제형***

[0512] 본원에 개시된 바와 같은 rAAV 벡터는 조성물로 제형될 수 있다. 예를 들어, 본원에 개시된 바와 같은 rAAV 벡터는 약제학적으로 허용 가능한 부형제, 즉, 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 담체 물질 및/또는 첨가제, 예컨대, 완충액, 담체, 부형제, 안정제 등을 갖는 약제학적 조성물로 제형될 수 있다. 조성물, 예컨대, 약제학적 조성물은 키트 형태로 제공될 수 있다. 용어 "조성물" 및 "제형제"는 본원에서 상호교환적으로 사용된다는 점에 유의한다.

[0513] 따라서, 일 국면에서, 본원에서 설명되는 재조합 AAV 벡터 입자를 포함하는 조성물이 본원에 제공된다. 일반적으로, 조성물은 본원에서 설명된 재조합 AAV 벡터 입자를 약 $1e^{9}$ vg/ml 내지 약 $1e^{15}$ vg/ml의 농도로 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 본원에서 설명된 재조합 AAV 벡터 입자를 약 $1e^{10}$ vg/ml 내지 약 $1e^{14}$ vg/ml의 농도로 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 본원에서 설명된 재조합 AAV 벡터 입자를 약 $1e^{12}$ vg/ml 내지 약 $1e^{14}$ vg/ml의 농도로 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 본원에서 설명된 재조합 AAV 벡터 입자를 약 $1e^{12}$ vg/ml 내지 약 $1e^{15}$ vg/ml의 농도로 포함한다. 예를 들어, 조성물은 본원에서 설명되는 재조합 AAV 벡터 입자를 약 $3e^{9}$ vg/ml 내지 약 $3e^{13}$ vg/ml, 약 $2.5e^{10}$ vg/ml 내지 약 $1e^{14}$ vg/ml, 약 $3e^{10}$ vg/ml 내지 약 $1e^{13}$ vg/ml, 또는 $1e^{11}$ vg/ml 내지 약 $5e^{12}$ vg/ml의 농도로 포함한다.

[0514] 일부 실시형태에서, 조성물은 본원에서 설명되는 재조합 AAV 벡터 입자를 약 $1e^{11}$ vg/ml, 또는 약 $1.5e^{12}$ vg/ml, 또는 약 $2e^{11}$ vg/ml, 또는 약 $2.5e^{12}$ vg/ml, 또는 약 $3e^{12}$ vg/ml, 또는 약 $3.5e^{12}$ vg/ml, 또는 약 $4e^{12}$ vg/ml, 또는 약 $4.5e^{12}$ vg/ml, 또는 약 $5e^{12}$ vg/ml, 또는 약 $5.5e^{12}$ vg/ml, 또는 약 $6e^{12}$ vg/ml, 또는 약 $6.5e^{12}$ vg/ml, 또는 약 $7e^{12}$ vg/ml, 또는 약 $7.5e^{12}$ vg/ml, 또는 약 $8e^{12}$ vg/ml, 또는 약 $8.5e^{12}$ vg/ml, 또는 약 $9e^{12}$ vg/ml, 또는 약 $9.5e^{13}$ vg/ml, 또는 약 $1e^{13}$ vg/ml, 또는 약 $1.5e^{13}$ vg/ml, 또는 약 $2e^{13}$ vg/ml, 또는 약 $2.5e^{13}$ vg/ml, 또는 약 $3e^{13}$ vg/ml, 또는 약 $3.5e^{13}$ vg/ml, 또는 약 $4e^{13}$ vg/ml, 또는 약 $4.5e^{13}$ vg/ml, 또는 약 $5e^{13}$ vg/ml, 또는 약 $5.5e^{13}$ vg/ml, 또는 약 $6e^{13}$ vg/ml, 또는 약 $6.5e^{13}$ vg/ml, 또는 약 $7e^{13}$ vg/ml, 또는 약 $7.5e^{13}$ vg/ml, 또는 약 $8e^{13}$ vg/ml, 또는 약 $8.5e^{13}$ vg/ml, 또는 약 $9e^{13}$ vg/ml, 또는 약 $9.5e^{13}$ vg/ml, 또는 약 $1e^{14}$ vg/ml의 농도로 포함한다.

[0515] 약제학적 조성물은 본원에서 설명되는 정제된 재조합 아데노-연관 바이러스(rAAV)의 집단을 포함한다. rAAV를 포함하는 약제학적 조성물은, pH 약 6.5 내지 약 8.0의 완충액을 포함한다. 일부 실시형태에서, pH는 약 6.5 내지 약 7.5이다. 예를 들어, pH는 약 6.5, 약 6.6, 약 6.7, 약 6.8, 약 6.9, 약 7.0, 약 7.1, 약 7.2, 약 7.3, 약 7.4 또는 약 7.5이다. 일부 바람직한 실시형태에서, pH는 약 7.5 미만이다. 예를 들어, pH는 약 7.4 미만, 약 7.3 미만, 약 7.2 미만, 약 7.1 미만, 약 7.0 미만, 약 6.9 미만, 약 6.8 미만, 약 6.7 미만, 또는 약 6.6 미만이다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 하나 이상의 다가 이온 및/또는 그 염을 포함하는 하나 이상의 부형제를 포함한다. 일부 실시형태에서, 다가 이온은 시트레이트, 설페이트, 마그네슘 및 포스페이트로 이루어지는 군에서 선택될 수 있거나, 또는 임의로 선택될 수 있다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 나트륨, 칼륨, 클로라이드, 암모늄, 탄산염, 질산염, 염소산염, 아염소산, 및 칼슘으로 이루어지는 군에서 임의로 선택되는 하나 이상의 이온을 포함하는 하나 이상의 부형제를 포함한다. 일부 실시형태에서, rAAV를 포함하는 약제학적 조성물은 비-이온성 계면활성제를 더 포함한다. 일부 실시형태에서, 비-이온성 계면활성제는

폴리옥시에틸렌 지방 알코올 에테르, 폴리옥시에틸렌 알킬 페닐 에테르, 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체, 알킬글루코사이드, 알킬 페놀 에톡실레이트, 바람직하게는 폴리소르베이트, 폴리옥시에틸렌 알킬 페닐 에테르, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어지는 군에서 선택된다. 일부 실시형태에서, 비-이온성 계면활성제는 트윈(TWEEN) 60 비이온성 세제, PPG-PEG-PPG 플루로닉 10R5, 폴리옥시에틸렌(18) 트리데실 에테르, 폴리옥시에틸렌(12) 트리데실 에테르, 메르폴(MERPOL) SH 계면활성제, 메르폴 OJ 계면활성제, 메르폴 HCS 계면활성제, 폴록사머 P188, 폴록사머 P407, 폴록사머 P338 이게팔(IGEPAL) CO-720, 이게팔 CO-630, 이게팔 CA-720, Brij S20, BrijS10, Brij 010, Brij C10, BRIJ 020, 에코서프(ECOSURF) EH-9 ,에코서프 EH-14, 테르기톨(TERGITOL) 15-S-7, PF-68, 에코서프 SA-15, 테르기톨15-S-9, 테르기톨 15-S-12, 테르기톨 L-64, 테르기톨NP-7, 테르기톨 NP-8, 테르기톨 NP-9, 테르기톨 NP-9.5,테르기톨 NP-10, 테르기톨 NP-11, 테르기톨 NP-12, 테르기톨NP-13, 폴리소르베이트 20, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어지는 군에서 선택된다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 폴리올, 또는 당 등을 더 포함한다. 예컨대, 국제 특허 제WO2022/159679호를 참조하고, 이는 그 전체가 본원에 참조로 통합된다.

[0516] 일부 실시형태에서, 조성물은 완충액을 포함한다. 임의의 생리학적 완충액이 사용될 수 있다는 점에 유의한다. 완충액의 비제한적인 예는 PBS, Tris.HCl, 포스페이트, 시트르산, 히스티딘, 트로메타민, 숙신산, 말산, α-케토글루타르산, 카르보네이트(중탄산염-탄산 완충액), 및 단백질 완충액을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, 완충액은 PBS이다. 일부 실시형태에서, 완충액은 Tris를 포함한다. 일부 실시형태에서, 완충액은 Tris.HCl이다. 일부 실시형태에서, 완충액은 히스티딘 완충액이다.

[0517] 일반적으로, 완충액은 약 50mM 내지 약 750mM의 염 농도를 갖는다. 예를 들어, 완충액은 약 75mM 내지 약 700mM, 약 100mM 내지 약 650mM, 약 120mM 내지 약 600mM, 또는 약 140mM 내지 약 550mM의 염 농도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 완충액은 약 150mM 내지 약 400mM의 염 농도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 완충액은 약 150mM, 약 175mM, 약 200mM, 약 225mM, 약 250mM, 약 275mM, 약 300mM, 약 325mM, 약 350mM, 약 375mM, 약 400mM, 약 425mM, 약 450mM, 또는 약 475mM의 염 농도를 갖는다. 일부 바람직한 실시형태에서, 완충액은 약 150mM, 약 200mM 또는 약 365mM의 염 농도를 갖는다.

[0518] 일부 실시형태에서, 조성물의 이온 강도는 적어도 약 100mM이다. 예를 들어, 조성물의 이온 강도는 약 125mM 내지 약 750mM, 또는 약 150mM 내지 약 500mM, 또는 약 175mM 내지 약 700mM, 약 200mM 내지 약 600mM, 또는 약 225mM 내지 약 550mM, 또는 약 250mM 내지 약 500mM, 또는 약 275mM 내지 약 450mM, 또는 약 300mM 내지 약 400mM이다. 일부 실시형태에서, 조성물의 이온 강도는 적어도 약 125mM, 적어도 약 150mM, 적어도 약 175mM, 적어도 약 200mM, 적어도 약 225mM, 적어도 약 250mM, 적어도 약 275mM, 적어도 약 300mM, 적어도 약 325mM, 적어도 약 350mM, 적어도 약 375mM, 적어도 약 400mM, 적어도 약 425mM, 적어도 약 450mM, 적어도 약 475mM 또는 적어도 약 500mM이다. 일부 실시형태에서, 조성물의 이온 강도는 100mM 미만, 예를 들어 약 95mM, 약 90mM, 약 85mM, 약 80mM, 약 75mM, 약 70mM, 약 65mM, 약 60mM, 약 55mM, 약 50mM, 또는 그 미만이다.

[0519] 조성물의 삼투압은 거의 등장성 수준으로 유지된다. 예를 들어, 조성물의 삼투압은 약 100 mOsm 내지 약 600 mOsm, 이를테면 약 125 mOsm 내지 약 500 mOsm, 또는 약 130 mOsm 내지 약 350 mOsm, 또는 약 140 mOsm 내지 약 400 mOsm, 또는 약 140 mOsm 내지 약 350 mOsm, 또는 약 200 mOsm 내지 약 400 mOsm, 또는 약 500 mOsm 내지 약 600 mOsm, 또는 약 200 mOsm 내지 약 600 mOsm, 또는 약 300 mOsm 내지 약 600 mOsm, 또는 약 200 mOsm 내지 약 500 mOsm, 또는 약 300 mOsm 내지 약 400 mOsm, 또는 약 150 mOsm 내지 약 350 mOsm, 또는 약 175 mOsm 내지 약 300 mOsm, 또는 약 300 mOsm 내지 약 375 mOsm, 또는 약 200 mOsm 내지 약 350 mOsm, 또는 약 225 mOsm 내지 약 325 mOs, 또는 약 525 mOsm 내지 약 590 mOsm일 수 있다. 일부 실시형태에서, 조성물은 등장성 용액을 포함한다.

[0520] 일반적으로, 조성물은 약 6.5 내지 약 8.0의 pH를 갖는다. 예를 들어, 조성물은 약 6.5 내지 약 7.5의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 조성물은 약 7 내지 약 8의 pH를 갖는다. 예를 들어, 조성물은 약 7.3 내지 약 7.9의 pH를 갖는다. 일부 다른 비제한적인 예에서, 조성물은 약 7.4 내지 약 7.8 또는 약 7.4 내지 약 7.7의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 조성물은 약 7.3 내지 약 7.6, 예컨대, 약 7.3 내지 약 7.55의 pH를 갖는다. 일부 바람직한 실시형태에서, 조성물은 약 7.5 미만의 pH를 갖는다. 예를 들어, 조성물은 약 7.4 이하, 약 7.3 이하, 약 7.2 이하, 약 7.1 이하, 약 7.0 이하, 약 6.9 이하, 약 6.8 이하, 약 6.7 이하, 약 6.6 이하, 또는 약 6.5 이하의 pH를 갖는다.

[0521] 조성물은 하나 이상의 이온 및/또는 그 염을 포함할 수 있다. 예시적인 이온은 나트륨, 칼륨, 클로라이드, 마그네슘 암모늄, 탄산염, 질산염, 염소산염, 아염소산, 및 칼슘을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 이온은

나트륨, 칼륨, 마그네슘, 및/또는 칼슘의 할라이드(F, Cl, Br, I) 염과 같은 염으로서 제공될 수 있고, 이들의 비제한적인 예는 NaCl, KCl, $MgCl_2$, $CaCl_2$, 및 이들의 조합을 포함한다. 사용될 수 있는 추가의 예시적인 염은, 카르복시산 염, 이를테면 아세테이트, 프로피오네이트, 피롤 이도네카르복실레이트(또는 피돌레이트) 또는 소르베이트; 폴리 하이드록실화 카르복시산 염, 이를테면 글루코네이트, 헵타글루코네이트, 케토글루코네이트, 락테이트 글루코네이트, 아스코르베이트 또는 판토테네이트; 모노- 또는 폴리카르복실 하이드록시산 염, 이를테면 구연산 또는 락테이트; 아미노산 염, 이를테면 아스파르테이트 또는 글루타메이트; 및 풀베이트 염을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 염은 약 500 μM 내지 약 500mM의 농도로 개별적으로 포함된다.

[0522] 일부 실시형태에서, 조성물은 하나 이상의 다가 이온 및/또는 그 염을 포함한다. 예시적인 다가 이온은 칼슘, 시트레이트, 설페이트, 마그네슘, 및 포스페이트를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 다가 이온 및/또는 그 염은 약 500 μM 내지 약 500mM의 농도로, 예를 들어, 약 500 μM, 약 750 μM, 약 1mM, 약 1.3mM, 약 1.5mM, 약 1.7mM, 약 2.3mM, 약 2.5mM, 약 2.7mM, 약 3.3mM, 약 3.5mM, 약 3.7mM, 약 4.3mM, 약 4.5mM, 약 4.7mM, 약 5mM, 약 10mM, 약 25mM, 약 50mM, 약 75mM, 약 80mM, 약 85mM, 약 90mM, 약 95mM, 약 100mM, 약 125mM, 약 150mM, 약 175mM, 약 200mM, 약 225mM, 약 250mM, 약 275mM, 약 300mM, 약 325mM, 약 350mM, 약 375mM, 약 400mM, 약 425mM, 약 450mM, 약 475mM, 또는 약 500mM의 농도로 조성물에 개별적으로 포함될 수 있다. 염의 비제한적인 예는 NaCl, KCl, $CaCl_2$, $CaSO_4$, $MgSO_4$, Na_3PO_4, $CaCO_3$, $NaNO_3$, $Al_2(SO4)_3$이다.

[0523] 일부 실시형태에서, 조성물은 NaCl을 포함한다. 존재하는 경우, NaCl은 약 100mM 내지 약 500mM, 또는 약 125mM 내지 약 450mM, 또는 약 100mM 내지 약 200mM, 또는 약 150mM 내지 약 200mM의 농도일 수 있다. 예를 들어, 조성물은 NaCl을 약 150mM 내지 약 425mM, 약 175mM 내지 약 400mM, 또는 약 175mM 내지 약 375mM, 또는 약 200mM 내지 약 375mM의 농도로 포함할 수 있다.

[0524] 일부 실시형태에서, 조성물은 KCl을 포함한다. 존재하는 경우, KCl은 약 1mM 내지 약 10mM의 농도일 수 있다. 예를 들어, 조성물은 KCl을 약 1.5mM 내지 약 7.5mM의 농도로 포함할 수 있다.

[0525] 일부 실시형태에서, 조성물은 $CaCl_2$를 포함한다. 존재하는 경우, $CaCl_2$는 약 0.1mM 내지 약 2mM의 농도일 수 있다. 예를 들어, 조성물은 $CaCl_2$를 약 0.5mM 내지 약 1.5mM의 농도로 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 조성물은 $CaCl_2$를 약 0.75mM 내지 약 1.25mM의 농도로 포함한다.

[0526] 일부 실시형태에서, 조성물은 $MgCl_2$를 포함한다. 존재하는 경우, $MgCl_2$는 약 0.1mM 내지 약 1.5mM의 농도일 수 있다. 예를 들어, 조성물은 $MgCl_2$를 약 0.25mM 내지 약 1mM 또는 약 0.25mM 내지 약 0.75mM의 농도로 포함할 수 있다.

[0527] 일부 실시형태에서, 조성물은 $MgSO_4$를 포함한다. 존재하는 경우, $MgSO_4$는 약 5mM 내지 150mM의 농도일 수 있다. 예를 들어, 조성물은 $MgSO_4$를 약 10mM 내지 약 120mM, 또는 약 10mM 내지 약 50mM, 또는 약 15mM 내지 약 45mM, 또는 약 75mM 내지 약 125mM, 또는 약 80mM 내지 약 100mM, 또는 약 85mM 내지 약 95mM, 또는 약 15mM 내지 약 100mM의 농도로 포함할 수 있다.

[0528] 일부 실시형태에서, 조성물은 포스페이트, 예컨대, 일염기성 또는 이염기성 포스페이트 또는 그 염을 포함한다. 존재하는 경우, 포스페이트, 예컨대, 일염기성 또는 이염기성 포스페이트 또는 그 염은 약 5mM 내지 약 30mM의 농도일 수 있다. 예를 들어, 조성물은 포스페이트, 예컨대, 일염기성 또는 이염기성 포스페이트 또는 그 염을 약 7.5mM 내지 약 25mM의 농도로 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 조성물은 포스페이트, 예컨대, 일염기성 또는 이염기성 포스페이트 또는 그 염을 약 10mM 내지 약 20mM의 농도로 포함한다.

[0529] 일부 실시형태에서, 조성물은 일염기성 포스페이트 또는 그 염을 약 0.25mM 내지 약 3mM의 농도로 포함한다. 예를 들어, 조성물은 일염기성 포스페이트 또는 그 염을 약 0.5mM 내지 약 2.75mM, 또는 약 0.75mM 내지 약 2.5mM 또는 약 1mM 내지 약 2.25mM의 농도로 포함한다. 일부 실시형태에서, 일염기성 포스페이트 또는 그 염은 일염기성 칼륨 포스페이트이다.

[0530] 일부 실시형태에서, 조성물은 이염기성 포스페이트 또는 그 염을 약 5mM 내지 약 15mM의 농도로 포함한다. 예를 들어, 조성물은 이염기성 포스페이트 또는 그 염을 약 7.5mM 내지 약 12.5mM 또는 약 8mM 내지 약 10mM의 농도로 포함한다. 일부 실시형태에서, 이염기성 포스페이트 또는 그 염은 이염기성 나트륨 포스페이트이다. 일부 실시형태에서, 조성물은 이염기성 포스페이트, 예컨대, 이염기성 나트륨 포스페이트가 실질적으로 존재하지

않는다.

[0531] 일부 실시형태에서, 조성물은 트리스(예컨대, Tris.HCl) 또는 그 염을 약 1mM 내지 약 50mM의 농도로 포함한다. 예를 들어, 조성물은 트리스(예컨대, Tris.HCl) 또는 그 염을 약 5mM 내지 약 40mM, 또는 약 7.5mM 내지 약 35mM, 또는 약 10mM 내지 약 30mM 또는 약 15mM 내지 약 25mM의 농도로 포함한다.

[0532] 일부 실시형태에서, 조성물은 히스티딘 또는 그 염을 약 1mM 내지 약 50mM의 농도로 포함한다. 예를 들어, 조성물은 히스티딘 또는 그 염을 약 5mM 내지 약 40mM, 또는 약 7.5mM 내지 약 35mM, 또는 약 10mM 내지 약 30mM 또는 약 15mM 내지 약 25mM의 농도로 포함한다.

[0533] 조성물은 또한 벌킹 제제를 포함할 수 있다. 예시적인 벌킹제제는 당, 폴리올 및 (PVP K24)를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 예시적인 폴리올은 다가의 탄화수소, 단당류, 이당류, 및 삼당류를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 일부 예시적인 폴리올은 소르비톨, 만니톨, 글리세롤, 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜, 덜시톨, 수크로스, 락토스, 말토스, 트레할로스, 및 덱스트란을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, 폴리올은 소르비톨, 수크로스 또는 만니톨이다. 일부 실시형태에서, 벌킹 제제는 소르비톨이다. 일부 실시형태에서, 벌킹 제제는 수크로스이다. 일부 실시형태에서, 벌킹 제제는 만니톨이다. 일부 실시형태에서, 벌킹 제제는 트레할로스, 예컨대, 트레할로스 탈수물이다. 일부 실시형태에서, 벌킹 제제는 덱스트란, 예컨대, 덱스트란 T40 및/또는 덱스트란 T10이다.

[0534] 존재하는 경우, 벌킹 제제는 약 0.5%(w/v) 내지 약 10%(w/v)의 농도로 존재할 수 있다. 예를 들어, 조성물은 벌킹 제제, 예컨대, 폴리올 또는 프로비돈(PVP K24)을 약 1%(w/v) 내지 약 7.5%(w/v), 예컨대, 약 1%(w/v) 내지 약 4%(w/v) 또는 약 4%(w/v) 내지 약 6%(w/v)의 농도로 포함할 수 있다.

[0535] 일부 실시형태에서, 조성물은 글리세롤, 소르비톨, 수크로스, 또는 만니톨을 약 1%(w/v) 내지 약 10%(w/v)의 농도로 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 조성물은 글리세롤, 소르비톨, 수크로스, 또는 만니톨을 약 1%(w/v) 내지 약 10%(w/v)의 농도로 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 소르비톨을 약 3%(w/v) 내지 약 6%(w/v)의 농도로 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 소르비톨을 약 1%(w/v), 약 2%(w/v), 약 3%(w/v), 약 4%(w/v), 약 5%(w/v), 약 6%(w/v), 약 7%(w/v), 약 8%(w/v), 약 9%(w/v), 또는 약 10%(w/v)의 농도로 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 수크로스를 약 3%(w/v) 내지 약 6%(w/v)의 농도로 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 수크로스를 약 1%(w/v), 약 2%(w/v), 약 3%(w/v), 약 4%(w/v), 약 5%(w/v), 약 6%(w/v), 약 7%(w/v), 약 8%(w/v), 약 9%(w/v), 또는 약 10%(w/v)의 농도로 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 만니톨을 약 3%(w/v) 내지 약 6%(w/v)의 농도로 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 만니톨을 약 1%(w/v), 약 2%(w/v), 약 3%(w/v), 약 4%(w/v), 약 5%(w/v), 약 6%(w/v), 약 7%(w/v), 약 8%(w/v), 약 9%(w/v), 또는 약 10%(w/v)의 농도로 포함한다.

[0536] 조성물은 또한 비-이온성 계면활성제를 포함할 수 있다. 비-이온성 계면활성제는 폴리옥시에틸렌 지방 알코올 에테르, 폴리옥시에틸렌 알킬 페닐 에테르, 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체, 알킬글루코사이드, 알킬 페놀 에톡실레이트, 바람직하게는 폴리소르베이트, 폴리옥시에틸렌 알킬 페닐 에테르, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어지는 군에서 선택될 수 있다. 적합한 비-이온성 계면활성제의 비제한적인 예는 폴리옥시에틸렌(12) 이소옥틸페닐 에테르(예컨대, 이게팔® CA-270 폴리옥시에틸렌(12) 이소옥틸페닐 에테르), 폴리옥시에틸렌소르비탄 모노올레에이트(예컨대, 트윈® 80 폴리옥시에틸렌소르비탄 모노올레에이트), 폴리에틸렌 글리콜 옥타데실 에테르(예컨대, Brij® S20 폴리에틸렌 글리콜 옥타데실 에테르), 종자유 계면활성제(예컨대, 에코서프TM SA-15 종자유 계면활성제), 폴록사머 188(폴리옥시에틸렌과 폴리옥시프로필렌의 공중합체), 노닐페놀 에톡실레이트(예컨대, 테르기톨TM NP-10 노닐페놀 에톡실레이트), 및 이들의 조합을 포함한다. 일부 실시형태에서, 비-이온성 계면활성제는 트윈 60 비이온성 세제, PPG-PEG-PPG 플루로닉 10R5, 플루로닉 F-68(PF 68), 폴리옥시에틸렌(18) 트리데실 에테르, 폴리옥시에틸렌(12) 트리데실 에테르, 메르폴 SH 계면활성제, 메르폴 OJ 계면활성제, 메르폴 HCS 계면활성제, 폴록사머 P188, 폴록사머 P407, 폴록사머 P 338, 이게팔 CO-720, 이게팔 CO-630, 이게팔 CA-720, Brij S20, BrijS10, Brij 010, Brij C10, BRIJ 020, 에코서프 EH-9 ,에코서프 EH-14, 테르기톨 15-S-7, 에코서프 SA-15, 테르기톨15-S-9, 테르기톨 15-S-12, 테르기톨 L-64, 테르기톨 NP-7, 테르기톨 NP-8, 테르기톨 NP-9, 테르기톨 NP-9.5,테르기톨 NP-10, 테르기톨 NP-11, 테르기톨 NP-12, 테르기톨NP-13, 폴리소르베이트 20, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어지는 군에서 선택된다. 일부 실시형태에서, 비-이온성 계면활성제는 폴록사머 P 188, 폴록사머 P407, 플루로닉 F-68, 에코서프 SA-15, Brij S20, 테르기톨 NP-10, 이게팔 CA 720 또는 트윈 80이다. 일부 실시형태에서, 조성물은 실질적으로 비-이온성 계면활성제가 없다. 일부 실시형태에서, 비-이온성 계면활성제는 폴리소르베이트, 예컨대, 트윈 80(폴리소르베

이트 80 또는 PS80으로도 지칭됨)이 아니다.

[0537] 존재하는 경우, 비-이온성 계면활성제는 약 0.0001%(w/v) 내지 약 0.01%(w/v)의 농도로 존재할 수 있다. 예를 들어, 조성물은 비-이온성 계면활성제를 약 0.0005%(w/v) 내지 약 0.0015%(w/v)의 농도로 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 조성물은 비-이온성 계면활성제를 약 0.0001%(w/v), 약 0.0002%(w/v), 약 0.0003%(w/v), 약 0.0004%(w/v), 약 0.0005%(w/v), 약 0.0006%(w/v), 약 0.0007%(w/v), 약 0.0008%(w/v), 약 0.0009%(w/v), 약 0.001%(w/v), 약 0.002%(w/v), 약 0.003%(w/v), 약 0.004%(w/v), 약 0.005%(w/v), 약 0.006%(w/v), 약 0.007%(w/v), 약 0.008%(w/v), 약 0.009%(w/v), 또는 약 0.01%의 농도로 포함할 수 있다. 일부 바람직한 실시형태에서, 조성물은 비-이온성 계면활성제를 약 0.0005%(w/v) 또는 약 0.001%(w/v)의 농도로 포함한다.

[0538] 일부 실시형태에서, 조성물은 rAAV 외에도, 완충액(예컨대, PBS, Tris.HCl, 포스페이트, 시트르산, 히스티딘, 트로메타민, 숙신산, 말산, α-케토글루타르산, 카르보네이트 완충액), 벌킹 제제(예컨대, 폴리올, 이를테면 소르비톨, 만니톨, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 덱시톨, 수크로스, 락토스, 말토스, 트레할로스 및 덱스트란) 및 비-이온성 계면활성제(예컨대, 폴록사머 P 188, 폴록사머 P407, 플루로닉 F-68, 에코서프 SA-15, Brij S20, 테르기톨 NP-10, 이게팔 CA 720 또는 트윈 80)를 포함한다.

[0539] 일부 실시형태에서, 조성물은 rAAV 외에도, 완충액(예컨대, PBS, Tris.HCl, 포스페이트, 시트르산, 히스티딘, 트로메타민, 숙신산, 말산, α-케토글루타르산, 카르보네이트 완충액), 벌킹 제제(예컨대, 폴리올, 이를테면 소르비톨, 만니톨, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 덱시톨, 수크로스, 락토스, 말토스, 트레할로스 및 덱스트란), 비-이온성 계면활성제(예컨대, 폴록사머 P 188, 폴록사머 P407, 플루로닉 F-68, 에코서프 SA-15, Brij S20, 테르기톨 NP-10, 이게팔 CA 720 또는 트윈 80), 및 다가 이온(예컨대, 칼슘, 시트레이트, 설페이트, 및 마그네슘으로 이루어지는 군에서 선택되는 다가 이온)을 포함한다.

[0540] 일부 실시형태에서, 조성물은 rAAV 외에도, 완충액(예컨대, PBS, Tris.HCl, 포스페이트, 시트르산, 히스티딘, 트로메타민, 숙신산, 말산, α-케토글루타르산, 카르보네이트 완충액), 벌킹 제제(예컨대, 폴리올, 이를테면 소르비톨, 만니톨, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 덱시톨, 수크로스, 락토스, 말토스, 트레할로스 및 덱스트란), 및 다가 이온(예컨대, 칼슘, 시트레이트, 설페이트, 및 마그네슘으로 이루어지는 군에서 선택되는 다가 이온)을 포함한다.

[0541] 조성물의 설명에 나열된 특정 완충액 또는 완충액 그룹 중 임의의 하나는, 조성물의 설명에 나열된 특정 벌킹 제제 또는 벌킹 제제 그룹 중 임의의 하나, 및 조성물의 설명에 나열된 특정 비-이온성 계면활성제 또는 계면활성제 그룹 중 임의의 하나, 및 조성물의 설명에 나열된 특정 다가 이온 및 다가 이온 그룹 중 임의의 하나와 함께 사용될 수 있다는 점에 유의한다. 마찬가지로, 조성물의 설명에 나열된 특정 벌킹 제제 또는 벌킹 제제 그룹 중 임의의 하나는, 조성물의 설명에 나열된 특정 완충액 또는 완충액 그룹 중 임의의 하나, 및 조성물의 설명에 나열된 특정 비-이온성 계면활성제 또는 계면활성제 그룹 중 임의의 하나, 및 조성물의 설명에 나열된 특정 다가 이온 및 다가 이온 그룹 중 임의의 하나와 함께 사용될 수 있다. 마찬가지로, 조성물의 설명에 나열된 특정 비-이온성 계면활성제 또는 계면활성제 그룹 중 임의의 것은, 조성물의 설명에 나열된 특정 완충액 또는 완충액 그룹 중 임의의 하나, 조성물의 설명에 나열된 특정 벌킹 제제 또는 벌킹 제제 그룹 중 임의의 하나, 및 조성물의 설명에 나열된 특정 다가 이온 및 다가 이온 그룹 중 임의의 하나와 함께 사용될 수 있다. 뿐만 아니라, 조성물의 설명에 나열된 특정 다가 이온 및 다가 이온 그룹 중 임의의 것은, 조성물의 설명에 나열된 특정 완충액 또는 완충액 그룹 중 임의의 하나, 조성물의 설명에 나열된 특정 벌킹 제제 또는 벌킹 제제 그룹 중 임의의 하나, 및 조성물의 설명에 나열된 특정 비-이온성 계면활성제 또는 계면활성제 그룹 중 임의의 것과 함께 사용될 수 있다. 즉, 조성물의 설명에 나열된 완충액, 완충액 그룹, 벌킹 제제, 벌킹 제제 그룹, 비-이온성 계면활성제, 비-이온성 계면활성제 그룹, 다가 이온 및 다가 이온 그룹의 모든 개별 특정 조합이 구체적으로 고려되고 청구된다.

[0542] ***예시적인 조성물***

[0543] 일부 실시형태에서, 조성물, 예컨대, 약제학적 조성물은, rAAV 외에도, 약 10mM 포스페이트 pH 7.4, 약 200mM NaCl, 약 5mM KCl, 약 1%(w/v) 만니톨, 및 약 0.0005%(w/v) 이게팔 CA 720을 포함한다.

[0544] 일부 실시형태에서, 조성물, 예컨대, 약제학적 조성물은, rAAV 외에도, 약 20mM 포스페이트 pH 7.4, 약 300mM NaCl, 약 3mM KCl, 약 3%(w/v) 만니톨, 및 약 0.001%(w/v) Brij S20을 포함한다.

[0545] 일부 실시형태에서, 조성물, 예컨대, 약제학적 조성물은, rAAV 외에도, 약 20mM 포스페이트 pH 7.4, 약 300mM NaCl, 약 3mM KCl, 약 3%(w/v) 소르비톨, 및 약 0.001%(w/v) 에코서프 SA-15를 포함한다.

[0546] 일부 실시형태에서, 조성물, 예컨대, 약제학적 조성물은, rAAV 외에도, 약 10mM 포스페이트 pH 7.4, 약 350mM NaCl, 약 2.7mM KCl, 약 5%(w/v) 소르비톨, 및 약 0.001%(w/v) 폴록사머 188을 포함한다.

[0547] 일부 실시형태에서, 조성물, 예컨대, 약제학적 조성물은, rAAV 외에도, 약 10mM 포스페이트 pH 6.95-7.2, 약 137mM NaCl, 약 2.7mM KCl, 약 0.9mM $CaCl_2$, 약 0.5mM $MgCl_2$, 및 약 0.001%(w/v) 플루로닉 F-68을 포함한다.

[0548] 일부 실시형태에서, 조성물, 예컨대, 약제학적 조성물은, rAAV 외에도, 약 10mM 포스페이트 pH 7.3, 약 180mM NaCl, 약 2.7mM KCl, 약 5%(w/v) 소르비톨, 및 약 0.001%(w/v) 폴록사머 188을 포함한다.

[0549] 일부 실시형태에서, 조성물, 예컨대, 약제학적 조성물은, rAAV 외에도, 약 15mM 포스페이트 pH 7.4, 약 375mM NaCl, 약 3.5mM KCl, 약 5%(w/v) 소르비톨, 및 약 0.0005%(w/v) 테르기톨 NP-10을 포함한다.

[0550] 일부 실시형태에서, 조성물, 예컨대, 약제학적 조성물은, rAAV 외에도, 약 15mM 포스페이트 pH 7.4, 약 375mM NaCl, 약 3.5mM KCl, 약 3%(w/v) 글리세롤, 및 약 0.0005%(w/v) 트윈 80을 포함한다.

[0551] 일부 실시형태에서, 조성물, 예컨대, 약제학적 조성물은, rAAV 외에도, 약 10mM 포스페이트 pH 7.6, 약 137mM NaCl, 약 2.7mM KCl, 약 5%(w/v) 소르비톨, 및 약 0.01% 플루로닉 F-68을 포함한다.

[0552] 일부 실시형태에서, 조성물, 예컨대, 약제학적 조성물은, rAAV 외에도, 약 10mM 포스페이트 pH 7.4, 약 137mM NaCl, 약 2.7mM KCl, 약 5%(w/v) 소르비톨, 약 0.01% 플루로닉 F-68, 및 약 20mM $MgSO_4$를 포함한다.

[0553] 일부 실시형태에서, 조성물, 예컨대, 약제학적 조성물은, rAAV 외에도, 약 10mM 포스페이트 pH 7.6, 약 137mM NaCl, 약 2.7mM KCl, 약 5%(w/v) 만니톨, 및 약 0.01% 플루로닉 F-68을 포함한다.

[0554] 일부 실시형태에서, 조성물, 예컨대, 약제학적 조성물은, rAAV 외에도, 약 10mM 포스페이트 pH 7.3, 약 137mM NaCl, 약 2.7mM KCl, 약 5%(w/v) 만니톨, 약 0.01% 플루로닉 F-68, 및 약 20mM $MgSO_4$를 포함한다.

[0555] 일부 실시형태에서, 조성물, 예컨대, 약제학적 조성물은, rAAV 외에도, 약 10mM 포스페이트 pH 7.4, 약 137mM NaCl, 약 2.7mM KCl, 약 5%(w/v) 소르비톨, 및 약 20mM $MgSO_4$를 포함한다.

[0556] 일부 실시형태에서, 조성물, 예컨대, 약제학적 조성물은, rAAV 외에도, 약 10mM 포스페이트 pH 7.4, 약 137mM NaCl, 약 2.7mM KCl, 약 5%(w/v) 만니톨, 및 약 20mM $MgSO_4$를 포함한다.

[0557] 일부 실시형태에서, 조성물, 예컨대, 약제학적 조성물은 재조합 AAV 벡터(rAAV)를 10mM 포스페이트 pH 7.4, 200mM NaCl, 5mM KCl, 1%(w/v) 만니톨, 0.0005%(w/v) 이게팔 CA 720 중에, 5ml의 충진 부피로 포함한다. 일부 실시형태에서, 충진 부피는 1ml, 2ml, 3ml, 4ml, 5ml, 6ml, 7ml, 8ml, 9ml, 또는 10ml이다.

[0558] 일부 실시형태에서, 조성물, 예컨대, 약제학적 조성물은 재조합 AAV 벡터(rAAV)를, 20mM 포스페이트 pH 7.4, 300mM NaCl, 3mM KCl, 3%(w/v) 만니톨, 0.001%(w/v) Brij S20 중에, 5ml의 충진 부피로 포함한다. 일부 실시형태에서, 충진 부피는 1ml, 2ml, 3ml, 4ml, 5ml, 6ml, 7ml, 8ml, 9ml, 또는 10ml이다.

[0559] 일부 실시형태에서, 조성물, 예컨대, 약제학적 조성물은 재조합 AAV 벡터(rAAV)를, 20mM 포스페이트 pH 7.4, 300mM NaCl, 3mM KCl, 3%(w/v) 소르비톨, 0.001%(w/v) 에코서프 SA-15 중에, 5ml의 충진 부피로 포함한다. 일부 실시형태에서, 충진 부피는 1ml, 2ml, 3ml, 4ml, 5ml, 6ml, 7ml, 8ml, 9ml, 또는 10ml이다.

[0560] 일부 실시형태에서, 조성물, 예컨대, 약제학적 조성물은 재조합 AAV 벡터(rAAV)를, 10mM 포스페이트 pH 7.4, 200mM NaCl, 5mM KCl, 5%(w/v) 만니톨, 0.001%(w/v) 이게팔 CA 188 중에, 5ml의 충진 부피로 포함한다. 일부 실시형태에서, 충진 부피는 1ml, 2ml, 3ml, 4ml, 5ml, 6ml, 7ml, 8ml, 9ml, 또는 10ml이다.

[0561] 일부 실시형태에서, 조성물, 예컨대, 약제학적 조성물은 재조합 AAV 벡터(rAAV)를, 10mM 포스페이트 pH 7.4, 200mM NaCl, 5mM KCl, 5%(w/v) 만니톨, 0.0005%(w/v) 이게팔 CA 720 중에, 5ml의 충진 부피로 포함한다. 일부 실시형태에서, 충진 부피는 1ml, 2ml, 3ml, 4ml, 5ml, 6ml, 7ml, 8ml, 9ml, 또는 10ml이다.

[0562] 일부 실시형태에서, 조성물, 예컨대, 약제학적 조성물은 재조합 AAV 벡터(rAAV)를, 10mM 포스페이트 pH 7.4, 200mM NaCl, 5mM KCl, 3%(w/v) 만니톨, 0.0005%(w/v) 이게팔 CA 80 중에, 5ml의 충진 부피로 포함한다. 일부 실시형태에서, 충진 부피는 1ml, 2ml, 3ml, 4ml, 5ml, 6ml, 7ml, 8ml, 9ml, 또는 10ml이다.

[0563] 추가의 예시적인 조성물/rAAV를 포함하는 조성물은 PCT/US2022/0137279에 설명되어 있고, 이의 내용은 그 전체가 본원에 참조로 통합된다.

[0564] 모든 조성물은 -60℃ 내지 약 -80℃에서 보관된다.

[0565] 본원에 개시된 바와 같은 투여 방법에서의 사용을 위한 본원에 개시된 바와 같은 rAAV 벡터는 하나 이상의 다른 치료적, 예방적, 연구 또는 진단 제제와 조합하여 사용될 수 있다. "조합하여"라는 것은, 이러한 전달 방법이 본 발명의 범위 내에 있지만, 제제가 동시에 투여되거나 및/또는 함께 전달되도록 제형화되어야 한다는 것을 암시하도록 의도된 것이 아니다. 조성물은 하나 이상의 다른 원하는 치료제 또는 의학적 절차와 동시에, 이전에 또는 이후에 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 하나의 치료(예컨대, 유전자 치료 벡터)의 전달은 제2 치료(예컨대, 하나 이상의 치료)의 전달이 시작될 때 여전히 발생하고 있으므로, 투여 측면에서 중복이 존재한다. 이는 본원에서 종종 "동시" 또는 "동시 전달"로 지칭된다. 다른 실시형태에서, 하나의 치료의 전달은 다른 치료의 전달이 시작되기 전에 종료된다. 두 경우 모두의 일부 실시형태에서, 치료는 조합된 투여로 인해 더욱 유효하다. 예를 들어, 제2 치료는 보다 유효한데, 예를 들어, 더 적은 제2 치료로 동등한 효과가 관찰되거나, 제1 치료가 없는 상태에서 제2 치료가 투여됐을 때 관찰되는 것보다 제2 치료가 증상을 더 크게 감소시키거나, 유사한 상황이 제1 치료에서도 관찰된다. 일부 실시형태에서, 증상, 또는 장애와 관련된 다른 매개변수의 감소가 하나의 치료를 다른 치료의 부재 하에서 사용할 때 관찰되는 것보다 더 크도록 전달이 이루어진다. 두 가지 치료의 영향은 부분적으로 부가적이거나, 전체적으로 부가적이거나, 또는 부가적인 것보다 더 클 수 있다. 제2 치료가 전달될 때 제1 치료의 효과가 여전히 검출 가능하도록 전달이 이루어진다. 본원에서 설명된 조성물 및 적어도 하나의 추가적인 치료법은 동시에, 동일한 조성물로 또는 별도의 조성물로, 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 순차적 투여의 경우, 본원에서 설명되는 유전자 치료법 벡터가 먼저 투여될 수 있고, 하나 이상의 치료제가 그 다음으로 투여될 수 있으며, 또는 투여의 순서는 반대일 수 있다. 유전자 치료 벡터 및 하나 이상의 치료제는 활성 장애의 기간 동안, 또는 차도 또는 덜 활성 질환의 기간 동안 투여될 수 있다. 유전자 치료 벡터는 다른 치료 전에 투여될 수 있고, 치료와 동시에 투여될 수 있고, 치료 후, 또는 장애의 차도 동안 투여될 수 있다.

[0566] 조합하여 투여되는 경우, 본원에 개시된 바와 같은 투여 방법에서의 사용을 위한 본원에 개시된 바와 같은 rAAV 벡터 및 하나 이상의 치료(예컨대, 제2 또는 제3 치료), 또는 전부는, 각각 개별적으로 사용되는 양 또는 투여량보다 더 높거나, 더 낮거나, 또는 동일한 양 또는 용량으로, 예컨대, 단일요법으로서 투여될 수 있다. 특정 실시형태에서, 본원에 개시된 바와 같은 투여 방법에서의 사용을 위한 본원에 개시된 바와 같은 rAAV 벡터 및 하나 이상의 치료(예컨대, 제2 또는 제3 제제), 또는 전부의 투여되는 양 또는 투여량은, 각각 개별적으로 사용되는 양 또는 투여량보다 (예컨대, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 또는 적어도 50%) 더 낮다. 다른 실시형태에서, 원하는 효과(예컨대, 심혈관 질환 또는 심장 질환의 치료)를 생성하는, 본원에 개시된 바와 같은 투여 방법에서의 사용을 위한 본원에 개시된 바와 같은 rAAV 벡터 및 하나 이상의 치료(예컨대, 제2 또는 제3 제제), 또는 전부의 양 또는 투여량은, 동일한 치료 효과를 달성하는 데 각각 개별적으로 필요한 양 또는 투여량보다 더 낮다(예컨대, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 또는 적어도 50% 더 낮다).

[0567] 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 바와 같은 rAAV 벡터의 투여 방법은 본원에 개시된 rAVV 벡터를 단독으로, 또는 추가적인 제제, 예를 들어, 본원에 개시된 바와 같은 면역 조절제와 조합하여 전달할 수 있다.

[0568] 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 바와 같은 GAA를 발현하는 AAV 벡터는 ERT와 동시에, 또는 조합하여 투여되지 않는다. 대안적인 실시형태에서, 본원에 개시된 바와 같은 GAA를 발현하는 AAV 벡터는 ERT를 발현하는 AAV의 투여 후에 최대 24주 또는 24주보다 짧은 기간 동안 ERT와 조합하여 투여된다. 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 바와 같은 GAA를 발현하는 AAV 벡터는 초기 기간 동안 면역 조절제와 조합하여 투여되고, 선택적으로, ERT를 발현하는 AAV의 투여 후에 테이퍼링 기간 동안 투여된다.

[0569] **VI. 정의**

[0570] 다음 용어들은 본원의 설명 및 첨부된 청구범위에서 사용된다:

[0571] 본 발명을 설명하는 맥락에서(특히 다음 청구항의 맥락에서) 사용되는 용어 "하나의(a)", "하나의(an)", "그(the)" 및 유사한 참조는 본원에 달리 명시되거나 문맥에 의해 명확하게 모순되지 않는 한, 단수 및 복수 둘 모두를 포함하는 것으로 해석되어야 한다. 또한, 식별된 요소에 대한 서수 표시자- 이를테면 "제1", "제2", "제3" 등 -는 요소들을 구별하는 데 사용되고, 그러한 요소들의 필수 또는 제한된 수를 나타내거나 암시하지 않으며, 달리 명시되지 않는 한 그러한 요소들의 특정 위치 또는 순서를 나타내지 않는다. 본원에 설명된 모든 방법은 본원에 달리 명시되어 있거나 문맥상 달리 명백히 모순되지 않는 한, 임의의 적합한 순서로 수행될 수 있다. 본원에 제공된 임의의, 그리고 모든 실시예, 또는 예시적인 표현(예컨대, "이를테면")의 사용은 단지 본 발명을 더 잘 조명하도록 의도된 것이며, 달리 청구된 발명의 범위에 제한을 가하는 것이 아니다. 본 명세서의

어떠한 표현도 임의의 청구되지 않은 요소가 본 발명의 실시에 필수적인 것을 나타내는 것으로 해석되어서는 안 된다.

[0572] 또한, 본원에서 폴리뉴클레오타이드 또는 폴리펩타이드 서열의 길이, 용량, 시간, 온도 등의 양과 같은 측정 가능한 값을 지칭할 때 사용되는 "약(about)"이라는 용어는 명시된 양의 ± 20%, ± 10%, ± 5%, ± 1%, ± 0.5% 또는 심지어 ± 0.1%의 변화를 포함하는 것으로 의미된다.

[0573] 또한 본원에서 사용되는 바와 같이, "및/또는"은 대안적인("또는")것으로 해석될 때, 조합이 없는 경우 뿐만 아니라, 연관된 나열된 항목 중 하나 이상의 임의의, 그리고 모든 가능한 조합을 지칭하고 포함한다.

[0574] 본원에서 사용되는 바와 같이, 전환 어구 "본질적으로 구성되는"은, 청구항의 범위가 청구항에 언급된 특정 재료 또는 단계, 및 청구된 발명의 "기본적이고 신규한 특성(들)에 실질적으로 영향을 미치지 않는 것들"을 포함하는 것으로 해석되어야 한다. 문헌[*In re Herz,* 537 F.2d 549, 551-52, 190 USPQ 461,463(CCPA 1976)(원문 강조)]을 참조하고; 또한 MPEP § 2111.03을 참조한다. 따라서, 본 발명의 청구항에서 사용될 때 용어 "본질적으로 구성되는"은 "포함하는"과 동등한 의미로 해석되도록 의도되지 않는다. 문맥에 달리 명시되지 않는 한, 본원에서 설명된 본 발명의 다양한 특징들은 임의의 조합으로 사용될 수 있는 것으로 특히 의도된다.

[0575] 또한, 본 발명은 본 발명의 일부 실시형태에서, 본원에 명시된 특징 또는 특징들의 조합이 배제되거나 생략될 수 있다는 것을 고려한다.

[0576] 더 자세히 설명하기 위해, 예를 들어, 본 명세서가 특정 아미노산이 A, G, I, L 및/또는 V에서 선택될 수 있다고 나타내는 경우, 이 표현은 또한 아미노산이 이러한 아미노산(들)의 임의의 서브세트, 예를 들어 A, G, I 또는 L; A, G, I 또는 V; A 또는 G; 오직 L; 등에서 선택될 수 있다는 것을 나타내며, 그러한 각각의 하위조합은 본원에 명시적으로 기재된 바와 같다. 또한, 그러한 표현은 명시된 아미노산 중 하나 이상이 청구되지 않을 수 있다(예컨대, 부정 단서에 의하여)는 것을 나타낸다. 예를 들어, 특정 실시형태에서 아미노산은 A, G 또는 I가 아니고; A가 아니고; G 또는 V가 아닌 등, 그러한 가능한 제외사항 각각은 본원에 명시적으로 기재된 바와 같다.

[0577] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "파보바이러스"는 자체적으로 복제하는 파보바이러스 및 데펜도바이러스를 포함한 파보바이러스과를 포함한다. 자율형 파보바이러스는 파보바이러스, 에리스로 바이러스(Erythrovirus), 덴소바이러스(Densovirus), 이테라바이러스(Iteravirus), 및 콘트라바이러스(Contravirus) 속의 구성원을 포함한다. 예시적인 자율형 파보바이러스는 미세 생쥐 바이러스, 소 파보바이러스, 개 파보바이러스, 닭 파보바이러스, 고양이 범백혈구 감소증 바이러스, 고양이 파보바이러스, 거위 파보바이러스, H1 파보바이러스, 무스코비 오리 파보바이러스, B19 바이러스, 및 현재 알려져 있거나 나중에 발견되는 임의의 다른 자율형 파보바이러스를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 다른 자율형 파보바이러스가 통상의 기술자에게 알려져 있다. 예컨대, 문헌[BERNARD N. FIELDS et al., VIROLOGY, volume 2, chapter 69(4th ed., Lippincott-Raven Publishers)]을 참조한다.

[0578] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "아데노-연관 바이러스"(AAV)는, AAV 1형, AAV 2형, AAV 3형(3A형 및 3B형을 포함함), AAV 4형, AAV 5형, AAV 6형, AAV 7형, AAV 8형, AAV 9형, AAV 10형, AAV 11형, 조류 AAV, 소 AAV, 개 AAV, 말 AAV, 양 AAV, 및 현재 알려져 있거나 나중에 발견되는 임의의 다른 AAV를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 예컨대, 문헌[BERNARD N. FIELDS et al., VIROLOGY, volume 2, chapter 69(4th ed., Lippincott-Raven Publishers)]을 참조한다. 다수의 비교적 새로운 AAV 혈청형 및 클레이드가 식별되었다(예컨대, 문헌[Gao et al., (2004) J. *Virology* 78:6381-6388]; 문헌[Moris et al., (2004) *Virology* 33-:375- 383)]; 및 또한 2019년 11월 19일에 출원된 미국 가출원 제62,937,556호에 개시된 바와 같은 표 1, 및 국제 출원 WO2020/102645의 표 1, 및 WO2020/102667 참조, 이들 각각은 전체로서 본원에 참조로 통합됨).

[0579] AAV 및 자율형 파보바이러스의 다양한 혈청형의 게놈 서열, 뿐만 아니라 천연 역전된 말단 반복(ITR), Rep 단백질, 및 캡시드 서브유닛의 서열이 해당 기술 분야에 알려져 있다. 그러한 서열은 문헌 또는 젠뱅크와 같은 공개 데이터베이스에서 찾을 수 있다. 예컨대, 젠뱅크 접근 번호 NC_002077, NC_001401, NC_001729, NC_001863, NC_001829, NC_001862, NC_000883, NC_001701, NC_001510, NC_006152, NC_006261, AF063497, U89790, AF043303, AF028705, AF028704, J02275, J01901, J02275, X01457, AF288061, AH009962, AY028226, AY028223, NC_001358, NC_001540, AF513851, AF513852, AY530579를 참조하며; 이들 개시내용은 파보 바이러스 및 AAV 핵산 및 아미노산 서열을 교시하기 위해 본원에 참조로 통합된다. 또한, 예컨대, 다음을 참조한다: 문헌[Srivistava et al., (1983) *J Virology* 45:555]; 문헌[Chiarini et al., (1998) *J. Virology* 71:6823]; 문헌

[Chiarini *et al.*, (1999) *J. Virology* 73:1309]; 문헌[Bantel-Schaal et al., (1999) *J. Virology* 73:939]; 문헌[Xiao et al., (1999) *J. Virology* 73:3994]; 문헌[Muramatsu et al., (1996) *Virology* 221:208]; 문헌[Shade et al., (1986) *J. Viral.* 58:921]; 문헌[Gao et al., (2002) *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 99:11854]; 문헌[Morris et al., (2004) *Virology* 33-:375- 383]; 국제 특허 공개 WO 00/28061, WO 99/61601, WO 98/11244; 및 미국 특허 제6,156,303호; 이들 개시내용은 파보 바이러스 및 AAV 핵산 및 아미노산 서열을 교시하기 위해 본원에 참조로 통합된다. 또한 2019년 11월 19일에 출원된 62,937,556에 개시된 표 1 및 표 5 또는 국제 출원 WO2020/102645에 개시된 바와 같은 표 1, 및 WO2020/102667를 참조하며, 이들 각각은 그 전체가 본원에 통합된다. 자율형 파보바이러스 및 AAV의 캡시드 구조는 문헌[BERNARD N. FIELDS *et al.*, VIROLOGY, volume 2, chapters 69 & 70(4th ed., Lippincott-Raven Publishers)]에 보다 상세히 설명되어 있다. 또한, AAV2의 결정 구조에 대한 설명(문헌[Xie et al.,(2002) *Proc. Nat. Acad. Sci.* 99:10405-10], 문헌[AAV4(Padron et al.,(2005) *J. Viral.* 79: 5047-58)], 문헌[AAV5(Walters et al.,(2004) *J. Viral.* 78: 3361-71)] 및 문헌[CPV(Xie et al.,(1996) *J. Mal. Biol.* 6:497-520 및 Tsao et al.,(1991) *Science* 251: 1456-64)])을 참조한다.

[0580] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "친화성"은 바이러스가 특정 세포 또는 조직에 우선적으로 진입하는 것을 지칭하며, 선택적으로 셀 내의 바이러스 게놈에 의해 수행되는 서열(들)의 발현(예컨대, 전사 및, 선택적으로, 번역), 예컨대, 재조합 바이러스의 경우, 관심있는 이종 핵산(들)의 발현이 뒤따른다.

[0581] 본원에서 사용되는 바와 같이, "전신 친화성" 및 "전신 형질도입"(및 동등한 용어)은, 본 발명의 바이러스 캡시드 또는 바이러스 벡터가 신체(예컨대, 뇌, 폐, 골격근, 심장, 간, 콩팥 및/또는 췌장) 전체의 조직에 대한 친화성을 나타내거나, 및/또는 형질전환시키는 것을 나타낸다.

[0582] 본원에서 사용되는 바와 같이, "선택적 친화성" 또는 "특정 친화성"은 특정 표적 세포 및/또는 특정 조직에 대한 바이러스 벡터의 전달 및/또는 특정 형질도입을 의미한다.

[0583] 달리 명시되지 않는 한, "효율적인 형질도입" 또는 "효율적인 친화성" 또는 유사한 용어는, 적합한 대조군을 참조하여 결정될 수 있다(예컨대, 각각, 대조군의 적어도 약 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 100%, 125%, 150%, 175%, 200%, 250%, 300%, 350%, 400%, 500% 또는 그 이상의 형질도입 또는 친화성). 특정 실시형태에서, 바이러스 벡터는 간 세포 및 근육 세포를 효율적으로 형질전환시키거나 효율적인 친화성을 갖는다. 적합한 대조군은 원하는 친화성 및/또는 형질도입 프로파일을 포함한 다양한 인자에 따라 달라질 것이다.

[0584] 마찬가지로, 적합한 대조군을 참조하여, 바이러스가 표적 조직에 대해 "효율적으로 형질전환되지 않는"지 또는 "효율적인 친화성을 갖지 않는"지, 또는 이와 유사한 용어를 판단할 수 있다. 특정 실시형태에서, 바이러스 벡터는 콩팥, 생식선 및/또는 생식 세포를 효율적으로 형질전환시키지 않는다(즉, 효율적인 친화성을 갖지 않는다). 특정 실시형태에서, 조직(들)(예컨대, 콩팥)의 형질도입(예컨대, 바람직하지 않은 형질도입)은 원하는 표적 조직(들)(예컨대, 간, 골격근, 횡격막 근육, 심장 근육 및/또는 중추신경계의 세포)의 형질도입의 수준의 20% 이하, 10% 이하, 5% 이하, 1% 이하, 0.1% 이하이다.

[0585] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "폴리펩타이드"는 달리 명시되지 않는 한, 펩타이드 및 단백질 둘 모두를 포함한다.

[0586] "폴리뉴클레오타이드"는 뉴클레오타이드 염기의 서열이고, RNA, DNA 또는 DNA-RNA 하이브리드 서열(자연 발생 및 비-자연 발생 뉴클레오타이드 둘 모두를 포함함)일 수 있지만, 대표적인 실시예에서는 단일 또는 이중 가닥의 DNA 서열 중 어느 하나이다.

[0587] 용어 "이종 뉴클레오타이드 서열" 및 "이종 핵산 분자"는 본원에서 상호교환적으로 사용되고, 바이러스에서 자연 발생하지 않는 핵산 서열을 지칭한다. 일반적으로, 이종 핵산 분자 또는 이종 뉴클레오타이드 서열은 (예컨대, 세포 및/또는 대상체로의 전달을 위한) 관심있는 폴리펩타이드 및/또는 비번역 RNA를 암호화하는 개방형 해독틀을 포함한다.

[0588] "키메라 핵산"은 공유결합으로 함께 연결된 2개 이상의 핵산 서열을 포함하여 융합 폴리펩타이드를 암호화한다. 핵산은 DNA, RNA, 또는 그 하이브리드일 수 있다.

[0589] 용어 "융합 폴리펩타이드"는, 전형적으로 펩타이드 결합에 의한, 공유결합으로 함께 연결된 2개 이상의 폴리펩타이드를 포함한다.

[0590] 본원에서 사용되는 바와 같이, "단리된" 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, "단리된 DNA" 또는 "단리된 RNA")는 자

연 발생 유기체 또는 바이러스의 다른 성분 중 적어도 일부로부터 적어도 부분적으로 분리된 폴리뉴클레오타이드를 의미하고, 예를 들어; 세포 또는 바이러스 구조 성분 또는 다른 폴리펩타이드 또는 핵산은 일반적으로 그 폴리뉴클레오타이드와 연관되어 발견된다. 대표적인 실시예에서, "단리된" 뉴클레오타이드는 출발 물질과 비교하여 적어도 약 10배, 100배, 1000배, 10,000배 이상만큼 농축된다.

[0591] 마찬가지로, "단리된" 폴리펩타이드는 자연 발생 유기체 또는 바이러스의 다른 성분의 적어도 일부로부터 적어도 부분적으로 분리된 폴리펩타이드를 의미하고, 예를 들어, 세포 또는 바이러스 구조 성분 또는 다른 폴리펩타이드 또는 핵산은 일반적으로 그 폴리펩타이드와 연관되어 발견된다. 대표적인 실시형태에서, "단리된" 폴리펩타이드는 출발 물질과 비교하여 적어도 약 10배, 100배, 1000배, 10,000배 이상만큼 농축된다.

[0592] "단리된 세포"는 자연 상태에서 일반적으로 연관되어 있는 다른 성분으로부터 분리된 세포를 지칭한다. 예를 들어, 단리된 세포는 배양 배지 내의 세포 및/또는 본 발명의 약제학적으로 허용 가능한 담체 내의 세포일 수 있다. 따라서, 단리된 세포는 대상체에게 전달되거나 및/또는 도입될 수 있다. 일부 실시형태에서, 단리된 세포는 대상체로부터 제거되고 본원에서 설명된 바와 같이 생체 외 조작된 후 대상체로 복귀하는 세포일 수 있다.

[0593] 비리온의 집단은 본원에서 설명되는 방법 중 임의의 것에 의해 생성될 수 있다. 일 실시형태에서, 집단은 적어도 101개의 비리온이다. 일 실시형태에서, 집단은 적어도 102개의 비리온, 적어도 103개의 비리온, 적어도 104개의 비리온, 적어도 105개의 비리온, 적어도 106개의 비리온, 적어도 107개의 비리온, 적어도 108개의 비리온, 적어도 109개의 비리온, 적어도 1010개의 비리온, 적어도 1011개의 비리온, 적어도 1012개의 비리온, 적어도 1013개의 비리온, 적어도 1014개의 비리온, 적어도 1015개의 비리온, 적어도 1016개의 비리온, 또는 적어도 1017개의 비리온이다. 비리온의 집단은 비균질할 수 있거나 또는 균질(예컨대, 실질적으로 균질하거나 또는 완전히 균질)할 수 있다.

[0594] 본원에서 사용되는 용어로서 "실질적으로 균질한 집단"은, 대부분이 동일하고, 오염된 비리온(동일하지 않은 것들)이 소수이거나 또는 없는 비리온의 집단을 지칭한다. 실질적으로 균질한 집단은 적어도 90% 동일한 비리온(예컨대, 원하는 비리온)이고, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 적어도 99.5%, 적어도 99.9% 동일한 비리온일 수 있다.

[0595] 완전히 균질한 비리온의 집단은 동일한 비리온만을 함유한다.

[0596] 본원에서 사용되는 바와 같이, 바이러스 벡터 또는 바이러스 입자 또는 바이러스 입자의 집단을 "단리" 또는 "정제"(또는 문법적으로 동등한 용어)한다는 것은, 바이러스 벡터 또는 바이러스 입자 또는 바이러스 입자의 집단이 출발 물질 내의 다른 성분 중 적어도 일부로부터 적어도 부분적으로 분리된다는 것을 의미한다. 대표적인 실시형태에서, "단리된" 또는 "정제된" 바이러스 벡터 또는 바이러스 입자 또는 바이러스 입자의 집단은 출발 물질과 비교하여 적어도 약 10배, 100배, 1000배, 10,000배 이상만큼 농축된다.

[0597] 달리 명시되지 않는 한, "효율적인 형질도입" 또는 "효율적인 친화성", 또는 유사한 용어는, 적합한 대조군을 참조하여 결정될 수 있다(예컨대, 각각, 대조군의 적어도 약 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 100%, 125%, 150%, 175%, 200%, 250%, 300%, 350%, 400%, 500% 또는 그 이상의 형질도입 또는 친화성). 특정 실시형태에서, 바이러스 벡터는 신경 세포 및 심근 세포를 효율적으로 형질전환시키거나 효율적인 친화성을 갖는다. 적합한 대조군은 원하는 친화성 및/또는 형질도입 프로파일을 포함한 다양한 인자에 따라 달라질 것이다.

[0598] "치료적 폴리펩타이드"는 세포 또는 대상체에서 단백질의 부재 또는 결함으로 인해 발생하는 증상을 완화, 감소, 예방, 지연 및/또는 안정화시킬 수 있는 폴리펩타이드이거나, 및/또는 그렇지 않으면 예컨대, 질환의 증상을 감소 또는 제거하기 위한 효소 대체, 또는 이식 생존성의 개선 또는 면역 반응의 유도 등 대상체에게 이점을 부여하는 폴리펩타이드이다.

[0599] 용어 "이종 뉴클레오타이드 서열" 및 "이종 핵산 분자"는 본원에서 상호교환적으로 사용되고, 바이러스에서 자연 발생하지 않는 핵산 서열을 지칭한다. 일반적으로, 이종 핵산 분자 또는 이종 뉴클레오타이드 서열은 (예컨대, 세포 및/또는 대상체로의 전달을 위한) 관심있는 폴리펩타이드 및/또는 비번역 RNA, 예컨대, GAA 폴리펩타이드를 암호화하는 개방형 해독틀을 포함한다.

[0600] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "바이러스 벡터", "벡터" 또는 "유전자 전달 벡터"는 핵산 전달 비히클로서 기능하는 바이러스(예컨대, AAV) 입자를 지칭하고, 이는 비리온 내에 패키징된 벡터 게놈(예컨대, 바이러스 DNA[vDNA])을 포함한다. 대안적으로, 일부 문맥에서, 용어 "벡터"는 벡터 게놈/vDNA를 단독으로 지칭하는 데

사용될 수 있다.

[0601] "rAAV 벡터 게놈" 또는 "rAAV 게놈"은 하나 이상의 이종 핵산 서열을 포함하는 AAV 게놈(즉, vDNA)이다. rAAV 벡터는 일반적으로 바이러스를 생성하기 위해 cis 형태의 역전된 말단 반복(들)(TR(들))만을 요구한다. 다른 모든 바이러스 서열은 불필요하며 전송으로 제공될 수 있다(Muzyczka,(1992) *Curr. Topics Microbial. Immunol.* 158:97). 전형적으로, rAAV 벡터 게놈은 벡터에 의해 효과적으로 패키징될 수 있는 이식유전자의 크기를 최대화하기 위해 하나 이상의 TR 서열만을 보유할 것이다. 구조적 및 비구조적 단백질 코딩 서열은 트랜스로 (예컨대, 플라스미드와 같은 벡터로부터, 또는 서열을 패키징 세포에 안정적으로 통합함으로써) 제공될 수 있다. 본 발명의 실시형태에서, rAAV 벡터 게놈은 적어도 하나의 ITR 서열(예컨대, AAV TR 서열)을 포함하고, 선택적으로 2개의 ITR(예컨대, 2개의 AAV TR)을 포함하는데, 이는 전형적으로 벡터 게놈의 5' 및 3' 말단에 위치하며 이종 핵산을 양쪽에서 둘러쌀 것이지만, 그에 인접할 필요는 없다. TR은 동일하거나 서로 상이할 수 있다.

[0602] 용어 "말단 반복" 또는 "TR"은, 헤어핀 구조를 형성하고 역전된 말단 반복(즉, 복제, 바이러스 패키징, 통합 및/또는 프로바이러스 구출 등과 같은 원하는 기능을 매개하는 ITR)으로서 기능하는 임의의 바이러스 말단 반복 또는 합성 서열을 포함한다. TR은 AAV TR 또는 비-AAV TR일 수 있다. 예를 들어, 다른 파보바이러스(예컨대, 개과의 파보바이러스(CPV), 마우스 파보바이러스(MVM), 인간 파보바이러스 B-19)의 것들과 같은 비-AAV TR 서열, 또는 임의의 다른 적합한 바이러스 서열(예컨대, SV40 복제의 기원으로서 기능하는 SV40 헤어핀)은 TR로서 사용될 수 있고, 이는 절단, 치환, 결실, 삽입 및/또는 첨가에 의해 추가로 변형될 수 있다. 또한, TR은 부분적으로 또는 완전히 합성일 수 있고, 이를테면 Samulski 등의 미국 특허 제5,478,745호에 설명된 바와 같은 "이중-D 서열"일 수 있다.

[0603] "AAV 역전된 말단 반복" 또는 "AAV ITR"을 포함하는 "AAV 말단 반복" 또는 "AAV TR"은 임의의 AAV로부터 유래될 수 있고, 혈청형 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12, 또는 현재 알려져 있거나 나중에 발견되는 임의의 다른 AAV를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 말단 반복이 원하는 기능, 예컨대, 복제, 바이러스 패키징, 통합, 및/또는 프로바이러스 구출 등을 매개하는 한, AAV 말단 반복은 천연 말단 반복 서열(예컨대, 천연 AAV TR 또는 AAV ITR 서열은 삽입, 결실, 절단 및/또는 미스센스 돌연변이에 의해 변경될 수 있음)을 가질 필요는 없다.

[0604] AAV 단백질 VP1, VP2 및 VP3은, 서로 상호 작용하여 이십면체 대칭의 AAV 캡시드를 형성하는 캡시드 단백질이다. VP1.5는 US 공보 제2014/0037585호에서 설명된 AAV 캡시드 단백질이다.

[0605] 본 발명의 바이러스 벡터는 또한 국제 특허 공보 WO 00/28004 및 문헌[Chao et al.,(2000) *Molecular Therapy* 2:619]에 설명된 바와 같은 "표적화된" 바이러스 벡터(예컨대, 지향된 친화성을 가짐) 및/또는 "하이브리드" 파보바이러스(즉, 바이러스 TR 및 바이러스 캡시드가 상이한 파보바이러스로부터인 경우)일 수 있다.

[0606] 본 발명의 바이러스 벡터는 또한 국제 특허 공보 WO 01/92551(이것의 개시내용은 그 전체가 본원에 참조로 통합됨)에 설명된 바와 같은 듀플렉스화 파보바이러스 입자일 수 있다. 따라서, 일부 실시형태에서, 이중 가닥(듀플렉스) 게놈은 본 발명의 바이러스 캡시드 내에 패키징될 수 있다.

[0607] 또한, 바이러스 캡시드 또는 게놈 요소는 삽입, 결실 및/또는 치환을 포함하여, 다른 변형을 포함할 수 있다.

[0608] 본원에서 사용되는 바와 같은 "키메라" 캡시드 단백질은, 야생형에 비해 캡시드 단백질의 아미노산 서열 내의 하나 이상의(예컨대, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개 등) 아미노산 잔기 내의 치환, 뿐만 아니라 야생형에 비해 아미노산 서열 내의 하나 이상의(예컨대, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개 등) 아미노산 잔기의 삽입 및/또는 결실에 의해 변형된 AAV 캡시드 단백질(예컨대, VP1, VP2 또는 VP3 중 임의의 하나 이상)을 의미한다. 일부 실시형태에서, 하나의 AAV 혈청형으로부터의 완전하거나 부분적인 도메인, 기능적 영역, 에피토프 등은 상이한 AAV 혈청형의 대응하는 야생형 도메인, 기능적 영역, 에피토프 등을 임의의 조합으로 대체하여, 본 발명의 키메라 캡시드 단백질을 생성할 수 있다. 키메라 캡시드 단백질의 생성은 해당 기술 분야에 잘 알려져 있는 프로토콜에 따라 수행될 수 있고, 상당수의 키메라 캡시드 단백질이 본원 뿐만 아니라 문헌에 설명되어 있으며 이는 본 발명의 캡시드에 포함될 수 있다.

[0609] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "반수체 AAV"는 국제 출원 WO2018/170310, 또는 US 출원 US2018/037149에 설명된 바와 같은 AAV를 의미하며, 이들은 그 전체가 본원에 참조로 통합된다. 일부 실시형태에서, 비리온의 집단은 반수체 AAV 집단이고, 여기서 비리온 입자는 컨스트럭트화될 수 있고, 여기서 AAV 캡시드 단백질, VP1, VP2 및 VP3으로 이루어지는 군으로부터의 적어도 하나의 바이러스 단백질은, AAV 게놈을 캡슐화할 수 있는 비리

온 입자를 형성하는 데 필요한 다른 바이러스 단백질 중 적어도 하나와는 상이하다. 존재하는 각각의 바이러스 단백질(VP1, VP2, 및/또는 VP3)에 대해, 해당 당백질은 동일한 유형(예컨대, 전부 AAV2 VP1)이다. 일 경우에서, 바이러스 단백질 중 적어도 하나는 키메라 바이러스 단백질이고, 다른 2개의 바이러스 단백질 중 적어도 하나는 키메라가 아니다. 일 실시형태에서 VP1 및 VP2는 키메라이고 VP3만 비-키메라이다. 예를 들어, 키메라 AAV2/8로부터의 VP1/VP2(AAV2의 N-말단 및 AAV8의 C-말단)로 구성된 바이러스 입자만이 AAV2로부터의 VP3와만 쌍을 이루거나; 또는 키메라 VP1/VP2 28m-2P3(VP3 시작 코돈의 돌연변이를 갖지 않는 AAV8로부터의 N-말단 및 AAV2로부터의 C-말단)만이 AAV2로부터의 VP3과만 쌍을 이루었다. 다른 실시형태에서 VP3만 키메라이고 VP1 및 VP2는 비-키메라이다. 다른 실시형태에서 바이러스 단백질 중 적어도 하나는 완전히 상이한 혈청형에서 유래된다. 예를 들어, 키메라 VP1/VP2 28m-2P3만이 AAV3만으로부터의 VP3와 쌍을 이룬다. 다른 예에서, 키메라는 존재하지 않는다.

[0610] 용어 "하이브리드" AAV 벡터 또는 파보바이러스는 rAAV 벡터를 지칭하고, 여기서 바이러스 TR 또는 ITR 및 바이러스 캡시드는 파보바이러스와 상이하다. 하이브리드 벡터는 국제 특허 공보 WO 00/28004 및 문헌[Chao et al.,(2000) Molecular Therapy 2:619]에 설명되어 있다. 예를 들어, 하이브리드 AAV 벡터는 전형적으로 아데노바이러스 복제 및 패키징(즉, 아데노바이러스 말단 반복 및 PAC 서열)에 충분한 아데노바이러스 5' 및 3' 시스 ITR 서열을 포함한다.

[0611] 용어 "배수체 AAV"는 예컨대, 2개 이상의 AAV 혈청형의 캡시드로 구성되는 AAV 벡터를 지칭하고, 이는 더 높은 형질도입을 위해 개별 혈청형으로부터 이점을 취할 수 있지만 특정 실시형태에서는 모체로부터 친화성을 제거할 수 없다.

[0612] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "GAA" 또는 "GAA 폴리펩타이드"는, 성숙(~76 또는 ~67 kDa) 및 전구체(예컨대, ~110 kDa) GAA 뿐만 아니라 변형된(예컨대, 삽입(들), 결실(들) 및/또는 치환(들)에 의해 절단되거나 돌연변이된) 생물학적 기능을 보유하는(즉, 위에서 정의된 바와 같이, 천연 GAA 단백질의 적어도 하나의 생물학적 활성을 갖고, 예컨대, 글리코겐을 가수분해 할 수 있는) GAA 단백질 또는 그 단편 및 GAA 변이체(예컨대, 문헌[Kunita et al.,(1997) Biochemica et Biophysica Acta 1362:269]에 의해 설명된 바와 같은 GAA II를 포함하고; GAA 다형 및 SNP는 문헌[Hirschhorn, R. and Reuser, A. J. (2001) in The Metabolic and Molecular Basis for Inherited Disease (Scriver, C. R., Beaudet. A. L., Sly, W. S. & Valle, D. Eds.), pp. 3389-3419, McGraw-Hill, New York, see pages 3403-3405]에 의해 설명되어 있고; 이는 그 전체가 본원에 참조로 통합됨)를 포함한다. 해당 기술 분야에 알려져 있는 임의의 GAA 코딩 서열이 사용될 수 있고, 예를 들어, 도 8 및 도 9의 코딩 서열; 젠뱅크 접근 번호 NM_00152 및 문헌[Hoefsloot et al.,(1988) EMBO J. 7:1697] 및 문헌[Van Hove et al.,(1996) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93:65(인간)], 젠뱅크 접근 번호 NM_008064(마우스), 및 문헌[Kunita et al.,(1997) Biochemica et Biophysics Acta 1362:269(메추라기)]을 참조하고; 이들 개시내용은 그들의 GAA 코딩 및 비코딩 서열의 교시를 위해 본원에 참조로 통합된다. 용어 "GAA", 또는 "hGAA" 또는 "rhGAA"는 인간 GAA를 암호화하는 핵산 또는 인간 GAA 폴리펩타이드를 지칭하기 위해 상호교환적으로 사용된다.

[0613] 본원에서 사용되는 바와 같이 용어 "표적화 펩타이드"는 "표적화 서열"로도 지칭되고, 특정 세포내 구획, 예를 들어, 포유류 리소좀을 표적화하는 펩타이드를 지칭하도록 의도된다. 본원에서 사용을 위해 포함되는 표적화 펩타이드는 만노스-6-포스페이트와 무관한 리소좀 표적화 펩타이드이다. 예시적인 표적화 서열은 본원에 개시된 바와 같은 IGF2 표적화 펩타이드이다.

[0614] 용어 "신호 서열"은 용어 "분비 신호 서열" 또는 "리더 서열" 또는 "신호 펩타이드" 또는 그 변이체와 본원에서 상호교환적으로 사용되고, 천연 폴리펩타이드에서 보이는 분비 수준과 비교하여 세포로부터 작동 가능하게 연결된 폴리펩타이드(예컨대, GAA 펩타이드)의 분비를 향상시키는(위에서 정의된 바와 같음) 기능을 하는 아미노산 서열을 지칭하는 것으로 의도된다. 위에서 정의된 바와 같이, "향상된" 분비라는 것은, 세포에 의해 합성된 GAA 폴리펩타이드 중 세포로부터 분비되는 상대적 비율이 증가하는 것을 의미하며; 분비된 단백질의 절대량도 반드시 증가될 필요는 없다. 본 발명의 특정 실시형태에서, 본질적으로 GAA-폴리펩타이드 전부(즉, 적어도 95%, 97%, 98%, 99% 이상)가 분비된다. 그러나, 분비 수준이 천연 GAA 폴리펩타이드와 비교하여 향상되는 한, 본질적으로 GAA 폴리펩타이드의 전부 또는 심지어 대부분이 분비될 필요는 없다. 예시적인 리더 서열은 본원에 개시된 바와 같은 선천성 GAA 신호 서열(내인성 GAA 신호 서열로도 지칭됨), AAT 서열, IL2(1-3), IL2 리더 서열(IL2 wt), 변형된 IL2 리더 서열(IL2 mut), 피브로넥틴(FN1, 또한 FBN으로도 지칭됨), 또는 IgG 리더 서열 또는 그 기능적 변이체를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0615] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "아미노산"은 임의의 자연 발생 아미노산, 그의 변형된 형태, 및 합성 아미노산을 포함한다. 자연 발생 좌회전성(L-) 아미노산이 US 공보 2018/0371496의 표 2에 개시되어 있으며, 이는 그 전체가 본원에 통합된다. 대안적으로, 아미노산은 변형된 아미노산 잔기일 수 있고(비제한적인 예가 US 공보 2018/0371496의 표 4에 도시되어 있음), 및/또는 번역 후 변형(예컨대, 아세틸화, 아미드화, 포르밀화, 하이드록실화, 메틸화, 인산화 또는 황산화(sulfatation))에 의해 변형되는 아미노산일 수 있다. 또한, 비-자연 발생 아미노산은 문헌[Wang et al., Annu Rev Biophys Biomol Struct. 35:225-49(2006)]에 의해 설명된 바와 같은 "비자연적" 아미노산일 수 있다. 이러한 비천연 아미노산은 관심있는 분자를 AAV 캡시드 단백질에 화학적으로 연결하는 데 유리하게 사용될 수 있다.

[0616] 더 자세히 설명하기 위해, 예를 들어, 본 명세서가 특정 아미노산이 A, G, I, L 및/또는 V에서 선택될 수 있다고 나타내는 경우, 이 표현은 또한 아미노산이 이러한 아미노산(들)의 임의의 서브세트, 예를 들어 A, G, I 또는 L; A, G, I 또는 V; A 또는 G; L만 등에서 선택될 수 있다는 것을 나타내며, 그러한 각각의 하위조합은 본원에 명시적으로 기재된 바와 같다. 또한, 그러한 표현은 명시된 아미노산 중 하나 이상이 청구되지 않을 수 있다(예컨대, 부정 단서)는 것을 나타낸다. 예를 들어, 특정 실시형태에서 아미노산은 A, G 또는 I가 아니고; A가 아니고; G 또는 V가 아닌 등, 그러한 가능한 제외사항 각각은 본원에 명시적으로 기재된 바와 같다.

[0617] 본원에서 사용되는 바와 같이, 어구 "프로모터"는 일반적으로 전사될 핵산 서열의 상류에 위치하여 전사가 일어나는 데 필요한, 즉, 전사를 개시하는 DNA의 영역을 지칭한다. 프로모터는 자신의 제어 하에 코딩 서열의 전사를 적절히 활성화하거나 억제할 수 있다. 프로모터는 일반적으로 복수의 TF에 의해 인식되고 결합되는 특정 서열을 함유한다. TF는 프로모터 서열에 결합하여 유전자의 코딩 영역에서 RNA를 합성하는 효소인 RNA 중합 효소를 모집한다. 많은 프로모터가 해당 기술 분야에 알려져 있다.

[0618] 본원에서 사용되는 바와 같이 용어 "합성 프로모터"는 자연에서 발생하지 않는 프로모터에 관한 것이다. 합성 프로모터의 일부(예컨대, 최소 프로모터)는 자연적으로 발생할 수 있지만, 완전한 엔티티로서의 합성 프로모터는 자연적으로 발생하지 않는다.

[0619] 본원에서 사용되는 바와 같이, "최소 프로모터"("핵심 프로모터"라고도 알려짐)는 그 자체로는 비활성화되거나 대부분 비활성이지만, 다른 전사 조절 요소와 결합될 때 전사를 매개할 수 있는 짧은 DNA 세그먼트를 지칭한다. 최소 프로모터 서열은 원핵생물 및 진핵생물 유전자를 포함하여, 다양한 상이한 공급원에서 유래될 수 있다. 최소 프로모터의 예는 위에서 논의되었고, 도파민 베타-하이드록실라제 유전자 최소 프로모터, 거대세포바이러스(CMV) 즉각적인 초기 유전자 최소 프로모터(CMV-MP), 및 헤르페스 티미딘 키나아제 최소 프로모터(MinTK)를 포함한다. 최소 프로모터는 전형적으로 바로 상류에 있는 전사 시작 부위(TSS) 및 요소, RNA 중합효소 II를 위한 결합 부위, 및 일반적인 전사 인자 결합 부위(종종 TATA 박스)를 포함한다.

[0620] 본원에서 사용되는 바와 같이, "근위 프로모터"는 최소 프로모터, 및 주요 조절 요소를 함유하는 경향이 있는 유전자 상류의 근위 서열에 관한 것이다. 이는 종종 TSS의 상류의 대략 250개의 염기쌍까지 확장되며, 특이적 TFBS를 포함한다. 근위 프로모터는 자연 발생 간-특이적 근위 프로모터일 수 있다. 그러나, 근위 프로모터는 합성일 수 있다.

[0621] 본원의 맥락에서 프로모터 또는 다른 핵산 서열의 "기능적 변이체"는, 기준 서열과 동일한 방식, 예컨대, 간-특이적 프로모터와 동일한 방식으로 기능하는 능력을 보유한 기준 서열의 변이체이다. 이러한 기능적 변이체에 대한 대안적인 용어는 "생물학적 등가물" 또는 "등가물"을 포함한다.

[0622] 프로모터와 관련하여 용어 "간-특이적" 또는 "간-특이적 발현"은, 다른 조직(예컨대, 비장, 근육, 심장, 폐, 뇌)과 비교하여 간(또는 간-유래 세포)에서 우선적 또는 우세한 방식으로 유전자의 발현을 강화하거나 유도하는 프로모터의 능력을 지칭한다. 유전자의 발현은 mRNA 또는 단백질의 형태일 수 있다. 일부 실시형태에서, 간-특이적 발현은 다른(즉, 간이 아닌) 조직이나 세포에서는 무시할 수 있을 정도로 발현이 나타나며, 즉 발현은 간에 매우 특이적이다. 일부 실시형태에서, 간-특이적 프로모터는 간에서 우선적으로 발현을 유도하지만, 근육과 같은 낮은 수준의 다른 관심 조직에서 유전자의 발현을 유도할 수도 있다.

[0623] 따라서, 통상의 기술자는 위에서 언급된 간-특이적 프로모터의 임의의 변이체가 기능적으로 유지되는지(즉, 위에서 정의된 바와 같은 기능적 변이체인지) 여부를 쉽게 판단할 수 있다. 예를 들어, 평가될 임의의 주어진 프로모터는 최소 프로모터(예컨대, CMV-MP의 상류에 위치함)에 작동 가능하게 연결될 수 있으며, 유전자(전형적으로 리포터 유전자)의 간-특이적 발현을 유도하는 프로모터의 능력이 측정될 수 있다. 마찬가지로, 간-특이적 발현을 유도하는 프로모터의 능력은 (예컨대, 아래의 실시예에 설명된 바와 같이) 통상의 기술자에 의해 쉽게

평가될 수 있다. 기준 프로모터의 변이에 의해 유도되는 유전자의 발현 수준은 기준 서열에 의해 유도되는 발현 수준과 비교될 수 있다. 일부 실시형태에서, 변이 프로모터에 의해 유도된 간-특이적 발현 수준이 기준 프로모터에 의해 유도된 발현 수준의 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 적어도 100%인 경우, 해당 변이체는 기능성을 유지한다고 할 수 있다. 간-특이적 발현 향상을 평가하기 위한 적합한 핵산 컨스트럭트 및 리포터 분석은 쉽게 구성될 수 있으며, 아래에 제시된 실시예는 적합한 방법론을 제공한다.

[0624] 간-특이성은 유전자(예컨대, 치료 유전자 또는 리포터 유전자)의 발현이 간-유래 세포에서 우선적으로 또는 우세하게 발생하는 경우에서 확인될 수 있다. 예를 들어, 다른 유형의 세포(예컨대, 간-유래가 아닌 세포)에서보다 간-유래 세포에서 발현 수준이 유의미하게 높은 경우, 우선적 또는 우세한 발현이 정의될 수 있다. 예를 들어, 간-유래 세포에서의 발현은 간이 아닌 세포보다 적합하게는 적어도 5배 높고, 바람직하게는 간이 아닌 세포보다 적어도 10배 높고, 일부 경우에서는 50배 이상 높을 수 있다. 편의상, 간-특이적 발현은 간 세포주(예컨대, Huh7 및/또는 HepG2 세포와 같은 간-유래 세포주) 또는 간 일차 세포의 발현 수준과, 신장-유래 세포주(예컨대, HEK-293), 자궁 경부 조직-유래 세포주(예컨대, HeLa) 및/또는 폐-유래 세포주(예컨대, A549)의 발현 수준과의 비교를 통해 적합하게 입증될 수 있다.

[0625] 본 발명의 합성 간-특이적 프로모터는 바람직하게는 예컨대, 이식유전자, 바람직하게는 치료적 이식유전자의 간-특이적 발현을 유도하는 것과 같이 대상체의 간에서의 발현을 촉진시키기에 적합하다.

[0626] 본 발명의 바람직한 합성 간-특이적 프로모터는 간-특이적 이식유전자 발현을 촉진하기에 적합하며, TBG 프로모터(예컨대, 국제 출원 WO2021102107에 개시된 바와 같은 서열 번호: 435 참조)의 활성의 적어도 15%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 125%, 150%, 175%, 200%, 250%, 300%, 350% 또는 400%인 간 세포에서의 활성을 갖는다.

[0627] 본 발명의 합성 간-특이적 프로모터는 바람직하게는 간-유래 세포에서 CMV-IE 프로모터(예컨대, 국제 출원 WO2021102107에 개시된 바와 같은 서열 번호: 433 참조)보다 적어도 1.5배 초과인 수준에서, 바람직하게는 간-유래 세포(예컨대, HEK-293, HeLa, 및/또는 A549 세포)에서 CMV 프로모터보다 적어도 2배 초과인 수준에서 간-특이적 발현을 촉진하는 데 적합하다.

[0628] 용어 "동일성" 및 "동일한" 등은 2개의 중합체성 분자 사이, 예컨대, 2개의 핵산 분자 사이, 이를테면 2개의 DNA 분자 사이의 서열 유사성을 지칭한다. 예를 들어, 문헌[Altschul et al. 1990(J Mol Biol 215: 403-10)]에 의해 최초로 설명된 기본적인 국소 정렬 검색 도구(Basic Local Alignment Search Tool, BLAST), 이를테면 문헌[Tatusova and Madden 1999(FEMS Microbiol Lett 174: 247-250)]에 의해 설명된 "Blast 2 서열" 알고리즘을 사용하여, 서열 정렬 및 서열 동일성 결정이 수행될 수 있다.

[0629] 본원에서 사용되는 바와 같이 용어 "합성"은 자연에서 발생하지 않는 핵산 분자를 의미한다. 본 발명의 합성 핵산 발현 컨스트럭트는 전형적으로 재조합 기술에 의해 인공적으로 생성된다. 그러한 합성 핵산은 자연 발생 서열(예컨대, 프로모터, 인핸서, 인트론, 및 다른 그러한 조절 서열)을 함유할 수 있지만, 이들은 비자연 발생 맥락에서 존재한다. 예를 들어, 합성 유전자(또는 유전자의 일부)는 전형적으로, 본질적으로 인접하지 않은 하나 이상의 핵산 서열(키메라 서열)을 함유하고, 및/또는 치환, 삽입, 및 결실 및 이들의 조합을 포함할 수 있다.

[0630] 본원에서 사용되는 바와 같이 "스페이서 서열" 또는 "스페이서"는 2개의 기능적 핵산 서열을 분리시키는 핵산 서열이다. 이 서열은 본질적으로 임의의 서열을 가질 수 있지만, 기능적 핵산 서열(예컨대, 시스-조절 요소)이 원하는 바와 같이 기능하는 것을 방지(예컨대, 이는 사일런서 서열을 포함하거나, 원하는 전사 인자의 결합을 방지하는 경우 등에서 발생할 수 있음)하지 않아야 한다. 전형적으로, 이는 인접한 기능적 핵산 서열에 서로 간격을 두기 위해서만 존재하므로, 비기능적이다.

[0631] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "약제학적으로 허용 가능한"은 해당 기술 분야와 일치하며, 약제학적 조성물의 다른 성분과 호환 가능하고 수용자에게 해롭지 않다는 것을 의미한다.

[0632] 용어 "치료하다", "치료하는" 또는 "~의 치료"(및 그 문법적 변형)는, 대상체의 병태의 중증도가 감소되고, 적어도 부분적으로 개선되거나 안정화되고, 및/또는 적어도 하나의 임상 증상에서 일부 완화, 저하, 감소 또는 안정화가 달성되거나, 및/또는 질환 또는 장애의 진행이 지연되는 것을 의미한다.

[0633] 용어 "예방하다", "예방하는" 및 "예방"(및 그 문법적 변형)은, 본 발명의 방법이 존재하지 않을 때 발생할 수 있는 것에 비해 대상체에서 질환, 장애 및/또는 임상적 증상(들)의 발병의 예방 및/또는 지연, 및/또는 질환, 장애 및/또는 임상적 증상(들)의 발병의 중증도의 감소를 지칭한다. 예방은 예컨대, 질환, 장애 및/또는 임상

적 증상(들)이 전혀 존재하지 않는 것과 같이 완전할 수 있다. 예방은 또한 부분적일 수 있으며, 대상체에서 질환, 장애 및/또는 임상 증상(들)의 발생 및/또는 발병의 중증도가 본 발명이 존재하지 않을 때 발생할 수 있는 것보다 실질적으로 더 적을 수 있는 것이다.

[0634] 본원에서 사용되는 바와 같이 "치료 유효"량은 대상체에게 일부 개선 또는 이점을 제공하기에 충분한 양이다. 대안적으로 언급된, "치료 유효"량은 대상체에서의 적어도 하나의 임상 증상에 일부 완화, 저하, 감소, 또는 안정화를 제공할 양이다. 통상의 기술자는 치료 효과가, 대상체에게 일부 이점이 제공되는 한, 완전하거나 또는 치유적일 필요가 없다는 것을 이해할 것이다.

[0635] 본원에서 사용되는 바와 같은 "예방 유효"량은, 본원의 방법이 존재하지 않을 때 발생할 수 있는 것에 관하여 대상체에서 질환, 장애 및/또는 임상적 증상의 발병을 예방 및/또는 지연시키기에 충분한 양, 및/또는 대상체에서 질환, 장애 및/또는 임상적 증상의 발병의 중증도를 감소 및/또는 지연시키기에 충분한 양이다. 통상의 기술자는, 일부 예방적인 이익이 대상체에게 제공되는 한, 예방의 수준이 완전할 필요는 없다는 점을 이해할 것이다.

[0636] "치료적 유효량" 및 이와 유사한 문구는, 예컨대, 간에서 치료적 유전자를 발현시키고, 혈장 내로의 분비 등 원하는 특정 약리학적 효과를 제공하는, 대상체에서의 용량 또는 혈장 농도를 의미한다. 통상의 기술자에 의해 그러한 투여량이 치료적 유효량으로 간주되더라도, 치료적 유효량은 본원에서 설명되는 병태를 치료하는 데 항상 유효한 것은 아니라는 점이 강조된다. 치료적 유효량은 투여의 경로 및 투여 형태, 대상체의 연령 및 체중, 및/또는 치료 중인 질환 또는 병태에 따라 달라질 수 있다.

[0637] 용어 "개별", "대상체", 및 "환자"는 상호교환적으로 사용되며, 치료가 필요한 질환 또는 병태를 갖는 임의의 개별 대상체를 지칭한다. 본 개시내용의 목적상, 대상체는 영장류, 바람직하게는 인간, 또는 다른 포유동물, 이를테면 개, 고양이, 말, 돼지, 염소, 또는 소 등일 수 있다.

[0638] 관심 대상의 발현될 유전자를 포함하는 DNA 벡터를 포함하여, AAV 또는 AAV의 양상과 관련되거나, 이를 개시하거나 또는 설명하는, 본원에 참조로 통합된 추가적인 특허는 다음과 같다: 미국 특허 제6,491,907호; 제7,229,823호; 제7,790,154호; 제7,201,898호; 제7,071,172호; 제7,892,809호; 제7,867,484호; 제8,889,641호; 제9,169,494호; 제9,169,492호; 제9,441,206호; 제9,409,953호; 및 제9,447,433호; 제9,592,247호; 및 제9,737,618호.

[0639] 본원에 제공된 본 발명은 다음의 번호로 매겨진 단락 중 임의의 단락에 추가로 설명될 수 있다.

[0640] 1. 게놈 내에 다음을 포함하는 재조합 아데노바이러스 연관(rAAV) 벡터:

[0641] a. 5' 및 3' AAV 역전된 말단 반복(ITR) 서열, 및

[0642] b. 상기 5' 및 3' ITR 사이에 위치하고, 내인성 GAA 신호 펩타이드의 전부 또는 일부, 이종 신호 펩타이드 및 알파-글루코시다제(GAA) 폴리펩타이드를 암호화하는 이종 핵산 서열,

[0643] 여기서 상기 GAA 폴리펩타이드는 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 28-952번, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 57-952번을 포함하거나, 또는 서열 번호: 1의 아미노산 28번, 28-29번, 28-30번, 28-31번, 28-32번, 또는 28-33번을 포함하는 N-말단 GAA 폴리펩타이드 단편 및 서열 번호: 1의 상기 N-말단 GAA 폴리펩타이드 단편 뒤에 약 5개의 아미노산에서 약 40개의 아미노산 중 임의의 수의 아미노산 결실을 포함하고, 여기서 상기 이종 신호 펩타이드는 상기 N-말단 GAA 폴리펩타이드 단편 바로 뒤와 상기 GAA 폴리펩타이드의 나머지 아미노산 앞에 삽입될 수 있고,여기서 상기 이종 신호 펩타이드는 상기 GAA 폴리펩타이드의 나머지 아미노산의 57번 위치에서 선택적으로 융합되고, 여기서 상기 GAA 폴리펩타이드는 서열 번호: 1의 아미노산 952번, 또는 그 기능적 단편까지 확장될 수 있고,

[0644] 여기서 상기 GAA 폴리펩타이드를 암호화하는 상기 핵산 서열은 코돈 최적화될 수 있고, 여기서 상기 이종 핵산은 간-특이적 프로모터 및 폴리 A 서열에 작동 가능하게 연결되는 것인, 재조합 AAV 벡터.

[0645] 2. 단락 1에 있어서, 상기 GAA 폴리펩타이드를 암호화하는 상기 코돈 최적화된 핵산 서열은 서열 번호: 1-18로 이루어지는 군, 또는 그들의 기능적 단편에서 선택되는 것인, 재조합 AAV 벡터.

[0646] 3. 선행 단락 중 어느 한 단락에 있어서, 서열 번호: 23의 핵산 서열, 또는 그 기능적 변이체를 포함하는, 재조합 AAV 벡터.

[0647] 4. 선행 단락 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 이종 핵산 서열은 상기 GAA 폴리펩타이드에 융합된 신호 펩

타이드를 포함하는 GAA 단백질을 암호화하고, 여기서 상기 신호 펩타이드는 내인성 GAA 신호 펩타이드, 또는 이종 신호 펩타이드, 또는 이들의 조합인 것인, 재조합 AAV 벡터.

[0648] 5. 선행 단락 중 어느 한 단락에 있어서, 서열 번호: 3을 암호화하는 핵산은 야생형인 것인, 재조합 AAV 벡터.

[0649] 6. 선행 단락 중 어느 한 단락에 있어서, UTR 또는 역방향 RNA 중합효소 II 종결자 서열 중 적어도 하나를 더 포함하는, 재조합 AAV 벡터.

[0650] 7. 선행 단락 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 AAV 게놈은, 5' 내지 3' 방향으로 다음을 포함하는 것인, 재조합 AAV 벡터:

[0651] a. 5' ITR,

[0652] b. 간-특이적 프로모터 서열,

[0653] c. 5' UTR 서열,

[0654] d. 내인성 GAA 신호 펩타이드의 일부 또는 전부를 암호화하는 핵산,

[0655] e. 이종 신호 펩타이드 또는 N-말단 GAA 폴리펩타이드 단편을 암호화하는 핵산,

[0656] f. 알파-글루코시다제(GAA) 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산, 여기서 상기 GAA 폴리펩타이드는 기능적으로 활성임,

[0657] g. 폴리 A 서열, 및

[0658] h. 역방향 RNA 중합효소 II 종결자 서열.

[0659] 8. 선행 단락 중 어느 한 단락에 있어서, UTR은 5' 또는 3'인 것인, 재조합 AAV 벡터.

[0660] 9. 선행 단락 중 어느 한 단락에 있어서, 신호 펩타이드를 암호화하는 핵산은: 내인성 GAA 신호 펩타이드, 피브로넥틴 신호 펩타이드(FN1), IL-2 wt 신호 펩타이드, 변형된 IL-2 신호 펩타이드, IL2(1-3) 신호 펩타이드, IgG 신호 펩타이드, AAT 신호 펩타이드, A2M 신호 펩타이드, 또는 PZP 신호 펩타이드, 또는 신호 펩타이드 활성을 갖는 이들의 활성 단편 중 임의의 것에서 선택되는 신호 서열을 암호화하는 것인, 재조합 AAV 벡터.

[0661] 10. 선행 단락 중 어느 한 단락에 있어서, 핵산 서열은 서열 번호: 1의 아미노산 서열을 갖는 GAA 폴리펩타이드, 또는 서열 번호: 1에 대해 적어도 80%의 서열 동일성을 갖는 폴리펩타이드를 암호화하고, 여기서 아미노산 잔기 199번은 R(199R)이고, 아미노산 잔기 223번은 H(223H)이고 아미노산 잔기 780번은 I(780I)인 것인, 재조합 AAV 벡터.

[0662] 11. 선행 단락 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 GAA 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산 서열은 서열 번호: 3이거나, 또는 서열 번호: 3에 대해 적어도 80%, 또는 적어도 85%, 또는 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 핵산 서열이며 이는 서열 번호: 1에 대해 적어도 80%의 서열 동일성을 갖는 GAA 폴리펩타이드를 암호화하고, 여기서 아미노산 잔기 199번은 R(199R)이고, 아미노산 잔기 223번은 H(223H)이고 아미노산 잔기 780번은 I(780I)인, 재조합 AAV 벡터.

[0663] 12. 선행 단락 중 어느 한 단락에 있어서, 5' UTR 서열은 서열 번호: 41을 포함하거나, 또는 서열 번호: 41에 대해 적어도 80%의 서열 동일성을 갖는 핵산을 포함하는 것인, 재조합 AAV 벡터.

[0664] 13. 선행 단락 중 어느 한 단락에 있어서, 5' UTR 서열은 서열 번호: 40을 포함하거나, 또는 서열 번호: 40에 대해 적어도 80%의 서열 동일성을 갖는 핵산을 포함하는 것인, 재조합 AAV 벡터.

[0665] 14. 선행 단락 중 어느 한 단락에 있어서, 신호 펩타이드를 암호화하는 핵산 서열의 5', 및 프로모터의 3'에 위치한 인트론 서열을 더 포함하는, 재조합 AAV 벡터.

[0666] 15. 선행 단락 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 인트론 서열은 MVM 서열, HBB2 서열, CMVIE 인트론 서열, 또는 UBC 인트론 서열 또는 SV40 서열로 이루어지는 군에서 선택되는 것인, 재조합 AAV 벡터.

[0667] 16. 선행 단락 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 GAA 폴리펩타이드는 표 1에 개시된 것 중 임의의 것에서 선택되는 N-말단 절단된 GAA 폴리펩타이드인 것인, 재조합 AAV 벡터.

[0668] 17. 선행 단락 중 어느 한 단락에 있어서, GAA 유전자를 암호화하는 핵산의 3' 및 3' ITR 서열의 5'에 위치

한 적어도 하나의 폴리A 서열을 더 포함하는, 재조합 AAV 벡터.

[0669] 18. 선행 단락 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 이종 핵산 서열은 3' UTR 서열, 또는 RNA 중합효소 II 종결자 서열을 더 포함하고, 여기서 상기 3' UTR 서열은 GAA 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산의 3' 및 3' ITR 서열의 5'에 위치하거나, 또는 GAA 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산과 폴리 A 서열 사이에 위치하는 것인, 재조합 AAV 벡터.

[0670] 19. 선행 단락 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 이종 핵산 서열은 3' 인트론 서열, 또는 RNA 중합효소 II 종결자 서열을 더 포함하고, 여기서 상기 3' 인트론 서열은 GAA 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산의 3' 및 상기 3' ITR 서열의 5'에 위치하거나, 또는 GAA 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산과 폴리 A 서열 사이에 위치하는 것인, 재조합 AAV 벡터.

[0671] 20. 선행 단락 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 ITR은 삽입, 결실 또는 치환을 포함하는 것인, 재조합 AAV 벡터.

[0672] 21. 선행 단락 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 ITR 내의 하나 이상의 CpG 섬은 제거되는 것인, 재조합 AAV 벡터.

[0673] 22. 선행 단락 중 어느 한 단락에 있어서,

[0674] a. 신호 펩타이드를 암호화하는 핵산은:

[0675] AAT 신호 펩타이드(예컨대, 서열 번호: 67), 또는 분비 신호 활성을 갖는 이들의 활성 단편, 예컨대, 서열 번호: 67에 대해 적어도 약 75%, 또는 80%, 또는 85%, 또는 90%, 또는 95%, 또는 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 암호화하는 핵산;

[0676] 피브로넥틴 신호 펩타이드(FN1)(예컨대, 서열 번호: 73-75), 또는 분비 신호 활성을 갖는 이들의 활성 단편, 예컨대, 서열 번호: 73-75에 대해 적어도 약 75%, 또는 80%, 또는 85%, 또는 90%, 또는 95%, 또는 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 암호화하는 핵산;

[0677] 내인성 GAA 신호 펩타이드(서열 번호: 51), 또는 분비 신호 활성을 갖는 이들의 활성 단편, 예컨대, 서열 번호: 51에 대해 적어도 약 75%, 또는 80%, 또는 85%, 또는 90%, 또는 95%, 또는 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 암호화하는 핵산;

[0678] hIGF2 신호 펩타이드(예컨대, 서열 번호: 72), 또는 분비 신호 활성을 갖는 이들의 활성 단편, 예컨대, 서열 번호: 72에 대해 적어도 약 75%, 또는 80%, 또는 85%, 또는 90%, 또는 95%, 또는 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 암호화하는 핵산;

[0679] IgG1(201) 신호 펩타이드(서열 번호: 54), 또는 분비 신호 활성을 갖는 이들의 활성 단편, 예컨대, 서열 번호: 54에 대해 적어도 약 75%, 또는 80%, 또는 85%, 또는 90%, 또는 95%, 또는 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 암호화하는 핵산;

[0680] wtIL2 리더 펩타이드(서열 번호: 55), 또는 분비 신호 활성을 갖는 이들의 활성 단편, 예컨대, 서열 번호: 55에 대해 적어도 약 75%, 또는 80%, 또는 85%, 또는 90%, 또는 95%, 또는 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 암호화하는 핵산;

[0681] 돌연변이 IL2 리더 펩타이드(서열 번호: 56) 또는 분비 신호 활성을 갖는 이들의 활성 단편, 예컨대, 서열 번호: 56에 대해 적어도 약 75%, 또는 80%, 또는 85%, 또는 90%, 또는 95%, 또는 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 암호화하는 핵산으로 이루어지는 군 중 임의의 것에서 선택되고;

[0682] b. GAA 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산은: 서열 번호: 3, 서열 번호: 4, 서열 번호: 5, 서열 번호: 6, 서열 번호: 7, 서열 번호: 8, 서열 번호: 9, 서열 번호: 10, 서열 번호: 11, 서열 번호: 12, 서열 번호: 13, 서열 번호: 14, 서열 번호: 15, 서열 번호: 16, 서열 번호: 17, 서열 번호: 18, 또는 서열 번호: 1-18에 대해 적어도 60%, 또는 70%, 또는 80%, 85% 또는 90% 또는 95%, 또는 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 핵산 서열로 이루어지는 군 중 임의의 것에서 선택되는 것인, 재조합 AAV 벡터.

[0683] 23. 선행 단락 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 GAA 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산은 서열 번호: 3에서 선택되거나, 또는 서열 번호: 3에 대해 적어도 60%, 또는 70%, 또는 80%, 85% 또는 90% 또는 95%, 또는 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 핵산 서열이며 이는 서열 번호: 1에 대해 적어도 85%의 서열 동일성을 갖는 GAA

폴리펩타이드를 암호화하고, 여기서 아미노산 잔기 199번은 R(199R)이고, 아미노산 잔기 223번은 H(223H)이고 아미노산 잔기 780번은 I(780I)인 것인, 재조합 AAV 벡터.

[0684] 24. 선행 단락 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 GAA 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산은 서열 번호: 1, 또는 서열 번호: 1에 대해 80% 동일한 서열의 아미노산 잔기 35번, 40번, 50번, 57번, 60번, 68번, 69번, 70번, 72번, 74번, 779번, 790번, 791번, 792번, 793번, 또는 796번 중 임의의 것에서 시작하여 GAA 폴리펩타이드를 암호화하고, 여기서 아미노산 잔기 199번은 R(199R)이고, 아미노산 잔기 223번은 H(223H)이고 아미노산 잔기 780번은 I(780I)인 것인, 재조합 AAV 벡터.

[0685] 25. 선행 단락 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 GAA 폴리펩타이드는 GAA 폴리펩타이드의 N-말단에 부착된 내인성 GAA 신호 펩타이드, 또는 GAA 폴리펩타이드의 N-말단에 부착된 이종 신호 펩타이드를 갖고, 여기서 상기 내인성 신호 펩타이드는 서열 번호: 59의 상기 아미노산 서열 또는 서열 번호: 59에 대해 적어도 80%의 서열 동일성을 갖는 서열을 갖고, 상기 이종 신호 펩타이드는, 서열 번호: 60(201 IgG 신호 펩타이드), 또는 IL2 야생형 신호 펩타이드(서열 번호: 61), 변형된 IL2 신호 펩타이드(서열 번호: 62), A2M 신호 펩타이드(서열 번호: 63), 또는 PZP 신호 펩타이드(서열 번호: 64), 또는 인공 신호 펩타이드(서열 번호: 65), 또는 카텝신 L 신호 펩타이드(서열 번호: 66) 또는 서열 번호: 60-66에 대해 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 신호 펩타이드로 이루어지는 군에서 선택되는 것인, 재조합 AAV 벡터.

[0686] 26. 선행 단락 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 간-특이적 프로모터는 서열 번호: 86, 88, 91-96, 146-150 또는 439-441 중 임의의 것에서 선택되거나, 또는 간-특이적 프로모터는 서열 번호: 86, 88, 91-96, 146-150 또는 439-441에 대해 적어도 80%의 서열 동일성을 갖는 것인, 재조합 AAV 벡터.

[0687] 27. 선행 단락 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 간-특이적 프로모터는 서열 번호: 98 또는 99 중 임의의 것에서 선택되거나, 또는 간-특이적 프로모터는 서열 번호: 98 또는 99에 대해 적어도 80%의 서열 동일성을 갖는 것인, 재조합 AAV 벡터.

[0688] 28. 선행 단락 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 간-특이적 프로모터는 서열 번호: 97이거나, 또는 간-특이적 프로모터는 서열 번호: 97에 대해 적어도 80%의 서열 동일성을 갖는 것인, 재조합 AAV 벡터.

[0689] 29. 선행 단락 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 재조합 벡터는 서열 번호: 27의 플라스미드로부터 제조되는 것인, 재조합 AAV 벡터.

[0690] 30. 선행 단락 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 핵산은 서열 번호: 25, 또는 그 기능적 단편을 포함하는 것인, 재조합 AAV 벡터.

[0691] 31. 선행 단락 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 재조합 AAV 벡터는 키메라 AAV 벡터, 반수체 AAV 벡터, 하이브리드 AAV 벡터 또는 배수체 AAV 벡터인 것인, 재조합 AAV 벡터.

[0692] 32. 선행 단락 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 재조합 AAV 벡터는 합리적 반수체 벡터, 모자이크 AAV 벡터, 화학적으로 변형된 AAV 벡터, 또는 임의의 AAV 혈청형으로부터의 AAV 벡터인 것인, 재조합 AAV 벡터.

[0693] 33. 선행 단락 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 재조합 AAV 벡터는 AAVXL32 벡터, AAVXL32.1 벡터, AAV8 벡터, 또는 적어도 하나의 AAV8 캡시드 단백질을 포함하는 반수체 AAV8 벡터로 이루어지는 군에서 선택되는 것인, 재조합 AAV 벡터.

[0694] 34. 선행 단락 중 어느 한 단락에 있어서, 혈청형은 AAV3b인 것인, 재조합 AAV 벡터.

[0695] 35. 선행 단락 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 AAV3b 혈청형은 265D, 549A, Q263Y 중 임의의 것에서 선택되는 캡시드 단백질 내의 하나 또는 돌연변이를 포함하는 것인, 재조합 AAV 벡터.

[0696] 36. 선행 단락 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 AAV3b 혈청형은 AAV3b265D, AAV3b265D549A, AAV3b549A 또는 AAV3bQ263Y, 또는 AAV3bSASTG 중 임의의 것에서 선택되는 것인, 재조합 AAV 벡터.

[0697] 37. 선행 단락 중 어느 한 단락에 있어서, 폴리 A 서열은 전장 HGF 폴리 A 서열인 것인, 재조합 AAV 벡터.

[0698] 38. 선행 단락 중 어느 한 단락에 있어서, 폴리 A 서열은 서열 번호: 42, 43 또는 44에서 선택되거나, 또는 서열 번호: 42-44에 대해 적어도 80%의 서열 동일성을 갖는 핵산 서열인 것인, 재조합 AAV 벡터.

[0699] 39. 선행 단락 중 어느 한 단락에 있어서, 역방향 RNA 중합효소 II 종결자 서열은 서열 번호: 45이거나, 또는 서열 번호: 45에 대해 적어도 80%의 서열 동일성을 갖는 핵산 서열인 것인, 재조합 AAV 벡터.

[0700] 40. 약제학적으로 허용 가능한 담체 내에, 선행 단락 중 어느 한 단락의 재조합 AAV 벡터를 포함하는, 약제학적 조성물.

[0701] 41. 폼페병, 또는 글리코겐 저장 질환 II형(GSD II, 산성 말타아제 결핍증)을 갖거나 또는 알파-글루코시다제(GAA) 폴리펩타이드 결핍증을 갖는 대상체를 치료하는 방법으로서, 선행 단락 중 어느 한 단락의 재조합 AAV 벡터, 또는 rAAV 게놈 또는 핵산 서열 중 임의의 것을 상기 대상체에 투여하는 것을 포함하는, 방법.

[0702] 42. 단락 38에 있어서, 상기 AAV 벡터는 서열 번호: 27의 플라스미드로부터 제조되는 것인, 방법.

[0703] 43. 선행 단락 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 재조합 AAV 벡터는 서열 번호: 3의 핵산 서열, 또는 그 기능적 단편을 포함하는 것인, 방법.

[0704] 44. 선행 단락 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 재조합 AAV 벡터는 서열 번호: 23의 핵산 서열, 또는 그 기능적 변이체를 포함하는 것인, 방법.

[0705] 45. 선행 단락 중 어느 한 단락에 있어서, GAA 폴리펩타이드는 상기 대상체의 간에서 분비되고 상기 분비된 GAA의 흡수는 골격근 조직, 심근 조직, 횡격막 조직 또는 이들의 조합에 의해 이루어지고, 여기서 상기 분비된 GAA의 흡수는 상기 조직(들) 내에서 리소좀의 글리코겐 저장을 감소시키는 것인, 방법.

[0706] 46. 선행 단락 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 대상체에게 투여하는 것은 근육내, 피하, 척수내, 수조내, 척추강내, 정맥내 투여 중 임의의 것에서 선택되는 것인, 방법.

[0707] 47. 선행 단락 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 재조합 AAV 벡터는 키메라 AAV 벡터, 반수체 AAV 벡터, 하이브리드 AAV 벡터 또는 배수체 AAV 벡터인 것인, 방법.

[0708] 48. 선행 단락 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 재조합 AAV 벡터는 합리적 반수체 벡터, 모자이크 AAV 벡터, 화학적으로 변형된 AAV 벡터, 또는 임의의 AAV 혈청형으로부터의 AAV 벡터인 것인, 방법.

[0709] 49. 선행 단락 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 재조합 AAV 벡터는 AAVXL32 벡터 또는 AAVXL32.1 벡터 또는 AAV8 벡터, 또는 적어도 하나의 AAV8 캡시드 단백질을 포함하는 반수체 AAV8 벡터인 것인, 방법.

[0710] 50. 선행 단락 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 재조합 AAV 벡터는 AAV8 벡터인 것인, 방법.

[0711] 51. 선행 단락 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 재조합 AAV 벡터는 1.0E11 vg/kg 내지 5.0E13 vg/kg의 용량 범위로 투여되는 것인, 방법.

[0712] 52. 선행 단락 중 어느 한 단락에 있어서, GAA 단백질 효소 대체 치료법(ERT)을 받는 것, 및 GAA 단백질 효소 대체 치료법을 상기 재조합 AAV 벡터의 투여와 동일한 날, 투여 후 하루, 또는 투여 후 1일에서 26주 사이의 임의의 시간에 철회하는 것을 더 포함하는, 방법.

[0713] 53. 서열 번호: 3, 또는 서열 번호: 3에 대해 적어도 80%의 서열 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하는, 핵산 컨스트럭트.

[0714] 54. 단락 50에 있어서, 서열 번호: 3의 핵산 서열 또는 이에 대해 80%의 서열 동일성을 갖는 핵산의 발현은 서열 번호: 1에 대해 적어도 80%의 서열 동일성을 갖는 GAA 폴리펩타이드를 암호화하고, 여기서 199번 위치에 R이 존재하고, 223번 위치에 H가 존재하고 780번 위치에 I가 존재하는 것인, 핵산.

[0715] 55. 서열 번호: 23, 또는 서열 번호: 23에 대해 적어도 80%의 서열 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하는, 핵산 컨스트럭트.

[0716] 56. 단락 52에 있어서, 서열 번호: 3 또는 서열 번호: 25, 또는 서열 번호: 3 또는 25에 대해 적어도 80%의 서열 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하는, 핵산 컨스트럭트.

[0717] 57. 선행 단락 중 어느 한 단락에 있어서, 서열 번호: 3의 핵산 서열 또는 이에 대해 80%의 서열 동일성을 갖는 핵산의 발현은 서열 번호: 1에 대해 적어도 80%의 서열 동일성을 갖는 GAA 폴리펩타이드를 암호화하고, 여기서 199번 위치에 R이 존재하고, 223번 위치에 H가 존재하고 780번 위치에 I가 존재하는 것인, 핵산.

[0718] 58. 선행 단락 중 어느 한 단락의 핵산 컨스트럭트를 포함하는, 재조합 AAV.

[0719] 59. 선행 단락 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 AAV는 GAA N-말단의 적어도 1개의 아미노산이 결여되어 있는 것인, 재조합 AAV 벡터.

[0720] 60. 선행 단락 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 AAV는 GAA N-말단의 적어도 5개, 10개, 15개, 20개, 25개, 30개, 35개, 40개, 45개, 50개, 55개 또는 그 이상의 아미노산이 결여되어 있는 것인, 재조합 AAV 벡터.

[0721] 61. 선행 단락 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 이종 신호 펩타이드는 상기 내인성 GAA 신호 펩타이드 또는 그 일부의 바로 뒤에 삽입되는 것인, 재조합 AAV 벡터.

[0722] **실시예**

[0723] **실시예 1:** rAAV 벡터 생성

[0724] rAAV 게놈을 캡시드 내에 패킹하고, 세포주를 생성하는 rAAV를 사용하여 rAAV 벡터를 생성하였다. rAAV 벡터 구조의 원리를 증명하기 위해서만 사용된 캡시드는 AAV3b 캡시드이다.

[0725] rAAV 생성 세포주에서 rAAV 제조: 임상적 등급 벡터를 제조하기 위해 확장될 수 있는 현탁액 rAAV 생성 세포주에서 3중 형질감염 기법을 사용하여 rAAV를 제조했다. 대안적으로, 상이한 플라스미드, 예컨대, 1) pXX680 - ad 헬퍼 및 2) pXR3 Rep 및 Cap 3) 및 이식유전자 플라스미드(ITR - 이식유전자-ITR)가 사용될 수 있다.

[0726] 실시예 1에서 생성된 rAAV 게놈은 US 특허 9,441,206에 설명된 바와 같은 방법에 따라, rAAV 생성 세포주를 사용하여 rAVV 벡터를 생성하는 데 사용되고, 이는 그 전체가 본원에 참조로 통합된다. 특히, rAAV 벡터 또는 rAAV 비리온은 다음을 포함하는 방법을 사용하여 생성된다: (a) rAAV 생성 세포주에 AAV 발현 시스템을 제공하는 것; (b) AAV 입자가 생성되는 조건 하에서 세포를 배양하는 것; 및 (c) 선택적으로 AAV 입자를 분리하는 것. XX680, AAV rep/cap 헬퍼 및 TR 플라스미드의 다양한 플라스미드 비율을 통해, 플라스미드의 3중 형질감염의 비율과 형질감염 칵테일 양을 최적화하여, rAAV 벡터 생성을 위한 최적의 플라스미드 비율을 결정할 수 있다.

[0727] 일부 경우에서, 세포는 AAV 입자가 생성되는 조건 하에서 현탁액에서 배양된다. 다른 실시형태에서, 세포는 동물 성분이 없는 조건에서 배양된다. 동물 성분이 없는 배지는 rAAV 생성 세포주와 호환되는 임의의 동물 성분이 없는 배지(예컨대, 혈청이 없는 배지)일 수 있다. 예시는 제한없이 SFM4Transfx-293(하이클론), Ex-Cell 293(JRH 바이오사이언스), LC-SFM(인비트로젠), 및 Pro293-S(론자)를 포함한다. AAV 입자의 복제 및 패키징에 충분한 조건은, 예를 들어, 본원에서 설명된 rAAV 게놈의 복제 및 AAV 캡시드로의 캡슐화(예컨대, AAV rep 서열 및 AAV cap 서열)에 충분한 AAV 서열의 존재, 및 아데노바이러스 및/또는 헤르페스바이러스로부터의 헬퍼 서열의 존재일 수 있다.

[0728] 플라스미드 백본으로부터의 박테리아 DNA 서열은 재조합 AAV 벡터의 제조 동안 AAV 캡시드에 패키징되어 TLR9와의 상호 작용을 통해 선천성 면역 시스템의 활성화를 유발한다(Akira, 2006; Chadeuf, 2005; Wright, 2014). 재조합 AAV 조제물에서 플라스미드 백본 서열을 제거하기 위해 다양한 기술, 예컨대, 확장성이 제한된 미니서클이 사용될 수 있다(Schnodt, 2016). 플라스미드 백본에서 박테리아 DNA 서열을 피하는 또 다른 방법은 폐쇄형 말단 선형 듀플렉스 DNA를 사용하는 것이고, 이는 DNA 복제 기술의 범위를 포함하고, 재조합 AAV 벡터를 특별히 제조하기 위한 도기 본 DNA(dbDNA™)를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 폐쇄형 말단 선형 듀플렉스 DNA, 이를테면 dbDNA™를 사용하면, 박테리아 백본을 제거할 수 있고, 백신 및 렌티바이러스를 생성하는 데 사용되어 왔으며(Walters et al, 2014; Scott et al, 2015; Karda et al, 2019), DNA 백신 개발자들이 TLR9 반응을 트리거할 수 없는 것으로 나타났다.

[0729] 따라서, 대안적인 실시형태에서, 본원에 개시된 바와 같은 방법 및 조성물에서의 사용을 위한 rAAV 벡터의 생성은 폐쇄형 말단 선형 듀플렉스 DNA를 사용하여 수행될 수 있고, US 출원 2018/0037943 및 문헌[Karbowniczek et al., Bioinsights, 2017]에 개시된 바와 같은 도기 본 기술(dbDNA™)을 포함하지만 이에 제한되지 않으며, 이는 그 전체가 본원에 참조로 통합된다. 간단히 말해서, 폐쇄형 말단 선형 듀플렉스 DNA 기술을 사용하는 AAV 생성을 위한 플라스미드는 ITR, 프로모터 및 관심있는 유전자, 예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 GAA를 포함할 수 있으며, 이는 56bp 팔린드로믹 프로텔로머라제 인식 서열이 양쪽에 배치된다. 플라스미드는 변성되고, Phi29 DNA 중합효소, 및 적절한 프라이머의 존재 하에서, Phi29는 롤링 서클 증폭(rolling circle amplification, RCA)을 개시하여, 본래의 컨스트럭트의 이중 가닥의 연속적인 반복을 생성한다. 프로텔로머라제가 첨가되면, 팔린드로믹 프로텔로머라제 인식 서열의 결합이 발생하고 절단-결합 반응이 발생하여 단량체 이중 가닥(ds) 선형 공유결합 폐쇄형 DNA 컨스트럭트가 생성된다. 공통 제한 효소를 추가하여 원치 않는 DNA 플라스미드 백본 서열을 제거하고 엑소뉴클레아제 활성으로 분해하면, ITR, 프로모터 및 관심있는 유전자를 암호화하는 dbDNA 서열을 단리시키기 위해 크기 분획이 가능한 dbDNA가 생성된다. 폐쇄형 말단 선형 듀플렉스 DNA를 사용하여 rAAV 벡터의 생성을 위한 예시적인 플라스미드, 이를테면 dbDNA™ 기술은, 다음과 같이 5'에서 3'

방향으로: 5'-프로텔로머라제 RS, 5'ITR, LSP 프로모터, (예컨대, 야생형 또는 코돈 최적화된) GAA, 3'UTR, hGH 폴리(A), 3' ITR, 3'-프로텔로머라제 RS(센스 가닥)를 포함하며, 여기서 센스 가닥은 상보적인 안티센스 가닥에 연결되어 가닥(ds) 선형 공유결합으로 폐쇄된 DNA 컨스트럭트를 형성한다. 본원에 개시된 바와 같은 방법 및 조성물에서의 사용을 위한 AAV 벡터를 제조하기 위해 출발 물질로서 폐쇄형 말단 선형 듀플렉스 DNA, 예컨대, 도기 본 DNA(dbDNA™)를 사용하면, AAV 벡터를 함유하는 플라스미드를 증식하는 데 사용되는 박테리아 백본을 제거할 수 있고, 생성물이 톨유사(Toll-유사) 수용체 9(TLR9) 반응을 트리거할 수 없다. 본원에 개시된 바와 같은 방법 및 조성물에서의 사용을 위한 rAAV 벡터를 제조하는 데 사용하기 위한 예시적인 dbDN플라스미드는 서열 번호: 37이다. 일부 실시형태에서, 서열 번호: 37의 347-5126bp의 4780bp 단편(즉, 서열 번호: 37의 ITR 사이 서열(ITR-to-ITR sequence))은 본원에 개시된 바와 같은 임의의 ITR 사이 서열, 예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 서열 번호: 23, 서열 번호: 24, 서열 번호: 31-35 중 임의의 것에서 선택되는 ITR 사이 서열에 의해 대체될 수 있다. 제조를 위해 폐쇄형 말단 선형 이중 DNA 기술을 사용하면, 폼페병을 갖는 환자에서 1.6E13 vg/kg의 용량으로 관찰되는 간 효소 상승에 대한 위험을 더 감소시킬 수 있다.

[0730] **실시예 2: M3 컨스트럭트와 Actus 101의 비교**

[0731] **연구 목적:** 이 실시예에서 제시된 이 연구의 주요 목적은 폼페병 마우스 모델에서 조직 생체 분포 및 인간 산성 글루코시다제 알파(GAA)의 발현을 위한 일련의 유전자 치료 벡터 변형을 평가하는 것이다. 다음 벡터 ACTUS 101(로트 AB20200915), M3 dbp(로트 AB20200914) 및 M3 db(로트 AB20201117)를 이 연구에 포함시켰다.

[0732] **배경:** ACTUS-101(AAV2/8-LSPhGAA)(서열 번호: 451)은, 간-특이적 프로모터(LSP)의 제어 하에 인간 GAA를 발현시키는, AAV2 역전된 말단 반복(ITR)으로 슈도타입화된 감염성 비-복제 재조합 아데노-연관 바이러스 벡터(AAV) 혈청형 8이다. GAA는 폼페병의 치료를 위한 FDA 승인 효소 대체 치료법 마이오자임/루미자임과 동일한 아미노산 조성을 갖는다.

[0733] 본래의 ACTUS-101 이식유전자 카세트는 코돈 최적화 없이 설계되었다. 최초 설계 이후 몇몇 설계 반복이 이루어졌으며, 야생형 마우스와 GAA 녹아웃(KO) 마우스를 대상으로 한 일련의 생체 내 연구에서 이러한 설계들을 특성화했다.

[0734] 추가적인 변경은, 유전자 치료 벡터를 제조하기 위해 출발 물질로서 합성 도기 본 DNA(dbDNA™)를 사용하는 것을 포함하며, 박테리아 백본을 제거하고 따라서 톨-유사 수용체 9(TLR9) 반응을 트리거하는 생성물의 능력을 최소화할 수 있다.

[0735] 이 연구에서 M3 벡터(서열 번호: 37)는 ACTUS-101과 동일한 AAV8 캡시드를 사용하며, 도기 본 전구체 플라스미드(dbp)를 사용하여 로트 AB20200914를 제조하고, 도기 본 DNA(db)를 사용하여 로트 AB20201117을 제조한다.

[0736] **표 5:** 연구 설계:

마우스 균주	GAA -/- 마우스, JAX 균주 004154, B6;129-Gaa<tm1Rabn>/J
성별	수컷
나이	5-7주
벡터당 마우스	N=5
벡터당 용량	3e10 vg/마우스(낮음); 3e11 vg/마우스 용량 2(높음)
주입 용량	150ul
투여 경로	꼬리 정맥 주입
부검	주입 후 28일째
벡터의 수	3
수집 후 분석	혈청 내 GAA 발현, 혈청 내 GAA 활성, 표적 조직에 의한 GAA 흡수, 표적 조직 내 GAA 활성, 표적 조직 내 글리코겐 감소

[0737]

[0738] **표 6:** 치료군:

그룹	벡터	마우스의 수	
		3e10*	3e11*
1	식염수	5	N/A
2	ACTUS 101	5	5
3	M3 dbp	5	5
4	M3 db	5	5

[0739]

[0740] * 벡터 게놈/마우스 내의 벡터 용량

[0741] **수집 후 분석:** 웨스턴 블롯팅 및 반-정량적 밀도측정법에 의한 시간 경과에 따른 혈청에서의 GAA 발현; 웨스턴 블롯팅 및 반-정량적 밀도측정법에 의한 간에서의 GAA 발현, 웨스턴 블롯팅 및 반-정량적 밀도측정법에 의한 선택 조직(심장 및 횡격막)에 의한 GAA 흡수, 4MU 분석에 의한 시간 경과에 따른 혈청에서의 GAA 효소적 활성; 4MU 분석에 의한 간에서의 GAA 효소적 활성; 4MU 분석에 의한 선택 조직(심장, 횡격막 및 대퇴사두근)에 의한 GAA 흡수; 선택 조직(심장, 횡격막 및 대퇴사두근) 내의 글리코겐 함량.

[0742] **물질 및 방법**

[0743] **클로닝 및 벡터 정량화**: 모든 벡터를 실시예 1에 설명되어 있는 바와 같은 방법을 사용하여 만들었다. 컨스트럭트는 AAV8 바이러스 캡시드에 패키징되었고 벡터 ITR을 표적으로 하는 프라이머를 사용하여 액적 디지털 PCR(ddPCR)에 의해 적정되었다.

[0744] **조직 보존:** 신선한 조직 및 혈청 표본을 즉시 동결하고 분자 생물학 분석에 사용할 때까지 -80℃에서 보관했다.

[0745] **웨스턴 블롯 및 밀도측정법에 의한 조직 내 GAA 단백질 수준의 분석:** 조직을 티슈라이저(TissueLyser)에서 홀트 프로테아제 억제제 칵테일(Halt Protease Inhibitor Cocktail)(써모(Thermo) 78430)을 사용하여 T-PER 완충액(써모피셔(ThermoFisher)78510) 중에서 균질화하고, 단백질을 BCA 분석으로 정량화했다. 샘플을 95℃에서 5분 동안 가열하고, 50㎍의 단백질을 노벡스 웨지 웰 4-12% 트리스/글리신 겔(인비트로젠 LC2675) 상에 로딩하고, 트리스 글리신 러닝 완충액(써모피셔)을 사용하여 225V에서 40분 동안 전개시키고, P0 프로그램(20V 1분, 23V 4분, 25V 2분)을 사용하여 iBlot2 NC 미니 스택(써모 IB23002) 상에 옮겼다. 막을 PBST로 세척하고 5분 동안 폰슈 S(Ponceau S) 염색(시그마 P7170)으로 염색한 후, 증류수로 3회 세척했다.

[0746] 막을 폰슈 S 설정을 사용하여 아이브라이트(iBright) 이미저(FL15000) 상에서 이미지화하고 0.1M NaOH를 사용하여 30초 동안 탈염색한 후, 상기 막을 2-3분 동안 물로 헹궜다. 차단은 실온에서 1시간 동안 수퍼블록(TBS) 차단 용액(써모피셔 37536)으로 수행했다. 산성-α-글루코시다제(GAA) 단백질 검출은 PBS 0.05% 트윈 20에 1:8000으로 희석한 토끼 항-GAA 항체(AbCam 137068)를 4℃에서 하룻밤 동안 배양한 후에, 염소 항-토끼 HRP 접합 항체(Abcam ab205718)를 1:10000으로 희석하여 획득했다. HRP 효소 활성을 투명도 향상 화학 발광(ECL) 웨스턴 블롯팅 기질(BioRad 1705061)에 의해 검출했다. 이미지는 아이브라이트 이미징 시스템에 의해 획득하고, 아이브라이트 소프트웨어 버전 4.0.1에서 밀도측정을 수행했으며, 결과는 폰슈 S 염색에 의해 총 단백질당 GAA 항체 검출 밴드의 강도를 상대적 계산(비율)으로 표현했다. 간 샘플의 경우, rhGAA는 절대 정량화를 위한 표준 곡선으로 실행되었다.

[0747] **웨스턴 블롯(WB) 및 밀도측정법에 의한 혈액 내 GAA 분비 가능 단백질 수준의 측정:** 턱밑 출혈에서 얻은 신선한 혈액 샘플을 원심분리하여 혈청을 수집했다. 1.5ul 혈청을 18.5ul T- PER 완충액(써모피셔 78510) 및 20ul 2X 샘플 완충액(시그마 S3401)에서 희석하고 95℃에서 5분 동안 가열했다. 샘플(40㎕)을 트리스 글리신 러닝 완충액(써모피셔)을 사용하여 225V에서 40분 동안 노벡스 웨지 웰 4-12% 트리스/글리신 겔(인비트로젠 LC2675) 상에서 전개시키고, P0 프로그램(20V 1분, 23V 4분, 25V 2분)을 사용하여 iBlot2 NC 미니 스택(써모 IB23002) 상에 옮겼다. 막을 PBST로 세척하고 5분 동안 폰슈 S 염색(시그마 P7170)으로 염색한 후, 증류수로 3회 세척했다. 막을 폰슈 S 설정을 사용하여 아이브라이트 이미저(FL15000) 상에서 이미지화하고 0.1M NaOH를 사용하여 30초 동안 탈염색한 후, 상기 막을 2-3분 동안 물로 헹궜다. 차단은 실온에서 1시간 동안 수퍼블록(TBS) 차단 용액(써모피셔 37536)으로 수행했다. 산성-α-글루코시다제(GAA) 단백질 검출은 PBS 0.05% 트윈 20에 1:8000으로 희석한 토끼 항-GAA 항체(AbCam 137068)를 4℃에서 하룻밤 동안 배양한 후에, 염소 항-토끼 HRP 접합 항체(Abcam ab205718)를 1:10000으로 희석하여 획득했다. HRP 효소 활성을 투명도 향상 화학 발광(ECL) 웨스턴 블롯팅 기질(BioRad 1705061)에 의해 검출했다. 이미지는 이미지 분석기인 아이브라이트 이미징 시스템에

의해 획득하고, 아이브라이트 소프트웨어 버전 4.0.1에서 밀도측정을 수행했으며, 결과는 폰슈 S 염색에 의해 총 단백질당 GAA 항체 검출 밴드의 강도를 상대적 계산(비율)에 의해 획득했다.

[0748] **조직에서의 GAA 활성 측정**: 증류수 내의 조직 샘플의 균질화 및 소니케이션 후에 동결된 조직 상에서 GAA 활성을 측정했다. 조직 크기에 따라, 10-50mg의 조직의 무게를 측정하여 균질화하고, 균질액을 4℃에서 15초 동안 3회 초음파 처리하고, 이어서 3분 동안 15000RPM으로 원심분리했다. 혈청 GAA의 경우, 10ul를 80μM 아카르보스를 사용하여, 또는 사용하지 않고 분석했다. 반응을 96 웰 플레이트(VWR62402-970)에서 10ul의 상청액 및 20ul의 기질-4MU α-D-글루코사이드를 사용하여 준비했다. 반응 혼합물을 37℃에서 1시간 동안 배양하고, 130ul의 탄산나트륨 완충액 pH10.5를 첨가함으로써 중단했다. 표준 곡선(0-1000 pmol/ul의 4MU)을 사용하여 개별 반응 혼합물로부터 방출된 형광 4MU를 측정하고, 465nm(방출) 및 360nm(여기)에서 TECAN GENios 마이크로플레이트 판독기를 사용했다. 정제된 상청액의 단백질 농도를 브래드포드 분석을 통해 정량화했다(Bio-Rad Laboratories, Cat No. 500-0006). [1]에 설명된 바와 같이 산성 pH 4.3에서 인공 기질 4-메틸움벨리페릴(4-MU) α-D-글루코사이드를 형광 생성물인 움벨리페론으로 전환하여 GAA 활성을 조직 균질액에서 측정했다. GAA 활성을 계산하기 위해, 방출된 4MU 농도를 샘플 단백질 농도로 나누고, 활성을 nmol/시간/mg 단백질로서 보고했다. QA 및 QC 샘플을 실험용 분석 대조군을 위해 동일한 플레이트에서 실행했다.

[0749] **혈청에서의 GAA 활성 측정**: 턱밑 출혈에서 얻은 신선한 혈액 샘플을 원심분리하여 혈청을 수집했다. 10ul의 혈청을 2ul의 800μM 아카르보스로 처리했다. 반응을 96 웰 플레이트(VWR62402-970)에서 10ul의 상청액 및 20ul의 기질-4MU α-D-글루코사이드를 사용하여 준비했다. 반응 혼합물을 37℃에서 1시간 동안 배양하고, 130ul의 탄산나트륨 완충액 pH10.5를 첨가함으로써 중단했다. rhGAA의 표준 커브(R&D Systems, Cat. No 8329-GH) 표준, 2,000ng/mL 내지 25ng/mL를 사용했다. 개별 반응 혼합물로부터 방출된 형광 4MU를 BioTek FLx800 판독기, 여기 필터 = 360/40 및 방출 필터 = 460/40을 사용하여 측정했다. GAA 활성은 4-파라미터 곡선 적합 모델을 사용하여 표준 곡선에 보간하여 결정했으며, 활성은 ng/ml로 보고했다.

[0750] **글리코겐 함량:** 조직의 글리코겐 함량을, 아스퍼질러스 나이저 분석 시스템을 사용하여 표준화된 반응에서 아스퍼질러스 나이저 분석 시스템 및 글루코스 시약(인피니티 글루코스; TR15421, Thermo Scientific, VA, USA)을 사용하여 조직 균질액을 아밀로글루코시다제에 의해 완전히 소화한 후 방출된 글루코스로 간접적으로 측정했다. 위에서 사용된 동일한 조직 균질액을 사용하여 각각의 조직 내의 총 글리코겐 함량을 측정했다. 반응을 20ul의 상청액과 55ul의 희석된 물로 준비했다. 샘플을 3분 동안 끓이고 즉시 얼음 상에서 10분 동안 식혔다. 각각의 반응 관에 25ul의 아밀로글루코시다제(0.1M 아세트산 칼륨 pH5.5 중 1:50)를 첨가했다. 각각의 반응 관에 대해 임의의 아밀로글루코시다제(균질액 + 물)가 포함되지 않은 반응 대조군 관을 준비했다. 샘플 관 및 대조군 샘플 반응 관 둘 모두를 37℃에서 90분 동안 배양하고, 관을 3분 동안 끓여 반응을 중단한 후, 3분 동안 15000 RPM으로 원심분리했다. 각각의 반응 관으로부터 방출된 글루코스는 1ml의 인피니티 글루코스 시약(TR15421)에 30ul의 상청액을 첨가하고 340nm 분광광도계(Shimadzu UV-1700)로 측정하여 결정했다.

[0751] **관찰 결과:** 도 1a 내지 도 1d에서 관찰된 바와 같이, 4주 기간에 걸쳐 Actus 101과 비교하여 M3 컨스트럭트로부터 유도되었을 때 심장 혈청에서의 GAA 발현은 유의미하게 더 높지 않았다. 실제로, 3주째(도 1c)와 비교하여 4주째(도 1d)에 M3 컨스트럭트로부터의 GAA 발현이 감소한 반면, Actus 101로부터의 GAA 발현은 적어도 4주 동안 유지되었다. 유사하게, 도 2a 내지 도 2d에서 관찰된 바와 같이, 4주 기간에 걸쳐 Actus 101과 비교하여 M3 컨스트럭트(고용량 또는 저용량)로부터의 심장 혈청에서의 GAA의 활성은 유의미하게 더 높지 않았다. 또한, 본 실시예에서 제시된 데이터는, M3 컨스트럭트가 Actus 101과 비교하여 투여 후에, 심장, 횡격막, 사두근 근육 및 간과 같은 표적 조직에서 GAA 수준 및 활성을 유사하게 증가시키지 못했다는 것을 나타냈다(예컨대, 도 3a 내지 도 4d 참조).

[0752] 또한, 도 5a 내지 도 5d에 도시된 바와 같이, M3 컨스트럭트의 투여 후에 마우스에서 글리코겐의 감소는 용량 의존적인 방식으로 추적되지 않았다. Actus 101을 투여한 마우스에서는 심장, 횡격막, 사두근 근육 및 간에서 글리코겐 감소의 유의미한 용량 의존적 감소가 관찰되었지만, 이러한 경향은 M3 컨스트럭트의 투여 후에는 관찰되지 않았다.

[0753] 따라서, 본원의 이 실시예에서 제시된 데이터는 M3 컨스트럭트가, 장기간(예컨대, 4주 초과) 지속될 수 있고 세포에서 글리코겐 제거를 유도할 수 있는 GAA 단백질 수준 및 활성을 증가시키는 것과 관련하여 Actus 101보다 더 나은 성능을 발휘하지 못한다는 것을 나타낸다.

[0754] 또한, Actus 101 컨스트럭트에 기초한 추가적인 변이체를 개발하여 세포에서 글리코겐 제거를 촉진하는 능력을 테스트했다. 그러한 컨스트럭트는 pP110 및 pP113을 포함한다. 도 41에 도시된 바와 같이, pP110은 Actus 101

및 pP113과 비교하여, 심장으로부터의 글리코겐 제거율을 촉진시키는 우수한 능력을 나타냈다-글리코겐 수준의 현저한 감소는 pP110의 투여 후 심장에서 관찰된다. pP110은 3E10으로의 투여와 비교하여 3E11의 용량으로 투여됐을 때 글리코겐의 더 큰 감소가 관찰되었고, 이러한 효과는 투여량에 의존적이라는 것을 확인하였다.

[0755] **실시예 3: M4 컨스트럭트와 Actus 101의 비교**

[0756] **연구 목적:** 이 실시예에서 제시된 이 연구의 주요 목적은 폼페병 마우스 모델에서 조직 생체 분포 및 인간 산성 글루코시다제 알파(GAA)의 발현을 위한 일련의 유전자 치료 벡터 변형을 평가하는 것이다. 다음 벡터 ACTUS 101(로트 AB20210329) 및 M4 dbp(로트 AB20210412)를 이 연구에 포함시켰다.

[0757] **배경:** ACTUS-101(AAV2/8-LSPhGAA)은, 간-특이적 프로모터(LSP)의 제어 하에 인간 GAA를 발현시키는, AAV2 역전된 말단 반복(ITR)으로 슈도타입화된 감염성 비-복제 재조합 아데노-연관 바이러스 벡터(AAV) 혈청형 8이다. GAA는 폼페병의 치료를 위한 FDA 승인 효소 대체 치료법 마이오자임/루미자임과 동일한 아미노산 조성을 갖는다.

[0758] 이 연구는 변형 4(M4) 벡터와 ACTUS-101을 비교한다. 제거되었던 특정 요소는 단백질 코딩 서열 내에서 발견되는 모든 시토신-포스페이트-구아닌(CpG) 디뉴클레오타이드, 및 LSP 프로모터의 상류에 위치하는 AAV P5 프로모터의 나머지 단편을 포함한다. M4는 또한 폴리(A) 신호와 3'ITR 사이에 RNA 중합효소 II 종결 서열을 포함하여 이중 가닥의 RNA의 잠재적 형성을 방지한다.

[0759] 추가적인 변경은, 유전자 치료 벡터를 제조하기 위해 출발 물질로서 합성 도기 본 DNA(dbDNA™)를 사용하는 것을 포함하며, 박테리아 백본을 제거하고 따라서 톨-유사 수용체 9(TLR9) 반응을 트리거하는 생성물의 능력을 최소화할 수 있다.

[0760] 이 연구에서 M4 벡터는 ACTUS-101과 동일한 AAV8 캡시드를 사용하며, 도기 본 전구체 플라스미드(dbp)를 사용하여 제조된다.

[0761] **표 7:** 연구 설계:

마우스 균주	**GAA -/- 마우스, JAX 균주 004154, B6;129-Gaa<tm1Rabn>/J**
성별	수컷
나이	7-12주
벡터당 마우스	N=4-8
벡터당 용량	3e10 vg/마우스 낮음 3e11 vg/마우스 높음
주입 용량	150ul
투여 경로	꼬리 정맥 주입
부검	주입 후 21일(3주 희생) 및 주입 후 56일(8주 희생)
벡터의 수	2
수집 후 분석	혈청 내 GAA 발현, 혈청 내 GAA 활성, 표적 조직에 의한 GAA 흡수, 표적 조직 내 GAA 활성, 표적 조직 내 글리코겐 감소

[0762]

[0763] **표 8:** 치료군:

그룹	**벡터**	**마우스의 수**
		3e11*
1	식염수	4
2	ACTUS 101	4
3	M4 dbp	4
4	M4 dbp	4

[0764]

[0765] * 벡터 게놈/마우스 내의 벡터 용량

[0766] **수집 후 분석:** 웨스턴 블롯팅 및 반-정량적 밀도측정법에 의한 시간 경과에 따른 혈청에서의 GAA 발현; 웨스턴

블롯팅 및 반-정량적 밀도측정법에 의한 표적 장기(심장, 횡격막)에 의한 GAA 흡수, 4MU 분석에 의한 시간 경과에 따른 혈청에서의 GAA 효소적 활성; 4MU 분석에 의한 간에서의 GAA 효소적 활성; 4MU 분석에 의한 선택 조직(심장, 횡격막)에 의한 GAA 흡수율; 선택 조직(심장, 횡격막) 내의 글리코겐 함량.

[0767] **물질 및 방법**

[0768] **클로닝 및 벡터 정량화**: 모든 벡터를 실시예 1에 설명되어 있는 바와 같은 방법을 사용하여 만들었다. 컨스트럭트는 AAV8 바이러스 캡시드에 패키징되었고 벡터 ITR을 표적으로 하는 프라이머를 사용하여 액적 디지털 PCR(ddPCR)에 의해 적정되었다.

[0769] **조직 보존:** 신선한 조직 및 혈청 표본을 즉시 동결하고 분자 생물학 분석에 사용할 때까지 -80℃에서 보관했다.

[0770] **웨스턴 블롯 및 밀도측정법에 의한 조직 내 GAA 단백질 수준의 분석:** 조직을 티슈라이저에서 홀트 프로테아제 억제제 칵테일(써모 78430)을 사용하여 T-PER 완충액(써모피셔 78510) 중에서 균질화하고, 단백질을 BCA 분석으로 정량화했다. 샘플을 T- PER 완충액(써모피셔 78510) 및 2X 샘플 완충액(시그마 S3401)으로 희석하고, 95℃에서 5분 동안 가열하고, 50㎍의 단백질을 노벡스 웨지 웰 4-12% 트리스/글리신 겔(인비트로젠 LC2675) 상에 로딩하고, 트리스 글리신 러닝 완충액(써모피셔)을 사용하여 225V에서 40분 동안 전개시키고, P0 프로그램(20V 1분, 23V 4분, 25V 2분)을 사용하여 iBlot2 NC 미니 스택(써모 IB23002) 상에 옮겼다. 막을 PBST로 세척하고 5분 동안 폰슈 S 염색(시그마 P7170)으로 염색한 후, 증류수로 3회 세척했다. 막을 폰슈 S 설정을 사용하여 아이브라이트 이미저(FL15000) 상에서 이미지화하고 0.1M NaOH를 사용하여 30초 동안 탈염색한 후, 2-3분 동안 물로 헹궜다. 차단은 실온에서 1시간 동안 수퍼블록(TBS) 차단 용액(써모피셔 37536)으로 수행했다. 산성-α-글루코시다제(GAA) 단백질 검출은 PBS 0.05% 트윈 20에 1:8000으로 희석한 토끼 항-GAA 항체(AbCam 137068)를 4℃에서 하룻밤 동안 배양한 후에, 염소 항-토끼 HRP 접합 항체(Abcam ab205718)를 1:10000으로 희석하여 획득했다. HRP 효소 활성을 투명도 향상 화학 발광(Clarity Enhanced Chemiluminescence, ECL) 웨스턴 블롯팅 기질(BioRad 1705061)에 의해 검출했다. 이미지는 아이브라이트 이미징 시스템에 의해 획득하고, 아이브라이트 소프트웨어 버전 4.0.1에서 밀도측정을 수행했으며, 결과는 폰슈 S 염색에 의해 총 단백질당 GAA 항체 검출 밴드의 강도를 상대적 계산(비율)으로 표현했다. 간 샘플의 경우, rhGAA는 절대 정량화를 위한 표준 곡선으로 실행되었다.

[0771] **웨스턴 블롯(WB) 및 밀도측정법에 의한 혈액 내 GAA 분비 가능 단백질 수준의 측정:** 턱밑 출혈에서 얻은 신선한 혈액 샘플을 원심분리하여 혈청을 수집했다. 1.5ul 혈청을 18.5ul T- PER 완충액(써모피셔 78510) 및 20ul 2X 샘플 완충액(시그마 S3401)에서 희석하고 95℃에서 5분 동안 가열했다. 샘플(40㎕)을 트리스 글리신 러닝 완충액(써모피셔)을 사용하여 225V에서 40분 동안 노벡스 웨지 웰 4-12% 트리스/글리신 겔(인비트로젠 LC2675) 상에서 전개시키고, P0 프로그램(20V 1분, 23V 4분, 25V 2분)을 사용하여 iBlot2 NC 미니 스택(써모 IB23002) 상에 옮겼다. 막을 PBST로 세척하고 5분 동안 폰슈 S 염색(시그마 P7170)으로 염색한 후, 증류수로 3회 세척했다. 막을 폰슈 S 설정을 사용하여 아이브라이트 이미저(FL15000) 상에서 이미지화하고 0.1M NaOH를 사용하여 30초 동안 탈염색한 후, 2-3분 동안 물로 헹궜다. 차단은 실온에서 1시간 동안 수퍼블록(TBS) 차단 용액(써모피셔 37536)으로 수행했다. 산성-α-글루코시다제(GAA) 단백질 검출은 PBS 0.05% 트윈 20에 1:8000으로 희석한 토끼 항-GAA 항체(AbCam 137068)를 4℃에서 하룻밤 동안 배양한 후에, 염소 항-토끼 HRP 접합 항체(Abcam ab205718)를 1:10000으로 희석하여 획득했다. HRP 효소 활성을 투명도 향상 화학 발광(ECL) 웨스턴 블롯팅 기질(BioRad 1705061)에 의해 검출했다. 이미지는 이미지 분석기 아이브라이트 이미징 시스템에 의해 획득하고, 아이브라이트 소프트웨어 버전 4.0.1에서 밀도측정을 수행했으며, 결과는 폰슈 S 염색에 의해 총 단백질당 GAA 항체 검출 밴드의 강도를 상대적 계산(비율)에 의해 획득했다.

[0772] **조직에서의 GAA 활성 측정**: 증류수 내의 조직 샘플의 균질화 및 소니케이션 후에 동결된 조직 상에서 GAA 활성을 측정했다. 조직 크기에 따라, 10-50mg의 조직의 무게를 측정하여 균질화하고, 균질액을 4℃에서 15초 동안 3회 초음파 처리하고, 이어서 3분 동안 15000RPM으로 원심분리했다. 혈청 GAA의 경우, 10ul를 80㎕M 아카르보스를 사용하여, 또는 사용하지 않고 분석했다. 반응을 96 웰 플레이트(VWR62402-970)에서 10ul의 상청액 및 20ul의 기질-4MUα-D-글루코사이드를 사용하여 준비했다. 반응 혼합물을 37℃에서 1시간 동안 배양하고, 130ul의 탄산나트륨 완충액 pH10.5를 첨가함으로써 중단했다. 표준 곡선(0-1000 pmol/ul의 4MU)을 사용하여 개별 반응 혼합물로부터 방출된 형광 4MU를 측정하고, 465nm(방출) 및 360nm(여기)에서 TECAN GENios 마이크로플레이트 판독기를 사용했다. 정제된 상청액의 단백질 농도를 브래드포드 분석을 통해 정량화했다(Bio-Rad Laboratories, Cat No. 500-0006). [1]에 설명된 바와 같이 산성 pH 4.3에서 인공 기질 4-메틸움벨리페릴(4-MU) α-D-글루코사이드를 형광 생성물인 움벨리페론으로 전환하여 GAA 활성을 조직 균질액에서 측정했다. GAA

활성을 계산하기 위해, 방출된 4MU 농도를 샘플 단백질 농도로 나누고, 활성을 nmol/시간/mg 단백질로서 보고했다. QA 및 QC 샘플을 실험용 분석 대조군을 위해 동일한 플레이트에서 실행했다.

[0773] **혈청에서의 GAA 활성 측정**: 턱밑 출혈에서 얻은 신선한 혈액 샘플을 원심분리하여 혈청을 수집했다. 10ul의 혈청을 2ul의 800μM 아카르보스로 처리했다. 반응을 96 웰 플레이트(VWR62402-970)에서 10ul의 상청액 및 20ul의 기질-4MUα-D-글루코사이드를 사용하여 준비했다. 반응 혼합물을 37℃에서 1시간 동안 배양하고, 130ul의 탄산나트륨 완충액 pH10.5를 첨가함으로써 중단했다. rhGAA의 표준 커브(R&D Systems, Cat. No 8329-GH) 표준, 2,000ng/mL 내지 25ng/mL를 사용했다. 개별 반응 혼합물로부터 방출된 형광 4MU를 BioTek FLx800 판독기, 여기 필터 = 360/40 및 방출 필터 = 460/40을 사용하여 측정했다. GAA 활성은 4-파라미터 곡선 적합 모델을 사용하여 표준 곡선에 보간하여 결정했으며, 활성은 ng/ml로 보고했다.

[0774] **혈청에서의 GAA 활성 측정- 대안적인 방법:** GAA, 10ul를 80μM 아카르보스를 사용하여, 또는 사용하지 않고 분석했다. 반응을 96 웰 플레이트(VWR62402-970)에서 10ul의 상청액 및 20ul의 기질-4MUα-D-글루코사이드를 사용하여 준비했다. 반응 혼합물을 37℃에서 1시간 동안 배양하고, 130ul의 탄산나트륨 완충액 pH10.5를 첨가함으로써 중단했다. 표준 곡선(0-1000 pmol/ul의 4MU)을 사용하여 개별 반응 혼합물로부터 방출된 형광 4MU를 측정하고, 465nm(방출) 및 360nm(여기)에서 TECAN GENios 마이크로플레이트 판독기를 사용했다. 정제된 상청액의 단백질 농도를 브래드포드 분석을 통해 정량화했다(Bio-Rad Laboratories, Cat No. 500-0006). [1]에 설명된 바와 같이 산성 pH 4.3에서 인공 기질 4-메틸움벨리페릴(4-MU) α-D-글루코사이드를 형광 생성물인 움벨리페론으로 전환하여 GAA 활성을 조직 균질액에서 측정했다. GAA 활성을 계산하기 위해, 방출된 4MU 농도를 샘플 단백질 농도로 나누고, 활성을 nmol/시간/mg 단백질로서 보고했다. QA 및 QC 샘플을 실험용 분석 대조군을 위해 동일한 플레이트에서 실행했다.

[0775] **글리코겐 함량:** 조직의 글리코겐 함량을, 아스퍼질러스 나이저 분석 시스템을 사용하여 표준화된 반응에서 아스퍼질러스 나이저 분석 시스템 및 글루코스 시약(인피니티 글루코스; TR15421, Thermo Scientific, VA, USA)을 사용하여 조직 균질액을 아밀로글루코시다제에 의해 완전히 소화한 후 방출된 글루코스로 간접적으로 측정했다. 위에서 사용된 동일한 조직 균질액을 사용하여 각각의 조직 내의 총 글리코겐 함량을 측정했다. 반응을 20ul의 상청액과 55ul의 희석된 물로 준비했다. 샘플을 3분 동안 끓이고 즉시 얼음 상에서 10분 동안 식혔다. 각각의 반응 관에 25ul의 아밀로글루코시다제(0.1M 아세트산 칼륨 pH5.5 중 1:50)를 첨가했다. 각각의 반응 관에 대해 임의의 아밀로글루코시다제(균질액 + 물)가 포함되지 않은 반응 대조군 관을 준비했다. 샘플 관 및 대조군 샘플 반응 관 둘 모두를 37℃에서 90분 동안 배양하고, 관을 3분 동안 끓여 반응을 중단한 후, 3분 동안 15000 RPM으로 원심분리했다. 각각의 반응 관으로부터 방출된 글루코스는 1ml의 인피니티 글루코스 시약(TR15421)에 30ul의 상청액을 첨가하고 340nm 분광광도계(Shimadzu UV-1700)로 측정하여 결정했다.

[0776] **관찰:**

[0777] 혈청 내 GAA 단백질 수준의 발현은 Actus 101을 투여한 마우스와 비교하여 M4 컨스트럭트를 투여한 마우스에서 현저히 더 높았다. 이를 투여 후 3주째 및 8주째에 관찰했다(각각 도 6a 내지 도 6c 및 도 10a 내지 도 10h). M4의 투여 후에 GAA 단백질의 증가된 수준은 마우스의 혈청에 존재하는 GAA 활성의 현저한 증가로 이어졌으며; 투여 후 3주 및 8주째에 증가된 GAA 활성이 관찰되었다(각각 도 7a 내지 도 7c 및 도 11a 내지 도 11h). 다수의 표적 조직에서 유사한 결과가 추가적으로 관찰되었다. 투여 후 3주째 및 투여 후 최대 8주째에 심장, 횡격막 및 간에서 증가된 GAA 단백질 수준 및 GAA 활성이 관찰되었다(각각 도 8a 내지 도 8c, 도 12a 내지 도 12c 및 도 13a 내지 도 13c 참조).

[0778] 마지막으로, 도 14a 내지 도 14c에 도시된 바와 같이, Actus 101과 비교하여 M4 컨스트럭트의 저용량 및 고용량 투여 후 글리코겐의 유의미한 용량 의존적 감소가 관찰되었다. 이러한 용량 의존적 감소는 고용량 또는 저용량의 M4 컨스트럭트 중 어느 하나로 투여한 후 8주 후에 심장, 횡격막 및 간을 포함한 다양한 표적 조직에서 관찰되었다.

[0779] 따라서, 본원의 이 실시예에서 제시된 데이터는 M4 컨스트럭트가, 장기간(예컨대, 8주 초과) 지속될 수 있고 세포에서 글리코겐 제거를 유도할 수 있는 GAA 단백질 수준 및 활성을 증가시키는 것과 관련하여 Actus 101보다 우수한 성능을 발휘한다는 것을 나타낸다.

[0780] **실시예 4: 다양한 M4 컨스트럭트의 비교**

[0781] 다양한 코돈-최적화된 GAA 서열을 갖는 다수의 M4 컨스트럭트를 개발하여, 우수한 수준의 GAA 단백질과 활성을 유도하는 능력, 뿐만 아니라 세포에서 글리코겐 제거를 촉진하는 능력을 검사했다. 서열 번호: 1의 GAA 폴리펩

타이드를 암호화하는 코돈 최적화된 핵산 서열: 서열 번호: 7(Seq12), 서열 번호: 13(Seq99), 서열 번호: 3(Seq100) 및 서열 번호: 4(Seq3)를 각각 포함하는 4개의 M4 컨스트럭트, 즉, Seq12(서열 번호: 30), Seq99(서열 번호: 29), Seq3(서열 번호: 28), 및 Seq100(서열 번호: 27)가 클래스 내에서 최고인 것으로 식별되어 추가 연구를 위해 선택했고, 이 실시예에서 제공된 데이터는 이러한 컨스트럭트들의 비교를 나타낸다.

[0782] US 특허 제9,441,206호에 설명된 바와 같이, 모든 벡터는 전용 Pro10 세포 생성 시스템을 사용하여 AskBio RTP에서 생성되고, 이의 내용은 그 전체가 본원에 참조로 통합된다. 컨스트럭트는 AAV8 바이러스 캡시드에 패키징되었고 벡터 ITR을 표적으로 하는 프라이머를 사용하여 액적 디지털 PCR(ddPCR)에 의해 적정되었다.

[0783] 모든 분석법 및 분석은 본원에서 설명된 바와 같이 실시예 2에서 수행되었다.

[0784] **관찰 결과:** 도 22에 도시된 바와 같이, 투여 후 7일, 14일 및 21일째에 Seq100 컨스트럭트로부터 유도된 혈청에서의 GAA의 발현은 Actus 101 및 다른 M4 컨스트럭트(즉, Seq12, Seq99 및 Seq3)와 비교하여 현저히 더 높았다. 또한 모든 M4 컨스트럭트가 유사한 방식으로 지속 가능한 GAA 수준을 유도할 수 있는 것은 아니며; Seq12, Seq99, Seq3은 투여 후 적어도 21일 동안 지속되는 GAA의 높은 발현을 유도하지 못한다는 점이 밝혀졌다. Seq100은 투여 후 21일째에 간에서 GAA 단백질의 높은 발현을 유도하는 것으로 추가로 밝혀진 반면, 다른 M4 컨스트럭트는 그러지 못했다(도 23 참조). 유사하게, Actus 101 또는 다른 M4 컨스트럭트와 비교하여 Seq100 투여 후에 GAA RNA 카피 수가 현저하게 증가했다. 따라서, 여기에 제시된 데이터는 Seq100이, 검사된 다른 M4 컨스트럭트와 비교하여 지속 가능한 높은 수준의 GAA 단백질을 유도하는 것과 관련하여 우수한 M4 컨스트럭트라는 것을 나타낸다.

[0785] 표적 조직에서 높은 수준의 GAA 단백질 발현을 유도하는 Seq100의 능력을 추가로 평가하기 위해, GAA 단백질 수준 및 활성뿐만 아니라, 세포로부터의 글리코겐 제거율을 평가했다. 도 25에 도시된 바와 같이, GAA 단백질 수준은 투여 21일째에 간, 심장 및 횡격막에서 Actus 또는 다른 M4 컨스트럭트보다 현저히 높았다. 투여 후 21일째에 Actus 또는 다른 M4 컨스트럭트와 비교하여, Seq100을 투여한 마우스의 간, 심장 및 횡격막에서 증가된 GAA 활성 수준이 유사하게 관찰되었다(예컨대, 도 26a 참조). 마지막으로, 투여 후 21일째에 Actus 또는 다른 M4 컨스트럭트와 비교하여, Seq100을 투여한 마우스의 간, 심장 및 횡격막에서 글리코겐의 유의미한 감소가 관찰되었다(예컨대, 도 26b 참조). 따라서, 여기에 제시된 데이터는 Seq100(서열 번호: 3의 코돈-최적화된 핵산 서열을 포함함)이, 검사된 다른 M4 컨스트럭트와 비교하여 표적 조직(예컨대, 간, 심장 및 횡격막)에서 지속 가능한 높은 수준의 GAA 단백질 및 활성을 유도하는 것과 관련하여 우수한 M4 컨스트럭트라는 것을 나타낸다.

[0786] 이 실시예에서 제시된 데이터는, 특정 M4 컨스트럭트인 Seq100이, 본원에서 예시된 다른 M4 컨스트럭트(즉, Seq12, Seq99 및 Seq3)와 비교하여 놀랍게도, 그리고 예상외로 우수하였다는 것을 나타낸다. 이는 여기에 제시된 결과가 코돈-최적화된 GAA 서열의 존재로 인한 것이 아니라, 서열 번호: 3인 Seq100 컨스트럭트에 포함된 특정 코돈-최적화된 서열로 인한 것이었다라는 것을 나타낸다.

[0787] 또한, 도 42에 도시된 바와 같이, M4 변이체 p065 및 p072는 투여 후 M4와 비교하여 심장에 존재하는 글리코겐의 감소가 더 크다는 것을 나타냈다. 이 결과는 투여량에 의존하는 것으로 밝혀졌고; 심장에서의 글리코겐은, p065 및 p072 둘 모두에 대해 3E10인 것과 비교하여, 3E11의 용량에서 더 크게 감소한 것이 관찰되었다.

[0788] **실시예 5: GAA-신호 펩타이드, 이종 신호 펩타이드, 및 GAA 폴리펩타이드를 암호화하는 컨스트럭트**

[0789] GAA-신호 펩타이드, 또는 그 단편, 이종 신호 펩타이드, 및 GAA 폴리펩타이드를 포함하는 다수의 컨스트럭트가 생성되었다. 생성된 예시적인 컨스트럭트가 본원의 표 10에 설명되어 있다. 특히, 서열 번호: 463 및 464는 예시적인 플라스미드(각각, pP112 및 pP113)이고, 여기서 pP112(예컨대, 도 29 참조)는 5'에서 3' 방향으로: [ITR]-LSP-[1-27aa GAA-SP]-[2011p]-[서열 번호 1의 아미노산 57번에서 시작하는 GAA 폴리펩타이드]-[3'UTR]-[hGH 폴리 A]-ITR2를 포함하는 플라스미드이고, pP113(예컨대, 도 29 참조)은 5'에서 3' 방향으로: [ITR]-LSP-[1-24aa GAA-SP]-met-[2011p]-[서열 번호 1의 아미노산 57번에서 시작하는 GAA 폴리펩타이드]-[3'UTR]-[hGH 폴리 A]-ITR2를 포함하는 플라스미드이다. pP112 및 pP113에서 N-말단 절단된 GAA 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산은, 코돈 최적화된 핵산 서열: 서열 번호:7(Seq12), 서열 번호:13(Seq99), 서열 번호: 3(Seq100) 및 서열 번호: 4(Seq3), 뿐만 아니라 그 5' 결실을 포함하여, GAA 폴리펩타이드를 암호화하는 임의의 핵산 서열로 쉽게 치환될 수 있고, 이로 인해 핵산 서열은 28번, 35번, 40번, 50번, 57번, 57번, 68번, 69번, 70번, 72번, 74번, 89번, 779번, 790번, 791번, 792번, 793번 또는 796번 중 임의의 것에서 선택되는 아미노산 잔기에서 시작하는 N-말단 절단된 GAA 폴리펩타이드를 암호화한다. 유사하게, 2011p(핵산 서열 번호: 54에 의해 암호화된 아미노산 서열: MEFGLSWVFLVALLKGVQCE(서열 번호: 60)를 가짐)는 플라스미드 pP112 및 pP113에 포함된 예시적인 이종

신호 펩타이드이고, 본원에 개시된 다른 이종 리더 펩타이드, 예컨대, 핵산 서열 번호: 55에 의해 암호화된 wtIL2 lp: MYRMQLLSCIALSLALVTNS(서열 번호: 61), 또는 핵산 서열 번호: 56에 의해 암호화된 mutIL2 lp: MYRMQLL***LLI***ALSLALVTNS(서열 번호: 62), 핵산 서열 번호: 57에 의해 암호화된 A2M 신호 펩타이드 MGKNKLLHPSLVLLLLVLLPTDA(서열 번호: 63), 핵산 서열 번호: 58에 의해 암호화된 PZP 신호 펩타이드 MRKDRLLHLCLVLLLILLSASDSNS(서열 번호: 64) 중 임의의 것으로 쉽게 치환될 수 있다.

[0790] US 특허 제9,441,206호에 설명된 바와 같이, rAAV 벡터는 Pro10 세포 생성 시스템을 사용하여 생성되고, 이의 내용은 그 전체가 본원에 참조로 통합된다. 컨스트럭트는 AAV8 바이러스 캡시드에 패키징되었고 벡터 ITR을 표적으로 하는 프라이머를 사용하여 액적 디지털 PCR(ddPCR)에 의해 적정되었다. 모든 분석법 및 분석은 본원에서 설명된 바와 같이 실시예 3에서 수행되었다.

[0791] **분석 및 관찰:** pP112 및 pP113은 간-특이적 프로모터(LSP)의 제어 하에 인간 GAA를 발현하는 AAV2 역전된 말단 반복(ITR)으로 슈도타입화된 감염성 비-복제 재조합 아데노-연관 바이러스 벡터(AAV) 혈청형 8을 생성하는 데 사용되었고, 여기서 GAA-신호 펩타이드(또는 GAA-신호 펩타이드의 1-24번 아미노산 부분 및 이종 2011p 신호 펩타이드)가 존재하여 GAA 폴리펩타이드의 발현을 촉진시키고, 여기서 GAA 폴리펩타이드는 서열 번호: 1의 아미노산 57번에서 시작하는 N-말단 절단된 단백질이다.

[0792] 수컷 GAA 녹아웃 마우스에, 생성된 AAV를 꼬리 정맥 주입을 통해 주입하고; 5마리의 수컷 마우스를 각각의 군에 포함시켰다(즉, 대조군(식염수), pP112, pP113). AAV를 150ul의 총 용량에 $1x10^{6}$의 용량으로 투여했다. 4주 동안 마우스에 대해 매주 출혈을 수행했다. 이어서 각각의 마우스를 4주째에 희생시키고, 혈청 및 표적 조직을 제거하여 분석했다.

[0793] 혈청에서의 GAA의 발현을 pP112 및 pP113 플라스미드로부터 생성된 rAAV의 투여 후 4주째에 평가하였다. 4주 후에, 동물을 희생시켜 조직을 채취했다. 시간 경과에 따른 혈청에서의 GAA 발현을 웨스턴 블롯팅(도 30) 및 반-정량적 밀도측정법(도 31)에 의해 평가했다. 간에 의한 GAA 흡수를 웨스턴 블롯팅(도 35a) 및 반-정량적 밀도측정법(도 35b)에 의해 평가했다. 시간 경과에 따른 혈청 및 심장에서의 GAA 효소적 활성을 4MU 분석에 의해 평가했다(도 32 및 도 33). 실시예 3에서 설명된 바와 같이, 글리코겐 함량은 또한 심장에서 평가되었다(도 34).

[0794] N-말단 내인성 GA신호 펩타이드 또는 그 단편, 및 이종 2011p 신호 펩타이드 둘 모두를 포함하는 GAA 폴리펩타이드를 암호화하는 rAAV는 혈청에서 GAA 발현을 촉진했고(도 30 및 도 31), 혈청 및 표적 조직(예컨대, 심장)에서 GAA 활성을 증가시켰다(도 32 및 도 33). N-말단 이종 신호 펩타이드만을 포함하는 GAA 폴리펩타이드를 암호화하는 rAAV와 비교하여 심장에서의 글리코겐 수준의 감소를 또한 관찰했다(도 34). 마지막으로, 간에서의 GAA 보유의 감소를 rAAV의 투여 후 4주째에 확인했다(도 35a 및 도 35b).

[0795] **실시예 6: GAA-신호 펩타이드, 이종 신호 펩타이드, 및 GAA 폴리펩타이드를 암호화하는 컨스트럭트**

[0796] pP112 및 pP113은 간-특이적 프로모터(LSP)의 제어 하에 인간 GAA를 발현하는 AAV2 역전된 말단 반복(ITR)으로 슈도타입화된 감염성 비-복제 재조합 아데노-연관 바이러스 벡터(AAV) 혈청형 8을 생성하는 데 사용되고, 여기서 GAA-신호 펩타이드(또는 GAA-신호 펩타이드의 1-24번 아미노산 부분 및 이종 2011p 신호 펩타이드)가 존재하여 GAA 폴리펩타이드의 발현을 촉진시키고, 여기서 GAA 폴리펩타이드는 실시예 5에서 설명된 바와 같이, 서열 번호: 1의 아미노산 57번에서 시작하는 N-말단 절단된 단백질이다.

[0797] 수컷 GAA 녹아웃 마우스에, 생성된 AAV를 꼬리 정맥 주입을 통해 주입하고; 5마리의 수컷 마우스를 실시예 5에 설명된 바와 같이 각각의 군에 포함시켰다(즉, 대조군(식염수), pP112, pP113). AAV를 150ul의 총 용량에 $1x10^{6}$의 용량으로 투여한다. 12주 동안 마우스에 대해 매주 출혈을 수행한다. 이어서 각각의 마우스를 12주째에 희생시키고, 혈청 및 표적 조직을 제거하여 분석한다.

[0798] pP112 및 pP113 플라스미드로부터 생성된 rAAV의 투여 후 12주째에 혈청에서의 GAA의 발현을 평가했다. 12주 후에, 동물을 희생시켜 조직을 채취하고, 시간에 따른 혈청에서의 GAA 발현을 웨스턴 블롯팅 및 반-정량적 밀도측정법에 의해 평가하고, 뿐만 아니라 표적 장기(심장, 횡격막)에 의한 GAA 흡수를 웨스턴 블롯팅 및 반-정량적 밀도측정법에 의해 평가했다. 시간 경과에 따른 혈청에서의 GAA 효소적 활성을 4MU 분석에 의해 평가하고; 간에서의 GAA 효소적 활성을 4MU 분석에 의해 평가하고; 선택 조직(심장, 횡격막)에 의한 GAA 흡수율은 4MU 분석에 의해 평가되었고; 선택 조직(심장, 횡격막) 내의 글리코겐 함량이 실시예 3에서 설명된 바와 같이 평가된다.

[0799] N-말단 내인성 GA신호 펩타이드 또는 그 단편, 및 이종 2011p 신호 펩타이드 둘 모두를 포함하는 GAA 폴리펩타

이드를 암호화하는 rAAV는 혈청에서 GAA 발현을 촉진하고, 혈청 및 표적 조직(예컨대, 심장)에서 GAA 활성을 증가시킨다. N-말단 이종 신호 펩타이드만을 포함하는 GAA 폴리펩타이드를 암호화하는 rAAV와 비교하여 심장에서의 글리코겐 수준의 감소를 또한 관찰한다. 마지막으로, p112와 비교하여 p113이 포함된 rAAV의 투여 후 12주째에 간에서의 GAA 보유의 감소를 확인한다.

[0800] **실시예 7: GAA-신호 펩타이드, 이종 신호 펩타이드, 및 GAA 폴리펩타이드를 암호화하는 컨스트럭트**

[0801] GAA-신호 펩타이드, 또는 그 단편, 이종 신호 펩타이드, 및 GAA 폴리펩타이드를 포함하는 다수의 컨스트럭트는 변형되어 최적화된 간-특이적 프로모터를 포함한다. 변형된 예시적인 컨스트럭트가 본원의 표 10에 설명되어 있다. 예를 들어, 서열 번호: 463 및 464에 설명된 간-특이적 프로모터(LSP)는 SP0412 프로모터(서열 번호: 91)와 교환되어 간에서 컨스트럭트의 발현을 향상시킨다. 예를 들어, 그러한 변형된 예시적인 플라스미드 서열은 5'에서 3' 방향으로: [ITR]-SP0412-[1-27aa GAA-SP]-[2011p]-[서열 번호: 1의 아미노산 57번에서 시작하는 GAA 폴리펩타이드]-[3'UTR]-[hGH 폴리 A]-ITR2(즉, 변형된 pP112)를 포함하는 플라스미드, 및 5'에서 3' 방향으로: [ITR]-SP0412-[1-24aa GAA-SP]-met-[2011p]-[서열 번호: 1의 아미노산 57번에서 시작하는 GAA 폴리펩타이드]-[3'UTR]-[hGH 폴리 A]-ITR2(즉, 변형된 pP113)를 포함하는 플라스미드를 포함할 것이다. pP112 및 pP113에서 N-말단 절단된 GAA 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산은, 코돈 최적화된 핵산 서열: 서열 번호:7(Seq12), 서열 번호:13(Seq99), 서열 번호: 3(Seq100) 및 서열 번호: 4(Seq3), 뿐만 아니라 그 5' 결실을 포함하여, GAA 폴리펩타이드를 암호화하는 임의의 핵산 서열로 쉽게 치환될 수 있고, 이로 인해 핵산 서열은 28번, 35번, 40번, 50번, 57번, 57번, 68번, 69번, 70번, 72번, 74번, 89번, 779번, 790번, 791번, 792번, 793번 또는 796번 중 임의의 것에서 선택되는 아미노산 잔기에서 시작하는 N-말단 절단된 GAA 폴리펩타이드를 암호화한다. 유사하게, 2011p(핵산 서열 번호: 54에 의해 암호화된 아미노산 서열: MEFGLSWVFLVALLKGVQCE(서열 번호: 60)를 가짐)는 플라스미드 pP112 및 pP113에 포함된 예시적인 이종 신호 펩타이드이고, 본원에 개시된 다른 이종 리더 펩타이드, 예컨대, 핵산 서열 번호: 55에 의해 암호화된 wtIL2 lp: MYRMQLLSCIALSLALVTNS(서열 번호: 61), 또는 핵산 서열 번호: 56에 의해 암호화된 mutIL2 lp: MYRMQLL***LLI***ALSLALVTNS(서열 번호: 62), 핵산 서열 번호: 57에 의해 암호화된 A2M 신호 펩타이드 MGKNKLLHPSLVLLLLVLLPTDA(서열 번호: 63), 핵산 서열 번호: 58에 의해 암호화된 PZP 신호 펩타이드 MRKDRLLHLCLVLLLILLSASDSNS(서열 번호: 64) 중 임의의 것으로 쉽게 치환될 수 있다.

[0802] 이 실시예에서 설명된 변형된 플라스미드는 SP0412 프로모터의 제어 하에 인간 GAA를 발현하는 AAV2 역전된 말단 반복(ITR)으로 슈도타입화된 감염성 비-복제 재조합 아데노-연관 바이러스 벡터(AAV) 혈청형 8을 생성하는 데 사용되고, 여기서 GAA-신호 펩타이드(또는 GAA-신호 펩타이드의 1-24번 아미노산 부분 및 이종 2011p 신호 펩타이드)가 존재하여 GAA 폴리펩타이드의 발현을 촉진시키고, 여기서 GAA 폴리펩타이드는 실시예 5에서 설명된 바와 같이, 서열 번호: 1의 아미노산 57번에서 시작하는 N-말단 절단된 단백질이다.

[0803] 수컷 GAA 녹아웃 마우스에, 실시예 5에서 설명된 바와 같이, 생성된 AAV를 꼬리 정맥 주입을 통해 주입한다. 변형된 플라스미드로부터 생성된 rAAV의 투여 후 4주째에 혈청에서의 GAA의 발현을 평가했다. 4주 후에, 동물을 희생시켜 조직을 채취하고, 시간에 따른 혈청에서의 GAA 발현을 웨스턴 블롯팅 및 반-정량적 밀도측정법에 의해 평가하고, 뿐만 아니라 표적 장기(심장, 횡격막)에 의한 GAA 흡수를 웨스턴 블롯팅 및 반-정량적 밀도측정법에 의해 평가했다. 시간 경과에 따른 혈청에서의 GAA 효소적 활성은 4MU 분석에 의해 평가되고; 간에서의 GAA 효소적 활성은 4MU 분석에 의해 평가되고; 선택 조직(심장, 횡격막)에 의한 GAA 흡수율은 4MU 분석에 의해 평가되고; 선택 조직(심장, 횡격막)에서의 글리코겐 함량 또한 실시예 3에서 설명된 바와 같이 평가된다.

[0804] N-말단 내인성 GA신호 펩타이드 또는 그 단편, 및 이종 2011p 신호 펩타이드 둘 모두를 포함하는 GAA 폴리펩타이드를 암호화하는 rAAV는 혈청에서 GAA 발현을 촉진하고, 혈청 및 표적 조직(예컨대, 심장)에서 GAA 활성을 증가시킨다. N-말단 이종 신호 펩타이드만을 포함하는 GAA 폴리펩타이드를 암호화하는 rAAV와 비교하여 심장에서의 글리코겐 수준의 감소를 또한 관찰한다. 마지막으로, p112와 비교하여 변형된 p113이 포함된 rAAV의 투여 후 4주째에 간에서의 GAA 보유의 감소를 확인한다.

[0805] **실시예 8: 인트론을 갖는 5'UTR, GAA-신호 펩타이드, 이종 신호 펩타이드, 및 GAA 폴리펩타이드를 암호화하는 컨스트럭트**

[0806] GAA-신호 펩타이드의 단편, 이종 신호 펩타이드, 및 GAA 폴리펩타이드를 포함하는 다수의 컨스트럭트는 GAA 서열의 상류에 5'UTR+인트론 서열을 포함하도록 변형된다. 특히, 컨스트럭트 P072 및 P092(예컨대, 표 10 참조)는 3개의 변경을 포함하도록 변형되어, 각각 mod-P072 및 mod-P092를 생성한다.

[0807] 첫 번째로, P072 및 P092의 5'UTR은 인트론 서열을 포함하는 5'UTR로 대체된다. 두 번째로, P072 및 P092의 3'UTR이 제거된다. 세 번째로, 양방향 폴리 A 서열은 P072 및 P092의 hGH 폴리 A 서열의 바로 뒤에 첨가된다. 따라서, mod-P072는 5'에서 3' 방향으로: [ITR]-LSP-[5'UTR+인트론]-[1-24aa GAA-SP]-[신호 펩타이드]-[서열 번호: 1의 아미노산 57번에서 시작하는 GAA 폴리펩타이드]-[hGH 폴리 A]-[양방향 폴리 A]-[ITR2]를 포함하는 컨스트럭트이다. Mod-P092는 5'에서 3' 방향으로: [ITR]-LSP-[5'UTR+인트론]-[1-27aa GAA-SP]-[신호 펩타이드]-[서열 번호: 1의 아미노산 57번에서 시작하는 GAA 폴리펩타이드]-[hGH 폴리 A]-[양방향 폴리 A]-[ITR2]를 포함하는 컨스트럭트이다(도 37).

[0808] 또한, Actus 컨스트럭트는 mod-Actus 컨스트럭트를 생성하는, ITR의 바로 5' 및 3'에 있는 잔류 wtAAV DNA 서열을 제거하기 위해 변형될 수 있다. 잔류 wtAAV DNA의 그러한 제거는 rcAAV를 생성하는 데 사용되는 Rep와 Cap 플라스미드 사이에서 상동 재조합을 회피한다. mod-P072 및 mod-P092 컨스트럭트는 또한 ITR의 5' 및 3'에 바로 위치한 잔류 wtAAV DNA를 제거하도록 변형된다(도 37).

[0809] 이 실시예에서 설명된 변형된 플라스미드, 즉, mod-Actus, mod-P072 및 mod-P092는 LSP 프로모터의 제어 하에 인간 GAA를 발현하는 AAV2 역전된 말단 반복(ITR)으로 슈도타입화된 감염성 비-복제 재조합 아데노-연관 바이러스 벡터(AAV) 혈청형 8을 생성하는 데 사용되고, 여기서 GAA-신호 펩타이드(또는 GAA-신호 펩타이드의 1-24번 아미노산 또는 1-27번 아미노산 부분 및 이종 신호 펩타이드)가 존재하여 GAA 폴리펩타이드의 발현을 촉진시키고, 여기서 GAA 폴리펩타이드는 실시예 5에서 설명된 바와 같이, 서열 번호: 1의 아미노산 57번에서 시작하는 N-말단 절단된 단백질이다.

[0810] 생성된 AAV 바이러스는 그들의 효능을 평가하기 위해 Huh7 세포를 감염시키는 데 사용된다. 시딩된 Huh7 세포 집단을 포함하는 6-웰 배양 접시는 $1E^{6}$ vg/세포의 MOI로 감염된다. 감염 후 48시간째에, 세포 용해물 및 세포 상청액이 배양물로부터 획득된다. GAA 효소적 활성은 세포 용해물(즉, 단백질 1mg당 nmol/hr) 및 상청액(즉, nmol/hr/ml)에서 측정한다. mod-Actus 컨스트럭트로부터 생성된 AAV 바이러스는 셀에서 가장 높은 GAA 효소적 활성을 나타내고, mod-P072 컨스트럭트로부터 생성된 AAV 바이러스는 상청액으로의 가장 높은 수준의 GAA 분비를 생성한다(도 38a 및 도 38b).

[0811] 생체 내 AAV의 효능을 평가하기 위해, 수컷 및 암컷 야생형 마우스(C57BL/6J)에 생성된 AAV를 꼬리 정맥 주입을 통해 주입한다. 각각의 바이러스는 마우스당 저용량($3E^{10}$), 중간 용량($6E^{10}$), 및 고용량($3E^{11}$)으로 총 150μl의 용량으로 투여된다. GAA 발현 수준 및 활성은 투여 후 4주 동안 매주 혈청에서 평가된다. 4주 후에, 동물을 희생시켜 조직을 채취하고, 시간에 따른 혈청에서의 GAA 발현을 웨스턴 블롯팅 및 반-정량적 밀도측정법에 의해 평가하고, 뿐만 아니라 표적 장기(심장, 사두근 근육)에 의한 GAA 흡수를 웨스턴 블롯팅 및 반-정량적 밀도측정법에 의해 평가했다. 시간 경과에 따른 혈청에서의 GAA 효소적 활성을 4MU 분석에 의해 평가하고; 간에서의 GAA 효소적 활성을 4MU 분석에 의해 평가하고; 선택 조직(심장, 사두근 근육)에 의한 GAA 흡수를 4MU 분석에 의해 평가했다.

[0812] 시험관 내 데이터와 일치하게, GAA-신호 펩타이드의 1-24번 아미노산 부분, 5'UTR+인트론, 및 양방향 폴리 A(즉, mod-P072 컨스트럭트에 의해 생성됨)를 발현하는 rAAV는, 수컷 및 암컷 마우스의 혈청에서 가장 높은 수준의 GAA를 나타낸다(도 39a 내지 도 39c).

[0813] 본원에서 이 실시예에서 설명된 변형된 rAAV를 발현하는 조직을 평가하기 위해, 간, 심장, 및 사두근 조직에 대해 투여 후 GAA 수준을 평가한다. 전장 GAA 신호 펩타이드(즉, mod-Actus 컨스트럭트에 의해 생성됨)를 발현하는 rAAV는 고용량에서 생체 내 간에서 가장 높은 GAA의 발현 수준을 나타내는 반면(도 40a), GAA-신호 펩타이드의 1-24번 아미노산 부분, 5'UTR+인트론 및 양방향 폴리 A(즉, mod-P072 컨스트럭트에 의해 생성됨)를 발현하는 rAAV는 고용량에서 심장 및 사두근 근육에서 가장 높은 수준의 GAA 흡수를 나타낸다(도 40b 및 도 40c).

[0814] 추가 mod-Actus AAV는 mod-P072 및 mod-P092 AAV와 비교하여 저용량 및 중간 용량에서 간에서 가장 높은 GAA 발현 수준을 나타내며, 이는 GAA가 더 높은 비율로 간에서 유지된다는 것을 나타낸다. Mod-P072 AAV는 mod-Actus 및 mod-P092와 비교하여 심장에서 더 높은 GAA 활성을 나타내며, 이는 mod-P072 AAV가 심장에서 더 큰 흡수율을 갖는다는 것을 나타낸다. Mod-Actus 및 mod-P072 AAV는 mod-P092와 비교하여 사두근 근육에서 더 높은 GAA 활성을 나타낸다.

[0815] **참고문헌**

[0816] Champiat S, Raposo RAS, Maness NJ, Lehman JL, Purtell SE, Hasenkrug AM, et al. (2012) Influence of

HAART on Alternative Reading Frame Immune Responses over the Course of HIV-1 Infection. PLoS ONE 7(6): e39311. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0039311

[0817] Faust SM, Bell P, Cutler BJ, et al. CpG-depleted adeno-associated virus vectors evade immune detection. J Clin Invest. 2013;123(7):2994

[0818] 3001. doi:10.1172/JCI68205

[0819] Han SO, Ronzitti G, Arnson B, et al. Low-Dose Liver-Targeted Gene Therapy for Pompe Disease Enhances Therapeutic Efficacy of ERT via Immune Tolerance Induction [published correction appears in Mol Ther Methods Clin Dev. 2019 May 01;13:431]. Mol Ther Methods Clin Dev. 2017;4:126-136. Published 2017 Jan 11. doi:10.1016/j.omtm.2016.12.010

[0820] Han SO, Li S, McCall A, et al. Comparisons of Infant and Adult Mice Reveal Age Effects for Liver Depot Gene Therapy in Pompe Disease. Mol Ther Methods Clin Dev. 2019;17:133-142. Published 2019 Dec 6. doi:10.1016/j.omtm.2019.11.020

[0821] Kracht, M., van Lummel, M., Nikolic, T. et al. Autoimmunity against a defective ribosomal insulin gene product in type 1 diabetes. Nat Med 23, 501-507 (2017). https://doi.org/10.1038/nm.428

[0822] Krieg AM. CpG motifs in bacterial DNA and their immune effects. Annu Rev Immunol. 2002;20:709-760. doi:10.1146/annurev.immunol.20.100301.064842

[0823] Lorenz FK, Wilde S, Voigt K, et al. Codon optimization of the human papillomavirus E7 oncogene induces a CD8+ T cell response to a cryptic epitope not harbored by wild-type E7. PLoS One. 2015;10(3):e0121633. Published 2015 Mar 23. doi:10.1371/journal.pone.0121633

[0824] Schirmbeck R, Riedl P, Fissolo N, Lemonnier FA, Bertoletti A, Reimann J. Translation from cryptic reading frames of DNA vaccines generates an extended repertoire of immunogenic, MHC class I-restricted epitopes. J Immunol. 2005;174(8):4647-4656. doi:10.4049/jimmunol.174.8.4647

[0825] Tσth R, Mιszαros I, HÜser D, et al. Methylation Status of the Adeno-Associated Virus Type 2 (AAV2). Viruses. 2019;11(1):38. Published 2019 Jan 9. doi:10.3390/v11010038

[0826] Yewdell JW, Hickman HD. New lane in the information highway: alternative reading frame peptides elicit T cells with potent antiretrovirus activity. J Exp Med. 2007;204(11):2501-2504. doi:10.1084/jem.20071986

[0827] Amalfitano, A., *et al.,* 2001. 'Recombinant human acid alpha-glucosidase enzyme therapy for infantile glycogen storage disease type II: results of a phase I/II clinical trial', *Genet Med,* 3: 132-8.

[0828] AmericanThoracicSociety. 1991. 'Lung function testing: selection of reference values andinterpretative strategies. American Thoracic Society', Am Rev Respir Dis, 144:1202-18.

[0829] Angelini, C., *et al.,* 2009. 'Progress in Enzyme Replacement Therapy in Glycogen Storage Disease Type II', *Ther Adv Neurol Disord,* 2: 143-53.

[0830] 'ATS statement: guidelines for the six-minute walk test'. 2002. *Am J Respir Crit Care Med,* 166: 111-7.

[0831] Banugaria, S. G., *et al.,* 2011. 'The impact of antibodies on clinical outcomes in diseases treated with therapeutic protein: lessons learned from infantile Pompe disease', *Genet Med,* 13: 729-36.

[0832] Brinster, R. L., *et al.,* 1988. 'Introns increase transcriptional efficiency in transgenic mice', *Proc Natl Acad Sci U S A,* 85: 836-40.

[0833] Brooke, M. H., *et al.,* 1983. 'Clinical investigation in Duchenne dystrophy: 2. Determination of the "power" of therapeutic trials based on the natural history', *Muscle Nerve,* 6: 91-103.

[0834] Brooke, M. H., *et al.,* 1987. 'Clinical investigation of Duchenne muscular dystrophy. Interesting

results in a trial of prednisone', *Arch Neurol,* 44: 812-7.

[0835] Carlier, R. Y., *et al.,* 2011. 'Whole-body muscle MRI in 20 patients suffering from late onset Pompe disease: Involvement patterns', *Neuromuscul Disord,* 21: 791-9.

[0836] Crudele, J. M., *et al.,* 2015. 'AAV liver expression of FIX-Padua prevents and eradicates FIX inhibitor without increasing thrombogenicity in hemophilia B dogs and mice', *Blood,* 125: 1553-61.

[0837] Daya, S., and K. I. Berns. 2008. 'Gene therapy using adeno-associated virus vectors', *Clin Microbiol Rev,* 21: 583-93.

[0838] de Vries, J. M., *et al.,* 2017. 'Pompe disease in adulthood: effects of antibody formation on enzyme replacement therapy', *Genet Med,* 19: 90-97.

[0839] Desnick, R. J. 2004. 'Enzyme replacement and enhancement therapies for lysosomal diseases', *J Inherit Metab Dis,* 27: 385-410.

[0840] Duan, D. 2018. 'Systemic AAV micro-dystrophin gene therapy for Duchenne Muscular Dystrophy', Mol Ther, 26: 2337-56.

[0841] El-Gharbawy, A. H., *et al.*. 2011. 'Expanding the clinical spectrum of late-onset Pompe disease: dilated arteriopathy involving the thoracic aorta, a novel vascular phenotype uncovered', *Mol Genet Metab,* 103: 362-6.

[0842] Flotte, T. R., *et al.,* 2004. 'Phase I trial of intramuscular injection of a recombinant adeno-associated virus alpha 1-antitrypsin (rAAV2-CB-hAAT) gene vector to AAT-deficient adults', *Hum Gene Ther,* 15: 93-128.

[0843] Franco, L. M., *et al.,* 2005. 'Evasion of immune responses to introduced human acid alpha-glucosidase by liver-restricted expression in glycogen storage disease type II', *Mol Ther,* 12: 876-84.

[0844] Han, S. O., G *et al.,* 2017. 'Low-Dose Liver-Targeted Gene Therapy for Pompe Disease Enhances Therapeutic Efficacy of ERT via Immune Tolerance Induction', *Mol Ther Methods Clin Dev,* 4: 126-36.

[0845] Hahn, S. H., *et al.,* 2018. 'Efficacy, safety profile, and immunogenicity of alglucosidase alfa produced at the 4,000-liter scale in US children and adolescents with Pompe disease: ADVANCE, a phase IV, open-label, prospective study', Genet Med, 20: 1284-94.

[0846] Hobson-Webb, L. D., *et al.,* 2012. 'Autopsy findings in late-onset Pompe disease: a case report and systematic review of the literature', *Mol Genet Metab,* 106: 462-9.

[0847] Hundsberger T, Rosler KM, and Findling O. 2014. Cessation and resuming of alglucosidase alfa in Pompe disease: a retrospective analysis. *J Neurol.* Sep;261(9):1684-90.

[0848] Ill, C. R., *et al.,* 1997. 'Optimization of the human factor VIII complementary DNA expression plasmid for gene therapy of hemophilia A', *Blood Coagul Fibrinolysis,* 8 Suppl 2: S23-30.

[0849] Kishnani, P. S., *et al.,* 2007. 'Recombinant human acid [alpha]-glucosidase: major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease', *Neurology,* 68: 99-109.

[0850] Kishnani, P. S., *et al.,* 2010. 'Cross-reactive immunologic material status affects treatment outcomes in Pompe disease infants', *Mol Genet Metab,* 99: 26-33.

[0851] Koeberl, D. D., *et al.,* 2018. 'Correction of Biochemical Abnormalities and Improved Muscle Function in a Phase I/II Clinical Trial of Clenbuterol in Pompe Disease', *Mol Ther.*

[0852] Lachmann, R., and B. Schoser. 2013. 'The clinical relevance of outcomes used in late-onset Pompe disease: can we do better?', *Orphanet J Rare Dis,* 8: 160.

[0853] "LUMIZYME Prescribing Information." In. 2014.

[0854] Maga, J.A., et.al., 2013. Glycosylation-independent lysosomal targeting of acid alfa-glucosidase

enhances muscle glycogen clearance in pompe mice. *J. Biol. Chem.* 18 (288): 1428-1438.

[0855] Manno, C. S., *et al.,* 2006. 'Successful transduction of liver in hemophilia by AAV-Factor IX and limitations imposed by the host immune response', *Nat Med,* 12: 342-7.

[0856] Markusic, D. M., *et al.,* 2013. 'Effective gene therapy for haemophilic mice with pathogenic factor IX antibodies', *EMBO Mol Med,* 5: 1698-709.

[0857] Mazaffer, T. 2018. "Updated results from ATB200-02: A first-in-human, open-label, phase 1/2 study of ATB200 co-administered with AT2221 in adults with Pompe disease." In *14th annual WORLD symposium.*

[0858] Mendell, J. R., *et al.,* 2017. 'Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy', *N Engl J Med,* 377: 1713-22.

[0859] Mendell, J. R. *et al.,* 2016. "Gene therapy for spinal muscular atrophy type 1 shows potential to improve survival and motor funtional outcomes." In *ASGCT; 19th Annual Meeting.,* S190.

[0860] Mendelsohn, N. J., Y. H. Messinger, A. S. Rosenberg, and P. S. Kishnani. 2009. 'Elimination of antibodies to recombinant enzyme in Pompe's disease', *N Engl J Med,* 360: 194-5.

[0861] Moxley, R. T., 3rd. 1990. 'Functional testing', *Muscle Nerve,* 13 Suppl: S26-9.

[0862] Nathwani, A. C., *et al.,* 2014. 'Long-term safety and efficacy of factor IX gene therapy in hemophilia B', *N Engl J Med,* 371: 1994-2004.

[0863] Nathwani, A. C., C *et al.,* 2011. 'Long-term safety and efficacy following systemic administration of a self-complementary AAV vector encoding human FIX pseudotyped with serotype 5 and 8 capsid proteins', *Mol Ther,* 19: 876-85.

[0864] Nathwani, A. C., *et al.,* 2011. 'Adenovirus-associated virus vector-mediated gene transfer in hemophilia B', *N Engl J Med,* 365: 2357-65.

[0865] Niemeyer, G. P., *et al.,* 2009. 'Long-term correction of inhibitor-prone hemophilia B dogs treated with liver-directed AAV2-mediated factor IX gene therapy', *Blood,* 113: 797-806.

[0866] Patel, T. T., S. G. Banugaria, L. E. Case, S. Wenninger, B. Schoser, and P. S. Kishnani. 2012. 'The impact of antibodies in late-onset Pompe disease: a case series and literature review', *Mol Genet Metab,* 106: 301-9.

[0867] Ponder, K. P. 2011. 'Merry christmas for patients with hemophilia B', *N Engl J Med,* 365: 2424-5.

[0868] Raben, N., *et al.,* 2003. 'Enzyme replacement therapy in the mouse model of Pompe disease', *Mol Genet Metab,* 80: 159-69.

[0869] Raj, D., A. M. Davidoff, and A. C. Nathwani. 2011. 'Self-complementary adeno-associated viral vectors for gene therapy of hemophilia B: progress and challenges', *Expert Rev Hematol,* 4: 539-49.

[0870] Rangarajan, S., *et al.,* 2017. 'AAV5-Factor VIII Gene Transfer in Severe Hemophilia A', *N Engl J Med,* 377: 2519-30.

[0871] Russell, D.J., *et al.,* 1989. The gross motor function measure: a means to evaluate the effects of physical therapy. *Dev. Med. Child. Neurol* 31: 341-352.

[0872] Scheidegger O, *et al.,* 2018. 36-Months follow-up assessment after cessation and resuming of enzyme replacement therapy in late onset Pompe disease: data from the Swiss Pompe Registry. *J Neurol.* 265 (12):2783-2788. doi: 10.1007/s00415-018-9065-7.

[0873] Schoser, B., A. *et al.,* 2017. 'Survival and long-term outcomes in late-onset Pompe disease following alglucosidase alfa treatment: a systematic review and meta-analysis', *J Neurol,* 264: 621-30.

[0874] Schwarts, C.E., V.E. Powell, and A. Eldar-Lissai. 2017. 'Measuring hemophilia caregiver burden: validation of the Hemophilia Caregiver Impact measure', *Qual Life Res,* 26: 2551-62.

[0875] "Summary of clinical trials using AAV gene transfer." In. 2015.

[0876] Sun, B., *et al.*, 2007. 'Enhanced response to enzyme replacement therapy in Pompe disease after the induction of immune tolerance', *Am J Hum Genet*, 81: 1042-9.

[0877] Sun, B., *et al.*, 2010. 'Immunomodulatory gene therapy prevents antibody formation and lethal hypersensitivity reactions in murine pompe disease', *Mol Ther*, 18: 353-60.

[0878] Sun, B., *et al.*, 2006. 'Enhanced efficacy of an AAV vector encoding chimeric, highly secreted acid alpha-glucosidase in glycogen storage disease type II', *Mol Ther*, 14: 822-30.

[0879] Tarnopolsky, M., ey al., . 2016. 'Pompe Disease: Diagnosis and Management. Evidence-Based Guidelines from a Canadian Expert Panel', Can J Neurol Sci, 43: 472-85.

[0880] van Capelle, C. I., N. A. *et al.*, 2012. 'The quick motor function test: a new tool to rate clinical severity and motor function in Pompe patients', *J Inherit Metab Dis*, 35: 317-23.

[0881] van Capelle, C. I., N. A. *et al.*, 2010. 'Effect of enzyme therapy in juvenile patients with Pompe disease: a three-year open-label study', *Neuromuscul Disord*, 20: 775-82.

[0882] van der Beek, N. A., C. I. *et al.*, 2011. 'Rate of progression and predictive factors for pulmonary outcome in children and adults with Pompe disease', *Mol Genet Metab*, 104: 129-36.

[0883] van der Ploeg, A. T., *et al.*, 2010. 'A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease', *N Engl J Med*, 362: 1396-406.

[0884] Vercauteren, K., *et al.*, 2016. 'Superior in vivo transduction of human hepatocytes using engineered AAV3 capsid.', *Mol Ther*, 24: 1042-49.

[0885] Ziegler, R. J., *et al.*, 2008. 'Ability of adeno-associated virus serotype 8-mediated hepatic expression of acid alpha-glucosidase to correct the biochemical and motor function deficits of presymptomatic and symptomatic Pompe mice', *Hum Gene Ther*, 19: 609-21.

[0886] 본 발명이 다수의 특정 실시형태와 함께 설명되고 예시되었지만, 통상의 기술자는 본원에서 예시되고, 설명되고 청구된 본 발명의 원리를 벗어나지 않고 변형 및 수정이 이루어질 수 있다는 것을 이해할 것이다. 본 발명은 그 사상 또는 본질적인 특성을 벗어나지 않고 다른 특정한 형태로 구현될 수 있다. 설명된 실시형태는 모든 면에서 예시적인 것일 뿐 제한적인 것이 아니라고 간주된다.

[0887] 마지막으로, 본원에서 도시되고 설명된 바와 같은 본 발명의 예시적인 실시형태에 관하여, AAV(아데노-연관 바이러스) 바이러스 비리온을 포함하는 게놈 컨스트럭트가 개시되고, AAV 벡터의 전달을 위해 구성된다는 것이 이해될 것이다. 본 발명의 원리는 도시되고 설명된 것 이외의 다양한 구성으로 실시될 수 있으므로, 본 발명은 예시적인 실시형태에 의해 임의의 방식으로 제한되는 것이 아니라, 일반적으로 AAV(아데노-연관 바이러스) 바이러스 비리온 장치를 포함하는 게놈 컨스트럭트에 관한 것이며, 본 발명의 사상 및 범위에서 벗어나지 않는 한 다양한 형태를 취할 수 있다는 것이 이해되어야 한다.

[0888] 본 발명의 특정 실시형태가 본원에서 설명되며, 이는 본 발명을 실시하기 위해 발명자(들)에게 알려진 최상의 모드를 포함한다. 물론, 이러한 설명된 실시형태에 대한 변형은 상술한 설명을 읽으면 통상의 기술자에게 명백해질 것이다. 발명자(들)는 숙련된 전문가가 적절한 경우 그러한 변형을 채용할 것으로 기대하며, 발명자(들)는 본 발명이 본원에서 구체적으로 설명된 것들 외의 다른 방식으로 실시되기를 의도한다. 따라서, 본 발명은 적용 가능한 법률에 따라 허용되는 범위 내에서 본원에 첨부된 청구범위에 언급된 주제의 모든 변형 및 등가물을 포함한다. 또한, 본원에서 달리 명시되거나 또는 문맥상 달리 명백하게 부정되지 않는 한, 상술한 실시형태의 모든 가능한 변형의 임의의 조합은, 본 발명에 포함된다.

[0889] 본 발명의 대안적인 실시형태, 요소, 또는 단계의 그룹화는 제한으로 해석되어서는 안 된다. 각 그룹 멤버는 개별적으로 또는 본원에 개시된 다른 그룹 멤버와의 임의의 조합으로 참조 및 청구될 수 있다. 편의성 및/또는 특허 가능성을 이유로 그룹의 하나 이상의 멤버가 그룹에 포함되거나, 또는 그룹에서 삭제될 수 있다는 것이 예상된다. 임의의 그러한 포함 또는 삭제가 발생할 경우, 명세서는 첨부된 청구범위에 사용된 모든 마쿠시(Markush) 그룹의 기재된 설명을 충족하도록 수정된 그룹을 포함하는 것으로 간주된다.

[0890] 달리 명시되지 않는 한, 본 명세서 및 청구범위에서 사용되는 특성, 항목, 수량, 매개변수, 속성, 용어 등을 표현하는 모든 숫자는 모든 경우에서 용어 "약"에 의해 수정되는 것으로 이해되어야 한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "약"은 그와 같이 수식된 특성, 항목, 수량, 매개변수, 속성 또는 기간이, 명시된 특성, 항목, 수량, 매개변수, 속성 또는 기간의 값보다 ± 10% 초과 및 미만의 범위를 포함한다는 것을 의미한다. 따라서, 반대로 명시되지 않는 한, 본 명세서 및 첨부된 청구범위에 기재된 수치적 매개변수는 변동될 수 있는 근사값이다. 적어도, 그리고 균등론의 적용을 청구범위로 제한하려는 시도가 아니라, 각각의 수치적 표시는 적어도 보고된 유효 자릿수의 수를 고려하여, 그리고 일반적인 반올림 기법을 적용하여 해석되어야 한다. 본 발명의 광범위한 범위를 명시하는 수치 범위 및 값은 근사값임에도 불구하고, 구체적인 실시예에 명시된 수치 범위 및 값은 가능한 한 정확하게 보고된다. 그러나, 임의의 수치 범위 또는 값은 본질적으로 각각의 검사 측정에서 발견되는 표준 편차로 인해 반드시 발생하는 특정 오류를 포함한다. 본원에서의 수치 범위의 나열은 단지 그 범위에 속하는 각각의 개별 수치를 개별적으로 지칭하기 위한 약식 방법의 역할을 하도록 의도될 뿐이다. 본원에서 달리 명시되지 않는 한, 수치 범위의 각각의 개별 값은 그 값이 본원에서 개별적으로 인용되는 것처럼 본 명세서에 통합된다. 유사하게, 본원에서 사용되는 바와 같이, 달리 명시되지 않는 한, 용어 "실질적으로"는, 통상의 기술자에 의해 이해되고 해석될 수 있는 범위를 포함하는, 특성, 항목, 수량, 매개변수, 속성 또는 그와 같이 수식된 용어의 근사값을 나타내도록 의도된 정도의 용어이다.

[0891] 실시형태, 또는 실시형태의 국면과 관련하여 용어 "~수 있는(may)" 또는 "~수 있는(can)"의 사용은 또한 "~수 없는(may not)" 또는 "~수 없는(cannot)"의 대안적인 의미를 수반한다. 이와 같이, 본 명세서가 실시형태 또는 실시형태의 국면이 발명의 주제의 일부일 수 있거나 또는 일부로서 포함될 수 있다고 개시하는 경우, 부정적 제한 또는 배제 조항은 또한 실시형태 또는 실시형태의 국면이 본 발명의 주제의 일부가 아닐 수 있거나 또는 일부로서 포함되지 않을 수 있다는 의미도 명시적으로 의미한다. 유사한 방식으로, 실시형태 또는 실시형태의 국면과 관련하여, 용어 "선택적으로"의 사용은 그러한 실시형태 또는 실시형태의 국면이 발명의 주제의 일부로서 포함되거나 또는 발명의 주제의 일부로서 포함되지 않을 수도 있다는 것을 의미한다. 그러한 부정적 제한 또는 배제 조항이 적용되는지 여부는 청구되는 주제에 부정적 제한 또는 배제 조항이 명시되어 있는지 여부에 기초할 것이다.

[0892] 청구범위에 사용되는 경우, 출원 시 또는 보정에 따라 추가되는 경우에 관계없이, 개방형 전환 용어 "포함하는(comprising)"("포함하는(including)", "함유하는(containing)" 및 "갖는(having)"과 같은 동등한 개방형 전환 어구와 함께)은 명시적으로 기재된 모든 요소, 제한, 단계 및/또는 특징을 단독으로 또는 기재되지 않은 주제와 조합하여 포함하고; 명명된 요소, 제한 및/또는 특징은 본질적이지만, 다른 명명되지 않은 요소, 제한 및/또는 특징이 추가되어 청구범위 내의 컨스트럭트를 여전히 형성할 수 있다. 본원에 개시된 특정 실시형태는 "포함하는" 대신에, 또는 이에 대한 보정으로서 "~으로 이루어지는" 또는 "본질적으로 ~으로 이루어지는"이라는 폐쇄형 전환 어구를 사용하여 청구범위에서 추가로 제한될 수 있다. 청구항에 사용되는 경우, 출원 시 또는 보정에 따라 추가되는 경우에 관계없이, 폐쇄형 전환 어구 "이루어지는(consisting of)"은, 청구항에 명시적으로 기재되지 않은 임의의 요소, 제한, 단계 또는 특징을 배제한다. 폐쇄형 전환 어구 "본질적으로 구성되는"은 명시적으로 기재된 요소, 제한, 단계 및/또는 특징, 및 청구되는 주제의 기본적이고 신규한 특성(들)에 실질적으로 영향을 미치지 않는 임의의 다른 요소, 제한, 단계 및/또는 특징으로 청구 범위를 제한한다. 따라서, 개방형 전환 어구 "포함하는"의 의미는 구체적으로 기재된 모든 요소, 제한, 단계 및/또는 특징 뿐만 아니라 임의의 선택적인, 추가적인 불특정 요소를 포함하는 것으로 정의된다. 폐쇄형 전환 어구 "이루어지는"의 의미는 청구항에 구체적으로 기재된 요소, 제한, 단계 및/또는 특징만을 포함하는 것으로 정의되는 반면, 폐쇄형 전환 어구 "본질적으로 이루어지는"의 의미는 청구항에 구체적으로 기재된 요소, 제한, 단계 및/또는 특징, 및 청구되는 주제의 기본적이고 신규한 특성(들)에 실질적으로 영향을 미치지 않는 그러한 요소, 제한, 단계 및/또는 특징만을 포함하는 것으로 정의된다. 따라서, 개방형 전환 어구 "포함하는"(그와 동등한 개방형 전환 어구와 함께)은 그 의미 내에, 제한적인 경우로서, 폐쇄형 전환 어구 "이루어지는" 또는 "본질적으로 이루어지는"에 의해 명시된 청구되는 주제를 포함한다. 이와 같이, 어구 "포함하는"을 갖는 본원에서 설명되는 실시형태 또는 청구된 사항은 어구 "본질적으로 구성되는" 및 "구성되는"에 대해 본원에서 명시적으로 또는 본질적으로 분명하게 설명되고, 가능해지고, 지원된다.

[0893] 적어도 하나의 예시적인 실시형태를 참조하여 본 발명의 국면이 설명되었지만, 통상의 기술자에게는 본 발명이 이에 제한되는 것이 아님이 명백히 이해될 것이다. 오히려, 본 발명의 범위는 첨부된 청구범위와 함께 해석되어야 하며, 여기서 발명자(들)는 청구된 주제가 본 발명이라는 점을 명확히 한다.

[0894] 특허, 특허 출원, 및 국제 특허 출원을 포함하지만 이에 제한되지 않는, 본 명세서 및 실시예에 개시된 참조문

헌은 그 전체가 본원에 참조로 모두 통합된다.

[0895] 본 명세서에서 참조되고 확인된 모든 특허, 특허 공보, 및 다른 공보는, 예를 들어, 본 발명과 관련하여 사용될 수도 있는 그러한 공보에 설명된 조성물 및 방법론을 설명하고 개시하기 위한 목적으로 그 전체가 개별적으로, 그리고 명시적으로 본원에 참조로 통합된다. 이들 간행물은 본 출원의 출원일보다 전에 이들이 개시되었다는 이유만으로 제공된다. 이 점에 관한 어떠한 것도 본 발명자들이 선행 발명 또는 임의의 다른 이유로 그러한 개시를 선행하는 자격이 없는 것을 인정하는 것이라고 해석되어서는 안 된다. 날짜에 관한 모든 기재 또는 이들의 문서 내용에 관한 표현은 본 출원인에게 이용 가능한 정보에 기반하여 있고, 날짜의 정확함 또는 이들 문서 내용에 관해 어떠한 승인도 구성하지 않는다.

[0896]

표 9:

서열 번호:	서열
1	>GAA 클리큘타이드 | ACTUS101 MGVRHPPCSHRLLAVCALVSLATAALLGHILLHDFLLVPRELSGSSPVLEETHPAHQQGASRPGPRDAQAHPGRPRAVPTQCDVPPNSRFDCAPDKATTQEQCEARGCCYIPAKQGLQGAQMGQPWCFFPPSYPSYKLENLSSSE MGYTATLIRTTPTFFPKDILTLRLDVMMETENRLHFTIKDPANRRYEVPLETPKVHSRAPSPLYSVEFSEEPFGVIVHRQLDGRVLLNTTVAPLFFADQFLQLSTSLPSQYITGLAEHLSPLMLSTSWTRITLWNRDLAPTPGAN LYGSHPFYLALEDGGSAHGVFLLNSNAMDVVLQPSPALSWRSTGGILDVYIFLGPEPKSVVQQYLDVVGYPFMPPYWGLGFHLCRWGYSSTAITRQVVENMTRAHFPLDVQWNDLDYMDSRRDFTFNKDGFRDFPAMVQELHQGG RRYMMIVDPAISSSGPAGSYRPYDEGLRRGVFITNETGQPLIGKVWPGSTAFPDFTNPTALAWWEDMVAEFHDQVPFDGMWIDMNEPSNFIRGSEDGCPNNELENPPYVPGVVGGTLQAATICASSHQFLSTHYNLHNLYGLTEA IASHRALVKARGTRPFVISRSTFAGHGRYAGHWTGDVWSSWEQLASSVPEILQFNLLGVPLVGADVCGFLGNTSEELCVRWTQLGAFYPFMRNHNSLLSLPQEPYSFSEPAQQAMRKALTLRYALLPHLYTLFHQAHVAGETVAR PLFLEFPKDSSTWTVDHQLLWGEALLITPVLQAGKAEVTGYFPLGTWYDLQTVPIEALGSLPPPPAAPREPAIHSEGQWVTLPAPLDTINVHLRAGYIIPLQGPGLTTTESRQQPMALAVALTKGGEARGELFWDDGESLEVLER GAYTQVIFLARNNTIVNELVRVTSEGAGLQLQKVTVLGVATAPQQVLSNGVPVPSNFTYSPDTKVLDICVSLLMGEQFLVSWC*.
2	>ACTUS_101 GAA 핵산 서열 ATGGGGGTGAGGCACCCTCCCTGTTCTCACAGGCTGCTGGCTGTGTGTGCTCTGGTGCCTGCTGCCTCTGCTGGCCATATCCTCGCTGCATGACTTCCTGCTGGTGGTGCCTAGGGAGCTGTCTGGCAGCAGCCCTGTGC TGGAAGAGACCCACCTGCTCACCAGCAGGGGCCAGGCCACCCTGGCAGACCCAGGCTGTGCCCACCCAGCAGGCTGATCTGCCTCCCAACAGCAGATTTGACTGTGCCCCTGATAAGGC CATTACTCAGGAACAGTGTGAGGCCAGGGGCTGCTGCTATATCCCTGCCAAGCAGGCCTGCAGGGGCCAGATGGGGCAGCCCTGGTGCTTCTCCCCCCAGCTACCCCTCTTATAAGCTGGAGAATCTGAGCAGCTCTGAA ATGGGCTACACTGCCACTGTGACCAGGACTACCCCCACGTTCTTCCCCAAGGATATTCTGACTCTGAGCGTCAGAGGCCTGCCAACAGGACCTGCCACTTCACCATCAAGGACCTGCCAACAGGGAGGTATGAGGTGC CCCTGGAAACTCCCAGGGTGCACTCTAGGGCCCCCAGCCCCCTGTATTCTGTGGAGTTCTCTGAGAGCAGCTGCGATGGCAGGGTGCTGCTGAATACTACTGTGGCCCCTCTGTTCTTTGC TCACCAGTTCCTGCACCCACCCCTTCTACCTGCCCCTGAGAGATGCCATGCAGTGGTGTCTGCTGAACAGCAATCCCATGAATGCTGTCGTCTGCCACCCTCTCCTGCCCCTGTCTTGGAGATCTACTGTGGGGCATCCTGCATC CTGTATTGCCACCCACCCCTTCTACCTGCCCCTGAGAGATGCCATGCAGTGGTGTCTGCTGAACAGCAATCCCATGAATGCTGTCGTCTGCCACCCTCTCCTGCCCCTGTCTTGGAGATCTACTGTGGGGCATCCTGCATC TGTATATCCTCCTGGGGCCTGAGCCAAGTCTGTGGTGCAGCAGTGATCCTGGACATCTTTCTGCTGGCCATGTGGCAGGTGGGGCTACTCTTCTACTGCTATCCACCAGGCAGGT GGTGGAGAACATGACCTGGACTACATGGACTCTAGGAGACTTCACTTTTAATAAGGATGGGTTCAGGGACTTTCCTGCCATGGTGCAGGAGCTGCATCAGGGGGC AGGAGATATATGGTCCTGGACCTGCTATTCTAGCTCTGGCCTGCTGGCAGCTATAGACTGGCCAGGCCCTGATGTGCCATGGTGGCCTGGCT CTACTGCCTTCCCTGATTTCACCAACCCCACTGCCTGGCCTGGTGGGAGGATATGGTGGCTGAGTTTCATGACAGGAGTGTGGATTGCATCAATGTGCACCTGAGGGCTGGAAGATGG CTGCCCCAACAATGAGCTGGAGAACCCCCCCTATGTGCCTGGGGTGGTGGGGGGCACCCTGCAGCCTGCCACCATCTGTATGCCTGACTGAGGCC ATTGCCTCTCACAGGGCCTGGTGAAGCCTAGGGGACTAGCCTTTGTGCTGCTGGCCATGCGGCAGTGATGCTGTGGGATGTGGTCTACAGCTCGTGTGC CTGACATCCTGCAGTTTAATCTGCTGGGGCTGCCCTGGTGGGCTGCCCCTGAGCTGTGTCTGAGGTGCGACTCACCTGGGGGCTTTCTACCCCTTCATGAGAACACACAACTCTCT GCTGACGCCTGCCCAGGACGCCTATTTTTCTGAGCCTGCCCCACCCTGCTGCCCCACCTGTATACCCTGTTCCATCAGCCCCATGTGGCTGGGGACGACTGTGGCCAGA CCTCTGTTCCTGGAGTTCCCCAAGGATAGCTCTACTTGGACCACCACAGCTGCTGTGGGGGGAGGCTCTGCTGATCACCCTGTGCTGCTGCAGGCCAGTGGGTGACCCTGCCTCGCCCATCTGGAGGCTGGCTA ATCTGCAGACTGTGCCCATTGAGGCCCTGGGCTCTCTGCCCCCTCCCCTGCTGCCCCCAGGGAGCCTGCCATCCACTCTGAGGGCCAGTGGGTGACCCTGCCTCGCCCATCTGGAGGCTGGCTA CATCATCCCCCTGCAGGGCCCTGGCCTGACTACCACTGAGTCTAGGCCAGCCATGCCCTGGCTGTGCTCTGCACCAAGGGGGGAGGCCAGGGGCAGCTGTTCTGGGATGATGGGGATGCTGCAGAGGCAGG GGGGCCTACACCCAGGTGATCTTCCTGGCTAGGAATAACACCATTGTCAATGAGCTGGTGAGGGGCCTGGCCTGCAGCCTGCAGAAGGTGACTGTGCTGGGGGTGCCTACTGCCCCCCAGCAGGTGCTGAGCA ATGGGGTGCCTGTGAGCAACTTCACCTATAGCCCTGACACCAAGGTGCTGGACATCTGTGTGAGCCTGCTGAGCCTGCTGGTGAGCATCTGTTGA
3	> coGAA 핵산 서열 ATGGGGGTGAGGCACCCTCCCTGTTCTCACAGGCTGCTGGCTGTGTGTGCTCTGGTGCCTGCTGCCTCTGCTGGCCATATCCTCGCTGCATGACTTCCTGCTGGTGGTGCCTAGGGAGCTGTCTGGCAGCAGCCCTGTGC TGGAAGAGACCCACCTGCTCACCAGCAGGGGCCAGGCCACCCTGGCAGACCCAGGCTGTGCCCACCCAGCAGGCTGATCTGCCTCCCAACAGCAGATTTGACTGTGCCCCTGATAAGGC CATTACTCACGAACAGTGTGAGGCCAGGGGCTGCTGCTATATCCCTGCCAAGCAGGCCTGCAGGGGCCAGATGGGGCAGCCCTGGTGCTTCTCCCCCCAGCTACCCCTCTTATAAGCTGGAGAATCTGAGCAGCTCTGAA ATGGGCTACACTGCCACTGTGACCAGGACTACCCCCACGTTCTTCCCCAAGGATATTCTGACTCTGAGCGTCAGAGGCCTGCCAACAGGACCTGCCACTTCACCATCAAGGACCTGCCAACAGGGAGGTATGAGGTGC CCCTGGAAACTCCCAGGGTGCACTCTAGGGCCCCCAGCCCCCTGTATTCTGTGGAGTTCTCTGAGAGCAGCTGCGATGGCAGGGTGCTGCTGAATACTACTGTGGCCCCTCTGTTCTTTGC TGACCAGTTCCTGCACCCACCCCTTCTACCTGCCCCTGAGAGATGCCATGCAGTGGTGTCTGCTGAACAGCAATCCCATGAATGCTGTCGTCTGCCACCCTCTCCTGCCCCTGTCTTGGAGATCTACTGTGGGGCATCCTGCATC CTGTATGGCAGCCACACCCTTCTACCTGCCCCTGAGAGATGCCATGCAGTGGTGTCTGCTGAACAGCAATCCCATGAATGCTGTCGTCTGCCACCCTCTCCTGCCCCTGTCTTGGAGATCTACTGTGGGGCATCCTGCATC TGTATATCCTCCTGGGGCCTGAGCCAAGTCTGTGGTGCAGCAGTTACCTTGGACATCTTTCTGCTGGCCATGTGGCAGGTGGGGCTACTCTTCTACTGCTATCCACCAGGCAGGT GGTGGAGAACATGACCTGGACTACATGGACTCTAGGAGACTTCACTTTTAATAAGGATGGGTTCAGGGACTTTCCTGCCATGGTGCAGGAGCTGCATCAGGGGGC AGGAGATATATGGTCCTGGACCTGCTATTCTAGCTCTGGCCTGCTGGCAGCTATAGACTGGCCAGGCCCTGATGTGCCATGGTGGCCTGGCT CTACTGCCTTCCCTGATTTCACCAACCCCACTGCCTGGCCTGGTGGGAGGATATGGTGGCTGAGTTTCATGACAGGAGTGTGGATTGCATCAATGTGCACCTGAGGGCTGGAAGATGG CTGCCCCAACAATGAGCTGGAGAACCCCCCCTATGTGCCTGGGGTGGTGGGGGGCACCCTGCAGCCTGCCACCATCTGTATGCCTGACTGAGGCC ATTGCCTCTCACAGGGCCTGGTGAAGCCTAGGGGACTAGCCTTTGTGCTGCTGGCCATGCGGCAGTGATGCTGTGGGATGTGGTCTACAGCTCGTGTGC

[0897]

	CTGAGATCCTGCAGTTTAATCTGCTGGGGGTGCCCCTGGTGGGGGCTGATGTGTGTGGCTTCCTGGGCAATACCTCTGAGGAGCTGTGTGTGAGGTGACTCAGCTGGGGGCTTCTACCCCTTCATGAGAAACCACAACTCTCT
	GCTGAGCCTGCCCCAGGAGCCCTATTCTTTTCTGACCTGCCCAGCAGCTATCCCCTGTCGCCCACCTGTAACCCTGTTCCCATCAGGCCCATGGCTGGCGAGACTGTGGCCACA
	CCTCTGTTCCTGGAGTTCCCCAAGGATAGCTCTACTTGACTGTGACCACCAGCTGCTGTGGGGGAGGCTCTGCTCATCACCCTGTGCTGCAGGCTGGGAAGCCTGAGGTGACTGGCTATTCCCCCTGGGCACCTGGTATG
	ATCTGCAGACTGTGCCCATTGAGGCCCTGGGCTCTCTGCCCCCTCCCCCTGCTGCCCCCAGGGAGCCTGCCATCCACTCTGAGGGCCAGTGGGTCACCCTCGCCTCCCTCTGGACACTATCAATGTGCACCTGAGGGCTGGCTA
	CATCATCCCCCTGCAGGGCCCTGGCCTGACCAAGCCCATGGCCTGGCTGTGCTCTGACCAAGGGGGGAGCCCAGGGGGGAGCCTGTTCTGGGATGATGGGGAGTCTCTGGAGGTGCTGGAGGAGG
	GGGGCCTACACCCAGGTGATCTTCCTGGCTAGGAATAACACCATTGTCAATGAGCTGGTGAGGGTGACCTCTGAGGCGGCTGCCCTGCAGCTGCTGCAGCAAGGTGACTGTGCAGCAGAAGGTGACTGTGCAGCCAGGTGCTGAGCA
	ATGGGGTGCCTGTGAGCAACTTCACCTATAGCCCTGACACCAAGGTGCTGCAATCTGTGTGAGCCTGCTGATGGGGGAGCAGTTCCTGGTGACAGCTGGTGCTAA
4	> coGAA GAA 핵산
	ATGGGAGTGAGACATCCTCCTTGTTCTCATAGACTGCTGGCTGTGTGTCTCTGGCTACAGCTGCTCTGCTGGCACATATTCTGCTGCATGATTTTCTGCTAGTGCCTAGAGAGCTGTCTGGATCTTCTCCCTGTGC
	TGGAGGAGACACATCCTGCTCATCAGCAGGAGGCTTCTAGACCTGGACCTAGAGATGCTCAGGCTCATCCTGGAAGACTTAGTGCCTCCTAATTCTAGATTTGATGTTGCTCCTGATAAGCC
	TATAACACAGGAGCAGTGTGAGGCTAGAGGATGTTGTTATATTCCTGCTAAGCAGGGACTGCAGGGACGCTGGTGTTTTTCCTCCTTCTTTATCCTTCTTATAGCTGGAGAATCTGTCTTCTTCTTGAG
	ATGGGATATACAGCTACTGACTGACAAGAACAACACCTACATTTTTTCCTAAGCATATTCTGACACTGAGACTGGATGTCATCATCAGACACACAGAATACACTGCCATTTACAATTAAGAAGATATCCTGCTAATAGAAGATATGAGGTGC
	CTCTAGAGACACCTAGAGTGCATTCTAGAGCTCCTTCCTCTGTATTCTGTGAGTATTTCTGAGGAGCCTTTTGGAGTCATTGTCGCATAGACACTCGATGAGAACAGTGCTGCTCGATTCTGTATGGTCCTCTGTTTTTGC
	TGATCAGTTTCTGCAGCTGTCTACATCTCTGCCTTCTCATATATTACAGGACTGGCTGAGCATCTGTCTCTCATGTCTTGGACAAGAATTACACTGTGGAATAGAGATCTGGCTCCTACACCTGGAGCTAAT
	CTGTATGGATCTCTACTCCTTTTTATCTGGCTCTGAGGAGTGTTTCTGCTGAATTCTAATGCTATGGATGTAGTGCTGCAGCCTTCCTCCTGCTCTGTTGGAGATCTACAGGACGGAATTCCTGGATG
	GGTTGAGAAATATGACAAGAGCTCATTTTCCTCTGGATGTGCAGTGGAATGATCTAGATTTATATGAAGAGATTTTACATTTAATAAGATGTTATTAGAGATTTCCTGTCATAGGTGCAGGAGCTGCATCAGGGAGGA
	AGAAGATATATGATGTTGTGGATCCTGCTATTTCTTCTTCTGGACCTGCTGGATCTTATAGAGCACTGAGACAAGAGGAGTGTTATTACAAATCAGACAGGACAGCCTCTGATTGGAAAGGTGTGGCCTGGATCTACAGCTTTTCCTGATTTTACAAATCCTACAGCTCTGGCTTGGTGGAGGATATGGTGGCTGAGTTTCATGATCAGGTCCTTTTGATGGAATGTGGATTGGATTGGAGGAGCTCTGGAGGATGG
	ATGTCCTAATAATGAGCTAGAGAATCCTCCTTATGTGCCTGGAGTATGGGGAGAACACTGCAGGGCTGCTACAATTGTGTCTTCTCATCAGTTTCTGTTATGTGATGTCATAGACAGTGCTGACAGAAGGTGACAGTGCTGACTGCAGCAAGGCT
	ATTGGTTCTCATAGAGCTCTGGTGAAGCCTAGAGGAACAAGACCTTTGTGATTCTGTGAGGAGCCTTTGGGTCATTGTCATAGGCACGCTGATGGCAGGGTGTCGTCAGTTCTTTGCTGTTCTTTTGC
	CTGAGATTCTGCAGTTTAATCTGCTAGGAGTGCCTCTGGTGGGAGCTGATGTGTGTGGAAATACATCTGAGGAGCTGTGTGTGAGATGCACACAGCTGGGAGCTTTTTATCCTTTATGAGAAATCATAATTCTCT
	GCTGTCTCTGCCTCAGGAGCCTTATTCTTTTCTGACCTGCTCAGCAGGTATCTGTGGTGCAGCAGTATCTGTGGAGCTCTGACACTGATGGCTGCTGCCTCATCTGTACACTGTTTCATCAGGCCATGTAGCTAGA
	CCTCTGTTTCTGGAGTTTCCTAAGGATTCTTCTACATGACACAGTTGATCACTGCTGTGGGAGAGGCTCTGCTGATTACACCTGTGCTGCTGCAAGGCTGAGGTCTGAGGAACATGGTATG
	ATCTGCAGACAGTGCCTATAGAGGCTCTGGGATCTCTGCCTCCTCCTCCTGCTGCTCCTAGAGAGCCTGCTATTCATTCTGAGGGACAGTGGGTCACACTCCCTGCTCCTCTCTGATACAATTAATGTGCATCTGAGACGTGGATA
	TATTATTCCTCTGCAGGGACCTGGACTGACAAACAGAGTCTAGACAGCAGTCTATGGCTCTGGCTGTGGCTCTGACAAAGGAGGAGAGCAGCTGTTTTGGGATGATGGAGAGTCTCTGGAGGTGCTGGAGAGA
	GGAGCTTATACACAGGTGATTTTTCTGGCTAGAAATAATACAATTGTGAATGAGCTGGTGAGAGTGACACTCGCAGCTGCAGCTGCAGAAGGTGACAGTGCCTGCAGCAGGTGCTGTCTA
	ATGGAGTGCCTGTGTCTAATTTTACATATTCCTCGATACAAAGGTGCTGCAATCTGTGTGAGCCTGCTGATGGGAGCAGCAGTTTCTGGTGCTCTTGGTGT
5	> coGAA GAA 핵산
	ATGGGGGTGAGACACCCCCTTGCTCTCACAGGCTGCTGGCCTGTGTGTCTCTGGCTACAGCTGCTCTGCTGGCACATATTCTGCTGCATGATTTTCTGCTAGTGCCTAGAGAGCTGTCTGGATCTTCTCCCTGTGC
	TGGAGGAGACACCTCCTGCTCATCAGCAGGAGGCTTCTAGACCTGGACCTAGAGATGCTCAGGCTCATCCTGGAAGACTTAGTGCCTCCTAATTCTAGATTTGATGTTGCTCCTGATAAGCC
	CATCACCCAGGAGCAGTGTGAGGCCAGAGGCTGCTGCTACATTCCTGCTAAGCAGGGCCTGCAGGGGCCTCAGATGGGCCAGCCCTGGTGCTTTTCCCCCCTAGCTACCCTAGCTACAAGCTGGAGAACCTGAGCAGCTCTGAG
	ATGGGGTATACTGCCACTCTGACCAGGACCACCCCCACCTTCTTTCCCAAGGATATTCTGACCCTGAGGCTGGATGTGATGAGGAGCTGAGAACAGGCTGCACTTCACCATCAAGGATCCTGCCAACAGGAGGTATGAGGTGC
	CTCTGGAAACCCCCAGGGTCCACAGCAGGGCCCCTAGCCCTCTGTACTCTGTGGAGTTCTCTGAGGAGCCCTTTGGGTCATTGTCATAGGCACGCTGATGGCAGGGTGTCGTCAGTTCTTTGCTGTTCTTTTGC
	TGACCAGTTCCTGCAGCTGAGCACCTCTCTGCCCTCTCAGTACATCACTGGCCCTGGCTGAGCACCTCTGAGCACCCTCTTGGACCAGGATCACCCTGTGGATAGGGATCCTGGCCCCTACCCCTGGGGCCAAC
	CTGTATGGGAGCCACCCTTTCTACCTGGCCCTGAGGATGGGGGTCTGCCCATGGGGTGTTCCTGCTGAACAGCAATGCCATGGATGTGGTGCTGCAGCCCAGCCCTGCCCTGTCTTGGGAGGCATCCTGGATG
	TGTATATCTTCCTGGGCCCTGAGCCCAAGTCTGTGGTGATGGTGGGCTACCCCTTCATGCCCCCTACTGGGGCCTGGCCTCCACCTGCGCCATCACCAGCAGGCAGGT
	GGTGGAGAACATGACTAGGGCCCACTTCCCCCTGGATGTGCAGTGGAATGACCTGGACTACATGGACTCTAGGAGGGATTTCACCTTTAACAAAGATCGGTTTAGGGACTCCCTGCTATGGTGCAGGAGCTGATCAGGGGGGC
	AGGAGGTATATGATGATTGTGGCACCCTGCCATCTCTAGCTCTGGGCCTGCTGGCAGCTACAGGCCCTATGATGAGGCCCTGAGGAGGGGGTGTTCATCACTAATCAAACTGGCCAGCCCCTGATTGGGCTGGCT
	CTACTGCTTTCCCTGACTTCACCCACACCCCATGGCCCTGGCTGGCAGCATGGTGCCTGAGTTCCATCTCGCATTTGATGCCATCAGTTCTTGATGCCATCTGAGGGCCTCTGAGCATTGG
	CTGCCCCAACAATGAGCTGGAGAACCCCCCTATGTGCCTGGGGTGGTGGGGGGGACTCTGCAGGGTGCCATCTTCTCTCACCAGTTTCTGAGCACCCACTATAACCTGCATGATGAGGCTGACTGAGGCT
	ATTGCCAGCCACAGGGCCCTGGTGAAGCCCAGGGGCACTTTGTGATCTCTAGGAGCCATTTGCTGGCCATGCAGGTATGCTGCCATTGCAGCACCACTGTGCCTGCCAGCTCTGTCC
	CTGAGATCCTGCAGTTTAATCTGCTGGGGGTGCCCCTGGTGGGGGCTGATGTGTGTGGCTTCCTGGGCAATACCTCTGAGGAGCTGTGTGTGAGGTGACTCAGCTGGGGGCTTCTACCCCTTCATGAGAAACCACAACTCTCT
	GCTGAGCCTGCCCCAGGAGCCCTATTCTTTTCTGACCTGCCCAGCAGCTATCCCCTGTCGCCCACCTGTAACCCTGTTCCCATCAGGCCCATGGCTGGCGAGACTGTGGCCACA
	CCTCTGTTCCTGGAGTTCCCCAAGGATAGCTCTACTTGACTGTGACCACCAGCTGCTGTGGGGGAGGCTCTGCTCATCACCCTGTGCTGCAGGCTGGGAAGCCTGAGGTGACTGGCTATTCCCCCTGGGCACCTGGTATG
	ATCTGCAGACTGTGCCCATTGAGGCCCTGGGCTCTCTGCCCCCTCCCCCTGCTGCCCCCAGGGAGCCTGCCATCCACTCTGAGGGCCAGTGGGTCACCCTCGCCTCCCTCTGGACACTATCAATGTGCACCTGAGGGCTGGCTA
	CATCATCCCCCTGCAGGGCCCTGGCCTGACCAAGCCCATGGCCTGGCTGTGCTCTGACCAAGGGGGGAGCCCAGGGGGGAGCCTGTTCTGGGATGATGGGGAGTCTCTGGAGGTGCTGGAGGAGG
	GGGGCCTACACCCAGGTGATCTTCCTGGCTAGGAATAACACCATTGTCAATGAGCTGGTGAGGGTGACCTCTGAGGCGGCTGCCCTGCAGCTGCTGCAGCAAGGTGACTGTGCAGCCAGGTGCTGAGCA
	ATGGGGTGCCTGTGAGCAACTTCACCTATAGCCCTGACACCAAGGTGCTGCAATCTGTGTGAGCCTGCTGATGGGGGAGCAGTTCCTGGTGACAGCTGGTGCTAA

[0898]

6	> coGAA GAA 핵산 ATGGCGGTGAGGCACCCCCCCTGTTCTCACAGGCTGCTGCCTGTGTGCCCTGTGAGCCTGGCTACTGCTGCCCTCCTGCCCACATCCTCCTGCTGGCTGCCCAGGCAGCTGTCGGCTCTAGCCCACGTGC TGGAGGAAACCCATCTCCTGCCCACCAGCAGGGGCCAGCAGGCTGGCCCTAGGGATGCCCAGGCTCATCCTGGGAGCCCAGGCCTGTGCCCACCCAGTGTGATGTGCCTCCCAACTCTAGATTTGACTGTGCCCCTGACAAGGC CATCACTCAGGAAGCAGTGTGAGGCCAGGGGGTGCTGCTACATCCCTGCCAAGCAGGGCTGCAGGGGCCCAGCCTTGGTGCTTCTTCCCCCCAGCTACCCCTCTTACAAGCTGGAGAACCTGAGCAGCTCTGAG ATGGGGTACACTGCTACCCTGACTAGAGACAACCCCCCACCTTCTCCCTAAGGATATCCTGCACCCTGAGCAACAGGCTGCACTTCACTATTAAGGACCCCTGCTAACAGGAGGTATGAGGTGC CCCTGGAGACCCCCCAGGGTGCACAGCAGGGCCCCCAGCCCCCTGTACTCTGTGGGAGTTCTCTGAGGAGCCCTTTGGGGTGATTGTGCACAGGCAGCTGCTGCTGAACCACCACTGTGGTCCTCTGTTCTTTGC TGACCAGTTCCTGCAGCTGAGCACTAGCCTGCCCAGCCAGTACATCACTGGGCTGGCTGAGCACTGTCTCCTCTGATGCTACAGATCACCTGTGGAACAGGGACCTGGCCCCCCACTCCTGGGGCTAAT CTGTATGGCAGCCACCCTTTTACCTGGCCCTGAGAGATGGGGGGTCTGCCCATGGGGTGTTCCTGCTGAACTCTAATGCCATCGATGTGTCTGCAGCCCTCTCCTGCCCTGAGCTGGAGGAGCACTGGGGGCATCCTGGATG TGTACATCTTCCTGGGCCTGAGCCCAAGTCTGTGGTGCAGCAGTATCTGGATGTGGTGGGCTATCCCTTTATGGCCCCCTATTGGGGCCTGGGTTTCACCTGTGCAGGTGGGGGTATTCTTCTACTGCCATCACCAGGCAGGT GGTGGAGAACATGACCAGGGCCCACTTCCCCCTGGATGTGCAGTGGAATGACCTGACTTTCAACAAGATCGGGTTCAGGGACTTCCCTGTGCTATGGTGCAGGAGCTGCACCAGGGGGGG ACGACGTACATGATTCGTCGATCCCTGCCAATCTTCTAGCTTCTGGCCCTGCTCAGCAGCTACAGCCCATATCAACAGGCGGCTGTTCATCACAATCAGACTGCGGCAGCCCTCTGATTCGGAAGTGCTGGAGATG GCACTGCTTTCCCTGATTTCACCAACCCCACTGCTCTGGCCTGGTGGAGGACATGGTGGCTGAGTTTCATGATCAGGTGCCTTTTGATGGGATGTGATTGATATGAATGAGCCTAGCAACTTCATCAGAGGCTCTGAGGATGG CTGTCCCAATAATGAGCTGGAGAACCCCCCTATGTCCTGGGGTGGTGGGGGCACCCTGCAGCTGCTACCATCTGTGCTAGCTCTCATCAGTTCCTGAGCACTCACTACTAACCTGCACAACCTGTATATGGCCTGACTGAGGCT ATTGCCAGCCATAGGGCCCTGGTGAAGGCCAGAGGCACCAGGCCCTTTGTGATCAGCAGGAGCACTATGCTGCCCATCTGCCATCTGGGAGCAGCTGGGAGCAGCTGGGAGCAG

[0899]

	CTGTATGGCAGCCACCCTTTCTACCTGGCCCTGGAGGATGGGGGGTCTGCTCATGGGGTGTTCCTGCTGAACAGCAATGCCATGGATGGTGCTGCAGCCCAGCCCTGCTCTGAGCTGGAGGAGCACTGGGGGCATCCTGGATG
	TCTACATCTTCCTGGCCCTGAAGTCATGTGGTGCAGCATACTACCTGTCACCTTCATGCCCCCTCATGTCCCCTTGACCTCTCCAGCCTGGGCTATACCACGCACTCGCCATCACAGCAGCTT
	GGTGGAGAATATGACTAGGGCCCATTTCCCCCTGGATGTGCAGTGGATACATGGACACGCAGGAGGGACTTCACCTTCAATAAGCATGGCTTTAGGACATTTCCTGCCATGGTGCAGGACGCTGCATCAGGGGGG
	AGGAGGTATATGATGTTGTGGATCCTGCCATCAGCAGCTCTGGCCCTGCTGGCAGCTATGAGGGCCTGAGGAGGGGGTGTTCATTACCAATGAGACTGGCCAGCCTCTGATTGGCAAGTGTCTGGCCTGGCT
	CTACTGCCTTTCCTGACTTCACTAACCCCATGGCCTGGCGAGGATATGGTGCTGAGTTCCATGACCAGGTGCCCTTGATGGCATGTGAATGTGACATGAATGGACCCTCTAACTTCATCAGGGCCTCTGAGGATGG
	CTGCCCCAATAATGAGCTGGAGAACCCCCCCTATGTGCCTGGGGTGGTGGGGGGCACCCTGCAGGCTGCCACCATCTATAATCTGCACAACCCATTATAATCTGCACAACCCTGTATGGCCTGACTGAGGCC
	ATTGCCAGCATAGGGCCTGAGTCAGGAAGCTTAGCAGGAGCACCTTTGCTGGCCATGGCAGTATGCTGGCCACTGGGGATGTGTGGAGCAGCTGGCCAGCTCTGTGC
	CTGAGATTCTGCAGTTCAACCTGCTGGGGGTGTCCCCTGGTGGGGGCTGATGTGTGTGGCTTCCTGGGCAACACCTCTGAGGAGCTGTGTGTGAGGTGCTGGAGGTGCTGGAGCAG
	GCTGAGCCTGCCCCAGGAGCCTACTCTTTCTCTGAGCCTGCCCAGCAGGCCATGAGGAAGGCCCTGATGCTGTCCTGAGGTATGCCCTGCTCCCACCAGCCCATGTGGCTGTGGGAGACTGTGGCTAGG
	CCTCTGTTCCTGGAGTTCCCCAAGGATAGCTCTACCTGGACTGTGTGGGGGAGAGGCCCTGCTGATCACCCCTGTGCTGCAGGCTGCCAAGCTGAGGTGACTGGCTACTTTCCCCTGGGCACCTGTATG
	ACCTGCAGACTGTGCCCCATTGAGGCCCTGGCCACGCCTGCCCCCCCCCAAGGAGCCTGCCATTCACTCTCACGCCCAGTGCCTCACCCTCCCTCCCCCCTGGACACCATCAATGTGCACCTGAGGGCTGGCTA
	CATTATCCCCCTGCAGGGCCCTGGCCTGACCACCACTGAATCTAGGCAGCAGCCCATGGCCCTGGCTGTGGCCCTGACCAAGGGGGGGGAGGCCAGGGGGCAGCTGTTTTGGATGATGGGGATGTCTGGAGGTGCTGGAGCAGG
	GGGGCCTACACTCAGGTGATCTTCCTGGCCAGGAATAATACTATTGTGAATGAGCTGGTGAGGGGCTGGCCTGCAGCTGCAGAAGGTGACTGTGCTGGGGGTGGCCACTGCCCCCCCAGCAGGTGCTGAGCA
	ATGGGGTGCCTGTGTCTAACTTTACCTATTCTCCTGACACTAAGGTGCTGGATATCTGTGTGTGTCTCTGCTGATGGGGGAACAGTTCCTGGTGTCTTGGTGCTGA
9	> coGAA GAA 핵산
	ATGGGGGTGAGCACCCTCCCTGCTCTCACAGGCTGCTGGCTGTGTGTGCCCTGGTGAGCCTGGCCACATGCTGCTCCTGCTGCATGACTTCCTGCTGGTGCCCAGGGAGCTGTCTGCTCCTAGCCCTGTCC
	TGGAGGAGACTCACCCAGCCCACCAGCAGGGGGCCAGCAGGCCTGGCCCCAGGGATGCCCAGGCCCACCCTGGCAGGCCTAAGCAGCAGGTTTGATTGTGCCCCCTGAACAAGGC
	CATCACCCAGGAGCAGTGTGAGGCCAGGGGCTGCTGCTACATCCCTGCCAACAGGGGCCGCAGAGGGGCCAGCCCTGGTGCTTCTTCCCCCCCTCTACCCCAGCTATAAGCTGAACCTGAGCTTCTTCTGAG
	ATGGGCTACACTGCCACTCTGACAGGACTACCCCTACTTTCTTCCCCAAGGACATCCTGACCCTGAGGCTGGATGTGATGTCAGCTGCACTTTACCATTAAGGATCCTGCCAACAGGAGGTATGAGGTGCTGC
	CCCTGGAGACTCCCAGGGTGCATAGCAGGGCCCCCTCCCCCTGTACTCTGTGAGTTCTCTGAGAGCCCTTTGGGGTGATTGTCCACAGCGACTCGATGGCAGGGTGCTGCTGAATACCACTGTGGCTCCCCTGTTTTTTTGC
	TCACCAGTTCTGCAGCTGAGCACCTCTCTGCCCAGCCAGTATATTACTGGCCTGGCCTGAGCACTCTGCACCAGCTCGACCAGCATCACTCTGTGGAACAGGGATCTGCCCCTACCCTGGGGCCAATGCCAAT
	CTGTATGGCAGCCACCCTTCTACCTGGCCCTGAGGATGGGGGGTCTGCTCATGGGGTGTTCCTGCTGAACAGCAATGCCATGGATGGTGCTGCAGCCCAGCCCTGCTCTGAGCTGGAGGAGCACTGGGGGCATCCTGGATG
	TGTACATCTTCCTGGGCCTGAGCCAAGTCTGTGGTGTGAGCAGTACCTGGATGTGGGCCTACCCTTTATGCCTCCTTATTGGGCCCTGGGTTTCACCTCTACTGTATCACCAGCAGGT
	GGTGGAGAACATCACCAGGGCCCACTTCCCCCTGGATGTGCAGTGGATTACATGGACTCTAGGAGGCACTTCACCTTCAACAAACATGGCTTCCCTGCCATGGTGCAGGACGCTGCCATCAGGGGGC
	AGAAGGTATATGATGTTGTGGATCCTGCTATCAGCAGCTCTGGGCCTGCTGGCCATGGCCCTATGATGAGGGGCTCGAGGAGGGGGTGTTCATTACTAATGAAACTGGCCAGCCTCTGATTGGCAAGTGTCTGGCCTGGCT
	GCACTGCTTTCCCTGACTTCACTAACCCTACTGCCCTGGCCTGGTGGGAGGACATGGTGCTGAGTTCCATGACCCAGGTGCCCTTGATGGCATGTGAATGTGACATGAATGGACCCTCTAACTTCATCAGGGCCTCTGTG
	CTGCCCCAACAATGAGCTGGAGAATCCCCCCTATGTGCCTGGGGTGGTGGGGGGCACCCTGCAGGCTGCCACCATCTATAACCTGCACAACCCATTATAATCTGCACAACCCTGTATGGCCTGACTGAGGCC
	ATTGCCAGCATAGGGCCTGAGTCAGGAAGCCAGGGCCTTTGTGATCAGCAGGTCTACCTTTGCTGGCCATGGCAGTATGCTGGCCACTGGGGATGTGTGGAGCAGCTGGCCAGCTCTGTGC
	ACCTGCAGACTGTGCCCCATTGAGGCCCTGGCCACGCCTGCCCCCCCCCAAGGAGCCTGCCATTCACTCTCACGCCCAGTGCCTCACCCTCCCTCCCCCCTGGACACCATCAATGTGCACCTGAGGGCTGGCTA
	CATCATCCCCCTGCAGGGCCCTGGGCTGACCACCACTGAGTCTAGGCAGCAGCCCATGGCCCTGGCTGTGGCCCTGACCAAGGGGGGGGAGGCCAGGGGGCAGCTGTTCTTGGGATGATGGGGATGTCTGGAGGTGCTGGAGCAGG
	GGGGCCTACACTCAGGTGATCTTCCTGGCCAGGAACAATACCATTGTGAATGAGCTGGTGAGGGGCTGGCCTGCAGCTGCAGAAGGTGACTGTGCTGGGGGTGGCCACTGCCCCCCCAGCAGGTGCTGTCTA
	ATGGGGTGCCTGTGAGCAACTTCACTTACAGCCCTGACACCAAGGTGCTGGATATCTGTGTGTGGCTCTGCTGATGGGGGAGCAGTTCCTGGTGTCTTGGTGCTGA
10	> coGAA GAA 핵산
	ATGGGGGTGAGGCATCCCCCCTGCTCTCACAGGCTGCTGGCTGTGTGTGCCCTGGTGAGCCTGGCCACATGCTGCTCCTGCTGCATGACTTCCTGCTGGTGCCCAGGGAGCTGTCTGCTCCTAGCCCTGTCC
	TGGAGGAGACTCACCCAGCCCACCAGCAGGGGGCCAGCAGGCCTGGCCCTAGGGATGCCCAGGCCCACCCTGGCAGGCCTAAGCAGCAGGTTTGACTGTGCCCCCTGAACAAGGC
	TATTACCCAGGAGCAGTGTGAGGCCAGGGGCTGCTGCTACATTCCCTGCCAACAGGGGCCGCAGAGGGGCCAGCCCTGGTGCTTCTTCCCCCCCTCTACCCCAGCTACAAGCTGGAGAATCTGAGCTTCTTCTGAG
	ATGGCCTACACTGCCACTCTGACAGGACTACCCCTACTTTCTTCCCCAAGGATATCCTGACCCTGAGGCTGGATGTGATGTCAGCTGCACTTTACCATTAAGGATCCTGCCAACAGGAGGTATGAGGTGCTGC
	CCCTGGAGACCCCCAGGGTGCACAGCAGGGCCCCCAGCCCCCTGTACTCTGTGAGTTCTCTGAGAGCCCTTTGGGGTGATTGTCCACAGCGACTCGATGGCAGGGTGCTGCTGAATACCACTGTGGCTCCCCTGTTCTTTTTGC
	TGATCAGTTCCTGCAGCTGAGCACTCTGCCCAGCCAGTATATTACTGGCCTGGCCTGAGCACTCTGCACCAGCTCGACCAGCATCACTCTGTGGAACAGGGATCTGCCCCTACCCTGGGGCCAATGCCAAT
	GTGCCCCAACAATGAGCTGGAGAATCCCCCCTATGTGCCTGGGGTGGTGGGGGGCACCCTGCAGGCTGCCACCATCTATAACCTGCACAACCCATTATAATCTGCACAACCCTGTATGGCCTGACTGAGGCC
	ATTGCTTCTCAGCAGGCGTCTGGTCAAGCCAGGGGACAGCAGACCCTTTGTGATCAGCAGGTCTACCTTTGCTGGCCATGGCAGTATGCTGGCCACTGGGGATGTGTGGAGCAGCTGGCCAGCTCTGTGC

[0900]

	CTGAGATTCTGCAGTTTAACCTGCTGGGGGTGCCCCTGGTGGGGGCTGATGTGTGTGTGGCTTCCTGGGGAACACCCTCTGAGGAGCTGTGTGTGAGTGGCACCCACGTGGGGGCTTTTTACCCCTTTATGAGGAACCATAATAGCCT
	GCTGAGCCTGCCTCAGCAGCCCTACAGTCTTCTGAGCCTGCCCACAGCCCATCAGCTATCGCCCTGTTTCACACCCTGTTTCACCAGGCCCATGTGGCTGCGGCACACTGTCGCCCAGA
	CCCCTGTTCCTGGAGTTCCCAAAGGACTCTTCTACCTGGACTGTGGCACCACCAGCTGCTGTGGGGGAGGCCCTGCTCATTACCCCTGTCGCCAGCCTGGAGTGACTGGTTACCCCCTGGGCACCTGGTATG
	ACCTGCAGACTGTGCCAATTGAGGCTCTGGGCAGCCTCGCCTCCCCCCCTGCTGCTCCTAGGGAGCCTGCCATTCACTCTGAGGCCAGTGGGTGACCCTCGCCAGCCCTCCTGGACACTATCAATGTGCACCTGAGGGCTGGCTA
	CATCATCCCCCTGCAGGGCCTGGCCTGACTACCACTGAGAGCAGCCATGGCTCTGGCTGTGCCCTGACCAAGGGGGGAGGCCAGGGGGCAGCTGTTCTGGGATGATGGGGAGTGCTCTGGAGGTGCTGGAGAGG
	GGGGCCTACACCCAGGTGATCTTCCTGGCCAGGAATAATACCATTGTGATGAGACTTCCTGAGGGGGCTGCCTGCACAAGGTGACTGTGCTGGGGGTGGCCACTGCCCCCCAGCAGGTCCTGTCTA
	ATGGGGTGCCTGTGTCTAACTTTACCTACAGCCCTGACACCCAAGGTGCTGGATGAGCCTGCTGATGGGGGAGCAGTTCCTGGTGAGCTGGTGTTGA
11	> coGAA GAA 핵산
	ATGGGGGTGAGGCACCCCCCTTGCTCTCACAGGCTGCTGGCCTGGTGAGCCTGGCCACTGCTGCTCTGCTGCATGATTTTCTGCTGGTGCCCAGGGAGCTGTCTGGGAGCTCTCCAGTGC
	TGGAGGAGACCCACCTGCCCACCAGCAGGGGCCAGGAGATGCTCAGGCTCACCCTGGCAGGCCCAGGCCTGTGCCCACTCAGTGTGATGTGCCCCCAACAGCAGGTTTGACTGTCCCTGACAAGGC
	CATCACCCAGGAGCAGTGTGAGGCTAGGGGCTGCTGTTACATCCCTGCCAAGCAGGGCCTGCAGGGGGCCCAGCCCTGGTGCTTCTTCCCCCCCAGCTACCCCAGCTACAAGCTGTGCTAGCTCTGAG
	ATGGGCTATACTGCTACCCTGACTAGGACCACCCCTACTTCTTCCCCAAGGACATCTGACCCTGAGGCTGGATCTCATCATCGAGACTCATGAACAATAGCCTCGCATTCCACCATCAAGGACCCTGCTAACAGGAGGTATCGAAGTGC
	CCCTGGAGACCCCCAGGGTGCATAGCAGGGCCCCTGCTCTGTAGCTCTGTGGAGTTCTCATGAAGAGCCCTTTGGGCTGATTGTCATAGCAGCTGATGGAGCAGCTGGCCAGCTGCCACTCGACTGCCTGTGC
	TGACCAGTTCCTGCAGCTGAGCACCAGCCTGCCCAGCCAGTACATCACTGGCCTGAGCACCACCTGGACTAGGATTACCCTGTGGAACAGGGACCTGGCCCCCCACTCCTGGGGCCAAC
	CTGTATGGCACGCCACCCTTCACCATGGCCTGCCCATGGAGGTGTTCCTGCTGATCGCAGCCATGTGGCTGCTGCACCCTGTTTCATCAGGCCCATGTGGCCAGGCTCTGTGC
	TGTACATCTTCTGTGGGCCTGAGGATGTGGTGTGGGTGACCCTTTATGCCTCCCTATTGGGGCCTGGGGTTCCATCTGTGCAGGTGGGGGTACTCTAGCACTGCTATCACCAGGCAGGT
	GGTGGAGAACATGACCAGGGCCCATTTCCCCCTGGATGTGCAGTGGAATGACCTGGATTACATGGACTCTAGAAGGGACTTCACCTTCAACAAGGATGGCTTCAGGGATTCCCCTGCTATGGTGCAGGAGCTGCATCAGGGGGGC
	AGGAGGTACATGATTGTTGGATCCTGCCATCAGCAGCTCTGGGCCTATGATGAGGGCCTGAGCAGGGGGTGTTTATTACCAATGAGACTGGCCAGCCCCTGATTGTCAACTTGGCAAGGTGTGGCCAGGCA
	GCACTGCCTTCCCTGACTTCACTAACCCTACTGCTCTGGCCTGGTGGGAGGACATGGTGGCTGAATTTCATGACCAGGTGCCCTTTGATGGGATTGTGGATTGTGACATGAATGAGCCTTCTATAATTTCATCAGGGCTCTGAGGATGG
	GTGCCCCAACAATGAGCTGGAGAACCCCCCCTATGTGCCTGGGGTGGTGGGGGCACCCTGCAGGCTGCCATCTATCTGTGCTAGCAGCCATCAGTTCCTGAGCATCTGACTGCAGCAGCCTGTGGC
	ATTGCCACGCCATAGGGCCCTGTGAAGGTGATGGGCACTAGGGCCTTTTGTGATCAGCAGAGCACCTTTGCTGCCACTGCACTGCCACATGTGTGGCACGGTGCTGGCAGGCTGCTGTGC
	CTGAGATCCTGCAGTTCAACCTGCTGGGGGTGCCCCTGGTGGGGGCTGATGTGTGTGTGGCTTCCTGGGGAACACCCTCTGAGGAGCTGTGTGTGAGTGGCACCCACGTGGGGGCTTTTTACCCCTTTATGAGGAACCATAATAGCCT
	GCTGAGCCTGCCTCAGCAGCCCTACAGTCTTCTGAGCCTGCCCACAGCCCATCAGCTATCGCCCTGTTTCACACCCTGTTTCACCAGGCCCATGTGGCTGCGGCACACTGTCGCCCAGA
	CCCCTGTTCCTGGAGTTCCCAAAGGATACGACACCTGGACTGTGGCACCACCAGCTGCTGTGGGGGAGGCCCTGCTCATTACCCCTGTCGCCAGCCTGGAGTGACTGGTTACCCCCTGGGCACCTGGTATG
	ACCTGCAGACTGTGCCCATTGAGGCCCTGGGCTCTCTGCCCCCCCTCCCCCTGCTGCTCCTAGGGAGCCTGCCATTCACTCTGAGGCCAGTGGGTGACCCTCGCCAGCCCTCCTGGACACTATCAATGTGCACCTGAGGGCTGGCTA
	CATCATCCCCCTGCAGGGCCTGGCCTGACTACCACTGAGAGCAGCCATGGCTCTGGCTGTGCCCTGACCAAGGGGGGAGGCCAGGGGGCAGCTGTTCTGGGATGATGGGGAGTGCTCTGGAGGTGCTGGAGAGG
	GGGGCTTATACCCAGGTGATCTTCCTGGCCAGGAACAACACCATTGTGATGAGACTTCCTGAGGGGGCTGCCTGCACAAGGTGACTGTGCTGGGGGTGGCCACTGCCCCCCAGCAGGTCCTGTCTA
	ATGGGGTGCCTGTGAGCAATTTCACTTACAGCCCTGACACCCAAGGTGCTGGATGAGCCTGCTGATGGGGGAGCAGTTCCTGGTGAGCTGGTGTTGGTGCTAA
12	> coGAA GAA 핵산
	ATGGGGGTGAGGCATCCCCCCTGCAGCCATAGGCTGCTGGCCTGGTGAGCCTGGCCACTGCTGCTCTGCTGCATGATTTTCTGCTGGTGCCCAGGGAGCTGTCTGGGAGCTCTCCAGTGC
	TGGAGGAGACCCACCTGCCCACCAGCAGGGGCCAGGAGATGCTCAGGCTCACCCTGGCAGGCCCAGGCCTGTGCCCACTCAGTGTGATGTGCCCCCAACAGCAGGTTTGACTGTCCCTGACAAGGC
	CATCACCCAGGAGCAGTGTGAGGCTAGGGGCTGCTGTTACATCCCTGCCAAGCAGGGCCTGCAGGGGGCCCAGCCCTGGTGCTTCTTCCCCCCCAGCTACCCCAGCTACAAGCTGTGCTAGCTCTGAG
	ATGGGCTATACTGCTACCCTGACTAGGACCACCCCTACTTCTTCCCCAAAGACATCTGACCCTGAGGCTGGATCTCATCATCGAGACTCATGAACAATAGCCTCGCATTCCACCATCAAGGACCCTGCTAACAGGAGGTATCGAAGTGC
	CCCTGGAGACCCCCAGGGTGCATAGCAGGGCCCCTGCTCTGTAGCTCTGTGGAGTTCTCATGAAGAGCCCTTTGGGCTGATTGTCATAGCAGCTGATGGAGCAGCTGGCCAGCTGCCACTCGACTGCCTGTGC
	TGACCAGTTCCTGCAGCTGAGCACCAGCCTGCCCAGCCAGTACATCACTGGCCTGAGCACCACCTGGACTAGGATTACCCTGTGGAACAGGGACCTGGCCCCCCACTCCTGGGGCCAAC
	CTGTATGGCACGCCACCCTTCACCATGGCCTGCCCATGGAGGTGTTCCTGCTGATCGCAGCCATGTGGCTGCTGCACCCTGTTTCATCAGGCCCATGTGGCCAGGCTCTGTGC
	TGTACATCTTCTGTGGGCCTGAGGATGTGGTGTGGGTGACCCTTTATGCCTCCCTATTGGGGCCTGGGGTTCCATCTGTGCAGGTGGGGGTACTCTAGCACTGCTATCACCAGGCAGGT
	GGTGGAGAACATGACCAGGGCCCATTTCCCCCTGGATGTGCAGTGGAATGACCTGGATTACATGGACTCTAGAAGGGACTTCACCTTCAACAAGGATGGCTTCAGGGATTCCCCTGCTATGGTGCAGGAGCTGCATCAGGGGGGC
	AGAAGGTACATGATTGTTGGACCTGCCATCTCAGCTCTGGCCTGGGAGGCTACAGGCCCTATGATGAGGGCCTGAGCAGGGGGTGTTTATTACCAATGAGACTGGCCAGCCCCTGATTGTCAACTTGGCAAGGTGTGGCCAGGCA
	GCACTGCCTTCCCTGACTTCACTAACCCTACTGCCCTGGCCTGGTGGGAGGACATGGTGGCTGAATTTCATGACCAGGTGCCCTTTGATGGGATTGTGGATTGTGACATGAATGAGCCTTCTATAATTTCATCAGGGCTCTGAGGATGG
	CTGCCCCAACAATGAACTGGAAAACCCCCCCTATGTGCCTGGGGTGGTGGGGGGCACTCTGCAGGCTGCCATCTATCTGTGCTAGCAGCCACACCACTTCACCTGTATGGCCTGACTGCAGCAGCCTGTGGC
	ATTGCCACGCCATAGGGCCCTGTGAAGGTGATGGGCACTAGGGCCTTTTGTGATCAGCAGAGCACCTTTGCTGCCACTGCACTGCCACATGTGTGGCACGGTGCTGGCAGGCTGCTGTGC
	CTGAGATCCTGCAGTTCAACCTGCTGGGGGTGCCCCTGGTGGGGGCTGATGTGTGTGTGGCTTCCTGGGGAACACCCTCTGAGGAGCTGTGTGTGAGTGGCACCCACGTGGGGGCTTTTTACCCCTTTATGAGGAACCATAATAGCCT
	GCTGAGCCTGCCTCAGCAGCCCTACAGTCTTCTGAGCCTGCCCACAGCCCATCAGCTATCGCCCTGTTTCACACCCTGTTTCACCAGGCCCATGTGGCTGCGGCACACTGTCGCCCAGA
	CCCCTGTTCCTGGAGTTCCCAAAGGATACGACACCTGGACTGTGGCACCACCAGCTGCTGTGGGGGAGGCCCTGCTCATTACCCCTGTCGCCAGCCTGGAGTGACTGGTTACCCCCTGGGCACCTGGTATG
	ACCTGCAGACTGTGCCCATTGAGGCCCTGGGCTCTCTGCCCCCCCTCCCCCTGCTGCTCCTAGGGAGCCTGCCATTCACTCTGAGGCCAGTGGGTGACCCTCGCCAGCCCTCCTGGACACTATCAATGTGCACCTGAGGGCTGGCTA
	CATCATCCCCCTGCAGGGCCTGGCCTGACTACCACTGAGAGCAGCCATGGCTCTGGCTGTGCCCTGACCAAGGGGGGAGGCCAGGGGGCAGCTGTTCTGGGATGATGGGGAGTGCTCTGGAGGTGCTGGAGAGG
	GGGGCCTACACCCAGGTGATCTTCCTGGCCAGGAATAATACCATTGTGATGAGACTTCCTGAGGGGGCTGCCTGCACAAGGTGACTGTGCTGGGGGTGGCCACTGCCCCCCAGCAGGTCCTGTCTA
	ATGGGGTGCCTGTGTCTAACTTTACCTACAGCCCTGACACCCAAGGTGCTGGATGAGCCTGCTGATGGGGGAGCAGTTCCTGGTGAGCTGGTGTTGA

13	> coGAA GAA 핵산 ATGGGGTGAGCATCCTCCCTCCAGCCATAGGCTGCTGGCCTGTGTCGCCCTGGTGAGCCTGGCTACTGCTGCTCCTCCGGCACATCCTCCTGCTGATTTCCTGCTGGTGGCTTAGGCAGCTGTCTGGCAGCAGCCCTGTCC TGGAGGAGACCCACCCTGCCCATCAGCAGGGGCCTCTAGACCTGGCCCCAGGGATGCCCCAGGCCTATCCTGGGAGCCCAGGCTGTGCCCACCCAGTGTGATGTCGCTCCCTCAACAGCAGGTTTGACTGTGCTCCTGACAAAGC CATCACCCAGGAGCAGTGTGAAGCCAGGGGCTGTTGTTACATTCCTGCCAAGCAGGGCCTGCAGGGGCCCAGATGGCCAGCCCTGGTGCTTCTTCCCCCCTAGCTACCCCAGCTACAAGCTGGAGAATCTGAGCAGCTCTGAA ATGGGCTACACTGCCCACCCTGACTAGGACCACCCCACCTTCCCTAAGATATCCTGACCCTGAGGCTGGATGTCATCGAGGACTGCACTTCACCATCAAGGATCCTGCCAACAGGAGGTATGAGGTGC CCCTGGAGACCCCCAGGGTGCACAGCAGGGCTCCCTCCCCCTGTATTCTGTGGAATTCTCTGAGGAGCCCTTTGGGGTGATTGTGCACAGGCAGCTGCTGCATGCCTACTGTGGCTCCCCTGTTCTTTGC TGATCAGTTCCTGCAGCTGAGCACTTCTGCTGCCCAGCCAGTACATCACTGGGCTGGCTGAGCACCTGAGCCCTCTGATGCTGACAGCACCTGAGCCTCTGAGCCTGAACCAGGGATCACCCTGGCCTACGTGGCCAAT CTGTATGGCAGCCACCCCTTCTACCTGGCTCTGGAGGATGGGGGCTCTGCCCATGGGGTGTTCCTGCTGAACTCTAATGCCATGGATGTTGCTGCAGCCCAGCCCTGCCTGGAGCTGAGGATGTGGTGCTGCAGCACTGGGGCATCCTGGATG TGTACATCTTCCTGGCCCTGAGCCCAGTATCTGGTCCAGCAGTATCTGGTGTGGGGTACCCTTTCATGCCCCCCTACATGGGGCCTGGCCTTCCACCTGTGCAGTGGGGGTACAGCAGCACTGCCATCACCAGCAGGT GGTGGAGAAATATGACCAGGGCCACTTCCCCCTGGATGTGCAGTGGAATGATCTGGACTACATGGATTCTAGGAGGACTTCACCTTCAACAAGGATGGCTTCAGGCATTCCTGCGCAATGACTGCACCAGGGGGGC AGGAGGTACATGATTGTGCACCCAGCCATCTCTAGCTCTGCGGCCACGCCTGCACGACGGCGCTCATCACTAATCAGACTGGCCACAAGGTGTGCCTCGGA GCACTGCCTTCCCTGACTTCACCAACCCCACTGCCCTGGCTGGTGGGAGAATATGTGGTGCTGAGTTCCATGACCAGGTGCCCTTTGATGGCATGTGGATTGACATGAATGAGCCCTCTAACTTTATTATTAGGGGCTCTGAGATGG GTGCCCTAACAATGAGCTGGAGAACCCCCTTATGTGCCTGGGGTGGTGGGGGGCACCCTCGCAGGCTGCCACCATCTGTCGCAGCAGCCACCAGTTCCTGTCTACCCACTACAACCTGCACAAATCTGTATGGGCTGACTGAGGCT ATTGCCAGCCACAGGGCCCTGGTGAAGGCTAGGGGGACCAGGCCTTTTGTGATCAGCAGGACACCTTTGCTGGCCATGGCAGATATGCTGCCGTCTGCTGGCGATGTGTGGTCTAGCTGGCAGCTGGCCAGCTCTGTGC CTGAGATCCTGCAGTTCAATCGCTGGTGGGGTGCCCCTGGTGGGGTCCTGGGCAATACCTCTGAGGAGCTGTGTCTGAGCCTGCCTGCCACCCTCATGAGGAACCACACAACAGCCT GCTGAGCCTGCCTCAGGAGCCCTATTCTTTTTTCTGAGCCTGCAGCTGGCAGCTATGCCCTGCTGCCTCACCTGTACACCTGTTCCACCAGGCCCATGTGGCTGGGAGACTGTGGCCAGG CCCCTGTTCCTGGAGTTCCCCAAGGATAGCTCTACCTGGACTGTGTGGGGGGAGGCCCTGCTGATCACCCCTGTGCTGCAGCTGGCGAAGCCTGAGGTGACTGGCTACTTTCCTCTGGGCACCTGGTATG ATCTGCAGACTGTGCCCATTGAAGCCCTGGGCAGCCTGCTGCCCCTAGGGAGCCTGCCCACATCCACTCTGACCCTGAGCCCAGTGGTGCACCCTGCCACCCCTCTGTGACCATCAATGTGCACCTGGCTA CATCATTCCCCTGCAGGGCCCTGGCTGACCACCACTGAGAGCAGGCAGCCCATGGCTCTGGCTGTGGCCCTGACCAAGGGGGGGGGGAGGCCAGGGGGGAGCCTGTTCTGGGATGATGGGGACGAGCCTGGAGGTGCTGGAGAGG GGGGCCTACACCCACGTCATCTTCCTGGCCAGGAATAATACCATTGTGAATGCAGCTGCTGCAGGCGCTGACTTCTCAGGCGCTGCCCTGCACCTCCACAAGGTCGTCTTGGTGCTGTCTA ATGGGGTGCCTGTGAGCAACTTCACTTACAGCCCTGACACTTAGGTGCTGGACATTTGTGTGACGTCTGTGTCTTGGTGCTGA
14	> coGAA GAA 핵산 ATGGGAGTGAGGCACCCCCCTGCTCCCATAGACTCCTGGCTGTCTGTGCCCTGGTGTCCTTGGCAACAGCTGCACTCCTGGGCACATCCTACTCCATGATTTCCTGCTGGTTCCCAGACGCTGAGTGGCTCCTCCCCAGTCC TGGAGGAGACTCACCCAGCTCACCCAGCAGGGAGCCAGCCAGACCTGGGCAGGCCACACCCTGGCAGACCCAGACAGCATGTGATGTCGCCCCCCAACAGCAGATTTGATTGTGCCCCTGACAAGGC CATAACCCAGGAACAGTGTGAGGCCAGAGGCTGCTGCTACATCCCTCTGCAAAGCAGGGGCTGCAGGGAGCCCAGATGGGGCAGCCCTGGTGCTTCTTCCCACCCAGCTACCCAGCTACAAGCTGGAGAACCCTGAGCTCCTCTGAA ATGGGCTACACAGCCCACCCTGACCAGAACACCCCCACCTTCTCCCAAGGACATCCTGACCCTGAGGCTGGATGTCATCGAGGACTGCACTTCACCATCAAGGATCCTGCCAACAGGAGGTATGAGGTGC CCTTAGAGACCCCCTAGAGTCCACAGCAGAGCACCTTCCCCACTCTACTCTGTGGAGTTCTCTGAGGAGCCCTTTGGGGTGATTGTGCACAGGCAGCTGCTGCATGCCTACTGTGGCTCCCCTGTTCTTTGC TGACCAGTTCCTTCAGCTGTCCACCTCTGCCCCTCAGTATATCACAGGCCTGGCTGAGCACCTCAGCCCCTGATGCTCACAGCCCAGTCCTGCTGGAGCTGAGGATGTGGTGCTGCAGCACTGGGGCATCCTGGATG CTCTATGGGGTCTCACCCTTTCTACTTAGCTCTGGAGGATGGAGGGTGTCCACATGGGGTGTTCCTGCTAAACAGCAATGCCATGGATGTTGCTGCAGCCCAGCCCTGCCTGGAGCTGAGGATGTGGTGCTGCAGCACTGGGGCATCCTGGATG TCTACATCTTCCTAGGCCCAGAGCCCCAAGTCTGTGGTCCACCAGTACCTGGATGTGGTAGCATACCCCTTCATGCCTCCCCTACATGGGGCCTGGCCTTCCACCTGTGCAGTGGGGGTACAGCAGCACTGCCATCACCAGCAGGT GGTGGAGAACATGACCAGGGCCACTTCCCCCTGGATGTCGTGGGGCTGATGTCCTGGGCAACAGCCTGCAGTCCAGAGGACTGTGTGTGAGATGGCCTCCAGCCCTGCCTACGTGGCCAACGAGGAGGA AGAAGATACATGATTGTGGATCCTGCCATCAGCAGCTCTGGCCCTGCTGGGAGCTACAGGCCCTATGATGACGGGGTTTTCATCACCCAATGAGACAGGCCAGCCTCTGATTGGGAAGGTGTGGCCAGAGT CCACTGCCTTCCCTGAGTTCCCCAAGGACCTCTAGCACCTGGACCACCAGCTCCTGTGGGGGGAGGCCCTGCTCATCACCCCAGTGCTCCAGGCTGAGGAAGGTGAAGTGACTGGCTACTTCCCCTTGGGCACATGGTATG ACCTGCAGACAGTGCCAATAGAGGCCTTGGCAGCCTCCCACCCCCACTCTGCAGCTCCCAGAGACGCAGTGGTCACACTCCCAGCCCCTGACTGAGGTGGAGCTGCTGCAGCACTGGGGCATCCTGGATG CATCATCCCCCTGCAGGGCCCTGGCCTCACAACCACAGAGTCCCAGACACGCCCATGGCCCTGGCTGTGGCCCTGACCAAGGGTGACGAGGCCAGCGGCGAGCTGTTCTGGGATGATGGAGAGCCTGGAGGTGCTGGAGAGA GGGGCCTACACCCACGTCATCTTCCTGGCCAGGAATAATACCAATTGTGAATGCAGCTGCTGCAGGCGCTGACTTCTCAGGCGCTGCCCTGCACCTCCACAAGGTCGTCTTGGTGCTGTCTA ATGGGTGCCCTGTCTCCAACTTCACCTACAGCCCTGACACCAAGGTCCTAGACATCTGTGTTGATGGGACGAGCAGTTTCTGGTCGTCTCCTCCA
15	> coGAA GAA 핵산 ATGGGTGTTAGGCATCCACCATGTTCTCATAGGCTTTTAGCTGTGTGCTTTGGTATCACTGGCAACTGCTGCACTTTTAGGTCATATTTCTACATGATTTTCTACTAGTACCAAGGGAGTTATCTGGTTCTTCTCCAGTTT TGGAGGAGACTCATCCTGCTCATCAGCAGGGTGCCTAGAGATGCACAGGCACATCCTGGTATAGCCCAAGGGCAGTTCCAACACAGTGTGATGTGCCAACAGCAGAATTTCAAGTTTGTGTCCTGATAAAGC TATAACACAGGAACAGTGTGAGGCTAGGGGATGTTGTTATATACCAGCTAAACAAGGTCTTCAGGGAGCTCAAATGGGAAAATCTGAGTTCATCTGAG ATGGGTTATACTGCAACATTGACATAGAACTACACCAACATTTTTTCCTAAAGATTAGATGTCATCGAAATGGAAACTGAATTCATTTAAAGATCCAGCTAATAGAAGGTATGAGGTTC CATTAGAGACACCTAGGGTGCATTCTAGTCCTTTGTATAGTGTTGAGTTTAGTGAGGAACCATTTGGTCGTATAGTCCTTCTTTAATACAACCTGGATGGCTCCTCTATTTTTTGC TGATCAATTTTGCAATTGAGTACTTCTTTGCCATCTCAGTATAAACTGCTTTGCAATGCTTTCCTACATCTTCGACAAGGATAACATTATGGAATAGGGATCTTGCTCCTCTACCTGGTGCAAAT

[0901]

[0902]

	CTGTATGGTTCTCATCCATTTTATCTTCGCTTTAGAGGATGGTGGAAGTGCTCATGGTGTGTTTTTGTTGAATTCTAATGCTTACAGCTGCTTAGTTGGAGATCAACAGGTGGAATACTGGATG
	TATATATATTTTTAGGTCCAGAACCTAAATCTGTGGTGCAGCAAATATTTACATCTTTCTGCACTTTTATCATCTTTCTAGGTGGGTTATTCTTCAACTGCAATTACAAGACAGGT
	AGTGGAGAATATGACTAGATCTCATTTCCACTGGATGTGCAGTGGAATGATTTACATTTTAATAAACATCGTTTTAGAGATTTTCCTGCAATGGTGCAGGAACTTCATCAGGGTGGT
	AGAAGGTATATGATGATTGTGGATCCTGCTATATCAAGTTCTGGTCCTGCAGGAAGTTATAGGCTTTATAGAAGTGTTTTATAACAAATCAGACTGGTCAGCCTCTGATTGGAAAAGTGTGGCCTGGAT
	CAACAGCTTTTCCTGATTTTACAAATCCTACTGCTTTTAGCTTGGTGGGAGGATATGGTTGCAGAATTTCATGACAGGTGCCTTTTGATGATGAATCGATTGAAGTCTGCAGTTTATAAGAGGATCTGAGGATGG
	TTGTCCTAATAATGAACTGGAGAATCCTCCATATGTTCCTGGTGTAGTGGGTGGAACATTGCAGGCTGCAACTATATGTGCATCATTCACATTATAATCTTCATAATTTGTATGGTTTGACAGAAGCA
	ATAGCATCTCATAGAGCATTGGTGAGGCTAGGGGTTACAAGACCATTTGTAATTTCAAGGTCTACATTTGCAGGACATGGTGATAGATTGCGACAGGACATGTGTGGAGTCATGGGAGCAGCTAGCAAGTAGTGTGC
	CAGAAATATTGCAGTTTAATCTGTTAGGAGTTCCACTTGTGGGTGCTGATGTTTGTGGTTTTTAGGTAATACAAGTGAAGACTGTGTGTGCATGAGATGCACTCAGCTTGGTGCTTTTATCCATTATGAGAAATCATAATAGTCT
	ACTTTCTCTTCCACAGGAACCATATAGTTTTTCTGAGCCTGCTCAGCAAGCAATGAGGAAAGCACTTACTCTGAGGTATCGCTCTTCTGCCACATCTTTATACACTTTTTCATCAGGCACATGTAGCTGGAGAGACAGTGGCAAGG
	CCACTATTTTTGGAATTTCCTAAAGATTCAAGTACATGGATCATCAGTTGTTGTGGGGTGAAGCTTTACTTATTACACCAGTTCTGCAAGCAGGTAAACGAGAGGTGACAGGTATTTCCACTGGGTACTTGGTATG
	ATCTGCAGACAGTGCCCAATAGAAGCTCTGGGTACGTTTGCCACCTCCACCTGCTCCTAGACAACCTGCTAATACATAGTCGACGGTCAGCTGAAGGCAACCTGGTGCTATTTTGAGGCCTGGATA
	TATAATACCTTTGCAAGGTCCTGGTTTAACAACTACAGAGTCTAGGCAGCAGCCAATGGCACTTGCTGTGGCACTGACAAAGGTGGAGAACGCAAGGGGTCAGCTATTTTGGGATGATGGAGAATCTCTTGAAGTGTTAGAAAGG
	GGTGCATATACTCAGGTAATTTTTTGGCTAGGAATAATACAATAGTGAATGAGCTGGTAAGAGTAACATCTGAAGCAGCAGTCTGCAGTTACAGAAAGTGAACTGTGCTAGGAGTAGCTACTGCACCACAGCAGGTATTGTCTA
	ATGGAGTACCTGTGTCTAATTTTTACTTATAGTCCAGATACAAAAGTGTTAGATATTTGTGTGTCTTTGCTGATGGGAGACCAGTTTCTTGTGTCATGGTGT
16	> coGAA GAA 핵산
	ATGGGAGTTTAGGCATCCTCCATGTTCTCATAGGCTGTTGGCAGTATGTGCTCTTGTGTCACTGGCTACTGCTGCTTTACTGGGGCATATACTGCTGCTCATGATTTTTACTTGTGCCTAGGGACGTGTCTGGATCTCTAC
	TAGAGGAGACACATCCTGCTCATCAGCAAGGTGCATCAAGGCCAGGACCAAGAGATGCTCAGGCTCATCCTGGAAGGCCTAGAGCAGTGCCAAACAAATGTGATTGTTCCTCCTAATTCAAGATTTGATTGTGCACCTGATAAAGC
	TATAACACAAGAACAGTGTGAGGCTAGGGGTTGTTGTTATATTCCTGCAAACAAGGGTTGCAAGGGGCACAGATGGGACAACCTTGGTGTTCTTCCCACCATCTTATCCTAGTTATAAATTGGAGAATTTGTCTTCAAGTGAA
	ATGGGGTATACAGCTACATTGACAAGAACACACTCCAACATTTTTTCCAAAGGATATTCTTTACTTTGAGGCTAGATGTGATGATGCAAGGGTCAGCTATTTACTATAAAAGATCCAGCTAATAGAAGATATGAGGTTC
	CTTTAGAGACTCCAAGGGTGCATTCTAGAGCTCCTTCTCCTTTGTATAGTGTGGAGTTTTCAGAGGAACCATTTGGTGTTATTGTTCATAGACACGCTGGATGCTGTTGAATACTACAGTACCTCCTCTGTTTTTTTGC
	TCATCAGTTTTTACAGTTGTCAACTATTCTTCCAAGTCAGTATATTTACAGGTTTCGGCAGACATCTATCTCCATTGATCGTCTGCAAGTCTAGCAGCTTCACACCTGAACCTGGAGCTAAT
	TTGTATGGATCACATCCATTTTATTTGGCATTGGAAGATGGAGGGTCTGCTCATGGAGTTTTTTATTGAATAGTAATGCTGCTGCCAGCCTCTCCAGGACTAAGTGTGGAGATCTACTGGTGGAATTCTTGATG
	TTTATATATTTTAGGCCTGAACCTAAGTCTGTGGTGCAGCAAATATTTACATCTTTCTGCACTTTTATCATCTTTCTAGTTCCTATTGATGGGTTATAGTTCCTATCTGCAATAACAAGGCAGGT
	GGTGCAGAATATGCACAAGACACATTTTCCACATTGATGTCGCAATGGAATTAGATTATATGGATTCTACGAGACATTTTACTTTTATAATAAGCATGGCTACGATCTGCATCATCAGGGTGCA
	AGAAGGTATATGATGATGTGGATCCAGCTATTTCTGTCCTGGGTCTTATAGGCCATATGATGAGGGCCTCGACAACGAGGAGTGTTTATTACAAATCGAACAGGGCAACCTCTAATTGGGAAAGTGTGGCCTGGGA
	GTACTGCTTTTCCAGATTTACAAATCCAACAGCACTTGCATGGGAGAATGATGTGTGTGTGAGGAGCTGTGTGTGAGATGGACACACCTAGGTGTCTTTTATCCATTATAGGAATCATAATTCTCT
	TTGTTCATGCCACAAGAACCATATTCATTTCTGAACCTGCCACACAAGCTATGACATCCTTATCCTCATCATATACACTGTTTCATCAGGCTCATGTAGCAAGTGATCAGGCAAACAGTGGCAAGG
	CCACTTTCCTGGAGTTCCCAAAGGATTCTCTACTTGGAGACATCAGCTATTGATTCATTCCTGTGCTTCAAGCTGGAAAACGAGAGTGACAGGATATTCCCTTAGGAATCTGGTATG
	ATCTGCAGACTGTGCCTATAGAGGCACTGGGTTCATTGCCTCCACCTGCTGCCAATTCCATTCTCAGGGTCAGTGGGTCACATTCCCAGCACCTCTTGATACAATTAATGTGCATTGTGGTTA
	TATTATACCTCTGCAGGGTCCTGGGTTGACTACTACTGAATCAAGACAGCAGCCTATGGCTCTGGCAGTGGCACTGACTAAGGGAGGTGAACCAAGAGGTCAACTTTTTTGGGATGATGGAGATGTCATTAGAAGTACTTGAAAGA
	GGGGCATATACTCAGGTGATTTCTTGGCTAGGAATAATACAATTGTGAAGGGTGACATCTGCAGCTTCGCAGCTTCAGAAGGTGACAGTGCTTGGAGTTGCTACAGCTCCACAGCAAGTTTTAAGTA
	ATGGAGTACCTGTGTCTAATTTTTACATATAGTCCAGATACAAAAGTGCTGGATATTTGTTGTGAGTTTGTTGATGGGTGAGCAATTTCTAGTGAGTTGGTGT
17	> coGAA GAA 핵산
	ATGGGTGTTAGGCATCCACCATGTAGTCATAGGCTGCTGGCAGTTTGTGCACTGGTTATGTCGCAACTGCAGCACTGCTGGCTGCATATTCTGCTGCTGGTTCCAAGGGAACTGAGTGGTAGTAGTCCAGTTC
	TGGAAGAAACTCATCCAGCACATCAACAAGGTGCAAGTAGGCCAGGTCCAAGGGATGCACACAGCACATCCAGGTAGGCCAAGGCCAGTTCCAACTCAATGTGATGTTCCACCAAATAGTAGGTTTGATTGTGCACCAGATAAAGC
	AATAACTCAAGAACAATGTGAAGCAAAGGGTTGTTGTTATATTCCAGCAAAACAAGGTCTGCAAAGGTGCACAAATGGGTCAACCATGGTGTTCTTCCACCAAGTTATCCAAGTTATAAACTCGAAAATCTGAGTAGTAGTGAA
	ATGGGTTATACTGCCAACTACTCCAACATTTTTTTCCAAAAGATATTCTGACTCTGGAGCCTCGCCATTTTACTATTTAAATGATCCCAGCAAATAGGCAGGTGTACGAGTTC
	CACTGGAAACTCCAAGGGTTCATATGTAGGGCACCAAGTCCACTGTATATGTGATGTTATTGTTGTTCATAGGCAACTGGAGTCCACTGTTGCACCACTGTTTTTTGC
	AGATCAATATTTCGCAACTGAGTACTATGTTCGCCAGAAGCATCTGATGCTAGTCCACTGATGCTAGGATTACTCTGTGGAATAGGATCTGGCACCAAACTGCAAAT
	CTGTATGGTAGTCATCCATTTTATCTGGCACTGGAAGATGGTGGTATGTTGTTCTGCTGAATAGTAATGCAATGGATGTTGTTCTGCAACCAAGTCCAGCACTGAGTGGTATTCTGGATG
	TTTTATTTTTCTGCAACTGAGTACTAGTCTGCCAAGTGGTGGGAAGATATGGTTCCATTTGATGGTATGTCGATTGAATAGGAATCTGGCACCAAACTGCAAAT
	TGTTGAAAATATGACTAGGGCACATTTTCCACTGGATGTTCAATGGAATGATTTTACTTTATAATAAACATCGTTTTAGGATTTTCAGCAATCGATTGGTGGT
	AGGAGGTATATGATGATTGTTGATCCAGCAATTATGTAGTGGTCCAGCAGGTAGTTATAGGCCATATGATGAAGGTCTGAGGAGGGGTGTTTTTATTACTAATGAAACTTGGTCAAACTGATTGGCCAGGTTA
	GTACTGCATTTCCAGATTTTACTAATCCAACTGCGACTGGTGGGAAGATATGGTTGCAGAATTTCCATTGATGGTATGTCGATTGAATAGGAATCTGGCACCAAACTGCAAATTTATAAGGGGTAGTGAGAATGG
	TTGTCCAAATAATGAACTAGAAAATCCCACCATATGTTCCAGGTGTTGGTGGTACTCCTGCAAGCAGCAACTATTTCTGCAGCTCATCTGCTCGATCGTCATGTTTGGAGTAGTTGGCGAACACTACCAAGCA
	ATTGCAACGTCATAGCGGCACTGGTTAAAGCAAGGGGTACTAGCCATTTGTTATTAGTAGCAGTACTTTTGCAGCTGATTGCAGCTGCTCGACTCATTCGACTGCGTCATGTTGGAGTAGTTGGCGAACACTACCAAGCAATAGTGTTC

[0903]

	CAGAAATTCTGCAATTTAATCTGCTGGGTGTTCCACTGGTTTGTGGTTTTCTAGGTAATACTAGTGAAGAACTGTGTGTTAGGTGACTCAACTGGGTGCATTTTATCCATTTATGAGGAATCATAATAGTCT
	GCTGAGTCTGCCACAAGAACCATATAGTTTTAGTGAACCAGCAAAGCACTACGTCGTTCCACTGCTCGTATACTCTGTTTCATCAAGCACGTAGCAGTCGAAACTGTTGCCAAGG
	CCACTGTTTCTGGAATTTCCAAACATAGTAGTACTTGCACTCTGTGGGTGAAGCACTGCTCATTACTCCAGTTCTGCAAGCAGATAAACCAGAGTTACTGGTTATTTTCCACGTGGTACTTTGGTATG
	ATCTGCAAACTGTTCCAAATAGAAGCACTGGGTAGTCTGCCACCACCACCAGCAGCACCAAGGAACCAGCAATTCATAGTGAAGGTCAATGGGTTACTCTGCCAGCACCACTGGATACTATTAATGTTCATCTGAGGGCAGGTTA
	TATTATTCCACTGCAAGGTCCAGGTCGACTACTACTGAAAGTAGGCAACAACCAATGGCACTGACTAAAGGTGGTGAAGCAAAGGGTGGAACTGTTTTGGGATGATGGTGAAAGTCTAGAAGTTCTGGAAAGG
	GGTGCATATACTCAAGTTATTTTTCTGGCAAGGAATAATACTATTCTTAATGAAGTTGCAGGTCTGCAACTGCAAAAAGTTACTGTTCTGGGTGTTGCAACTGCACCACACAACAAGTTCCTGAGTA
	ATGGTGTTCCAGTTAGTAATTTTACTTATAGTCCAGATACTAAAGTTCTGGTTATGTTGGTATTTGTGGTTAGTTGGTGT
18	> coGAA GAA 핵산
	ATGGGTGTAAGGCATCCTCCATGTAGTCATAGGCTGTTAGCTGTATGTGCACTGGTTAGTCTTGCTACAGCTGCTTTGCTGGTGCAAGAGACTAAGTGGGTCTTCACCTGTAT
	TGGAGGAGACACATCCAGCACATCAGCAGGGGCTAGTAGGCCTGGGCCAAGGATGCACAAGCTACCAGGGAGACCTAGAGCTGTACCTCCTAATTCAAGGTTGATTGTGCACCTGATAAAGC
	TATAACTCAGGAGCAATGTGAGGCTAGAGGTTGTTGTATATTCCTGCTAAACAAGGGTTACAAGGGGCCAAATGGGCAACCTTGGTGTTTTTCCACCAGTTATCCATAATAAACTTGAGAATCTGTCTTCAAGTGAA
	ATGGGGTATACTGCCAACTTTAACAAGGACAACAACACCAACTTTTTTCCAAAAGATATTCTCACTCTTAGGCTTGATGTCATCATGGAAACACAGAATACGCTCCATTTCACAATTAAATGGATTTATCTGCTATTAATGTTTATAGGGGATCTGGAGATGG
	CTCTAGAAACTCCTAGGGTACATAGTAGAGCACCATCACCACTTTATTCAGTTGAATTTAGTGAAGAACCTTTTGGGTAATAGTCCATAGACGTATGGTACATCTGCAGCACATCAGTTGTTGAGATTCTGTTGGAGTACTCTTCTGTAC
	AGATCAGTTTCTTCAACTTTCAAGTCTTCCAAGTCAAATATATACTGGTCTTGCTGAGCAATTTGAGTCCTCTTATGTTGAGTACATCTTGGACTAGATGGGATCTGGCCACCAACTCCTGGGGCAAAT
	TTATATGGATCCTCATCCATTTTATTTGGCTTTGGCAGTAGTTTTTCTTTAAATATGCTATTGCTGCCACATCTGTATACTTTATTTCATCAAGCTCATGTGGCTGGGGAAACTGTAGCAAGA
	TATATATTTTTTTTGGGACCTGAACCTGAAGAGTGTTGTGCAACAGTATCTTGATGTTGTAGGGTATCCATTATGCCACCATATTGGGGGCTTGGATTTCATCTGTATAATTACTAGACAGGT
	TGTGGAAAATATGACTAGAGCACATTTTCCTTTAGATGTGCAGTGGAATGATCTAGATTTACATGGATAGTAGAAGAGATTTTACTTTTAATAAGCATGGCTTAGAGATTTCCAGCAATGGTACAGGAACTGCATCAAGGGGGA
	AGGAGGTATATGATGATTGTTCACCTGCAATTAGTAGTTGCTGTCCAGCAGGATCTTATAGACGCTTATGATGAGGGCTTAGGAGGGTTATTATTACAAATCAAACAGGGCAACCATTAATTGGTAAGGTGTGGCCTGGTA
	GTACAGCTTTTCCTGATTTTACAAATCCCAACAGCACTGGCTTGGTGGAGAAGATATGGTGGCAGAATTTCATGATCAAGTGCCTTTTGATGGGATGTGAGGCCAGTAATTTTATAGGGGATCTGAGGATGG
	ATGTCCAAATAATGAGGTTGAGAATCCTCCTTATGTTCCAGGAGTTGTAGGAGGACACTGCAAGCAGCAACAATTGTGCTAGTTCACATCAATTCTCTGACTATACACATTATAATTTGCATAATCTGTATTAACAGAGCA
	ATTGCAAGTCATAGGCATTAGTGAAACAAGGTACTAGCCATTTGTGATTTCTAGCAGTCATGTCATATAGTCGCCATTCGACACGACATGTTGGAGTAGTTGGAGTAGTTCTCTGAGCAGCCTTTTGGGGTC
	CTGAGATTCTACAATTTAATCTTCTGGGAGTACCTTTAGTGGGTGCAGATGTATGGTTTCTGGGGAAATACTAGTAGGAGATTCTGTGTAAGCTGCACTCAATTAGAGGATCATAATAGTTT
	ATTAAGTCTTCCTCAAGACGCCATATTCTTTTCTAGAACCTGCACAGCAAGCAATGAGAAAAGCTCTTACTCTGAGGTATCCATTGTCGCCATCTGTATACTTTATTCATCAAGCTCATGTGGCTGGGGAAACTGTAGCAAGA
	CCTCTGTTTTTTAGATTTCCAAAGGATTCTAGTACTTCGACACGTGGATCATCAACTACTTTTGGGGTGAGGCTCTGCTTATAACTCCTGTTTTCCAGCCAGGGAAGCCAGAGGTGACTGGTTATTTTCCACTGGGAACATGGTATG
	ACCTTCAAACAGTGCCAATAGAAGCACTTGGAAGTCTTCCACCTCCTCCAGCTGCTCCTAGGGAGCCTCGCTATACATAGTCGAAGGACAATGGTGTTACATTACCTGCACCATTAGATACTATTAATGTGCATCTGAGAGCAGGGTA
	TATTATTCCTCTGCAAGGGCCAGGACTGACTACTACTGAAAGTAGGCAACAACCAATGGCACTTGCAGTTGCTGCTGAGCAAAAGGTGGTGAAGCAAGAGGTCAGCTTTTTTGGGATGATGGAGAAATCATTGGAGGTTCTGGAAAGA
	GGGGCATATACTCAGGTTATATTCCTAGCTAGGAACAATACAATAGTTAATGAGGTGCTGCAGTTCAATTACACAAAAAGTTACTGTTCTGGGTGTAGCAACAGCACCTCAACAGGTTTTTGAGTA
	ATGGGGTGCCTGTAAGTAATTTTACATACAGTCCAGATACTAAGGTGCTTGATATTTGTGTTAGTTTGCTGATGGAGAACAATTTTTGGTAAGTTGGTGC
19	> coGAA GAA 핵산 w/o 신호 펩타이드
	GGCCATATCCTGCTGCATGACTTCCTGCTGGTGCCTAGGGAGCTGTCTGGCAGCAGCCCTGTGCTGGAAGAGACCACCTGCTCACCAGCAGGGGCC
	ACCAGCCCAGGCCCAGGGATCCCCAGCCCCACCCTGCGACAGCCAGGCGTGCCCCACCACATTTGCACTCTGCCCCTCATAAGCCCATTACTCAG
	GAACAGTGTGAGGCCAGGGGCTGCTGCTATATCCCCTGCCAAGCAGGGCCCAGATGGGGGCAGCCCCTGGTGCTTCTCCCCCCCACCCTCTTATAAGCTGGAGAAT
	CTGAGCAGCTCTGAAATGGGCTACACTGCCACTCTGACCAGGACTACCCCCACCTTCTTCCCCAAGGATATTCTGACTCTGAGGCTGAGTATGATGAGAACTGAGGCTGCAC
	TTCACCATCAAGGACCCTGCCAACAGGAGGTATGAGGTGCCCCTGGAAACTCCCAGGGTGCACTCTAGGGCCCCCAGCCCCTGTATTCTGTGCAGCTTCTCGAGCAGCCTTTTGGGGTC
	ATTGTCCACAGGCAGCTGGATGGCAGGGTGCTGCTGAATACTACTGTGGCCCCTCTGTTCTTTGCTGCAGCTGAGCACCAGCCTGCCTTCTCAGTACATTACTGGCCTG
	GCTGAGCATCTGAGCCCCCTGATGCTGAGCACCTTTGGACAGAATCACCCTGTGGGCCAGACAGGGACCTGGCTCCCACTCCTGGGGCCAGCCCACCCCTTCTACCTGGCC
	ATCTTCCCTGGGGCCTGAGCCCAAGTCTGTGGTGCAGCAGTACCTGGATGTGGTGGGCTACCCCTTCATGCCCCCCTACTGGGCCTCCAGGTGGGGCTACTCTTCT
	ACTGCTATCACCAGCAGGTGGTGGAGAACATGACCAGGGCTCACTTCCCTCTGGATGTGCAGTGGAATGACCTGGACTACAGGACAGACTTCACTTTTAATAAGGATGGG
	TTCACGGACTTTCCTGCCATGGTGCCAGCAGCTGCATCAGGGGGGCAGCAGATATATGATGATCCAGTGTGGCCTGTGGTGGAGGAGGCCCTATAGGCCCTATGAGAG
	GGGCTGAGAGGGGGGTGTTCATCACTAATGAGACTGGCCAGGCCTGATTGGCAAGGTGTGGCCTACTGCCTTCCCTGATTTCACCAACCCACTGCCCCTGGCCTGGTGGGAG
	GATATGGTGGTCGAGTTTCATGACCAGGTGCCCTTTGATGGCATGTGGATTGACATGAATGAGCCCAGCAACTTTATCAGGGCCTCGATGTGTGGTCTAGC
	CCCCCCTATGTGCCTGGGGTGGTGGGGGCACCCTGCAGCCTGCCACCATCTGTGCCAGCAGCCACCACTATAACCTGCTACAACCTGTATGGCCTGACTGAGGCC
	ATTGCCTCTCACAGGGCCCTGTGAAGCCTAGGGGGACTAGGCCTTTGTGATCAGCAGGTCTACTTTTGCTGGCATGTGGCACTGGACTGTGTGGTCTAGC
	TGGGAGCAGCTGGCCACGCTCTGTGCCTGAGATCCTGCAGTTTAATCTGCTGGGGGTGCCCCTGGTGGGGCTGATGTGTGGCCTTCCTGAGCAGCTGTGTGTGAGG
	TGGACTCAGCTGGGGGGTTTCTACCCCTTCATGAGAAACCACAACTCTCTGCTGAGCCTGCCCCAGGAGCCCTATTCTTTTCTGAGCCTGCCCAGCAGCTATGAGGAAGGCCCTGACT
	CTGAGGTATGCCCTGCTGCCCCATGTATACCTGTGCTCCATCAGGCCATGTGGCCAGGGGAGACTGTGTCCCAAGGATAGCTCTACTTGGACTGTG
	GACCACCAGCTGCTGTGGGGGAGGCTCTGCTGATCACCCCTGTGCTGCAGGCTGGGAAGGCTGAGGTGACTGGCTATTTCCCCCTGGGCACCTGGTATCTGCAGACTGTGCCCATT
	GAGGCCCTGGGCTCTGTGCCCCCTCCCCCTGCTGCCCCAGGGAGCCTCCATCCACTCTGAGGGCCAGTGGGTGACCCTGCCTGCCCCCTGTGCACACTATCAATGTGCCACCTGAGGGCT

[0904]

	GGCTACATCATCCCCCTGCAGGGCCCTGGCCTGACTACCACTGAGTCTAGGCAGCAGCCCATGGCCCTGGCTGTGGCTCTGACCAAGGGGGGGGGCAGGCCAGGGGGCAGCTGTTCTGGGAT
	GATGCGCAGTCTCTGGAGTGCTGCAGAGGGCCCTACACCAGGTGATCTTCCTGCCTAGGAATAACACCATTGTCAATGAGCTGGTGACGCTCGAGGGCCTGGCCTCCAG
	CTGCAGAAGGTGACTGTGCTGGGGTGCCATCCCCCCCAGCAGTGCTGAGCAATGGGGTGCCTGTGAGCAACTTCACCTATACGCCCTGACACCAAGGTGCTGCATCTGTGTGAGC
	CTGCTGATGGGGGAGCAGTTCCTGGTGCTAA
20	> coGAA GAA 핵산 w/o 신호 펩타이드
	GGACATATTCTGCTGCATGATTTTCTGCTAGTGCCTAGAGAGCTGTCTGGATCTTCTCCCTGTGCCTGGAGGAGACACATCCTGCTCATCAGCAGGGACCT
	TCTAGACCTGGACCTAGAGATGCTCAGGCTCATCCTGGAAGACCTAGAGCTGTGTGCCTACACAGTGTGATGTGCCTCCTAATTCTAGATTTGATTGCTCCTCGATAAGGCTATAACACAG
	GAGCAGTGTAGGCTAGAGGATGTTGTTATATTCCTGCTAAGCAGGGACTGCAGAGGAGCTCAGATGGGACACGCTTGTGTTTTTTTCCTCCTTCTTATCCTTCTTATAAGCTGGAGAAT
	CTGTCTTCTTCTGAGATGGGATATACAGCTACTGACTAGCAAGAACAACACCTACATTTTTTCCTAAGGATATTCTGACACTGGATGTGATGATGGAGACAGAAATAGACTGCAT
	TTTACAATTAAGGATCCTGCTAATAGAAGATATGAGGTGCCTCTGTAGAGCACCTAGAGTGCATCTTCCTCCTGTATTCTGTGGAGTTTTCTGAGGAGCTTTGGAGTG
	ATTGTGCATAGACAGCTGGATGGAAGAGTGCTGCTCATCTTGGACAAGAATTACACTGTGGAATAGAGATCTGCCTCTACATCCTCTGCCTTCTCAGTATAATACAGGACTG
	GCTGACCATCTGTCTCCTCTGATGCTGTCTACATCTTGGACAAGAATTACACTGTGGAATAGAGATCTGCCTCTACACATTATAATCTGTATGGACTGACAGAGGCT
	CTGGAGGATGGAGATCTGCTCATGGAGTGTTTCTGCTGAATTCTAATGCTATGCTGCAGCCTTCTCCTGCTCTGTTGGAGATCTACAGGAGGAATTCTGGATGTGTAT
	ATTTTTCTAGACCTAAGTCTGTGGTGCAGCAGTATCTGGATGTAGTGGGATATCCTTTATGCCTCCTTATTGGGACTGGGATTTCATCTGTGTAGATGGGGATATTTCTCT
	ACAGCTATTACAGACAAGAGCTCATTTCCTCTGCATGTCCACATGGCAATGATATTATGATGATTGTGGATCCTGCTATTTCTTCTTCTGGACCTGCTGCATCTTATAGACCTTATGATGAG
	TTTAGAGATTTTCCTGCTATGGTGCAGGAGCTGCATCAGGGAGGAAGAAGATATATGATGATTGTGGATCCTGCTATTTCTTCTTCTGGACCTGCTGCATCTTATAGACCTTATGATGAG
	GGACTGAGAAAGAGGAGTGTTTATTACAAATGAGACAGGGACAGCCTCTGATTGGAAAGGTGTGGCCTGGATCTACAGCTTTTCCTGATTTTACAAATCCTACAGCCTGGCTTGGTGGGAG
	GATATGGTGGCTGAGTTTCATGATCAGGTGCCTTTTGATGAATGTGGATTGATATGAATGAGCCTTCTAATTTTATAAGAGCATCTGAGGATGTCCTAATAATGAGCTAGAGAAT
	CCTCCTTATGTGCCTGGAGTAGTGGGAGGAACACTGCCAGGCGTCCTACAATTTTGTGCTTCTTCTCATCAGTTTCTGTCTACACATTATAATCTGTATGGACTGACAGAGGCT
	ATTGCTTCTCATAGAGCTCTGGTGAAGGCTAGAGGAACAAGACTTTTGTGATTTCTAGATCTACATTTGCTGGACATGGAACATTGGTGGACAGGAGATGTATGGTCTTCT
	TGGGACCACCTAGCTTCTTGTGCCTGAGATTCTGCTAGGATGCCTCCTGGTGGCAGCTGATGTCTGTCGAAATACATCTACCAGCTGTGTGTGAGA
	TGGACACAGCTGGGAGCTTTTTATGAGAAATCATAATTCTCTGCTGTCTCTGCCTCAGGAGCCTTATTCTTTTTCTGAGCCTGCTCAGCAGGCTATGAGAAAGGCTCTGACA
	CTGAGATATGCTCGCCTCATCTGTTACAGCCTCATGTGGCTGGAGACAGTAGCTCAGACCTCTGTTCTGGAGTTCCTAAGCATTCTTCTACATGGACAGTT
	GATCATCAGCTGCTGTGGGCAGAGGCCTCTGCTGATTACACCTGTGCTGCAGGCTGGAAAGGCTGAGTGCAGGATATTTTCCTCTGGCAACATGGTCATGCAGACGTGCCTATA
	GAGGCTCTGGGATCTCTGCCTCCTCCTGCTGCTCCTAGAGAGCCTGCTATTCATTCTGAGGGACAGTGGGTGACACTGCCTGCTCCTCTGCTCCTCTGAGACGCT
	GGATATATTATTCCTCTGCAGGGACCTGGACTGACAAAGAAGCTAGAGACAGCCTATGGCTCTGGCTGTGGCTCTGACAAAGGGAGAGGCTAGAGGACAGCTGTTTTGGGAT
	GATGGAGAGTCTCCTGGAGGTGCTGGAGAGAGGACGTTATACACAGGTGATTTTTCTGGCTAGAAATAATACAATTGTGAATGAGCTGGTGACATCTGAGGGAGCTGGACTGCAG
	CTGCAGAAGGTGACAGTGCTGGGAGTGGCTACAGCCTCCAGCAGGTGCTGTCTAATTGAGTGCCTGTCTAATTTTACATATTCCCTGATACAAAGGTGCTGCATATTTGTGTCT
	CTGCTGATGGGAGAGCAGTTTCTGGTGTCTTGGTGT
21	> coGAA GAA 핵산
	CAGCAGGGG GCCAGCAGGC CAGGCCCAG GGATGCCCAG GCAGACCCAG GGCTGTGCCC ACCCAGTGTG ATGTCCCTCC CAACAGCAGA TTTGACTGTG CCCCTGATAA GGCCATTACT
	CAGGAACAGT GTGAGGCCAG GGGCTGCTGC TATATCCCTG CCAAGCAGGG CCTGCAGGGG GCCCAGATGG GGCAGCCCTG GTGCTTCTTC CCCCCCAGCT ACCCCTCTTA TAAGCTGGAG
	AATCTGAGCA GCTCTGAAAT GGGCTACACT GCCACTCTGA CCAGGACTAC CCCCACCTTC TTCCCCAAGG ATATTCTGAC TCTCAGGCTG GATGTGATGA TGGAGACTGA GAACAGGCTG
	CACTTCACCA TCAAGGACCC TGCCAACAGG AGGTATGAGG TGCCCCTGGA AACTCCCAGG GTGCACTCTA GGGCCCCCAG CCCCCTGTAT TCTGTGGAGT TCTCTGAGGA GCCTTTGGG
	GTCATTGTCC ACAGGCAGCT GGATGGCAGG GTGCTGCTGA ATACTACTGT GGCCCCTCTG TTCTTTGCTG ACCAGTTCCT GCAGCTGAGC ACCAGCCTGC CTTCTCAGTA CATTACTGGC
	CTGGCTGAGC ATCTGAGCCC CCTGATGCTG AGCACCTCTT GGACCAGAAT CACCCTGTGG AACAGGGACC TGGCTCCCAC TCCTGGGGCC AACCTGTATG GCAGCCACCC CTTCTACCTG
	GCCCTGGAGG ATGGGGGCTC TGCCCATGGG GTGTTCCTGC TGAACAGCAA TGCCATGGAT GTGGTGCTGC AGCCCTCTCC TGCCTGTCT TGGAGATCTA CTGGGGGCAT CCTGGATGTG
	TATATCTTCC TGGGGCCTGA GCCCAAGTCT GTGGTGCAGC AGTACCTGGA TGTGGTGGGC TACCCCTTCA TGCCCCCCTA CTGGGCCCTG GGCTTCCACC TGTGCAGGTG GGGCTACTCT
	TCTACTGCTA TCACCAGGCA GGTGGTGGAG AACATGACCA GGGCTCACTT CCCTCTGGAT GTGGCAGTGG ATGACCTGGA CTACATGGAC TCTAGGAGAG ACTTCACTTT TAATAAGGAT
	GGGTTCAGGG ACTTTCCTGC CATGGTGCAG GAGCTGCATC ACGGCGGCAG GACATATATG ATGATTCTGC ACCCTGCTAT TTCTAGCTCT GCCCCTGCTG GCAGCTATAG GCCCTATGAT
	GAGGGGCTGA GGAGGGGGGT GTTCATCACT AATGAGACTG GCCAGCCCCT GATTGGCAAG GTGTGGCCTG GCTCTACTGC CTTCCCTGAT TTCACCAACC CCACTGCCCT GGCCTGGTGG
	GAGGATATGG TGGCTGAGTT TCATGACCAG GTGCCCTTTG ATGGCATGTG GATTGACATG AATGAGCCCA GCAACTTTAT CAGGGCTCT GAAGATGGCT GCCCCAACAA TGAGCTGGAG
	AACCCCCCCT ATGTGCCTGG GGTGGTGGGG GGCACCCTGC AGGCTGCCAC CATCTGTGCC AGCAGCCACC AGTTCCTGAG CACCCACTAT AACCTGCACA ACCTGTATGG CCTGACTGAG
	GCCATTGCCT CTCACAGGGC CCTGGTGAAG GCTAGGGGGA CTAGCCCTTT TGTGATCAGC AGGTCTACTT TTGCTGGCCA TGGCAGGTAT GCTGGGCACT GGACTGGGGA TGTGTGGTCT
	AGCTGGGAGC AGCTGGCCAG CTCTGTGCCT GAGATCCTGC AGTTTAATCT GCTGGGGGTG CCCCTGGTGG GGGCTGATGT GTGTGGCTTC CTGGGCGATA CCTCTGAGGA GCTGTGTGTG
	AGGTGGACTC AGCTGGGGGC TTTCTACCCC TTCATGAGAA ACCACAACTC TCTGCTGAGC CTGCCCCAGG AGCCCTATTC TTTTTCTGAG CCTGCCCAGC AGGCTATGAG GAAGGCCCTG
	ACTCTGAGGT ATGCCCTGCT GCCCCACCTG TATACCCTGT TCCATCAGGC CCATGTGGCT GGGGACACTG TGGCCAGACC TCTGTTCCTG GAGTTCCCCA AGGATAGCTC TACTTGGACT
	GTGGACCACC AGCTGCTGTG GGGGGAGGCT CTGCTGATCA CCCCTGTGCT GCAGGCTGGG AAGGCTGAGG TGACTGGCTA TTTCCCCCTG GGCACCTGGT ATGATCTGCA GACTGTGCCC
	ATTGAGCCCC TGGGCTCTCT GCCCCCTCCC CCTGCTGCCC CCAGGGAGCC TGCCATCCAC TCTCAGCGCC AGTGGGTGAC CCTCCGTCCC CCTCTGGACA CTATCAATGT GCACCTGAGG

[0905]

	GCTGGCTACA TCATCCCCCT GCAGGGCCCT GGCCTGACTA CCACTGAGTC TAGGCAGCAG CCCATGGCCC TGGCTGTGGC TCTGACCAAG GGGGGGGAGG CCAGGGGGGA GCTGTTCTGG GATGATGGGG AGTCTCTGCA GGTGCTGAAG AGGGGCGCCT ACACCCAGGT GATCTTCCTG GCTAGCAATA ACACCATTGT CAATCACCTG GTGAGGTGCA CCTCCTGAGG GGCTGGCCTG CAGCTGCAGA AGGTGACTGT GCTGGGGGTG GCTACTGCCC CCCAGCAGGT GCTGAGCAAT GGGGTGCCTG TGACGCAACT CACCTATAGC CCTGACACCA AGGTGCTGGA CATCTGTGTG AGCCTGCTGA TGGGGGAGCA GTTCCTGGTG AGCTGGTGCT AA
22	> coGAA GAA 핵산 w/ hFN1 신호 펩타이드 ATGCTTAGGGGTCCGGGGCCCGGGCTGCTGCTGGCCGTCCAGTGCCTGGGGACAGCGGTGCCCTCCACGGGAGCCCTCGAAGACGCAAGAGG GGCCATATCCTGCTGCATGACTTCCCTGCTGGTGCCTAGGGAGCTGTCTGGCAGCACGCCCTGTGCTGGAAGACACCCACCCTGCTCACCAGCAGGGGCC AGCAGGCCAGGGCCCAGGGATGCCCACCCTGGCAGACCCAGGGCTGTGCCCACCAGTGTGATGTGCCTCCCAACAGCAGATTTGACTGTGCCCCTGATAAGGCCATTACTCAG GAACAGTGTGAGGCCAGGGGCTGCTGCTATATCCCTGCCAAGCAGGGCCTGCAGGGGGCCCAGATGGGGCAGCCCTGGTGCTTCTTCCCCCCCAGCTACCCCTCTTATAAGCTGGAGAAT CTGAGCAGCTCTGAAATGGGCTACACTGCCACTCTGACCCACCTTCTCCCCAAGGATATTCTGACTCTGAGGCTGGATGTGATGATGCAGAAGCAGGCTGCAC TTCACCATCAAGGACCCTGCCAACAGGAGGTATGAGGTGCCCCTGGAAACTCCCAGGGTGCACTCCTAGGGCCCCCAGCCCCCTGTATTCTGTGGAGTTCTCGAGGAGCCTTTTGGGGTC ATTGTCCACAGGCAGCTGGATGGCAGGGTGCTGTGAATACTACTGTGGCCCCTCTGTTCTTTGCTGACCAGTCCTCGCAGCCAGCCTGCTTCTCAGTACATTACTGGCCTG GCTGAGCATCTGAGCCCCTGATGCTGACCAGAATCACCCTGTGGAACAGGGACCTGGCTCCCACTCCTGGGCCAACGTATGCTGCCACTCGCATGTGGTCGTCTAGC CTGGAGGATGGGGCCTCTGCCCATGGGTGTTCCTGCTGAACAGCAATGCCATGGTGCTGCAGCCCTCTCCTGCCCTGTCTTGGACATCTACTGGGGGCATCCTGGATGTGTAT ATCTTCCTGGAGCCCAAGTCTGTGGTGCAGCAGTACCTGGATGTGGGCTACCCCTTCATGCCCCCTACTGGGCCTGGCCTTCCACCTGTCGCAGGTGGGGCTACTCTTCT ACTGCTATCACCAGCAGGTGGTGGAGAACATGACCAGGGGCTCACTTCCCCTCTGGATGTGGAGTGGACCTGCATTTTCTAGCTCTGCCCACGCTATATGGACCCTATGAGTGAG TTCAGGGACTTTCCTGCCATGGTGCAGGAGCTGCATCAGGGGGGCAGGAGATATATGATGATTGTGGACCCTGCTATTTCTAGCTCTGCCCACGCTATATGGACCCCCAGGCCCCCTGTATTCT GGGCTGAGGAGGGGGTGTTCATCACTAATGAGACTGTGGCAGGTGTGGCCTGATTGCAACAACCCACTGCCTCCTCCCTGATTTCACCAACCCACTGCCTCGGCTGGTGGGAG GATATGGTGGCTGAGTTTCATGACCAGGTGGCCCTTTGATGGCATGTGGATTGACATGAAGCCCAGCAACTTTATCAGGGCCTCGAAGATGGCCTCCCCCAACAATGAGCTGGCAGAAC CCCCCCTATGTGCCTGGGGTGGTGGGGGGCACCCTGCAGGCTGCCACATCTGTGCCAGCAGCCACCATATAACCTGCAACAACCTGTATGCCCTGACTGAGGCC ATTGCCTCTCACAGGCCCTGTGGAAGCCTAGGGGCATAGCCCTTTGTGATCAGCAGTCTACTTTTGCTGCCACTCGCATCCGCCATGTGTGCTCTAGCCTGAGC TGGGAGCAGCTGGCCACGCTCTGTGCCTGAGATCCTGCTGAGGGGTGCCCCTGGTGGGGGCTGATGTGTGTGCTTCCTGAGGAGCTGTGTGTGAGG TGGACTCAGCTTGGGGCTTTCTACCCCTTCATGAGAAACCACAACTCTGCTGAGCCTGCCCCAGGAGCCCTATTCTTTTCTGAGCCTGCCCAGCAGCTATGACCAGGACTACTCCGACT CTGAGGTATGCCCTGCTGCCCCACCTGTATACCTGTTCCATCAGGCCCATGTGGCTGGGGAGACGCTCTGTTCCTGAGTTCCCCAAGCATACTCTCTACTTGGACTGTG GACCACCAGCTGCTGTGGGGGGAGGCTCTGCTGATCACCCCTGTGCTGCAGGCTGGGAAGGCTGAGGTGACTGGCTATTTCCCCCTGGGCACCTGTGCTCCATT GAGGCCTGGCTCTGCCCCCCCCCTGCTGCCCCAGGGAGCCTGCCATCCACTCTGAGGCCAGTGGGTGACCCTGCCCCTCTGCTTTGTTTGTTTGTTTTACATGAAGG GGCTACATCATCCCCCTGCAGGGCCCTGGCCTGACTACCACTGAGTCTAGGCAGCAGCCCATGGCCCTGTGGCTCTGACCAAGGGGGGGGGAGGCTGTTCTGGGAT GATGGGGAGTCTCTGGAGGTGCTGGAGAGGGGGCCTACACCCAGGTGATCTTCCTGGCTAGCAATAACACCATTGTCAATGAGCTGGTGAGGTGACCTCTGAGGGGCTGGCCTGCAG CTGCAGAAGGTGACTGTGCTGGGGGTGGCTACTGCCCCCAGCAGGTGCTGAGCAATGGGGTGCCTGTGACGCAACTTCACCTATAGCCCTGACACCAAGGTGCTGCATCTGTGTGAGC CTGCTGATGGGGGAGCAGTTCCTGGTGAGCTGGTGCTAA
23	> coGAA 핵산을 갖는 ITR 컨스트럭트 >[5-ITR]-[ACTUS101-iSP]-[5'UTR]-[coGAA (w/sp)]-[3'UTR]-[PolIII_종결자]-[hGH 폴리A]-[PolII_종결자-rev]-[R-ITR] CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAGCCCGGGCGTCGGGCGACCTTTGGTCGCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATCACTAGGGGTTCCTTGTAGTTAATGATTA ACCCGCCATGCTACTTATCTACGGGCGCCACGCGTTCTAGGAGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGCCCTTGCGAGCATTTACTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCTTACT AGTTCTAGGAGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTTCCAAGTGCCCTTGCGAGCATTTACTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCCTTACTAGTTCTAGAGCGGCCGCCAGTGTGCTGGAATTC GGCTTTTTTAGGGCTGGAAGCTACCTTTGACATCATTTCCTCTGCGAATGCATGTATAATTTCTACAGAACCTATTACGAAAGATCACCCACGCCTCTGCTTTTGTTGTTTTACATGAAGG GGCCCAATAGTGAGAACTTTTCTCCTGCTGCCTCTTGGTGCTTTTGCCTATGGCCCCTATTCTGCCTGCTGAAGACACTCTTGCCACGATGGACTGTGCTGGTGTGTGCTGC GTCTGGCAGCCAAAGCAATCACTCATAAAGTTCAAACCTTATCATTTTTTGCTTTGTTCCTCTTGGCCTTGGTTTTGTAGACATCAGCTTTGAAAATACCATCCCAGGGTTAATGCTGGGTTTAATTTATAACTGAGAGTGCTCTAGTT CTGCAATACAGGACATGCTATAAAAATGGAAAGATGTTGCTTCTGAGACATTCCACGTTGGTACCGCAATCTTCACCAGGCTGCTGGCGTGTGTGCTGCTGC

[0906]

	GATATGGTGGCTGAGTTTCATGACCAGGTGCCCTTTGATGGCATGTGGATTGACATGAATGAGCCCAGCAACTTTATCAGGGCTCTGAAGATGGCTCCCCCAACAATGAGCTGGAGAACCCCCCCTATGTGCCTGGGGTGGTGG
	GCGGCACCCTCGCAGCTGCCACCATCTGCTGACAGCACCCACCACCTGTCAGCCCTATGCCTCACTGAGCCCATTGCCTCTCACAGGCCCTGGTGAAGGCTACGCCCCTTTGT
	GATCAGCAGGTCTACTTTTGCTGGCCATGGCAATGTCGTGGGGATGTCGTCGTCTACGTCGGGAGCAGCTCGCCCAGCTTCCTGGGGGTCGCCCCTGGTGGGGGCTGATT
	GTGTGTGGCTTCCTGGGCAATAACTCCTGAGGAGCTGTGTGTGAGGTGCATCTGAGCTGGGGGCTTTCTACCCCTTCATGAGAAACACAACTCTCTGCTGACGCCTGCCCAGCAGG
	CTATGAGGAAGGCCCTGAGCTTATGCCCTGCTGCCCCACCTGTATACCGTTCCATCAGGCCCATGTGGCCTGGGAGACTGTGGCCACAGGCATCTCTTCCTGGAGTTCCCCAAGGATAGCCTACTTGGACCA
	CCAGCTGCTGTGGGGGGAGGCTCTGCTGATCACCCCTGTGCTGCAGGCTGAGGTGACTGGCTATTCCCCCTGGGCACCTGGTATCATCTGCACAGACTGTGCCCCATTGAGGCCCTGGGCTCTCTGCCCCCTCCCCCT
	GCTGCCCCAGGGAGCCTGCCATCCACTCTGAGGGTCGACCCTGCGCCCCTCTGGACACTATCAATGTGCACCTGAGGGCCTGGCCTACATCACCCCTGCAGGGCCCTGGCCTGACTACACACTGAGTCCTAGGCAGC
	AGCCCATGGCCCCTGGCTGTGGCTCTGACCAGAGGGGGGGGAGGCCAGGGGGAGCTGTTCTGGAGATGAGGGATGCTGGAGAGGGGCCTACACCCAGGTGATCTTCCTGGGCTAGGAATAACACCATTGTCAA
	TGAGCTGGTGAGGGTGACCTCTGAGGGGGCTGGCCTGCACGTCGAGAAGGTGACTGTGCTCGGGGGTGGCTACTGCCCCCCAGCAGTGCTGAGCAAATGGGCTGCCTGTGAGCCTGACTTCACCTATAGCCCTGACACCAAGGTGCTG
	GACACTGTGTGAGCCTGCTGATGGGGGAGCAGTTCCTGGTGAGCTGGTGTTAGTCTCCCAGAGGGAGGCTGGTTCCCCAGGGAAGCAGAGCCTGTGTGCGGGCAGAGCTGT
	GTGCGGGCCTGGGGGTTGTTAAGTGCCAATTTAAAATTTAAAAAAAAAAAAAAAGGTAGCAGTCGCACACATCAATTCTCCACAGATCTCCTGCCTTCTATAGTGCCTGACACCCTCCCCAG
	TGCCTCTCCTGGCCCTGGAAGTTGCCACTCCAGTGCCCACCAGCCTTGTCCTAATAAAATTTAAGTTGCTATCATTTTGTCTGACTAGGTGTCCTTCTATAATATTATGGGGTGGAGGGGGGTGGTATGGAGCAAGGGGCAAGTTGG
	GAAGACAACCTGTAGGGCCTGCGGGGTCTATTGGGAACCAAGCTGGAGTGCAGTGGCACAATCTTGGCTCACTGCAATCCGCCTCCTGGGTTCAAGCGATTCTCCTGCCTCAGCCTCCCGAGTTGTTGGGATTCCAGGCATGC
	ATGACCAGGCTCAGCTAATTTTTGTTTTTTTGGTAGAGACGGGGTTTCACCATATTGGCCAGGCTGGTCTCCAACTCCTAATCTCAGGTGATCTACCCACCTTGGCCTCCCAAATTGCTGGGATTACAGGCGTGAACCACTGCTC
	CCTTCCCTGTCCTTCTGATTTTAAAAAAAGAGAAATGTTCTGGCACTGCACTGGGGACAGCCTATTTGCTAGTTTGTTTTGCTTTTGTTTTGATGGAGAGCGTATGTTGTTTAAACGCGGCCGCGTAGATAA
	GTAGCATGGCGGGTTAATCATTAACTACAAGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTGCGCGCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAAAGGTCGCCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGC
	GAGCGAGCGCGCAG
24	> coGAA GAA 핵산을 갖는 ITR 사이 컨스트럭트 >[L-ITR]-[ACTUS101-LSP]-[5'UTR]-[coGAA w/sp)]-[3'UTR]-[PolIII 종결자]-[hGH 폴리A]-[PolIII 종결자-rev]-[R-ITR] CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAGCCCGGGCGTCGGGCGACCTTTGGTCGCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGCTGCCTGCAGGGGCGCCTGATGCGGTATTTTCTCCTTACGCATCTGTGCGGTATTTCACACCGCATCGGTGCACTCTTCCGAGCGAAAGGTCCTAGCCTTGTCGGGTTCGCCACCTCTGACTTGAGCGTCGATTTTTGTGATGCTCGTCAGGGGGGCGGAGCCTATGGAAAAACGCCAGCAACGCGGCCTTTTTACGGTTCCTGGCCTTTTGCTGGCCTTTTGCTCACATGTTCTTTCCTGCGTTATCCCCTGATTCTGTGGATAACCGTATTACCGCCTTTGAGTGAGCTGATACCGCTCGCCGCAGCCGAACGACCGAGCGCAGCGAGTCAGTGAGCGAGGAAGCGGAAGAGCGCCCAATACGCAAACCGCCTCTCCCCGCGCGTTGGCCGATTCATTAATGCAGCTGGCACGACAGGTTTCCCGACTGGAAAGCGGGCAGTGAGCGCAACGCAATTAATGTGAGTTAGCTCACTCATTAGGCACCCCAGGCTTTACACTTTATGCTTCCGGCTCGTATGTTGTGTGGAATTGTGAGCGGATAACAATTTCACACAGGAAACAGCTATGACCATGATTACGCCAAGCTTGCATGCCTGCAGGTCGACTCTAGAGGATCCCCGGGTACCGAGCTCGAATTCACTGGCCGTCGTTTTACAACGTCGTGACTGGGAAAACCCTGGCGTTACCCAACTTAATCGCCTTGCAGCACATCCCCCTTTCGCCAGCTGGCGTAATAGCGAAGAGGCCCGCACCGATCGCCCTTCCCAACAGTTGCGCAGCCTGAATGGCGAATGGCGCCTGATGCGGTATTTTCTCCTTACGCATCTGTGCGGTATTTCACACCGCATATGGTGCACTCTCAGTACAATCTGCTCTGATGCCGCATAGTTAAGCCAGCCCCGACACCCGCCAACACCCGCTGACGCGCCCTGACGGGCTTGTCTGCTCCCGGCATCCGCTTACAGACAAGCTGTGACCGTCTCCGGGAGCTGCATGTGTCAGAGGTTTTCACCGTCATCACCGAAACGCGCGAGGCAGCTGCGGTAAAGCTCATCAGCGTGGTCGTGAAGCGATTCACAGATGTCTGCCTGTTCATCCGCGTCCAGCTCGTTGAGTTTCTCCAGAAGCGTTAATGTCTGGCTTCTGATAAAGCGGGCCATGTTAAGGGCGGTTTTTCCTGTTTGGTCACTGATGCCTCCGTGTAAGGGGGATTTCTGTTCATGGGGGTAATGATACCGATGAAACGAGAGAGGATGCTCACGATACGGGTTACTGATGATGAACATGCCCGGTTACTGGAACGTTGTGAGGGTAAACAACTGGCGGTATGGATGCGGCGACCAGAGAAAAATCACTGGATATACCACCGTTGATATATCCCAATGGCATCGTAAAGAACATTTTGAGGCATTTCAGTCAGTTGCTCAATGTACCTATAACCAGACCGTTCAGCTGGATATTACGGCCTTTTTAAAGACCGTAAAGAAAAATAAGCACAAGTTTTATCCGGCCTTTATTCACATTCTTGCCCGCCTGATGAATGCTCATCCGGAATTCCGTATGGCAATGAAAGACGGTGAGCTGGTGATATGGGATAGTGTTCACCCTTGTTACACCGTTTTCCATGAGCAAACTGAAACGTTTTCATCGCTCTGGAGTGAATACCACGACGATTTCCGGCAGTTTCTACACATATATTCGCAAGATGTGGCGTGTTACGGTGAAAACCTGGCCTATTTCCCTAAAGGGTTTATTGAGAATATGTTTTTCGTCTCAGCCAATCCCTGGGTGAGTTTCACCAGTTTTGATTTAAACGTGGCCAATATGGACAACTTCTTCGCCCCCGTTTTCACCATGGGCAAATATTATACGCAAGGCGACAAGGTGCTGATGCCGCTGCGAGGCTGGCCGCTAACCATGCATCTCAGGGCCAAATTGGCAGTGCTTAGCGATTGGATGTGGAATGTGTGCGAGGCCAGAGGCCACTTGTGTAGCGCCAAGTGCCGTGTGTGGTTCCCGCGGGCCTGGCCTCTTTACGGGTTATGGCCCTTGCGTGCCTTGAATTACTTCCACCTGGCTGCAGTACGTGATTCTTGATCCCGAGCTTCGGGTTGGAAGTGGGTGGGAGAGTTCGAGGCCTTGCGTTTAGAGGCCCCAAGGGGTTATGCTAGTTATTGCTCAGCGGTGGCAGCAGCCAACTCAGCTTCCTTTCGGGCTTTGTTAGCAGCCGGATCTCAGTGGTGGTGGTGGTGGTGCTCGAGTGCGGCCGCAAGCTTGTCGAGAAGTACTAGAGGATCATAATCAGCCATACCACATTTGTAGAGGTTTTACTTGCTTTAAAAAACCTCCCACACCTCCCCCTGAACCTGAAACATAAAATGAATGCAATTGTTGTTGTTAACTTGTTTATTGCAGCTTATAATGGTTACAAATAAAGCAATAGCATCACAAATTTCACAAATAAAGCATTTTTTTCACTGCATTCTAGTTGTGGTTTGTCCAAACTCATCAATGTATCTTATCATGTCT

[0907]

	TGCATGACCAGGCTCAGCTAATTTTTTTTTGGTAGAGACGGGGTTTCACCATATTGGCCAGGCTGGTCTCCAACTCCTAATCTCAGGTGATCTACCCACCTTGGCCTCCCAAATTGCTGGGATTACAGGCGTGAACCACTG
	CTCCCTTCCCTGTCCTTCTGATTTTAAAAAAAGAGAAATGTTCTCGCTCACCTTGCCCAGGCTAGAGTGCAGTGGCGCAATCTTGGCTCACTGCAATCTTCGCCTCCTGGGTTCAAGCGATTCTCCTGCCTCAGCCTCCCGAGTAG
	TAAGTAGCATGGCGGGTTAATCATTAACTACAACGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTGCGCGGCTCCGTCGCTCACTGAGCCCGGGCGCCAAAGGTCGCCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTG
	AGCGAGCGAGCGCGCAG
25	> coGAA GAA 핵심 및 BGH 폴리A
	ATGGGGGTGAGGCACCCTCCCTGTTCTCACAGGCTGCTGGCGTGTGTCTCTGGCCACTGCTGCCTCCTGGGCCATATCCTGCTGCATGACTTCCTGCTGGTGCCTAGGGAGCTGTCTGGCAGCAGCCCTGTGC
	TGGAAGACGCCACCCTGCTCACTTGCAGCAGGGGCCAGCAGGCCAGGCATGCCCAGGCCTGGCAGACCCAGGCTGTGTCCCCCTCCCCAACAGCAGATTTGACTGTGCCCTGATAAGGC
	CATTACTCAGGAACAGTGTGAGGCCAGGGGCTGCTGCTATATCCTGCCAAGCAGGGCCTGAGAGGGGCCCAGATGGGGCAGCCCTGGTGCTTCTTCCCCCCAGCTACCCCTCTTATAAGCTGGAGAATCTGAGCAGCTCTGAA
	ATGGGCTACACTGCCACTCTGACCAGGACTACCCCCACCTTCTTCCCCAAAGGATATTCTGACTCTGAGGCTGGATGTCATCATGGAGGTTGCTGCATTCACCATCAAGGACCCTGCCAACAGGAGGTATGAGGTGC
	CCCTGGAAACTCCCAGGGTGCACTCTAGGGCCCCAGCCCCTGTATTCTGTGGAGTTCTCTGAGGAGCCTTTGGGTCATTGTCCACAGGCAGCTGGATGCAGTGTCGCTGAATACTACTGTGGCCCCTCTGTTCTTTGC
	TGACCAGTTCCTGCAGCTGAGCACCAGCCTGCCTTCTCAGTACATTACTGGCCTGGCTGAGCATCTGAGCCCCTGATGCTGAGCACCTCTGTGGAACAGAATCACCCTGTGGAACAGGGACCTGGCTCCCACTCCTGGGGCCAAC
	CTGTATGGCACCCACCCTTCTACCTGCCCTGCAGCATGGGGGCTCTCCCATCGGGTGTTCCTCCTGCTCAACACAGCAATGCCCATGTATGCTGCTGCAGCCTCCTCCTGCCCTCGTCTTGGAGATCTACTGCGGCCATCGTGATC
	TGTATATCTTCCTGGGGCCTGAGCCCAAGTATCCTGAATGTGGTGGCTACCCCTTCATGCCCCCCTTACTGGGGCCTGGCCTTCCACCTGTGCAGGTGAGGGCTACTCTTCTATCTGCTATTCCCCTGGGCACCTGGTATC
	GGTGGAGAACATGACCAGGGCTCACTTCCCTCCTGGATGTGCAGTGGAATGACCTGCATACTACATGGACTCTAGGAGACGACTTCACTTTTAATAAGGATGGGTTCAGGGACTTTCCTGCCATCAGGGGGGC
	AGGACATATTATGATTGTGCACCTGCTATTTCTAGCCTGCTGCCCTATGATGAGGGCCTGACCAAGGGGGGTGTTCATCACTAATGAGACTGCTCCAGAGGTCTGGAGAGTGCTGGAGAGG
	CTACTGCCTTCCCTGATTTCACCAACCCCACTGCCCTGGCCTGGTGGGAGATATGTGGCTGAGTTTCATGACCAGGTGCCCTTTGATGCCATGTGGATTGACATGAATGAGCCCACAGCTAACTTTATCAGGGGCTCTGAAGATGG
	CTGCCCCAACAATGAGCTGGAGAACCCCCCCTATGTGCCTGGGGTGGTGGGGGCACCCTGCAGGCTGCCACCATCTGTGCCAGCAGCCACCAGTTCCTGAGCACCCACTATAACCTGCACAACCTGTATGTCGCCTGACTGAGGCC
	ATTGCCTCTCACAGGCCCTGGTGAAGCTAGGGGACTAGGGGCCTTTGTGATCAGCAGTCTACTTTGCTGGCCATGGCAGTATGCTGGCACTGGACTGGGATGTGTGGTCATGCCAGCTGTGTGC
	CTGAGATCCTGCAGTTTAATCTGCTGGGGGTGCCCCTGGTGGGGGCTGATGTGTGTGGCTTCCTGGGCAATACCTCTGAGACGCTGTGTGTCAGGTGCACTCAGCTGCTGGATGTGTCTTCTACCCCTTCATGAGAAACCACAACTCTCT
	GCTGAGCCTGCCCCAGGAGCCCTATTCTTTTTCTGACGCTCCCAGAAGGCCCTGACTCTGAGGTATGCCCTGCTGCCCCCACCTGTATACCCTGTTCCATCAGGCCCATGTGGCTGGGGAGACGTGTGGCCAGA
	CCTCTGTTCCTGTGAGTTCCCAAGATAGCTCTACTTGGACTGTGGCGGGGAGGCTCTGCTCATCACCCTGTGCTCCAGCCTGCGGAAGCGTGAGTGACTGGCTATTTCCCCTGGGCACCTGGTATG
	ATCTGCAGACTGTGCCCATTGAGGCCCTGGGCTCTCTGCCCCCTCCCCCTGCTGCCCCCAGGGAGCCTGCCATCCACTCTGAGGCCCAGTGGGTGACCCCTGCCTGCCCCTCTGGACACTATCAATGTGCACCTGAGGGCTGCTA
	CATCACCCCCTGCAGGCCCTGGCCTACTACCACTGAGTCTAGGCAGCAGCCCAGGCCTGGCTGTGGCTCTGACCAAGGGGGGGGAGGCCAGGGGGCAGCTGTTCTGGAGTATGGGGATCTCTGGAGAGG
	GGGGCCTACACCCAGGTGATCTTCCTGCCTAGGAATAACACCATTGTCAATGAGCTGGTGAGGGTGACCTCCTGACAGAAGGTGACTGTGCTGCTGGGGGTGGCTACTGCCCCCCCAGCAGGTGCTGAGCA
	ATGGGGTGCCTGTGAGCAACTTCACCTATAGCCCTGACACCAAGGTGCTGAGCCTGCTGTGTGAGGGGAGCAGTTCCTGTGTCAGCTGGTGTGGTGAGCCTGGCGGCGGACGAGTTGTGTTAGTCTCCAGA
	GGGAGGCTGGTTCCCCAGGGAAGCAGACGTGTGTGCGGCCAGCAGCTGTGTGCGGCCTGGGGGTTGTTAAGTGCAATTATTTTTAATAAAAGGGCATTTGCAAAAAAAAAAAAAAAAGGTAGCAGTCGACAGATTCTGCA
	GATCTGTGGCTTCTAGCTGCCCGGGTGGCATCCCTGTGACCCCTCCCCAGTGCCTCTCCTGGCCCTGGAAGTTGCCACTCCAGTGCCCACCAGCCTTGTCCTGACTAGGTGTCCTTC
	TATAATATTATGGGGTGGAGGGGTGGTATGGAGCAAGGGGCAAGTTGGGAAGACAACCTGTAGGGCCTGCGGGGTCTATTGCGGAACCAAGCTCGGAGTCGCAGTGGCACAATCTTGGCTCACTGCAATCTCCGCCTCCTGGGTTC
	AAGCGATTCTCCTGCCTCAGCCTCCCGAGTTGTTGGGATTCCAGGCATGCATGACCAGGCTCAGCTAATTTTTTGTTTTTTGTAGAGACGGGGTTTCACCATATTGGCCAGGCTGGTCTCCAACTCCTAATCTCAGGTGATCTA
	CCCACCTTGGCCTCCCAAATTGCTGGGATTACAGGCGTGAACCACTGCTCCCTTCCCTGTCCTTCTGATTTTAAAAAA
26	> coGAA GAA 핵심 및 BGH 폴리A 및 RevPolII
	ATGGGAGTGAGACATCCTCCTTGTTCTCATAGACTGCTGGCGTGTGTCTCTGGCTACAGCTGCTCTCGCTGGGCACATATTTCTGCTGCATGATTTTCTGCTGGTGCCTAGAGAGCTGTCTGGCAGCAGCCCTGTGC
	GGAGGAGACATCCTCGCTCATCAGCAGGGAGCTTCTAGACCTGGACCTTAGGCTCATCCTGGAAGACCTAGACGTCATGCCTACACAGTGTGATTGTTGATTGTGCTCCTGATAAGGCTA
	TAACACAGGAGCAGTGTGAGGCTAGAGGATGTTTATTCCTGCTAAGCAGGGACTGCAGGGACACCCTTGCTGTTTTTTCCTCCTTCTTATCCTTCTTATAAGCTGGAGAATCTGAGCAGCTCTGAG
	GGATATACAGCTACACTGACAAGAACACACCTACATTTTTCCTAAGGATATTCTGACACTGAGACTGGATGTCATCATGGAGGTTGCTGCATTTCACCATCAAGGACCCTGCCAACAGGAGGTATGAGGTGCCTCT
	AGAGACACCTAGAGTGCATTCTAGACCTCCTCCTGTGATTCTGTGGAGTTTCTGAGGAGCCTTTGGGTCATTGCTGCTGAATACTACTGTGGCCCCTCTGTTCTTTGCTGATCCTGCAGCTGTGCTCTACATCTTGGAG
	AGTTTCTGCAGCTGTCTACATCTCTGCCTTCTCAGTATATTACAGGACTCTGGCTGAGCATCTGTCTCCTCTGATGCTGTCTGCCTCCTACACCTGGAGCTAATCTGTATGGAGCTGCCTGCAGCCTGCCTTCTCAGTAT
	GGATCTCATCCTTTTATCTGGCTCTGGAGGATGGAGGAGTCTGCTCATGGAGTGTTCTGCTGAATTCTAATGCTATGCTGCAGCCTCTCCTGCTCTGTCTTGGATGTGTATAT
	TTTTCTAGGACCTGAGCCTAAGTCTGTGGTGCAGCAGTATCTGGATGTAGTGGGATATCCTTTATGCCTCCTATTGGGACTGGGATTTCATCTGTGTAGATGGGGATGTGTTGAGA
	ATATCAGAAGACCTCATTTTCCTCTGGATGTGCAGTGGAATGACCTGCATACTACATGGACTCTAGGAGACGACTTCACTTTTAATAAGGATGGGTTCAGGGACTTTCCTGCCATCAGGGGGGCAGGACAGATAT
	ATGATATTGTGGATCCTGCTATTTCTCTTCTGGACCTGCTGATCTTATAGACCTTATCATGAGGGACTCAGAAGAGCAGGTCTGGAGAGTGGATGTGCCTATCACAGCTTT
	TCCTGATTTTACAAATCCTACAGCTCTGGCTTGGTGGGAGGATATGGTGGCTGATTTCATGATCAGGTGCCTTTGATGCAATGTGGATTGGATGTGTCCTAATA
	ATGAGCTAGAGAATCCTCCTTATGTGCCTGGAGTAGTGGGAGGAACACTGCAGGCTGCTACAATTTGTGCTTCTTCATCAGTTTCTGTCATACACATTATAATCTGCATAACTGTGATGGACAGAGGCTATTGCTTCTCAT
	AGAGCTCTGGTGAAGGCTAGAGGAACAAGACCTTTTGTGATTTCTAGATCTACATTTGCTGGACATGGAAGATATGCTGTCGTCTTCTTGGGAGCAGCTAGCTTCTTGTCCTGAGATTCTGCA
	GTTTAATCTGCTAGGAGTGCCTCTGGTGGGAGCTGATGTGTGTGGAAATTCTGGGAAATACACTCTGAGGAGCTGTGTGATGACATGGAGCAGTATGCTGTCTCTGCTGTCTCTCGCCTC
	AGGAGCCTTATTCTTTTCTGAGCCTGCTCAGCAGGCTATGAGAAAGGCTCTGACACTGAGATATGCTCTGCTGCCTCATCTGTGGCTGGAGAGACAGTAGCTATGCAGTTTCTGTTTCTGGAG
	TTTCCTAAGGATTCTTCTACATGGACAGTTGATCATCAGCTGCTGTGGGAGAGGCTCGTCGTCGATTACACCTGTGCTCGAAAGCCTGAGGTGACAGCATATTTTCCTCTGGGAACATGGTATGATCTGCAGACAGTGCC
	TATAGAGGCTCTGGGATCTCTGCCTCCTCCTCCTGCTGCTCCTTCTGAGGGACAGTGGGTGACACTCTGCCTGTCCTCTGCATACAATTAATGTGCATCTGAGAGCTGGATATATTATTCCTCTGCGAGG
	GACCTCGACTGACAACAACAGAGTCTACACACGCCTATGGCTCTGCCTCTGCACAAAGCGACGACAGCGTAGACGGCTAGACGGCTCTCGAGCTGTCCTGCGAGCTGCTGAGCTGCTCGAGCAGCTCTGCAGACGTTATACACAGGTG

[0908]

	ATTTTTCTGGCTAGAAATAATACAATTGTGAATGAGCTGGTGAGAGTGACATCTGAGGGAGCTGGACTGCAGCTGCAGAAGGTGACAGTGCTGGGAGTGGCTACAGCTCCTCAGCAGTGGTGCTGTGTCTAA
	TTTTTACATATTCTCCTCATACAAACGTCCTGCATCGACAGTTTCTGCTCCTCGTCTTCTTAATCATTTAAATCTCGACCCCGGCGAGTCTGTTAGTCTCCAGACGGCAGGCCGGTTCCCCA
	GGGAAGCAGACGACCTGTGTGCGGCAGCAGCTGTGTGCGGGCCTGGGGGTTGTTAAGTGCAATTATTTTTATATAAAAGGGGCATTCGAAAAAAAAAAAAAAAGGTAGCAGTGAATTCTGCAGATCTGTGGCTTCTAGCT
	GCCCGGGTGGCATCCCTGTGACCCCTCCCCAGTGCCTCTCCTGGCCCTGGAAGTTGCCACTCCAGTGCCCACCAGCCTTGTCTGCAATAAAATTAAGTTGCATCATTTTGTCTGCACTAGGTGTCCTTCTATAATAATTATGGGGTGGA
	GGGGGGTGGTATGGAGCAAGGGCAAGTTGGGAAGACAACCTGTAGGGCCTGCGGGGTCTATTTGGGAACAAATCTGGCTCACTGCAATCCGCCTCCTGGGTTCAAGCGATTCTCCTGCCTCAG
	CCTCCCGAGTTGTTGGGATTCCAGGCATGCATGACCAGGCTCAGCTAATTTTTTGTTTTTTTGGTAGAGACGGGGTTTCACCATATTGGCCAGGCTGGTCTCCAACTCCTAATCTCAGGTGATCTACCCACCTTGGCCTCCCAAATT
	GCTGGGATTACAGGCGTGAACCACTGCTCCCTTCCCTGTCCTTCTGATTTTTAAAAAAAGAGAAATGTTTCTGGCACCTGCACTTGGGAACAGCCTATTTTGTTTTGTTTTGTTTTCGTTTGTTTTGATGGAGAGCGTA
	TGTT
27	> coGAA 플라스미드 컨스트럭트
	TCTAGAGCTAGCATATGGATCCATCGATTTAGGGATAACAGGGTAATTATCAGCACACAATTGCCCATTATACGGCGTATAATGGACTATTGTGTGCTGATATCTGTACTTACGTCACTAGAG
	GGTCCACGTTTAGTTTTTAAGATCCATTGATGTCCTTAAACGCTGCAAGATTCGCAACCTGGTATACTTAGCCTAGGTCCTAGTGTCCAGCGGGACTTTTTTCTTAAGTGTTGAGAGGAGATGCTGTCAGAGCCAGCAG
	CTTTGATGTCGTGATCCGGAAGGATCGTTGGCCCCCCTGCAGGCAGCTGTTAATTAACTGCCGCCGCTCGCTCACTCAGCCCCCCCGGCCGCAAACCCCCCCCCTCGGTCGCCCGGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCAGC
	GCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATCACTAGGGGTTCCTGTGATTAATGATTAACCCGCCATGCTACTTATCTACGGCGGCGCCAGCGGTCTAGAGTTAATTTTTAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGCCCTTGCGAGCA
	TTTACTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCTTACTAGTTCTAGGAGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCCAAAAGTCCCCAAGCTGCCCTTGCGCCCTGA
	CAGGAGCACAAACATTCCTTACTATGTTCTAGAGCGGCCGCCACGTGTGCTGCGAATTCGCCCTTTTTTAGGGCTGGAAGCTACCTTTGACATCATTTCCTCTGCGAATTCGCATGTATTAATTTCTACAGAACCTTGCCACC
	CAGCCTCTGCTTTGTACAACTTTCCCTTAAAAACTGCCAATCCCACTGCTGTTTGGCCCAATAGTGAGAACTTTTCCTGCTGCCTGTTGGTCGCTTTCGCCTATGGCCCCTATTCTGCCTATCGCCTACGTCTTCGCCAGCAT
	GGACTTAAACCCCTCCAGCTCTGACAATCCCTCTTTCTCTTTTGTTTTACATGAAGGGTCTGGCAGCCAAAGCAATCACTCAAAGTTCAAAACTTATCATTTTTTGCTTTGTTCCTCTTCCTGCCTGTCTTGGTTTTGTACATCAGCTTTGA
	AAATACCATCCCAGGGTTAATGCTGGGGTTAATTTATACTGAGAGTGCTCTAGTTCTGCAATACGAGACATGCTATAAAATGGAAAGATTGCTTTCTGAGACGATCAGGTGGATTCTTGGGCATTGCTTAAGCTTGGTACC
	GCCACCATGGGGGTGAGGCACCCTCCCTGTTCTCACAGGCTGCTGGTGTGCTCTGGTGTCCTCGGCCACTGCTCGCCCTGCTGGGCCATATCCTGCTGCTGGTGGCCTAGGGACGTGCTCTGGCAGCAGCCC
	CTGTGCTGGAAGAGACCCACCCTGCTCACCAGCAGGGGGCCACGCAGGCCAGGCCCCAGGGATGCCCCAGGCCCACCCCTGCCACAGCAGATGTGCCATCGTGTGACTGTGCGCCCTGA
	TAAGCCATTACTCAGGAACAGTGTGAGCCCAGGCCGTCGCCAAGCAGGCCTGCGAGGGGCCCAGATGCGCCGCCTCGTCTGCTCAGGCTGGGAAGGCTGAGGTGACTGGCTATTCCCCTGGGCACCT
	TCTGAAATGGGCTACACTGCCACTCTGACCAGGACTACCCCCACCTTCTTCCCCAAGGATATTCTGACTCTGATGATGAGACCTGAGAACAGGCCTGCACTTCACCATCAAGGACCCTGCCACAACAGGAGGTATG
	ACGTGCCCCTCGAAACTCCCAGGGTGCACTCTAGGCCCCCAGCCCCCTGTATTCTGTCGGCTATTCTCTGAGCTCCTATTGTCCACAGCACACTCGATGCCATGTCGCCCCTGTCGTT
	CTTTGCTGACCAGTTCCTGCAGCTGAGCACCAGCCTGCCTTCTCATGTACATTTACTGGCCTGGCTGAGCATCTGCAGCCCCTGATGTCTGACACCTCTTGTGAACACCTGTGTGGAGACAGGGACCTGGCTCCCACTCCTGGG
	GCCAACCTGTATGGCAGCCACCCCTTCTACCTGGCCCTGGAGGATGGGGGCTCTGCCCATGGGGTGTTCCTGCTGAACAGCAATGCCATGGATGTGGTGCTGCTGCAGTCTGCAGCCAACCTGTATGGGGGCATCC
	TGGATGTGTATATCTTCCTGGGGCTTAATTTATACTGAGAGTGCTCTAGTTCTGCAATACGAGACATGCTATAAAATGGAAAGATTGCTTTCTGAGACGATCAGGTGGATTCTTGGGCATTGCTTAAGCTTGGTACCACAG
	GCAGGTGGTGGAGAACATGACCAGGGCTCACTTCCCCTCTGGATGTGCAGTGGAATGACCTGGACTACATGGGACTCTAGGAGACGACTTCACTTTAATAAGGATGGGTTGTTCAGGGATGCTGCATCAG
	GGGGGCAGGAGATATATGATGATTGTGGACCCTGCTATTTCTAGCTCTGGCCCTGTGCCAGCTATAGGGCCCTATATGAGGGCCTGATGAGGGGGTGTTCATCACTAATGAGACTGGCCAAGGTGTGGC
	CTGGCTCTACTGCCTTCCCTGATTTCACCAACCCACTGCCTGGCCTGGTGGGAGAATATGGTGGCTGAGTTTCATGACCAGGTGCCCTTTGATGGCATCTGCGATTGGCCAGCAACTTTATCAGGGCCTCTGA
	AGATGGCTGCCCCAAACAATGAGGTGGAGAACCCCCCCTATGTGCCTGGGGTGGGGGGCACCCTGCAGGCTGCCACCATCTCCCAGCACCACATCTCCTCAGACAACCTGTATGGCCTGACT
	GAGGCCATTGCCTGTCACAGGGCCTGGTGAAGCCTAGGGGACTAGGGGACTACCTGTTGCTGCCATGGCAGGTATGTGGTCTAGCTGGGACAGCTGGCCACTGCCCACCAGGAGTGCCAGCT
	CTGTGCCTGAGATCCTCGCAGTTTAATCTGCTGGGGGTGCCCCCTGGTGGGGGCTGATGTGTGTGGCTTCCTGGGCAATACCTCTCGAGCATGCTGTGTGCAGGTGGCACTCAGCTGGGGCTTTCTACCCCTTCATGAGAAACCACAA
	CTCTCTGCTGAGCCTGCCCCAGGAGCCTATTCTTTTTCTGAGCCTGCCCAGCAGGCTATGAGGAAGGCCCTGACTCTGAGGTATGCCCTGCTCCCCACCTGTATGCTGGCTGGGGAGACTGTG
	GCCAGACCTCTGTTCCTGGAGTTCCCAAGGATAGCTCTACTTGGACTGTGGACCACCAGCTGCTGTGGGGGAGGCTCTGCTGATCACCCCTGTGCTGCAGGCTGGCATATTTCCCCCTGGGCACCT
	GGTATGATCTGCAGACTGTGGCCCTGGGCTCTCTGCCCCTCCCCCTGCTGGCCCCCAGGGAGCCTGCCATCCACTCTGAGGGCATCTGCGACTATCAATGTGCACCTGAGGGC
	TGGCTACATCATCCCCCTGCAGGGCCCTGGCCTGACTACCACTGAGTCTACTGCAGCAGCCCATGGCCCTGTGGCTGTGGCTCTGACCAAGGGGGGGGCAGCCACAGGGGGGCAGGCCAGGGGGGCAGCTCTGGAGGTGCTG
	GAGAGGGGGGCCTACCCAGGTGATCTTCCTGGCTAGAAATAACACCATTGTCAATGAGCTGGTGAGGGTGACCTCTGAGGGGCTGGCCTGCAGCTGCAGAAGGTGACTGTGCTGGGAGTGGCTACAGCTCCTCAGCAGTGGTGCTG
	TGAGCAATGGGGTGCCTGTGAGCAACTTCACCTATAGCCTGACACCAAGGTGCTGCTGAGCATCTGTGTGAGCCTGCTGGTGAGCCTGCTGGCTGTGGAGCCGGGCGGAGTGTGTTAGTCTC
	TCCAGAGGAGCCTGGTTCCCAGGGAAGCAGACCGTGTGTGCGGCCGTGGGGTTGTTAACTCCAATTATTTTATAAAACGCCATTTCGAAAAAAAAAAAAAAAGGTAGCAGTCACAGATGAAT
	TCTGCAGATCTGTGGCTTCTAGCTGCCCGGGTGGCATCCCTGTGACCCCTCCCCAGTGCCTCTCCTGGCCCTGGAAGTTGCCACTCCAGTGCCCACCAGCCTTGTCTGCAATAAAATTAAGTTGCATCATTTTGTCTGCACTAGGTG
	TCCTTCTATAATATTATGGGGTGGAGGGGGGTGGTATGGAGCAAGGGGCAAGTTGGGAAGACAACCTGTAGGGCCTGCGGGGTCTATTGGGAACCAAGCCTGGAGTGCAGTGGCACAATCTTCCGCCTCCT
	GGGTTCAAGCGATTCTCCTGCCTCAGCCTCCCGAGTTGTTGGGATTCCAGGCATGCATGACCAGGCTCAGCTAATTTTTTGTTTTTTGGTAGAGACGGGGTTTCACCATATTGGCCAGGCTGGTCTCCAACTCCTAATCTCAGGT
	GATCTACCCACCTTGGCCTCCCAAATTGCTGGGATTACAGGCGTGAACCACTGCTCCCTTCCCTGTCCTTCTGATTTTTAAAAAAGAGAAATGTTCTGGCACCTGCACTTGGGAACAGCCTATTTTGTTTT
	GTTTCGTTTTGTTTTTGTGGAGACGGTATGTTGTTAAACGCGGCCGCTAGAGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGC
	CCGGGCGACCAAAGGTCGCCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGTTAATTAAGGCGCCCTAGGCCGACCCTTAGACTCTGTACTCATAGTTCTATAAACGAGCCATTGGATACGAGATCCG
	TAGATTGATAAGGGACACGGGAATATCCCCGGACGCAAATAGACACCGGTGGACAGCTTTGGTATCCTGAAGCACAGTCGCGCGTCGCGAATTCTAGCTTCTAGTTTAAAAATTAAGTTGTCGTACAGCTGTCTCTAAGGCG
	GGGATGAGATCTACTAGTTATCAGCACAATTGCCCATTATACGGCGTATAATGGACTATTGTGTGCTGATATCTGTACTTACGTCACTAGAGGGTTAATTCTAGACCATCGATTTGATGGGATAACAGGGTAATTCTCGAG
	ATCGTGCGGTATTTCACACCGCATACGTCAAAGCAACCATAGTATCGACGCGCCGTCTGCGTTAACGGCGCCAGCGCCTCGCCTTCGCTTCCTCGCCCGCCGCTCCTTTCGCTTTCTTCCCTTCCTTTCTCGCCACGTTCGCCG
	TTCCCTTCCTTTCTCGCCACGTTCGCCGGCTTTCCCCGTCAAGCTCTAAATCGGGGGCTCCCTTTAGGGTTCCGATTTAGTGCTTTACGGCACCTCGACCCCAAAAAACTTGATTTGGGTGATGGTTCACGTAGTGGGCCATCGC

[0909]

	CCTGATAGACGGTTTTTCGCCCTTTGACGTTGGAGTCCACGTTCTTTAATAGTGGACTCTTGTTCCAAACTGGAACAACACTCAACCCTATCTCGGGCTATTCTTTTGATTTATAAGGGATTTTGCCGATTTCGGTCTATTGGTT
	AAAAAATCAGCTGATTTAACAAAAATTTAACGCGAATTTTAACAAAATATTAACGTTTACAATTTTATGGTGCACTCTCAGTACAATCTGCTCTGATGCCGCATAGTTAAGCCAGCCCCGACACCCGCCAACACCCGCTGACGCG
	CCCTGACCGGGCTTGTCGTCCCCGGCATCCGCTTACAGACAAGCTGTGACCGTCTCCGGGAGCTGCATGTGTCAGAGGTTTTCACCGTCATCACCGAAACGCGCGAGACGAAAGGGCCTCGTGATACGCCTATTTTTATAGGTTA
	ATGTCATGATAATAATGGTTTCTTAGACGTCAGGTGGCACTTTTCGGGGAAATGTGCGCGGAACCCCTATTTGTTTATTTTTCTAAATACATTCAAATATGTATCCGCTCATGAGACAATAACCCTGATAAATGCTTCAATAATA
	TTGAAAAAGGAAGAGTATGAGCCATATTCAACGGGAAACGTCGAGGCCGCGATTAAAATTCCAACATGGATGCTGATTTATATGGGTATAAATGGGCTCGCGATAATGTCGGGCAATCAGGTGCGACAATCTATCGCTTGTATGGG
	AAGCCCGATGCGCCAGAGTTGTTTCTGAAACATGGCAAAGGTAGCGTTGCCAATGATGTTACAGATGAGATGGTCAGACTAAACTGGCTCGCAGTCGAAATTTATGCCTACTCCTCGATGATG
	CATGGTTACTCACCACTGCGATCCCGGAAAAACAGCATTCCAGGTATTACAGGTCGAAAATATTGTTGATGCGCTGGCAGTGTTCCTCGGCCGGTTGCAATTCGATTCCTGTTGTAATTGTCCTTTTAA
	CAGCGATCGCGTATTTCGTCTCGCTCAGGCGCAATCACGAATGAATAACGGTTTGGTTGATGCGAGTGATTTTGATGACGAGCGTAATGGCTGGCCTGTTGAACAAGTCTGGAAAGAAATGCATAAACTTTTGCCATTCTCACCG
	GATTCAGTCGTCACTCATGGTGATTTCTCACTTGATAACCTTATTTTTGACGAGGGGAAATTAATAGGTTGTATTGATGTTGGACGAGTCGGAATCGCAGACCGATACCAGGATCTTGCCATCCTATGGAACTGCCTCGGTGAGT
	TTTCTCCTTCATTACAGAAACGGCTTTTTCAAAATATGGTATTGATAATCCTGATATGAATAAATTGCAGTTTCATTTGATGCTCGATGAGTTTTTCTAAGCGTAATATTTGTTAAAATGGCTCATCAGATTCCAT
	TATACGCCTGTCAGACCAAGTTTACTCATATATACTTTAGATTGATTTAAACTTCATTTTTAATTTAAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTGATAATCTCATGACCAAAATCCCTTAACGTGAGTTTTCGTTCCACTGAGCG
	TCAGACCCCGTAGAAAAGATCAAAGGATCTTCTTGAGATCCTTTTTTTCTGCGCGTAATCTGCTGCTTGCAAACAAAAAAACCACCGCTACCAGCGGTGGTTTGTTTGCCGGATCAAGAGCTACCAACTCTTTTTCCGAAGGTAA
	CTGGCTTCAGCAGAGCGCAGATACCAAATACTGTTCTTCTAGTGTAGCCGTAGTTAGGCCACCACTTCAAGAACTCTGTAGCACCGCCTACATACCTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGCTGCTGCCAGTGGCGATAAGTC
	GTGTCTTACCGGGTTGGACTCAAGACGATAGTTACCGGATAAGGCGCAGCGGTCGGGCTGAACGGGGGGTTCGTGCACACAGCCCAGCTTGGAGCGAACGACCTACACCGAACTGAGATACCTACAGCGTGAGCTATGAGAAAGC
	GCCACGCTTCCCGAAGGGAGAAAGGCGGACAGGTATCCGGTAAGCGGCAGGGTCGGAACAGGAGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAGGGGGAAACGCCTGGTATCTTTATAGTCCTGTCGGGTTTCGCCACCTCTGACTTGAGCGTC
	GATTTTTGTGATGCTCGTCAGGGGGGCGGAGCCTATGGAAAAACGGCCAGCAACGGCGGCCTTTTTACGGTTCCTGGCCTTTTGCTGGCCTTTTGCTCACATGT
28	> coGAA 플라스미드 컨스트럭트
	TCTAGAGCTAGCATATGGATCCATTGCGATTTAGGGATAACAGGGTAATTATCAGCACACAATTGCCCATTATAGCGCCGTATAATGCGACTATTGTGTCGCTGATATCTGTACACTTAAGGGCTAGATCTTAGCTTACGTCACTAGAG
	GGTCCACGTTTAGTTTTTAAGATCCCATTGATCTCCTAAACGCTGCAAGATTCGCAACCTGGTATACTTAGCCTAGGCCGCTAGTCCTAGTGCGCTGATATCTGTACAGCGGCAGTTTTTCTCTAAAGTCGTTGAGAGGAGGTCGTCGAGAGCAGATAG
	CTTTGATGTCCTGATCGGAAGGATGCGTTGGCCCCCGTGCAGGCCAGCTGTTAATTAACTGCGCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAGCCCGGGCGTCGGGCGACCTTTGGTCGCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGC
	GCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATCACTAGGGGTTCCTTGTAGTTAATGATTAACCCGCCATGCTACTTATCTACGCGTTTCTTAGCAGTTAATTTTAAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTGATAATCTCATGACCAAAA
	TTTACTCTCTGTTTCGCTCGTTTCGCTTCAGGAGCACAAACATTCCTTACTAGTTCTAGGAGTTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCACGTGCCCTTGGAGTTTAATAATCT
	CAGGCACACAAACATTCCTTACTAGTTCTAGAGCGGCCGCCACGTGTCGAATTCTAGGGCTCGGAAGCTACCTTTAGGGCTCGGAAGCCATCTATTAGAAAGGATCACC
	CAGCCTCTGCTTTTGTACAACTTTCCCTTAAAAAACTGCCAATCCCACTGCTGTTTGGCCCAATAGTGAGAGAACTTTTCCTGCTGCCTTTGGTCGTTTCCCTATGCCTCGCTGAAGACACTCTTGCCAGCAT
	GGACTTAAACCCCTCCAGCTCTGACAATCCTCTTTCTCTTTTGTTTTACATGAAGGGTCTGGCAGCCAAAGCAATCACTCAAACGTTCAAACTTTATTTTGCTTTGTCTGCTAGTGCCTAGAGATCAGGTGGATTTCTTGGAGGTCGTCG
	AAATACCATCCCAGGGTTAATGCTGGGGTTAATTTATAACTGAGAGTGCTCTATGTTCTGCAATACAGGACATGCTATAAAAATCGAAAGATGTTGCTTTCTGACAGATCAGGTGGATTCTTGGGCATTTGCTTAAGCTTGGTACC
	GCCACCATGGGAGTGACACATCCTCCTTGTTCTCATAGACTCGCTGGCTGTGTGCTCTCGGTGTCTCTGGCTAGCTCGCCAGCCTCTGCTGTTCTACACATTATAATCTGCATGTCTGGATCTTCTC
	CTGTGCTGGAGGACACATCCTGCTCATCAGCAGGGAGCTTCTAGACCTGGACCTAGAGATGCTCAGGCTCATCCTGGAAGACTTAGGTGATGTTGTGCTCGAGTCTGGAGACAAGCTAGCTTCTT
	TAAGGCTATAACACAGGAGCATGTGAGCTAGAGGATGTTGTTATATTCCTCCTAAGCAGGGACTGCAGAGGACTCGAGATGCGACATCCTTGTGTTTTTTTCCTCCTTCTTATAGCTGGAGAATCTGTCGTCTTCT
	TCTGAGATGGGATATACAGCTACACTGACAGAACAACACACCTACATTTTTCCTAAGGATATTCTGACACTGAGACGTCGATGTCATGGTGCAGGAGCTGCATCATCAG
	AGGTGCCTCTAGAGACACCTAGAGTGCATTCTGACGCTCCTTCCTCGTGTATTCTGTGAGTTTCTGAGGCCTTTTGAGTCGATTGCATAGACACGCTGAGGCTCCTCTGTT
	TTTTGCTGATCAGTTTCTGCAGCTGTCTACATCTCTGCCTTCTCAGTATATTACAGGACTGGCTGAGCATCTGTCCTCTCATCATGTGGAATAGAGATCTGGCTCCCTACACCTGGA
	GCTAATCTGTATGGATCTCATCCTTTTTATCTGGCTCTGCAGGATGGTTTCTGCTCAATTCTATGAGTGTATCGCTCCAGCCTCTCCCTGCTCTGTCTTGAGATCTACAGGAGGAATTC
	TGGATGTGTATATTTTCTAGGACCTGAGCCTAAGTCTGTGGTGCAGCAGTATATCTGGATTGTAGTGGGATATCCCTTTATTGGGGACTGGGATTCATCTTCTACAGCTATTACAAG
	ACAGGTGGTTGAGAATATGACAAGAGCTCATTTTCCTCTGGATGTGCAGTGGAATGATCTAGATTATATGGATTCTAGAAGAGATTTTAGATTTCCTGCTATGGTGCAGGAGCTGCATCAG
	GGAGGAAGAAGATATATGATGATGTGGATCCTGCTATTCTTCTGCAACCTGCTGGATCTTATAGACCTTATGATGAGGCACTGCAGAACAGCAGTGTTTATTACAAATGAGACAGGACCTCTGATTGGAAAGGTGTGGC
	CTGGATCTACAGCTTTTCCTGATTTTACAAATCCCTACAGCTCTGGCTTGGGAGGATATGGTGGCTGAGTTTCATCAGGTGCCTTTTGATGGAATGTGGCATTGAATGAGCCTCTAATTTTATAGAGGATCTCTGA
	GAGTGGATGTCCTAATAATGAGCTAGAGAATCCTCCTCTTATGTGCCTGGAGTATGGTGCTGCAATTTGTGCTTCTTCTCATCAGTTTCTGTCTACACATTATAATCTGCATGTCTGGATCTTCTC
	CTGTGCCTGAGATTCTGCAGTTTAATCTGCTAGGAGTGCCTCTGGTGGGAGCTGATGTGTGTGGAGAAATACATCTGAGGAGCTGTGTGCAGATGCACACAGCCTGGAGACTTGTTATCCTTTATGAGAATCATAA
	TTCTCTGCTGTCTCTGCCTCAGGAGCCTTATTCTTTTTCTGAGCCTGCTCGCCTCATCTGTATACACTGTTTCATCAGCCTCATGTGGCTGGAGACACAGTA
	GCTAGACCTCTGTTTCTCGAGTTTCCTAAGGATTTCCTTACATCGATCTGTTGGGGAGAGGCTCTGCTGATTACACCTGTGCTGCTGCAGCGTGAAGGCTATATTTTCCTCTGGGAACAT
	GGTATGATCTGCAGACAGTGCCTATAGAGGCTCTGGGATCTCTGCCTCCTCCTGCTGCTCCTAGAGAGCCTGCTATTCATTCTGAGGGACAGTGGGTCACACTCGCTGATTCAATTAATGTGCATCTGAGAGC
	TGGATATATTATTCCTCTGCAGGGACCTGGACTCAGACAACAAACAGAGTCTAGGCTCTGGCTGTGCTCGACAAAGGAGGACAGGCTAGAGGAGATGTGGAGGTCTGGAGGTCTG
	GAGAGAGGAGCTTATACACAGGTGATTTTTCTGGCTAGAAATAATACAATTGTGAGTGAGAGTGACATCTGAGGCAGCTGGCACTGCAGCGTCCTCAGCAGTGTGC
	TGTCTAATGGAGTCGCCTGTCTAATTTTACATATTCCTCGATACAAAGGTGCTGGATATTTGTGTGTCTCTGCTGATGGGACACGCATTTCTGGTCCTGAGCCGGGCGGACGTGTGTTAGT
	CTCTCCAGAGGGAGGCTGGTTCCCCAGGGAAGCAGACGTGTGTGCGGCAGCACTGTGTGCGGCACGATGCCTATTTATTAATAAAAGGGGTTGTTAAGTCGAATTATTTTTAATAAAAGGGGTCAGTCGACAGATG
	AATTCTGCAGATCTGTGGCTTCTAGCTGCCCGGGTGGCATCCCTGTGACCCCTCCCCAGTGCCTCTCCTGGCCCTGGAAGTTCCCATCTGCCCACCACCTTCTGTCTGTCACTGTGCACTAG
	GTGTCCTTCTATAATATTATGGGGTGGAGGGGGGTGGTATGGAGCAAGGGGCAAGTTGGGAAGACAACCTGTAGGGCCTGCGGGGTCTATTGGGAACCAAGCTGGAGTGCAGTGGCACAATCTTGGCTCACTGCAATCTCCGCCT

[0910]

	CCTGGGTTCAAGCGATTCTCCTGCCTCAGCCTCCCGAGTTGTTGGGATTCCAGGCATGCATGACCAGGCTCAGCTAATTTTTGTTTTTTTGGTAGAGACGGGGTTTCACCATATTGGCCAGGCTGGTCTCCAACTCCTAATCTCA
	GGTGATCTACCCACCTTGGCCTCCCAAATTGCTGGATTACAGGCGTGAACCACTGCTCCCTTCTGATTTTAAAAAAAACAGCAAATGTTCTCGCCACTGCACTTGGGACAGCCTATTTTGCTAGTTTGT
	TTTGTTTCGTTTTTGTTTTGATGGAGAGCGTATGTTGTTTAAAGCGGCCGCGTAGATAAGTAGCATGGCGGGTTAATCATTAACTACAAGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCGTCGGCGCTCGCTCACTG
	AGGCCGGCGACCAAAGGTCGCCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGCTGCCTGCAGGGGCGCCCGGTTCTTTTTGTCAAGACCGACCTGTCGGTGCCCGATGAATGTCAGCTAAA
	CCGTAGATTGATAAGGGACACGGAATATCCCCGGACGCAAATAGACACCGGTGGGATCCTGAGCCACAGTCGCGCCGTCCGAATCTAGCTCTACTTTAGAGGCCCCGGATTCTGATGGTCGTAGACCGCAGAACCGATT
	GGGGGGATGAGATCTACTAGTTATCAGCACACAATTGCCCCATTATACGCGCGTAATAATGGACTATTGTGTGCTGATAATAGGATAACAGGGTAATTCTAGACTTAGACGTTAGTGGCGGTATTTTCTCCTTA
	CGCATCTGTGGTGCAACGCGATACGTCAAAGCAACCATAGTACGCGCCGTGTAGCGGCGCATTAAGCGCGGCGGGTGTGGTGGTTACGCGCAGCGTGACCGCTACACTTGCCAGCGCCCTAGCGCCCGCTCCTTTCGCT
	TTCTTCCCTTCCTTTCTCGCCACGTTCGCCGGCTTTCCCCGTCAAGCTCTAAATCGGGGGCTCCCTTTAGGGTTCCGATTTAGTGCTTTACGGCACCTCGACCCCAAAAAACTTGATTTGGGTGATGGTTCACGTAGTGGGCCAT
	CGCCCTGATAGACGGTTTTTCGCCCTTTGACGTTGGAGTCCACGTTCTTTAATAGTGGACTCTTGTTCCAAACTGGAACAACACTCAACCTATCTCGGGCTATTCTTTTGATTTATAAGGGATTTTGCCGATTTCGGTCTATTG
	GTTTAAAAATGAGCTGATTTAACAAAAATTTAACGCGAATTTTAACAAATTTATTGGTGCACTCTCAGTACAATCTGCTCTGATGCCGCATAGTTAAGCCAGCCCCGACACCGCCGCTGAC
	GCGCCCTGACGGGCTTGTCTGCTCCCGGCATCCGCTTACAGACAAGCTGTGACCGTCTCCGGGAGCTGCATGTGTCAGAGGTTTTCACCGTCATCACCGAAACGCGCGAGGCAGCTGCGTGATACGCCTATTTTTATAGG
	TTAATGTCATGATAATAATGGTTTCTTAGACGTCAGGTGGCACTTTTCGGGGAAATGTGCGCGGAACCCCTATTTGTTTATTTTTCTAAATACATTCAAATATGTATCCGCTCATGAGACAATAACCCTGATAAATGCTTCAATA
	ATATTGAAAAAGGAAGAGTATGAGCCATATTCAACGGGAAACGTCGAGGCCGCGATTAAATTCCAACATGGATGCTGATTTATATGGGTATAAATGGGCTCGCGATAATGTCGGGCAATCAGGTGCGACAATCTATCGCTTGTATAT
	GGGAAGCCCGATGCGCCAGAGTTGTTTCTGAAACATGGCAAAGGTAGCGTTGCCAATGATGTTACAGATGAGATGGTCAGACTAAACTGGCTCGACGGAATTTATGCCTCTTCCGTCATGCCGTTCCGTGATGC
	ATGCATGATTACTCACCACTGCGATCCCCGGAAAAACAGCATTCCAGGTGAAAGAATATCCTCGATTCAGGTGAAAATATTGTTGATGCGCTGGCAGTGTTCCTCGATTCCGATTCCTTT
	TAACAGCGATCGCGTATTTCGTCTCGCTCAGGCGCAATCACGAATGAATAACGGTTTGGTTGATGCGAGTGATTTTGATGACGAGCGTAATGGCTGGCCTGTTGAACAAGTCTGGCTATGTGTGCTGCCATCCTATGGAACTGCCTCGGTG
	AGTTTCTTCTCGTCCATTACAGAAACGGCTTTTTCAAAAATATGGTATTGATAATCCTGATATGAATAAATTGCAGTTTCATTTGATGCTCGATGAGTTTTTCTAAGAGTTATAATGGTCTAGAGCTTACGAATGAATTCC
	CATTATACGCCTGTCAGACCAAGTTTACTCATATATACTTTAGATTGATTTAAAACTTCATTTTTAATTTAAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTGATAATCTCATGACCAAAATCCCTTAACGTGAGTTTTCGTTCCACTGA
	TAACTGGCTTCAGCAGAGCGCAGATACCAAATACTGTTCTTCTAGTGTAGCCGTAGTTAGGCCACCACTTCAAGAACTCTGTAGCACCGCCTACATACCTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGCTGCTGCCAGTGGCGATAA
	AGCGCCACGCTTCCCGAAGGGAGAAAGGCGGACAGGTATCCGGTAAGCGGCAGGGTCGGAACAGGAGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAGGGGGAAACGCCTGGTATCTTTATAGTCCTGTCGGGTTTCGCCACCTCTGACTTGAGC
	GTCGATTTTTGTGATGCTCGTCAGGGGGGCGGAGCCTATGGAAAAACGCCAGCAACGCGGCCTTTTTACGGTTCCTGGCCTTTTGCTGGCCTTTTGCTCACATGT
29	> coGFA 플라스미드 컨스트럭트
	TCTAGAGCTAGCATATGGATCCATCGATTTAGGGATAACAGGGTAATTATTACATCGCGCGTATAATGGACTATTGTGTGCTGATATCTGCATCACTTAAGGGCTAGATCTTAGCTTACGTCACTAGAG
	GGTCCACGTTTAGTTTTTAAGATCCCATTGATCTCCTAAAGCGCTGCAAGATTCGCTAGTATACTTAGCCTAGGCGCTAGTCGTTTTTTCTAAAGTCGTTGAGAGGAGGAGTCGTCAGACGACCAGATAG
	CTTTGATGTCCTGATCGGAAGGATCGTTGGCCCCCTCGTGCAGCAGTCGTTAATTAACTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAGCCCGGGCGTCGGGCGACCTTTGGTCGCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAG
	GCGCAGAGGGAGTGGCCAACTCCATCACTAGGGGTTCCTTGTAGTTAATGATTAACCCGCCATGCTACTTATCTACGGGCGCCCCACGCGTTCTTAGCAGTTAAAAAGCAGTCCAAGTGCCCTTGCGAGCA
	TTTACTCTCTGTTTCGCTCGTTCAGCTGCTGTGTGTGCCCTGGCTGAGCCTCTGCTACTGCTCTCTGCTGGTGCCTAGGGACGTGTCTGGCAGCAGCC
	CAGGAGCACAAACATTCCTTACTATGTTCTAGGAGTTGCCCAGGCCCATCCTGGCAGGCCCAGGCGTGTGCCCACCAGCAGGTTGACTGTGCTCCTGA
	CAGCCTCTGCTTTTGTACAACTTTCCTTAAAAAACTGCCAATCCCACTGCTGTTTGGCCCAATAGTGAGAACTTTTCCTGCTGCCTGCTGAAGACACTCTTGCCAGCAT
	GGACTTAAACCCCTCCAGCTCTGACAATCCTCTTTCTCTTTCTTACATGAAGGGTCTGGCAGCCAATCACTCAAACGTTCAAACCTTACATCAAGTTTGTCATCAGCTTTGA
	AAATACCATCCCAGGGTTAATGCTGGGGTTAATTTATAATGAGTGCTCTAGTTCTGACAATACAGGATGTCTTCGGCTCATTCCACACCACTCGAAGATCAGGTGATCTTGGTAACGTTGGTACC
	GCCACCATGGGGGTGAGGCATCCTCCCTGCAGCCATAGGCTGCTGGCTGTGTGCCCTGGCTGAGCACCTGAGCCCTCTGATGCTGAGCACAGGGACCTGGCTCCCCACCCCTGGG
	CTGTCCTGGAGGAGACCCACCTGCCCATCAGCAGGGGCCTCTAGACCTGGCCCAGGGCCCATCCTGGCAGGCCCAGGCGTGCCCACCAACAGCAGGTTGACTGTGCTCCTGA
	CAAAGCCATCACCCAGGAGCAGTGTGAAGCCAGGGGCTGTTGTTACATTCCTGCCAAGCAGGGCCTGCAGGGGGCCCAGATGGGCCAGCCCTGGTGCTCTCCCCCCAGCTACCAAGCTGGAGAATCTGAGCAGC
	TCTGAAATGGGCTACACTGCCACCCTGACTAGGACACCCCCACCTTCTCCCTAAGATATCCTGACCCTGAGGCTGCACTTCACCATCAAGAGATCCTGCCAACAGGAGGTATG
	AGGTCCCCTCGAGACCCCGAGCACGCAGGGTCCCCTCCCCTGTATTCTGTGAGCAATTCTCTGCGTCATTCCACACCACTCGAAGATCAGGTGATCTTGGTAACGTTGGTACC
	CTTTGCTGATCAGTTCCTGCAGCTGAGCACTTCTCTGCCCAGCCAGTACATCACTGGGCTGGCTGAGCACCTGAGCCCTCTGATGCTGAGCACAGGGACCTGGCTCCCCACCCCTGGG
	GCCAATCTGTATGGCACACCCTTCTACCTGGCCTCGGAGGATGGGGGCTCTCCCTGCTGAACTCTAATGCCATGGATGTGGTCCTGAGCTGGAGGAGCACTGGGGGCATCC
	TGGATGTGTACATCTTCCTGGGCCCTGAGCCCAAGTCTGTGGTCCAGCAGTATCTGGATGTGGTGGGGTACCCTTTCATGCCCCCCTACTGGGGCCTGGGCTTCCACCTGTGCAGGTGGGGGTACAGCAGCACTGCCATCACCAG
	GCAGGTGGTGGAGAATATGACCAGGGCCCACTTCCCCCTGGATGTGCAGTGGAATGATCTGGACTACATGGATTCCTACCTTCAACAAAGCATCGCTTCAGGGACTTTCCTGCCATGGTGCAGGAGCTGCACCAG
	GGGGGCAGGAGGTACATGATGTTGTGGACCAGCATCTCTAGCTCTGGGCCAGCTGGCAGCTACAGGCCCTATGATGAGGCCCTGAGGAGGGGGTGTTCTATCACTAATGAGACTGGCCAGGCCTGTGGC
	CTGGGAGCACTGCCTTCCCTGACTTCACCAACCCCACTGGCCTGGTGTGGGAGGATATGGTGGCTGAGTTCCATGACCAGGCCGCCTTTGATGGGATTGACATGAATGAGGCCTCTGACTTTATTATGGGGCTCTGA
	GGATGGGTGCCCTAACAATGAGCTGGAGAACCCCCTTATGTGCTGGGGTGGTGGGGGCACCCTGCAGGGTCGCCACCATCTCCTGTCTACCCACTACAACCTGCACAATCTGTATGGCTGACT
	GAGGCTATTGCCAGCCACAGGGGCCTGGTGAGACCATTTGTCATCAGGAGCACCTTTGTGATCAGGAGATATGCTGCCATTCGAACTGGGAGTGTGGTCTAGCTGGCCAGCT
	CTGTGCCTGATCCTCGCAGTTCAATCTGCTGGGGGTGCCCCTGGTGGGGGTGTGTGTCTGCAGCTCGACCCAGGCTGGGGCCTTCTACCCTTCATGATGGAGGAACCACAA
	CAGCGTGCTGAGCCTGCCTCAGGAGCCTATTCTTTTCTGAGCCTGCCCAGCAGGCTATGAGGAAGGCCTGACTCTGAGGTATCCCTGCTGCCTCACCTGTCCCACCAGGCCCATGTGGCTGGGGAGACTGTG

[0911]

	GCCAGGCCCCTGTTCCTGGAGTTCCCCAAGGATAGCTCTACCTGGACTGTGGACCATCAGCTGCTGTGGGGGGAGGCCCTGCTGATCACCCCTGTGCTGCAGGCTGGCAAGGCTGAGTGGCTACTTTCCTCTGGGCACCT
	GGTATGATCTGCACAGCTGTGCCCATTGAAGCCCTGGCACGCAGCCTGCCCCTGTCGCCCCTAGGCAGCCTGCCCACCTCGAGGCCACCTGCCACCCCTCTGACACCATCAATGTGCATCTGAGGGC
	TGGCTACATCATTCCCCTGCAGGCCCTGGGCGTGACCCACCACTGAGAGCCAGCAGCCCATGGCTCTGGCTGTGCCCTGACCAAGGGGGGGGGCAGCTGTTCTGGGATGATGGGGAGAGCCTGGAGGTGCTG
	GAGAGGGGGGCCTACACCCAGGTGATCTTCCTGGCCAGGAAATAATACCATTGTGAATGAGCTGGTGAAGGTGACTGTGCTGGGGGCTGGCCTGCAGCTGCAGAAGGTGACTCCTGCAGCAGGTGC
	TGTCTAATGGGGTGCCTGTGAGCAACTTCACTTACAGCCCTGACATTAGGTGTGAGCCTGCTGGTGAATGGGGCAGCAGTTCCTGGTGCTGATTTAAATCTCGAGCCGGGCGGAGTGTGTTAGTCTC
	TCCAGAGGAGGCTGGTTCCCCAGGGAAGCAGACGTGTGTGCGGGCAGCAGCTGTGTGCGGGCTTGTTAAGTGCAATTATTTTAATAAAAGGGGCATTTGGAAAAAAAAAAAAAAGTAGCAGTCGACAGATGAAT
	TCTGCAGATCTGTGGCTTCTAGCTGCCGGGTGGCATCCCTGTGCCCTGGCCCTGGAAGTTGCCACTCCAGTGCCCACCAGCCTTGTCCTAATAAAATTAAGTTGCATCATTTTGTCTGACTAGGTG
	TCCTTCTATAATTATTGGGTTGGAGGGGGGTGGTATGGAGCAAGGGGCAAGTTGGGAAGACAACCTGTAGGGCCTGCGGGGTCTATTGGGAACCAAGCTGGAGTGCGTAGTCTACTGCAATCTGCGCTCCT
	GGGTTCAAGCGATTCTCCTGCCTCAGCCTCCCGAGTTGTTGGGATTCCAGGCATGCATGACCAGGCTCAGCTAATTTTTGTTTTTTGGTAGAGACGGGGTTTCACCATATTGGCCAGGCTGGTCTCCAACTCCTAATCTCAGGT
	GATCTACCCACCTTGGCCTCCCAAATTGCTGGGATTACAGGCGTGAACCACTGCTCCCTTCCCGTCTTCTGATTTTAAAAAAAGAGAAATGTTCTGGCACCTGCACTGACTGGGGACAGCGTTATTTGCTATTTT
	GTTTCGTTTTCGTTTTGATGGAGAGCGTATGTTGTTTAAACGCGGCCGCGCTAGATAAGTAGCATGCGTCATTAACTACAAGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCGCGCGCTCGGCTCGGCTCACTGAGG
	CCGGCGACCAAAGGTCGCCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCCAGCTGCCTAGGCCGCCCTTAGACTCTGTACTCAGTTCTATAAACGAGCCATTGGATACGACGATCCG
	TAGATTGATAAGGGACACGGAATATCCCGGACGCAATAGACACCGGTGGACAGCTTGGTATCCTGAGCACAGTCGCGCGTCCGAATCTAGCTCTACTTATAGACGCCCGGATTCTGATGGTCGTGACGCGAAGACCGATTGGG
	GGGATGAGATCTACTAGTTATCAGCACACAATTGCCCATTATACGCGCGTATAATGGGATAATTCTAGACTATAGGATCCATCGATTTGATTTTCTCCTTACGC
	ATCTTGTCGTGATTTTCACACTGCATACGTCAAAGCAACCATAGTACGCGCCCTGTAGCGGCGCATTAAGCGCGGCGGGTGTGGTGGTTACGCGCAGCGTGACCGCTACACTTGCCAGCGCCCTAGCGCCCGCTCCTTTCGCTTTC
	TTCCCTTCCTTTCTCGCCACGTTCGCCGGCTTTCCCCGTCAAGCTCTAAATCGGGGGCTCCCTTTAGGGTTCCGATTTAGTGCTTTACGGCACCTCGACCCCAAAAAACTTGATTTGGGTGATGGTTCACGTAGTGGGCCATCGC
	CCTGATAGACGGTTTTTCGCCCTTTGACGTTGGAGTCCACGTTCTTTAATAGTGGACTCTTGTTCCAAACTGGAACAACACTCAACCCTATCTCGGGCTATTCTTTTGATTTATAAGGGATTTTGCCGATTTCGGTCTATTGGTT
	AAAAAATGAGCTGATTTAACAAAAATTTAACGCGAATTTTAACAAAATATTAACGTTTACAATTTTATGGTGCACTCTCAGTACAATCTGCTCTGATGCCGCATAGTTAAGCCAGCCCCGACACCCGCCAACACCCGCTGACGCG
	CCCTGACGGGCTTGTCTGCTCCCGGCATCCGCTTACAGACAAGCTGTGACCGTCTCCGGGAGCTGCATGTGTCAGAGGTTTTCACCGTCATCACCGAAACGCGCGAGACGAAAGGGCCTCGTGATACGCCTATTTTTATAGGTTA
	ATGTCATGATAATAATGGTTTCTTAGACGTCAGGTGGCACTTTTCGGGGAAATGTGCGCGGAACCCCTATTTGTTTATTTTTCTAAATACATTCAAATATGTATCCGCTCATGAGACAATAACCCTGATAAATGCTTCAATAATA
	TTGAAAAAGGAAGAGTATGAGCCATATTCAACGGGAAACGTCGAGGCCGCGATTAAATTCCAACATGGATGCTGATTTATATGGGTATAAATGGGCTCGCGATAATGTCGGGCAATCAGGTGCGACAATCTATCGCTTGTATGGG
	AAGCCCGATGCGCCAGAGTTGTTTCTGAAACATGGCAAAGGTAGCGTTGCCAATGATGTTACAGATGAGATGGTCAGACTAAACTGGCTCGACCATCAAGCATTTTATCCGTACTCCTGCATGATG
	CATGGTTATCACCACTGCGATCCCCGGAAAAACAGCATTCCAGGTATTAGAAGAATATCCTGATTCAGGTGAAAATATTGTTGATGCGCTGGCAGTGTTCCTCGCCGCCAGTTAATTGGTCGTTTTTAA
	CAGCGATCGCGTATTTCGTCTCGCTCAGGCGCAATCACGAATGAATAACGGTTTGGTTGATGCGAGTGATTTTGATGACGAGCGTAATGGCTGGCCTGTTGAACAAGTCTGGAAAGAAATGCATAAACTTTTGCCATTCTCACCG
	GAATTCAGTCGTCACTCATGGTGATTTCTCACTTGATAACCTTATTTTTGACGAGGGGAAATTAATAGGTTGTATTGATGTTGGACGAGTCGGAATCGCAGACCGATACCATCAGATTGTCCTCGGTGAGT
	TTTCCTCCTTCATTACAGAAACGGCTTTTTCAAAATATGGTATTGATAATCCTGATATGAATAAATTGCAGTTTCATTTGATGCTCGATGAGTTTTTCTAAGCGTATAATGGTCTAGAGCTATAGTCCATCGATTCCAT
	TATACGCCTGTCAGACCAAGTTTACTCATATATACTTTAGATTGATTTAAAACTTCATTTTTAATTTAAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTGATAATCTCATGACCAAAATCCCTTAACGTGAGTTTTCGTTCCACTGAGCG
	TCAGACCCGTAGAAAAGATCAAAGGATCTTCTTGAGATCCTTTTTTCTGCGCGTAATCTGCTGCTTGCAAACAAAAAACACCGCTACAGGGCGTGGTTGTTTGTCGGATCAAGAGCTACCAACTCTTTTTCCGAAGGTAA
	CTGGCTTCAGCAGAGCGCAGATACCAAATACTGTTCTTCTAGTGTAGCCGTTACCCACACCCCTCCTCCTTAATCGTCTTGTTTACCAGTCGGCTGCCCACTGGCGCTGAAGCCGGCGAATAGTAAGTAGCGCGAAGCGATCA
	GTGTCTTACCGGGTTGGACTCAAGACGATAGTTACCGGATAAGGCGCAGCGGTCGGGCTGAACGGGGGGTTCGTGCACACAGCCCAGCTTGGAGCGAACGACCTACACCGAACTGAGATACCTACAGCGTGAGCTATGAGAAAGC
	GCCACGCTTCCCGAAGGGAGAAAGGCGGACAGGTATCCGGTAAGCGGCAGGGTCGGAACAGGAGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAGGGGGAAACGCCTGGTATCTTTATAGTCCTGTCGGGTTTCGCCACCTCTGACTTGAGCGTC
	GATTTTTGTGATGCTCGTCAGGGGGGCGGAGCCTATGGAAAAACGCCAGCAACGCGGCCTTTTTACGGTTCCTGGCCTTTTGCTGGCCTTTTGCTCACATGT
30	> coGAA 플라스미드 컨스트럭트
	TCTAGAGCTAGCATATGGATCCATCGATTTAGGGATAACAGGGTAATTATCAGCACACAATTGCCCATTATACGCGCGTATAATGGCTAGATCTTAGCTTACTAGAG
	GGTCCACGTTTAGTTTTAAGATCCATTGATCTCCTAAACGCTGCAAGATTCGCAACCTGGTATACTTAGCCTAGGCGCTATTTTTCTAAAGTCGTTGAGAGGAGGTCGTCAGACCAGATAG
	CTTTGATGTCCTGACGGAAGGATCGTTGGCCCCCCTGCAGGCCAGCTGTTAATTAACTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAGCCCGGGCGTCCGGGCGACCTTTGGTCGCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGC
	GCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATCACTAGGGGTTCCTTGTAGTTAATGATTAACCCGCCATGCTACTTATCTACGCGCGCCCACGGTTCTAGGAGTTAATTTTTAAAAAGCATCAAAAGTCCAAGTGCCCTTGCGAGCA
	TTTACTCTCGTCGTTTCCTCGTTGTTAAATCATCCAGAGCAATGTTCATGTCTAGGATTAATTTTAAAAAGCACTCAAAATCCCCTTCGCGAGCATTTACTCTCTCGTTTGCTCGTTGTTTCTTCTTCTCTTCT
	CAGGAGCACAAACATTCCTTACTATGTTCTAGAGCGGCCGCCAGTGTGCTGGAATTCGGCTTAGAGCTTAATTAATTCTCTACAGAACCTATTTAGAAAGGATCACC
	CAGCCTCTGCTTTTGTACAACTTTCCTTTAAAAACTGCCCAATCGTGTTTGCCCTATGGCCCTATTCTGCCTGCTGAAGACACTGTTGCCAGCAT
	GGACTTAAACCCCTCCAGCTCTGACAATCCTCTTTTCTGTTTTACATCGAAGGCTCTGGCAGCCAAAGCCAATCACTCCAAAGTTCAAACTTTATCATCTACGCTTTGA
	AAATACCATCCCAGGGTTAATGCTGGGGTTAATTTATAACTGAGAGTGCTCTAGTTCTGCAATACAGGACATGCTATAAAAATCGAAAGATGTTGCTTCTGACAGATCAGGTGGATTCTTGGCATTTGCTTAAGCTTGGTACC
	GCCACCATGGGGGTGAGGCACCCCCCCTGCTCTGGCTGTGTGCCCTGGCCATCTCGCTGCTCTGCTGGGCACATCCTGCTGCATGACTTCCTGCTGGTGCCCAGGGAGCTGTCTGGCAGCTCTC
	CTGTGCTGGAGGAAACTCATCCTGCCCATCAGCAGGGGCCCTAGGCCAGGCCCCAGGATGCCCAGGCCCAGACGCTGTGCCCACCCAGCTGATGTGCCCCTGA
	TAAGGCCATCACCCAGGACGATGTGAGCCCAGGGGCTGCTGCTACATCCCCTGCCAAGCAGGGCTGCAGGGGCCCAGATGGCCAGCCCTGGTGTCCCCCTTTCTTTACCCCAGCTACAAGCTGGAGAACCTGTCTTCT
	TCTGAGATGGGCTATACTGCCACCCTGACCTGACACTCCCACCTTCTCCCCAGGACATCCTCGACTCTGAGACTGAGAACCCTGCCAACAGGAGGTATG
	AGGTGCCCTCGGACACTCCTAGAGTGCACAGCAGGGCTCCCCTCTCCCCTGTACTCTGTGGCATCTCTGAGAGCAGCCTTTCGGCATCAGACCACGTGTGGCCCCCCTGTT
	CTTTGCTGACCAGTTCCTGCAGCTGTCTACCTCTCTGCCCAGCCAGTACATTACTGGGCTGGCTGAACATCCTGTCCCTGATGCTGACCACGCTGCAGCACAGGGACCTGGCCCCCACTCCTGGG

[0912]

	GCCAATCTGTATGGGAGCCACCCATTCTACCTGGCCCTGGAGGATGGGGGCTCTGCCCATGGGGTGTTCCTGCTGAACAGCAATGCCATGGATGTGGTGCTGCAGCCTTCCCCTGCCCTGAGCTGGAGGGCATCC
	TGGATGTGTACATTTTCCTGGCGCCTCAAGTCTGTGGTGCAGCAGTACCTGGACGTTCCTCCCTCCCTACTGTGCCGGCCTTTCATCCTCCCTACCTGTGCCAGCACTGGCCATTCTAGCACTGCCATCACAG
	CCAGGTGGTGCAGAACATGACTAGGCCTCATTTCCCCCTGGATGTCGCAGTGGAATGATCTGGATTATATGGACTCTAGGAGGCAGCTTTACTTTCAATAAGCATGGCCTTCAGTTTTCCTGCTATGGTGCAGGACGCTGCACCAG
	GGGGGCAGGAGGTATATGATGATTGTGGATCCTGCCATCTCTAGCTCTGGGCCTGCTGGCCTTACAGAGGCCCTATGATGAGGGCGTGATTTATTACTAATGAAGACTGGCCAGCCCTCTGATTGGGAAAGGTGTGGC
	CTGGCAGCACTGCCTTCCCAGACTTCACCAACCCCACTGCCCTTGGCCTGGAGGACATGGTTGGCCTGATCACCAGGTGCCCTTTGATGGATGCGATTGGATTATGAATGAAGCCCTCATTACTTCATTAGGGCCTCTGA
	GGATGGCTGCCCCAACAATGAGCTGGAGAACCCCCCATATGTGCCTGGGGTGGGGGGGACCCTGCAGGCTGCTACCATCTGTCCTAGCTCCTCACCAGTTCCTGAGACACCCACTACACAACCTGCACAATCTGTATGGCCTGACT
	GAGGCCATTGCCAGCCATAGGGCCCAGGGGACACCAGACCTTTGTGATCTCCAGGAGCACCCTTTGCTGCCCAATGGAGATAIGCTGGCCATTGGGATGTGGTCTAGCTGGGAGCAGCTGGCCAGCT
	CTGTGCCTGAGATCCTGCAGTTCAATCTGCTGGGGGTGCCTCTGGTGGGGCTCTGGGCAACACCTCTGAAGAATGCCACCAGCTGGGGCCTTCTACCCTTCATGAGGAACCACAA
	CAGCCTGCTGTCTGCCCCAGGAGCCTTACTCTTTTCTGAGCCTGCCCAGCAGGCCATGAGGAAGGCCCTGACCTGAGATATGCCCTGCTGCCTCACCTGTACACCTGTTCCACCAGGCCCATGTGGCTGGGGAGACTGTG
	GCCAGGCCCCTGTTCCTGGAGTTCCCAAGGACAGCAGCAGCACCTGGACTGTGGCGGGGACGCCCTGCTGATCACCCCTGTGCTGCAGGCTGGGAAGGCTGAGTGACTGGCTACTTCCCCCTGGGCACCT
	GGTATCATCTGCAGACTGTCGCCCATTGAGGCCCTGCTGCCCCCCCCCCCCCTGCCTCCCAGACGAGCCTGCCCATTCTCAGGCCCACTGCGTCACCCTCGCCTGCCCCCCTGGACACCATTAATGTGCCACCTGAGGCC
	TGGCTACATTATCCCCCTGCAGGGCCCTGGCCTGACCACCACTGAGAGCAGCAGCCTATGGCTCTGGGTGTGGCCCTGACCAAGGGGGGGGGGAGCCAGGGGGAGCTGTTTTGGGATGATGGGGAGAGCCTGGAGGTGCTG
	GAGAGGGGGCCTACCCAGGTGATCTTCCTGGCCAGGAACAACACTATTGTGAATGATGAACTGGTGAGGGCCTGGCCTCAGCAAAGTGACTGTGCTGCAGCTGCAGAAGTGATACCTGATGTATACGAAGATCCTG
	TCTGCAGATCTGTGGCTTCTAGCTGCCGGGTGGCATCCCTGTGACCCCTCCCCAGTGCCTCTCCTGGCCCTGGAAGTTGCCACTCCAGTGCCCACCAGCCTTGTCCTAATAAAATTAAGTTGCATCATTTTGTCTGCACTAGGTG
	TCCTTCTATAATTATTGGGGTGGAGGGGGGTGGTATGGAGCAAGGGGCAAGTTGGGAAGACAACCTGTAGGGCCTGCGGGGTCTATTGGGAACCAAGCTGGAGTGCAGTGGCACAATCTTGGCTCACTGCAATCTCCGCCTCCT
	GGGTTCAAGCGATTCTCCTGCCTCAGCCTCCCAGAGTTGTTGGGATTCCAGGCATGCATGACCAGGCTCTGGGTAATTTTTGTTTTTTGGTAGACGGGGTTTCACCATATTGGCCAGGCTGGTCTCCAACTCCTAATCTCAGGT
	GATCTACCCACCTTGGCCTCCCAAATTGCTGGGATTACAGGCGTGAACCACTGCTCCCTTCCCTGTCCTTCTGATTTTAAAAAAAGAGAAAGTGTCTGGCACCTCGCACTTGCACTGGGGACAGCCTATTTTGCTAGTTTGTTT
	GTTTCGTTTTGTTTGATGCAGAGCGTATGTTGTTTAAACGCGGCCGCCGCTAGATAAGTACATGGCGGGTTAATCATTAACTACAAGGAACCCCTAGTGATGCAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGG
	CCGGCGACCAAAGGTCGCCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCCAGTTAATTAGGCGCCCTAGCCGCACCCTTAGACTCTGTACTCAGTCTCATAACAGAGCCTG
	TAGATTGATAAGGGACACGGAATATGCCCGGACGCAATAGACACGCGTGGACAGCTTGGTATCCTGAGCACAGTCGCCGTCCGAATCTAGCTCTACTTTAGAGCCCCGGATCTCGATGGTCGTACGACCGCAGAACCGATTGGG
	GGGATGAGATCTAGTTATCAGCACACAATTGCCCATTATACGCGCTATTGTGTGCTGATATAGGGATAACAGGGTAATTCTAGAGCTACATGGATCCATCGATTTGATGCGGTATTTTCTCCTTACGCATCTGTGCGGTATTTC
	ATCTGTGCGGTATTTCACACCGCATACGTCAAAGCAACATATGTACGCGCCCTGTAGCGGCGCATTAAGCGCGGCGGGTGTGGTGGTTACGCGCAGCGTGACCGCTACACTTGCCAGCGCCCTAGCGCCCGCTCCTTTCGCTTTC
	TTCCCTTCCTTTCTCGCCACGTTCGCCGGCTTTCCCCGTCAAGCTCTAAATCGGGGGCTCCCTTTAGGGTTCCGATTTAGTGCTTTACGGCACCTCGACCCCAAAAAACTTGATTTGGGTGATGGTTCACGTAGTGGGCCATCGC
	CCTGATAGACGGTTTTTCGCCCTTTGACGTTGGAGTCCACGTTCTTTAATAGTGGACTCTTGTTCCAAACTGGAACAACACTCAACCTATCTCGGGCTATTCTTTTGATTTATAAGGGATTTTGCCGATTTCGGTCTATTGGTT
	AAAAAATGAGCTGATTTAACAAAAATTTAACGCGAATTTTAACAAAATATTAACGTTTACAATTTTATGGTGCACTCTCAGTACAATCTGCTCTGATGCCGCATAGTTAAGCCAGCCCCGACACCCGCCAACACCCGCTGACGCG
	CCCTGACGGGCTTGTCTGCTCCCGGCATCCGCTTACAGACAAGCTGTGACCGTCTCCGGGAGCTGCATGTGTCAGAGGTTTTCACCGTCATCACCGAAACGCGCGAGACGAAAGGGCCTCGTGATACGCCTATTTTTATAGGTTA
	ATGTCATGATAATAATGGTTTCTTAGACGTCAGGTGGCACTTTTCGGGGAAATGTGCGCGGAACCCCTATTTGTTTATTTTTCTAAATACATTCAAATATGTATCCGCTCATGAGACAATAACCCTGATAAATGCTTCAATAATA
	TTGAAAAAGGAAGAGTATGAGCCATATTCAACGGGAAACGTCGAGGCCGCGATTAAATTCCAACATGGATGCTGATTTATATGGGTATAAATGGGCTCGCGATAATGTCGGGCAATCAGGTGCGACAATCTATCGCTTGTATGGG
	AAGCCCGATGCGCCAGAGTTGTTTCTGAAACATGGCAAAGGTAGCGTTGCCAATGATGTTACAGATGAGATGGTCAGACTAAACTGGCTCGACGGATTTATGCCTCTTCCGACATCAAGCATTTTATCCGTCACTCCATGAGCG
	CATGGTTACTCACCACTGCGATCCCCGGGAAAACAGCATTCCAGGTTATTAGAAGAATATCCTTCAAAGAATAGTCTTCGATCGCCGGTTGCATTCGATTCCTGTTGTTTGTAATTGTCCTTTTAA
	CAGCGATCGCGTATTTCGTCTCGCTCAGGCGCAATCACGAATGAATAACGGTTTGGTTGATGCGAGTGATTTTGATGACGAGCGTAATGGCTGGCCTGTTGAACAAGTCTGGAAAGAAATGCATAAACTTTTGCCATTCTCACCG
	GATTCAGTCGTCACTCATGGTGATTTCTCACTTGATAACCTTATTTTTGACGAGGGGAAATTAATAGGTTGTATTGATGTTGGACGAGTCGGAATCGCAGACCGATACCTTGCCATCCTATGGAACTGCCTCGGTGAGTTTTC
	TTTCTCCTTCATTACAGAAACGGCTTTTTCAAAAATATGGTATTGATAATCCTGATATGAATAAATTGCAGTTTCATTTGATGCTCGATGAGTTTTTCTAAGCGTTATGTTTTCTCGTTCAGCCTTTTGTTCCGTCTTTCCAT
	TATACGTCGTCAGACCCGAAAGGCGCGCGCCCGAAAGCCGTTTTTCCATAGGCTCCGCCCCCCTGACGAGCATCACAAAAATCGACGCTCAAGTCAGAGGTGGCGAAACCCGACAGGACTATAAAGATACCAGGCGTTTCCCC
	CTGGCTTCAGCAGAGCGCAGATACCAAATACTGTTCTTCTAGTGTAGCCGTAGTTAGGCCACCACTTCAAGAACTCTGTAGCACCGCCTACATACCTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGCTGCTGCCAGTGGCGATAAGTC
	GTGTCTTACCGGGTTGGACTCAAGACGATAGTTACCGGATAAGGCGCAGCGGTCGGGCTGAACGGGGGGTTCGTGCACACAGCCCAGCTTGGAGCGAACGACCTACACCGAACTGAGATACCTACAGCGTGAGCTATGAGAAAGC
	GCCACGCTTCCCGAAGGGAGAAAGGCGGACAGGTATCCGGTAAGCGGCAGGGTCGGAACAGGAGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAGGGGGAAACGCCTGGTATCTTTATAGTCCTGTCGGGTTTCGCCACCTCTGACTTGAGCGTC
	GATTTTTGTGATGCTCGTCAGGGGGGCGGAGCCTATGGAAAAACGCCAGCAACGCGGCCTTTTTACGGTTCCTGGCCTTTTGCTCACATGT
31	> coGAA GAA 핵산 w/201 신호 펩타이드를 갖는 ITR 사이 컨스트럭트
	CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAGCCCGGGCGTCGGGCGACCTTTGGTCGCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATCACTAGGGGTTCCTTGTAGTTAATGATTAA
	CCCGCCATGCTACTTATCTACGGGGGGCGACCAGCGGTCTAGGAGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCCAAGTGCCCTTGCAGCATTTACTCTCTCTGTTTGCTCCTCTGTTTGCTCTACTAGTTCTAGAGCGGCCGCCACGTGTGCTGGAAATTCGGC
	TTCTAGGAGATTAATTTTTAAAAGCAGTCAAAAGTCCCAAGTGCCCTTGCAGCATTTACTCTCTCTGTTTGCTCCTCTGTTTGCTCTACTAGTTCTAGAGCGGCCGCCACGTGTGCTGGAAATTCGGC
	TTTTTTAGGGCTGGAAGCTACCTTTGCACATCATTTGCTCTGCGAATGCATGTATAATTTTCTACAGAACGTATTAGAAAGGATCACCCAGCCTCTCGTTTTCGTCACAACTTTCCCTTATAAAAAACTGCCAATCCCACTGCTGTTTGGCC
	CAATAGTGAGAACTTTTCCTGCTCGTCCTTGGTCGTTTCTGCCTGCTGAAGACACTCTTCCAGCATGGACTTCGAAAGCCCTCCCAGCATCTCTTTCTCTTTGTTTACATGAAGGGTCTG
	GCAGCCAAAGCAATCACTCAAACTTTATCGCTTTCTTGCCTCTTTGGCCTTGGTTTTGTACATCACCTTTGAAAATACCATCCCCAGCATGGAGTTGCGCCTCTAGTTCGCAA
	TACAGGACATGCTATAAAAATGGAAAGATGTTGCTTTCTGAGAGATCAGGTGGATTCTTGGGCATTTGCTTAAGCTTGGTACCGCCACCATGGAGTTTGGGCTGAGCTGGGTTTCTTCTGGTGGCCCTGCTGAAGGGAGTCCAGTGT

[0913]

	GAGCAGCAGGGGGCCAGCAGGCCCAGGGATGCCCAGCCCACCCTGGCAGACCCAGGGCTGTGGCCCACCCAGTGTGATGTGCCTCCCAACACAGCAGATTTGACTGTGCCCTGATAAGGCCATTACTCAGGAAGACAGTGTGA
	GGCCAGGGCTGCTGCTATATCCCTGCCAACAGGGCCTGCAGGGGCCCAGATGGGGCAGCCCTGTGTCTTCCCCCCCAGCTACCCCTCTTATAACCTGGACAATCTGAGACAGCTCTGAAATGGGCTACACTGCCACTCTGA
	CCAGGACTACCCCCACCTTCTTCCCCAAGGATATTCTGACTCTGAGGCTGGATGTGATGATGGAGACAGGCTGCACTTCACCATCAAGGACCCTGCCAACAGGAGGTATGAGGTGCCCCTGGAAACTCCCAGGGTGCAC
	TCTAGGGCCCCCCAGCCCCCTGTATTCTGTGGAGTTCTCTGAGGAGCCTTTGGGTCATTGTCCACAGGCAGCTGGATGCCAGGGTGCTGCTGAATACTACTGTGCCCCCTCTGTTCTTTGCTGACCAGTTCCTGCAGCTGAGCAC
	CAGCCTGCCTTCCAGTACATTACTGGCCTGGCTGAGCAATCCCCTGATGCTGACCCTGTGGAACCAGGACCTGCCTCCCACTCCTGGGGCCAACCTGTATGGCAGCCACCCTTCTACC
	TGGCCCTGGAGGATGGGGGCTCTGCCCATGGGGTGTTCCTGCTGAACAGCAATGCCATGTGGTGCTGCAGCCCTCTCCTGCCCCTGTCTTGGAGATCTACTGGGGGCATCCTGGATGTGTATATCTTCCTGGGGCCTGAGCCC
	AAGTCTGTGGTGCAGCAGTACCTGATGTGGTGGGCTACCCTTCATGCCCCCTACTGGGGCCTGGGCTTCCACCTGTGCAGCCTGCTACTCTTCTACTGCTATCACCAGGCAGGTGGTGGAGAACATGACCAGGGCTCACTT
	CCCTCTGGATGTGCAGTGGAATGACCTGCATCTACATCTTTCAATAAGGATGGGTTCACGCACTTTCCCTGCCATGTGCGTGCAGGAGCTGCATCAGGGGGGCAGGAGATATATGATGTTGTGGACCTG
	CTATTTCTAGCTCTGGCCTGGCAGCTATAGGCCCTATGAGGAGGGGGTGTTCATCACTAATGAGACTGGCCAGCCCCTGATTGGCAAGGTGTGGCCTGGCTCATGTCCTTCCCTCATCCAGCAACCCC
	ACTGCCCTGGCCTGGTGGGAGGATATGGTGCTGAGTTTCATGACCAGGTGCCCTTTGATGGCATGTGGATTGAATGAGCCCAGCAACTTTATCAGGGCTCTGAAGATGGCTGCCCCAACAATGAGCTGGAGAACCCCCC
	CTATGTGCCTGGGGGTGGCAGGCTACCCTGCAGCGTCGCCACCATCTGTGCCACCACCACTATAACCTGCACAACCCTGTATCGCCTCACTGAGGCCCTGGTGAAGGCTA
	GGGGGACTAGGCCCTTTGTCATCNGGTCTACTTTTGCTGGCCATGGCAGGTATCTGCTGGTCTGTAGCTGGGACAGCCAGCTCTGTGCTGCTGAGATCCTGCAGTTTAATCTGCTGGGGGTG
	CCCCTGGTGGGGGGTGATGTGTGCTTCCTGGGCAATATACCTCTGAGGAGCTGTGTGTGAGGTGACTCAGTCCACGATTCTGCAGCCTGGGCACTCTGTCTGTGAGCCAACCTGTATGGCAGCCACCCTTCTACC
	TGAGCCTGCCCAGCAGCTATGAGGAAGGCCCTGACTCTGAGGTATGCCCTGCCCACCTGTATACCCTGTTCCATCAGGCCCATGTGCCCAGACTCTGTCCTTCTATAATATTATGGGGTGGAGGGGGTGGTATGGAGCAAGGG
	CTTTGGACTGTGGACCACCAGCTGCTGTGGGGGAGGCTCTGCTGCAGGCTGGGAAGCTGAGTCATCACCTGTTCCCCTGGGCACCTGTGTCCCATTCAGCTGATCTACCCACCAACTTGCTGCAGTACTGCTGGCATTACAGCC
	CTGCCCCCTCCCCCTGCTGCCCCCAGGGAGCCTGCCATCCACTCTGAGGGTGACCCTGCCTCTCCCCTCTGGCATGATGGCAGTCTGTGGAGTGCTGGCATAGGAATA
	ACACCATTGTCAATGAGCTGGTGAGGGTGACCTCTGAGGGGGCTGCCTGCAGCTGCAGAAGGTGACTGTGCTGGGGGTGGCTACTGCCCCCCACGCAGGTCGCTGCAGCAATGGGTGCCTGTGCTGCTGCAGGTGGCTGCC
	ACCAAGGTGCTGGACATCTGTGTGATGAGCCTGCTGATGGGGGAGCAGTTCCTGGTGAGCTGGTGCTAATTTAAATCTCGAGCCGGGCGGAGTGTGTTAGTCTCTCCACAGAGGAAGCAGAGGCTGTGTGGCGG
	GCAGCAGTGTGCGGCCTGGGGTGTTAAGTGCAATTATTTTTAATAAAGGCGACATTGCAGATCTGCAGTCCACAGATGAAATTCTCGCAGTCGGCGGTGCCATCCCTGTGACC
	CCCTCCCCAGTGCCTCTCCTGGCCCTGGAAGTTGCCACTCCAGTGCCCACCAGCCTTGTCCTCTAATAAAATTTAAGTTGCATCATTTTGTCTGACTAGCTGTCCTTCTATAATATTATGGGGTGGAGGGGGTGGTATGGAGCAAGGG
	GCAAGTTGGGAAGACAACCTGTAGGGCCTGCGGGGTCTATTGGGAACCAAGCTGGAGTGCAGTGGCACAAATCTTGGCTCACTGCAATCTCCGCCTCCTGGGTTCAAGCGATTCTCCTGCCTCAGCCTCCCGAGTTGTTGGGATTCC
	AGGCATGCATGACCAGGCTCAGCTAATTTTTGTTTTTTTGGTAGAGACGGGGTTTCACCATATTGGCCAGGCTGGTCTCCAACTCCTAATCTCAGGTGATCTACCCACCTTGGCCTCCCAAATTGCTGGATTACAGGCGTGAACC
	ACTGCTCCCTTCCCTGTCCTTCTGATTTTTAAAAAAAGAGAAATGTTCTGGCACCTGCACTTGCACTGGGACAGCCTATTTTGCTAGTTTGTTTTTCGTTTTGATGGAGAGCGTATGTTGTTTAAACGCGGCCGGCCGCGT
	AGATAAGTAGCATGGCGGGTTAATCATTAACTACAAGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAAAGGTCGCCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAG
	TGAGCGAGCGAGCGCGCAG
32	> coGAA GAA 핵산 w/wt.IT, 신호 펩타이드를 갖는 ITR 사이 컨스트럭트
	CTGCGCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAGCCCGGGCGTCGGGCGACCTTTGGTCGCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATCACTAGGGGTTCCTTGTAGTTAATGATTAA
	CCCGCCATGCTACTATCTACGGGCGGCCAGCGGTTCTAGGAGTTAATTTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCCAAGTGCCCTTGCGACGCATTTACTCTCTCGTTTGCTCTGGTTGTAATAATCTCAGAGCAGGCGCCGCCAGTGTGCTGGAATTCGGC
	TTCTAGGAGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGCCCTTGCGACGCATTTACTCTCTCGTTTGCTCTGGTTGTAATAATCTCAGAGCAGGCGCGCCAGTGTGCTGGAATTCGGC
	TTTTTTAGGGTCGAAGCTACCTTTGACATCATTTCCTCTGCGAAATGCATGTAATTTCTACAGAACCTATTAGAAAGATCACCCAGCCTCGCTTTTGTAGAACTTCCCTATAAAAACTGCCAATCCCACTGCTGTTTGGCC
	CAATAGTGAGAAACTTTTCCTGCTGCCTCTTGGTGCTTTTGCCTATGGCCCTATTCTGCCTGCTGAAGACACTCTTGCCAGCATGGACTTAAACCCCTCCAGCTCTGACAATCCTCTTTCTCTTTTGTTTTACATGAAGGGTCTG
	GCAGCCAAAGCAATCACTCAAACCTTTACTTTTTGCCTTTGGCCTTTGTTTTGTACATCAGCTTTCGAAATACCATCCCAGGGTTAATTCTTGCAGTCGTGCTGCTGAATACTACTGTGCCCCCTCTGTTCTTTTGCTGACCAGTTCCTGCAGCTGAGCAC
	TACAGGACATGCTATAAAAATTGGAAAGATGTTGTTCTTCTGAGAGATCAGGTTGGATTCTTGGGCATTTTGCTTAAGCTTGCTGTCCTTGCATTGCACTGTCACTGGCACTGGTTATACCAAC
	TCACAGCAGGGGGCCAGCAGGCCCAGGGATGCCCAGCCCACCCTGGCAGACCCAGGGCTGTGGCCCACCCAGTGTGATGTGCCTCCCAACACAGCAGATTTGACTGTGCCCTGATAAGGCCATTACTCAGGAAGACAGTGTGA
	GGCCAGGGCTGCTGCTATATCCCTGCCAAGCAGGGCCCAGATGGGGCAGCCCTGTGTCTTCCCCCCCAGCTACCCCTCTTATAAGCTGGACAATCTGAGACAGCTCTGAAATGGGCTACACTGCCACTCTGA
	CCAGGACTACCCCCACCTTCTTCCCCAAGGATATTCTGACTCTGAGGCTGGATGTGATGATGGAGACAGGCTGCACTTCACCATCAAGGACCCTGCCAACAGGAGGTATGAGGTGCCCCTGGAAACTCCCAGGGTGCAC
	TCTAGGGCCCCCCAGCCCCCTGTATTCTGTGGAGTTCTCTGAGGAGCCTTTGGGTCATTGTCCACAGGCAGCTGGATGCCAGGGTGCTGCTGAATACTACTGTGCCCCCTCTGTTCTTTGCTGACCAGTTCCTGCAGCTGAGCAC
	CAGCCTGCCTTCCAGTACATTACTGGCCTGGCTGAGCAATCCCCTGATGCTGACCCTGTGGAACCAGGACCTGCCTCCCACTCCTGGGGCCAACCTGTATGGCAGCCACCCTTCTACC
	TGGCCCTGGAGGATGGGGGCTGTCCTGCTGAACAGCAATGCCATGTGGTGCTGCAGCCCTCTCCTGCCCCTGTCTTGGAGATCTACTGGGGGCATCCTGGATGTGTATATCTTCCTGGGGCCTGAGCCC
	AAGTCTGTGGTGCAGCAGTACCTGATGTGGTGGGCTACCCTTCATGCCCCCTACTGGGGCCTGGGCTTCCACCTGTGCAGCCTGCTACTCTTCTACTGCTATCACCAGGCAGGTGGTGGAGAACATGACCAGGGCTCACTT
	CCCTCTGGATGTGCAGTGGAATGACCTGCATCTACATCTTTCAATAAGGATGGGTTCACGCACTTTCCCTGCCATGTGCGTGCAGGAGCTGCATCAGGGGGGCAGGAGATATATGATGTTGTGGACCTG
	CTATTTCTAGCTCTGGCCTGGCAGCTATAGGCCCTATGAGGAGGGGGTGTTCATCACTAATGAGACTGGCCAGCCCCTGATTGGCAAGGTGTGGCCTGGCTCATGTCCTTCCCTCATCCAGCAACCCC
	ACTGCCCTGGCCTGGTGGGAGGATATGGTGCTGAGTTTCATGACCAGGTGCCCTTTGATGGCATGTGGATTGAATGAGCCCAGCAACTTTATCAGGGCTCTGAAGATGGCTGCCCCAACAATGAGCTGGAGAACCCCCC
	CTATGTGCCTGGGGGTGGCAGGCTACCCTGCAGCGTCGCCACCATCTGTGCCACCACCACTATAACCTGCACAACCCTGTATCGCCTCACTGAGGCCCTGGTGAAGGCTA
	GGGGGACTAGGCCCTTTGTCATCAGGTCTACTTTTGCTGGCCATGGCAGGTATCTGCTGGTCTGTAGCTGGGACAGCCAGCTCTGTGCTGCTGAGATCCTGCAGTTTAATCTGCTGGGGGTG
	CCCCTGGTGGGGGGTGATGTGTGCTTCCTGGGCAATATACCTCTGAGGAGCTGTGTGTGAGGTGACTCAGTCCACGATTCTGCAGCCTGGGCACTCTGTCTGTGAGCCAACCTGTATGGCAGCCACCCTTCTACC
	TGAGCCTGCCCAGCAGCTATGAGGAAGGCCCTGACTCTGAGGTATGCCCTGCCCACCTGTATACCCTGTTCCATCAGGCCCATGTGCCCAGACTCTGTCCTTCTATAATATTATGGGGTGGAGGGGGTGGTATGGAGCAAGGG
	CTTTGGACTGTGGACCACCAGCTGCTGTGGGGGAGGCTCTGCTGATCACCCTGTGCTGCAGGCTGGGAAGCCTGAGTCATCACCTGTTCCCCTGGGCACCTGTGTCCCATTCAGCTGATCTACCCACCAACTTGCTGCAGTACTGCTGGCATTACAGCC
	CTTGGACTGTGGACCACCAGCTGCTGTGGGGGAGGCTCTGCTGATCACCCTGTGCTGCAGGCTGGGAAGCCTGAGTCATCACCTGTTCCCCTGGGCACCTGTGTCCCATTCAGCTGATCTGCAGACTGTGCCCATTAGGCCCTGGGCCT

[0914]

	CTGCCCCTCCCCCTGCTGCCCCCAGGGAGCCTGCCATCCACTCTGAGGGCCAGTGGGTGACCCTGCCTGCCCTCTGGACACTATCAATGTGCACCTGAGGGCTGGCTACATCATCCCCCTGCAGGGCCCTGGCCTGACTACCAC
	TCAGTCTAGGCAGACAGCCATCGCCTGTGGCTCTGCACCAAGGGGGAGCCAGGGGCAGTCTGTCTGGCATCATGGCAGCTCTCGCAGCTGCTCGCAGCAGGGGGCCTACACCCAGGTCATTCCCTGGCTAGGAATA
	ACACCATTGTCAATGAGCTGGTGAGGGGTGACCCTGTGAGGGGCTGCCTACTGCCCCCCACGGTGCTGAGCAATGGGGTGCCTGTGCAGCCAACTTCACCTATAGCCCTGAC
	ACCAAGGTGCTGCAGCCTGGTGACCTGCTGATGGGGCAGCAGTTCCTGGTGAGCTGGCTGGCGGCGCCGGAGTGTTATGTCTCTCCACAGAGGAAGCAGACGAGCCTGTGTGCGG
	GCAGCAGCTGTGTGCGGCCTGGGGGTTGTTAAGTGCAATTATTTTAATAAAAGGGCATTTGGAAAAAAAAAAAAAGGTAGCACATCTGTGGCTCTAGCTGCCCGGGTGGCATCCCTGTGAC
	CCCTCCCCAGTGCCTCTCCCTGGCCTGGAAGTTGCCACTCCAGTGCCCACCAGCCTTGTCCTTAATAAAATTAAGTTGCATCATTTTGTCTGACTAGGTGTCCTTCTATAATATTATGGGGTGGAGGGGGGTGGTATGGAGCAAGGG
	GCAAGTTGGGAAGACAACCTGTAGGGCCTGCGGGGTCTAGGGAACTAAAACCCTGGCTCAAGCAGTTCCTGCCTCCATCACGTTGCCCGTCTCACTGGGTGAGCAGCAATCAGGAATTATTGGCTTCAAGCCTTCCTGCCTC
	AGGCATGCATGACCAGGCTCAGCTAATTTTTTTTTTTGGTAGAGACGGGGTTTCACCATATTGGCCAGGCTGGTCTCCAACTCCTAATCTCAGGTGATCTACCCACCTTGGCCTCCCAAATTGCTGGGATTACAGGCGTGAACC
	ACTGCTCCCTTCCCTGTCCTTCTGATTTTAAAAAAAAGAGAAAATGTTCTGGCACCTGCACTTGCACTGGGACAGCCTATTTTGCTAGTTTGTTTTCGTTTGTTTCGATGGAGAGCGTATGTTGTTTTAAACGCGGCCGCGT
	AGATAAGTAGCATGGCGGGTTAATCATTAACTACAAGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGCCGGGCGACCAAAGGTCGCCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAG
	TGAGCGAGCGAGCGCGCAG
33	> coGAA GAA 핵산 w/IImut 신호 펩타이드를 갖는 ITR 사이 컨스트럭트
	CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAGCCCGGGCGTCGGGCGACCTTTGGTCGCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATCACTAGGGGTTCCTTGTAGTTAATGATTAA
	CCCGCCATGCTACTTATCTACGGGCGCCACGCGTTCTAGGAGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCCTTGCGACATTTACTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCTTACTAG
	TTCTAGGAGTTAATTTTAAAAGCGTCCTTGCGACATTTACTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCTTACTAGTTTTTTAGGGCTGGAAACTACCCTTCTGCGAATGCATGTATAATTTCTACAGAACCTATTACGAGCCAGCCGCGCAG
	CAATAGTGAGAACTTTTTCCTGCTGCCTCTTGGTGCTTTTGCCTATGGCCCCTATTCTGCCTGCTGAAGACACTCTTGCCAGCATGGACTTAAACCCCTCCAGCTCTGCTGCTTTTGTTTACATGAAGGGTCTG
	GCAGCCAAAGCAATCACTCAAAGTTCAAACTTATTTTTGCTTTGTTCCTCTTGGCTTTGTTATCATCCAGGTTAATGCTGGGGTTAATTTATAACTGAGAGTGCTCTAGTTCTGCAA
	TACAGGACATGCTATAAAAATGGAAAGATGTTGCTTCTGAGATCAGGTGGATTCTTGGCATTTGCTTAAGCTTGGTACCGCCACCATGTACAGAATGCAGCTGCTGCTGTTGCTACTGGCACTGGTTACCAAC
	TCACAGCAGGGGCCAGCAGACGGCCCAGGCCCACCCTGCAGACCCAGGGCTGTGGCCACCCAACAGCAGATTTGACTGTGCCCTGATAAGGCCATTACTCAGGAACAGTGTGA
	GCCCAGGGCTGCTGCTATACCCTGCCAACAGCAGGCCTGCAGGGGCCCACGACCCTGGTGCTTCTTCCCCCCACCTACCCCTCTATAAGCTGCAGACTGTGCCCATTGAGGCCCTGGGCTCT
	CCAGGACTACCCCCACCTTCTCCCCAAGGATATTCTGACTCTGAGGCTGGATGTGATGATGGAGACTGAGAACAGGCTGCACTTCCACCATCAAGGACCCTGCCAACAGGAGGTATGAGGTGCCCCTGGAAACTCCCAGGGTGCAC
	TCTAGGCCCCCAGCCCCCTGTATTCTGTGAGAGCCTTTGGGGTCATTGTCCACAGGCAGCTGGATGCAGGGTGCTGCTGAATACTACTGTGGCCCCTCTGTTCTTTGCTGACCAGTTCCTGCAGCTGAGCAC
	CAGCCTGCCTTCTACATTACTGGCCTGGCTGACATCTGAGCCCCCTGATGCTGCAGCCACCTTGGAACAGGCACCTGGCCTCCACTCCTGGGGGCATCCTGGATGTGTATATCTTCCTGGGGCCTGAGCCC
	TGGCCCTGGAGGATGGGGGCTCTGCCCATGGGGTGTTCCTGCTGAACACAGCAATGCCATGGATGTGGTGCTGCAGCCCCTCTCCTGCCCTGTCTGTTGGAGATCTACTGGGGGCCTGAGCCC
	AAGTCTGTGGTGCAGCAGTACCTGGATGTGGTGGGCTACCCCTTCATGCCCCCCTACTGGGGCCTGGGCTTCCACCTGCTGACGCAGGGCAGCTGGTGCTGTGAGCAGCCTGCACTT
	CCCTCCTGGATGTGCAGTGGAATGACCTGGACTACATGGACTCTAGGAGAGACTTCACTTTTAATAAGGATGGGTTCAGGGACTTTCCTGCCGATGGTGCTGTTGGAGCCCTGAGCCCTG
	ACTGCCCTGGCCTGGTGGGAGGATATGTGGTGGCTGAGTTTCATGACCAGGTGCCCTTTGATGGCATGTGGATTGACATCGAATGAGCCCAGGAACTTTATCAGGGCCTGCGCCCAACAATGAGCTGGAGAACCCCCC
	CTATGTGCCTGGGGTGGTGGGGGCACCCTCCAGGCTGCCATCTGTGCCAGCAGCCACCACTTCCTGACGCACCCACTATAACCTGCACAACCTCTATGCCTCTCACAGGGCCCTGGTGAAGGCTA
	GGGGGACTAGGCCCCTTTGTGATCAGCAGGTCTACTTTGCTGCCATGGCAGGTATGCTGGGCACTGAGGACGACCTGCCGTCTGTGCCTGAGCGTTTAATCTGCTGGGGGTG
	CCCCTGGTGGGGCTGATGTGTGGCTTCCTGGGCAATACCTCTGAGGTGTGTGAGGTGGCACTCACGCTGGGGGCTTCTACCCCTTCATGAGAACCACAACTCTCTGCTGAGCCTGCCCCAGGAGCCCTATTCTTTTTC
	TGAGCCTGCCCAGCAGGCTATGAGGAAGGCCCTGACTCTGAGGTATGCCCTGCCCCACCTGTATACCCTGTTCCATCAGGCCCATGTGGCTGGGCAGACTCTGTTCCTGGAGTTCCCCAAGGATAGCTCTA
	CTTGGACTGTGGACCACAGCTGCTGTGGGGGAGGCTCTGCTGATCACCCCTGTGCTGCAGGCTGGGAAGCTGAGGTGACTGCTGGTATGATCTGCAGACTGTGTGCCCATTGAGGCCCTGGGCTCT
	CTGCCCCCTCCCCCTGCTGCCCCAGGGAGCCTGCCATCCACTCTGAGGGCCAGTGGGTGACCCTGCCTGCCCTCTGGACACTATCAATGTGCACCTGAGGGCCCTGGCCTGACTACCAC
	TCAGTCTAGGCAGACAGCCATCGCCTGTGGCTCTGCACCAAGGGGGAGCCAGGGGCAGTCTGTCTGGCATCATGGCAGCTCTCGCAGCTGCTCGCAGCAGGGGGCCTACACCCAGGTCATTCCCTGGCTAGGAATA
	ACACCATTGTCAATGAGCTGGTGAGGGGTGACCCTGTGAGGGGCTGCCTACTGCCCCCCACGGTGCTGAGCAATGGGGTGCCTGTGCAGCCAACTTCACCTATAGCCCTGAC
	ACCAAGGTGCTGCAGCCTGGTGACCTGCTGATGGGGCAGCAGTTCCTGGTGAGCTGGCTGGCGGCGCCGGAGTGTTATGTCTCTCCACAGAGGAAGCAGACGAGCCTGTGTGCGG
	GCAGCAGCTGTGTGCGGCCTGGGGGTTGTTAACTGCAATTATTTTAATAAAAGGGCATTTGGAAAAAAAAAAAAAGGTAGCACATCTGTGGCTCTAGCTGCCCGGGTGGCATCCCTGTGAC
	CCCTCCCCAGTGCCTCTCCCTGGCCTGGAAGTTGCCACTCCAGTGCCCACCAGCCTTGTCCTTAATAAAATTAAGTTGCATCATTTTGTCTGACTGCAATCTCCGCCTCCTGGGTTCAAGCGATTCTCCTGCCTCAGCCTCCCGAGTTGTTGGGATTCC
	GCAAGTTGGGAAGACAACCTGTAGGGCCTGCGGGGTCTATTGGGAACCAAGCTGGAGTGCAGTGGCACACAATCTTGGCTCACTGCAATCTCCGCCTCCTGGGTTCAAGCGATTCTCCTGCCTCAGCCTCCCGAGTTGTTGGGATTCC
	AGGCATGCATGACCAGGCTCAGCTAATTTTTTTTTTGGTAGAGACGGGGTTTCACCATATTGGCCAGGCTGGTCTCCAACTCCTAATCTCAGGTGATCTACCCACCTTGGCCTCCCAAATTGCTGGGATTACAGGCGTGAACC
	ACTGCTCCCTTCCCTGTCCTTCTGATTTTAAAAAAAAGAGAAAATGTTCTGGCACCTGCACTTGCACTGGGACAGCCTATTTTGCTAGTTTGTTTTCGTTTGTTTCGATGGAGAGCGTATGTTGTTTTAAACGCGGCCGCGT
	AGATAAGTAGCATGGCGGGTTAATCATTAACTACAAGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGCCGGGCGACCAAAGGTCGCCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAG
	TGAGCGAGCGAGCGCGCAG
34	> coGAA GAA 핵산 w/A2 신호 펩타이드를 갖는 ITR 사이 컨스트럭트
	CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAGCCCGGGCGTCGGGCGACCTTTGGTCGCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATCACTAGGGGTTCCTTGTAGTTAATGATTAA
	CCCGCCATGCTACTTATCTACGGGCGCCACGCGTTCTAGGAGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCCTTGCGACATTTACTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCTTACTAG
	TTCTAGGAGTTAATTTTAAAAGCAGTCAAAAGTCCCTTGCGACATTTACTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCTTACTAGTTCTGCGCCGCCACGTGTGCTGGAATTCGGC

[0915]

	TTTTTTAGGGCTGGAAGCTACCTTTGACATCATTTCCTCTGCGAATGCATGTATAATTTCTACAGAACCTATTAGAAAGGATCACCCAGCCTCTGCTTTTGTACAACTTTCCCTTAAAAAACTGCCAATCCCACTGCTGTTTGGCC
	CAATAGTCAGAACTTTTCCTGCTGCCTCTTGTGCTTTGGCTATGGCCCTATTCTGCCTGCTCAACACACTCTCCCAGCATCTAAACCCCTCCACGCTCTGACAATCCTCTTTCTTTGTTTTACATGAAGGTCTTG
	GCAGCCAAAGCAATCAGTCCAAAGTTCAAACCTTATCATTTTTTGCTTTTGTTCCTCTTGGCCTTGGTTTTGTACATCAGCTTTGAAAATACCATCCCCAGGGTTAATGCTGGGGTTAATTTTATAACTGAGAGTGGTCTAGTTCTGCAA
	TACAGGACATTGCTATAAAAATTGGAAAGATGTTTGCTTTCTGAGAGATCAGGTTGATTCTTGGGCATTTGCTTAAGCTTGGTACCCCCACCATGGGGAACGAACAAACTCCTTCATCCCAAGTCTGGTTCTTCTCCTCTTGGTGTCTCCTG
	CCCACAGATGCCCAGCAGGGGCCAGCAGGCCACCCAGGGATGCCCAGGCCACCCTGGCAGACCCAGGGCTGTGCCCCACCAGTGTGATGTGCCTCCCAACAGCAGATTTGACTGTGCCCCTGATAAGGCCATTACTCAGGA
	ACAGTGTGAGGCCAGGGGCCTGCTGCTATATCCCTGCCAAGCAGGGCCTGCAGGGGGCCCAGATGGGGCAGCCCTGGTCCTTCTTCCCCCCCAGCTACCCCTCTTATAAGCTGGAGAATCTGAGCAGCTGATCAGCTG
	CCACTCTGACCAGGACTACCCCACCTTCTTCCCCAAGGATATTCTGACCTCGAGGTATGCCCCAGCCTGTACCATCAAGGACGCCTGCCAACAGGAGGTATGAGGTGCCCCTGGAACTCCC
	AGGGTGCACTCTAGGGCCCCCAGCCCCCTGTATTCTGTGAGTTCTCTGAGGAGCCTTTTGGGGTCATTGTCCACAGGCAGCTGGATGGCAGGGTGCTGCTGAATACTACTGTGGCCCCTCTGTTCTTGCTGACCAGTTCCTGCA
	GCTGAGCACCAGCCGTGCCTTCTCAGTACATTACTGGCCTGGCTGAGCATCTGAGCCCCCTGATGCTGAGCACCTCTTGGACCAGAACATCACCTGTGCTGGGCCAACCTGTATGGCAGCCACC
	CCTTCTACCTGGCCCTGGAGGATGGGGGTGTTCCTGCTGAACAGCAATGCCATGGATGGTGCTGCAGCCCTCTCCTGCCCTGTCTTGAGATCTACTGGGGGCATCCTGGATGTGTATATCTTCTGGGG
	CCTGAGCCCAAGTCTGTGGTGCAGCAGTACCTGGATGTGGCGCTACCCCTTCATGCCCCCCTACTGCTGTCCACGTTGCCACGTGGCCTACTCTTCTACTGCTATCACCAGGCAGGTGGTGGCAGAACATGACCAG
	GGCTCACTTCCCCTCTGGATGCACCTGGACTACATGGAGACTTCACTTTTAATAAGGATGGGTTCAGGGACTTCCCGCCATGCTGCAGGAGCGTGCATCAATCATCCCCACGAGGGGGCAGGAGATATATGATGATTG
	TGGACCTGCTATTTCTAGCTCTGGCCTGTGGCAGCTATAGACCCTATGATGAGGGGGTGTTCATCACTAATGAGACTGGCCAGCCCCTCATTGGCAAGGTGTGGCCTGCTACTGCCTCTCCCTCATTCC
	ACCAACCCCACTGCCCTGGCCTGGTGGGAGGATATGGTGGCTGAGTTTCATGACCAGGTGCCCTTTGATGGCATGTGCTGCTGGGGGTGCCTACTGCCCCCCAGCAGGTGCTGTGAGCAACTTCACCTAT
	GAACCCCCCTATGTGCCTGGGGTGTGGGGGCACCCTGACCATCTGTGCCAGCAGCCACCAGTTCCTGATGACCTGTGCTAAATTTAAATCTGCAGCGGCGGCGAGTGTGTTAGTCTCCAGAGGAAGCAGAGCC
	TGAAGGCTAGGGGGACTAGGCCCTTTGTGATCAGCAGGTCTACTTTTGCTGGCCATGGCAGGTCTGTGTGAGGTGAGTTGGTCATAGCTGGGACTCAGCTCTGTTGCCTGAGATCCTGCAGTTTAATCTG
	TTCTTTTTCTGAGCCTGCCCACGAGCAGGCTATGAGGAATGCCCTGCTGCCCACCTGTATACCCTGTTCCATCAGCCCATGTGGCTGGGGAGACTGTGGCCAGAACCTCTGTTCCTGGAGTTCCCCAAGG
	ATAGCTCTACTTGGACTGTGTGGACCACCAGCTGCTGTGATCACCCCTGTGCTGCAGGCTGGGAAGGCTGAGGTGACTGGCTATTTCCCCCTGGGCACCTGGTGTGCCATTGAGGCC
	CTGGCCTCTCCGCCTCCTGCCCCCGCTGCCCCCAGGGCAGCTCCACTCCACCTGCTGCCCCTCTGCACCCTATCAATGTCCACCCTGCACATCATCCCCCTGCAGCCCTGCCT
	GACTACACTCAGTCTAGGCAGCAGCCCATGGCCCTGCTGTGCTCTGACCAAGGGGGGGGAGCCCAGGGGGAGCTGTTCTCGGAGTGATGGGAGTCTGTGAGTGCTGCAGAGTGCTCACCCAGGTGATCTTCCTGG
	CTAGGAATAACACCATTGTCAATGAGCTGGTGAGGGTGACCTCTGAGGGGGCTGCCTGCAGTGCAGAAGGTGACTGTGCTGGGGGTGCCTACTGCCCCCCAGCAGTCCTTCATAAAAACTGCCAATCCCACTGCTGTTTGGCC
	AGCCCTGACACAAAGTGCTGCACATCTGTGTGATGAGCCTGCTGATGGGGGAGCAGTTCCTGTGGTGAGCTGGTGCTAATTTAAATCTGCAGCGGCGGCGAGTGTGTTAGTCTCCAGAGGAAGCAGAGCC
	TGTGTGCGGGCAGCTGTGTGCGGCCTGGGGGTTGTTAAGTGCAATTATTTTTAATAAAAGGGGCATTTGGAAAAAAAAAAAAAGGTAGCAGTCGCACAGATGAATTCTGCAGTCCCGGGTGGCAT
	CCCTGTGACCCCTCCCCAGTGCCTCTCCTGGCCCTGGAAGTTGCCACTCCAGTGCCCACCAGCCTTGTCCTCTAATAAAATTAAGTTGCATCATTTTGTCTGCACTCAGTTGTCTGACTAGGTGTCCTTCTATAATAATTATGGGGTGGAGGGGGTGGTATG
	GAGCAAGGGGCAAGTTGGGAAGACAACCTGTAGGGCCTGCGGGGTCTATTGGGAACCAAGCTGGAGTGCAGTGGCACAATCTTGGCTCACTGCAATCCTCCGCCTCCTGGGTTCAAGCGATTCTCCTGCCTCAGCCTCCCGAGTTGT
	TGGGATTCCAGGCATGCATGACCAGGCTCAGCTAATTTTTGTTTTTTTGGTAGAGACGGGGTTTCACCATATTGGCCAGGCTGGTCTCCAACTCCTAATCTCAGGTGATCTACCCACCTTGGCCTCCCAAATTGCTGGGATTACAG
	GCGTGAACCACTGCTCCCTTCCCTGTCCTTCTGATTTTAAAAAAAGAGAAATGTTCTGGCACCTGCACTTGCACTGGGCAGCCAATCGTCTGCCCACCACTGCTGATCTGGTTTTTGTTGTTGTTTGAGACG
	CGGCCGCGTAGATAAGTAGCATGGCGGGTTAATCATTAACTACAAGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTGCGCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAGGCGCCGCGATGGCCTGCTTGCCGAGA
	CGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAG
35	> coGAA GAA 해신 w/PXP 신호 펩타이드를 갖는 ITR 사이 컨스트럭트
	CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAGCCCGGGCGTCGGGCGACCTTTGGTCGCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATCACTAGGGGTTCCTTGTAGTTAATGATTAA
	CCCGCCATGCTTACTATACCTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGCTGCTGCCAGTGGCGATAAGTCGTGTCTTACCGGGTTGGACTCAAGACGATAGTTACCGGATAAGGCGCAGCGGTCGGGCTGAACGGGGGGTTCGTGCACACAGCCCAGCTTGGAGCGAACGACCTACACCGAACTGAGATACCTACAGCGTGAGCTATGAGAAAGCGCCACGCTTCCCGAAGGGAGAAAGGCGGACAGGTATCCGGTAAGCGGCAGGGTCGGAACAGGAGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAGGGGGAAACGCCTGGTATCTTTATAGTCCTGTCGGGTTTCGCCACCTCTGACTTGAGCGTCGATTTTTGTGATGCTCGTCAGGGGGGCGGAGCCTATGGAAAAACGCCAGCAACGCGGCCTTTTTACGGTTCCTGGCCTTTTGCTGGCCTTTTGCTCACATGTTCTTTCCTGCGTTATCCCCTGATTCTGTGGATAACCGTATTACCGCCTTTGAGTGAGCTGATACCGCTCGCCGCAGCCGAACGACCGAGCGCAGCGAGTCAGTGAGCGAGGAAGCGGAAGAGCGCCCAATACGCAAACCGCCTCTCCCCGCGCGTTGGCCGATTCATTAATGCAGCTGGCACGACAGGTTTCCCGACTGGAAAGCGGGCAGTGAGCGCAACGCAATTAATGTGAGTTAGCTCACTCATTAGGCACCCCAGGCTTTACACTTTATGCTTCCGGCTCGTATGTTGTGTGGAATTGTGAGCGGATAACAATTTCACACAGGAAACAGCTATGACCATGATTACGCCAAGCTTGCATGCCTGCAGGTCGACTCTAGAGGATCCCCGGGTACCGAGCTCGAATTCACTGGCCGTCGTTTTACAACGTCGTGACTGGGAAAACCCTGGCGTTACCCAACTTAATCGCCTTGCAGCACATCCCCCTTTCGCCAGCTGGCGTAATAGCGAAGAGGCCCGCACCGATCGCCCTTCCCAACAGTTGCGCAGCCTGAATGGCGAATGGGACGCGCCCTGTAGCGGCGCATTAAGCGCGGCGGGTGTGGTGGTTACGCGCAGCGTGACCGCTACACTTGCCAGCGCCCTAGCGCCCGCTCCTTTCGCTTTCTTCCCTTCCTTTCTCGCCACGTTCGCCGGCTTTCCCCGTCAAGCTCTAAATCGGGGGCTCCCTTTAGGGTTCCGATTTAGTGCTTTACGGCACCTCGACCCCAAAAAACTTGATTAGGGTGATGGTTCACGTAGTGGGCCATCGCCCTGATAGACGGTTTTTCGCCCTTTGACGTTGGAGTCCACGTTCTTTAATAGTGGACTCTTGTTCCAAACTGGAACAACACTCAACCCTATCTCGGTCTATTCTTTTGATTTATAAGGGATTTTGCCGATTTCGGCCTATTGGTTAAAAAATGAGCTGATTTAACAAAAATTTAACGCGAATTTTAACAAAATATTAACGTTTACAATTTCAGGTGGCACTTTTCGGGGAAATGTGCGCGGAACCCCTATTTGTTTATTTTTCTAAATACATTCAAATATGTATCCGCTCATGAGACAATAACCCTGATAAATGCTTCAATAATATTGAAAAAGGAAGAGTATGAGTATTCAACATTTCCGTGTCGCCCTTATTCCCTTTTTTGCGGCATTTTGCCTTCCTGTTTTTGCTCACCCAGAAACGCTGGTGAAAGTAAAAGATGCTGAAGATCAGTTGGGTGCACGAGTGGGTTACATCGAACTGGATCTCAACAGCGGTAAGATCCTTGAGAGTTTTCGCCCCGAAGAACGTTTTCCAATGATGAGCACTTTTAAAGTTCTGCTATGTGGCGCGGTATTATCCCGTATTGACGCCGGGCAAGAGCAACTCGGTCGCCGCATACACTATTCTCAGAATGACTTGGTTGAGTACTCACCAGTCACAGAAAAGCATCTTACGGATGGCATGACAGTAAGAGAATTATGCAGTGCTGCCATAACCATGAGTGATAACACTGCGGCCAACTTACTTCTGACAACGATCGGAGGACCGAAGGAGCTAACCGCTTTTTTGCACAACATGGGGGATCATGTAACTCGCCTTGATCGTTGGGAACCGGAGCTGAATGAAGCCATACCAAACGACGAGCGTGACACCACGATGCCTGTAGCAATGGCAACAACGTTGCGCAAACTATTAACTGGCGAACTACTTACTCTAGCTTCCCGGCAACAATTAATAGACTGGATGGAGGCGGATAAAGTTGCAGGACCACTTCTGCGCTCGGCCCTTCCGGCTGGCTGGTTTATTGCTGATAAATCTGGAGCCGGTGAGCGTGGGTCTCGCGGTATCATTGCAGCACTGGGGCCAGATGGTAAGCCCTCCCGTATCGTAGTTATCTACACGACGGGGAGTCAGGCAACTATGGATGAACGAAATAGACAGATCGCTGAGATAGGTGCCTCACTGATTAAGCATTGGTAACTGTCAGACCAAGTTTACTCATATATACTTTAGATTGATTTAAAACTTCATTTTTAATTTAAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTGATAATCTCATGACCAAAATCCCTTAACGTGAGTTTTCGTTCCACTGAGCGTCAGACCCCGTAGAAAAGATCAAAGGATCTTCTTGAGATCCTTTTTTTCTGCGCGTAATCTGCTGCTTGCAAACAAAAAAACCACCGCTACCAGCGGTGGTTTGTTTGCCGGATCAAGAGCTACCAACTCTTTTTCCGAAGGTAACTGGCTTCAGCAGAGCGCAGATACCAAATACTGTCCTTCTAGTGTAGCCGTAGTTAGGCCACCACTTCAAGAACTCTGTAGCACCGCCTAC

[0916]

	CCCTGGTGAAGGCTAGGGGGACTAGGGCCCTTTGTGATCACGACAGGTCTACTTTTGCTGGCCATGGCAGGTATGCTGGCCACTGGGGATGTGTGGTCTAGCTGGGAGCAGCTGGCCAGCTCTGTGCCTGAGATCCTGCAGTTT
	AATCTGCTGGGGCTGCCCTGTGGGGCTCATGTGTGCTCCTGGGCAATACCTCTGAGGACCTGTGTGAGTCGACTCAGCTGCGCCTTTCTACCCTTCATGAGAAACACAACTCTGCTGAGCCTGCCCAGGA
	GCCCTATTCTTTTTCTGACGCTGGCCCAGCAGGCTATGAGGAAGGCCCTGACTCTGAGCTATGCCCTGCTGCCACCTGTTCCATCAGCCCATGTGGCCAGACCTCTGTTCCTGGAGTTCC
	CCAAGGATAGCTCTACTTGGACTGTGGACACCAGCTGCTGTGGGGGAGGCTCTGCTGATCACCCCTGTGCTGCAAGGCTGAGGTCACTGTGGTAATGATCTGCAGACTGTGCCCATT
	GAGGCCCTGGGCTCTCTGCCCCCTCCCCTGCTGCCCCAGGAGACCTGCCATCACTCTGAGGGCCAGTGGGTGACCCTGCCTGCCCTCTGCACTATCAATGTGCACCTGAGGCTGCACTATCCCCCTGCAGGGCCC
	TGGCCTGACTACCACTGAGTCTAGGCAGCAGCCATGCCCTCGGCTGTGGCTCTGACCAAGGGGGGGGGAGGCCAGGGGGCAGCTGTTCTGGAATGATCGGGCAGTCTCTGGAGAGGGGGGCCTACACCCAGGTGATCT
	TCCTGGCTAGGAATAACACCATTGTCAATGAGCTGTGAGGGGCTGGCCTGCAGTCGACAGAAGGTGACTGTCGCTGGGGGTGGCTACTGCCCCCCAGCAGGTGCTGAGCAAACTTC
	ACCTATAGCCCTGACACCAAGGTGCTGGACATCTGTGTGAGCCTGCTGATTGGGGACGACGTTGTTAAATCTCGAGCCGGGCGGAGTGTTGTAGTCTCTCCAGAGGGAGGCTGGTTCCCCAGGGAAGC
	AGAGCCTGTGTGCGGGCAGCAGCTGTGTGCGGGCCTGGGGGTTGTTAAGTGCAATTATTTTTAATAAAAGGGGCATTTGAAAAAAAAAAAAAAGGTAGCAGTCGACGATGAATTCTGCAGATCTGTGGCTTCTAGCTGCCCGGG
	TGGCATCCCTGTGACCCCTCCCCAGTGCCTCTCGTCCCCGGAAGTTGCCACTCCAGTGCCCACCAGCCTTGTCCTAATAAAATTAAGTTGCATCATTTTGTCTGCACTGCCTATTCTGGTCTTCTATAATAATTATGGGGTGGAGGGGGT
	GGTATGGAGCAAGGGCGAAGTTGGGAACACAACCTGTAGGGCCTCGCGGGGTCTATTGGGAAACCAAGCCTGGACTGCCACACAATCTTCGCTCCAACTCCCGCCTCCTGGGTTCAAGCGATTCTCCTGCCTCAGCCTCCCG
	AGTTGTTGGGATTCCAGGCATGCATGACCAGGCTCAGCTAATTTTTGTTTTTTTGGTAGAGACGGGGTTTCACCATATTGGCCAGGCTGGTCTGAACTCCTGACCTCAAGTGATCCACCCACCTTGGCCTCCCAAAGTGCTGGGATTACAGGCGTGAGCCACCGCGCCCGGCCTATATTTGTTGT
	TTACAGGCGTGAACCACTGCTCCCTTCCCGTCTTCCTCGATTTTAAAAAAAGAGAAATGTTCTGGCACCTGCACTTGCACTGGGACAGCCTATTTGCTAGTTTGTTTGTTTCGTTTGTTTGATGGAGAGCGTATATGTTGTT
	TAAAGCGCGGCGCGTAGATAAGTAGCATGGCGGGTTAATCATTAACTACAAGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAAAGGTCGCCCGACGCCCGGGCTTTG
	CCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAG
36	> M2 LSP 및 GAA 핵산을 갖는 dbDBA 플라스미드
	TCTAGAGCTAGCATATGGATCCATCGATTTAGGGATAACAGGGTAATTATACAGCACACAATTGCCCATTATACGCGCGTATAATGCGTATTGTGTCGTTAGCTTAGCTTAAGGGCTAGATCTTAGCTTACTAGAG
	GGTCCACGTTTAGTTTTTAAGATCCATTGATCTCCTAAACGCTGCAAGATTCGCAACCTGGTATACTTAGCCTAGGCGCTAGTCCTAGTGCAGCGGCACTTTTTTCTTAAAGTCGTTGAGAGGAGGAGTCGTCAGACCAGATAG
	CTTTGATGTCCTGATCGGAAGGATCGTTGGCCCCCCTGCAGGCAGCTGTTAATTAACTGCGCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAGCCCGGGCGTCGGGCGACCTTTGGTCGCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGC
	GTGAGGCACCCGCCCTGCTCCCACCGGCTCCTGGCGCCTCGTCGTCCTTGGCAACCGCTGCACTCCTCGGGCACATCCTACTCCATGATTTCCTGCTGGTTCCCGAGACTGAGTGGCTCCTCCCCAGTCCTGGAGG
	AGACTCACCCAGCTCACAGCAGGGAGCCAGCAGACAGGGCCCCGGGACACCCCGGCCGTCCCAGAGCAGTGCCCACACAGTGCGACGTCCCCCCCAACAGCGGCTTCGATTGCGCCCCTGACAAGGCCATCAC
	CCAGGAACAGTGCGAGGCCCGCGGCTGCTGCTACATCCCTGCAAAGCAGGGCTGCAGGGAGCCCAGATGGGGCAGCCCTGCATCCTGCGGCACTACCCCAGCTGACCTGAAATGGGC
	TACACGGCCACCCTGACCCTGACCCTGCGGCGTGGACGTGATGAGACACCGCCTCCACTTCACAGATCCACGCTGCAGGCGCTACAGGGCGCTTGGCCCTTGG
	AGACCCCGCGTGTCCACAGCCGGGCACCGTCCCCACTCTACAGCGTGCAGTTCTCCAGAGACCCTTCGGGGTGATCGTCCACGCCGCTGCTGGACCAGTGCAGCTGTGCCAGCTGCTGGCCGTGCTGCCCGCCGACCA
	GTTCCTTCAGCTGTCCACCTCGCTGCCTCGGCAGCACCTCAGTCCCCTGATGCTCAGCAGCCAGTGGCCTTCGACGGCATGTGCATTGACATCAGGCTCTGAGGCACCGGCTGCCC
	GGGTCTCACCCTTTCTACCTGGCGCTGGAGGACGCGGGTCGTCCTGCTAAACAGCAACGCCATCGTGGCCTCCAGCCACCAGTTTCTCCTCCACATCACCGCCAGGTCGCTACA
	TCTTCCTGGGCCCAGACCCCAAGAGCGGTGGTGCAGCAGTACCTGGACGTGCGGGCCATACTCGGGCCTTGGGTTCCACCTGCCGCCTATCACCGCCAGTGGTGGTGA
	GAACATGACCAGGCCCACTTCCCCCTGGACGTCCGGGACGTCCAGGAACACCTCAGAGGAGTCGTCTGTCCGGTCCACCAGGGCCGCCGCGCGCGGC
	TACATGATGATCGTGGATCCTGCCATCAGCAGCTCGGGCCCTCGCGGAGCTACAGGCCCTACGCAGCTCCTCCCCCACCTCTACACACTGTTCCACCAGGCCCAGCGTGGCCCGGCGCCCCTC
	CCTTCCCGACTTCACCAACCCACAGCCCTGGCCTGGGAGACATGGTGGCCTTCGACGGCATGTGCATTGACATCAGGCTCTGAGGCACCGGCTGCCC
	CAACAACGAGCTGGAGAACCCACCTACGTGCCTGGGGTGGTTGGGGGAGACCCTCCAGGCGGCCACCATCTGTGCCTCCAGCCACACTACTGCACAACCTGTCACGGCCTGACCCGAAGCCATCGCC
	TCCCACAGGGCGCTGGTGAAGGCTCGGGGACACGCCCATTGTGATCTCCGCTCGACTTTGCTGGCCACGGCCGATACGCCGGCCACTGGAGCGGGGACGTGTGGAGCTGCTCGCCTCCTCCGTGCCAGAAA
	TCCTGCATTTAACCTGCTGGGGTGCCTCTGGTCGGGCCGACGTCGCGCCTCGGCCAACACCTCAGAGGAGTCGTCTGTCCGGTCCACCAGGGCCGCCGCGCGGCGGCAG
	TCTGCCCCAGGAGCCGTACAGCTTCAGCGAGCCGGCCCAGCAGGCCATGAGGAAGGCCCTCACCTGCCGCTACGCACTCCTCCCCACACTCTACACACTGTTCCACCAGGCCCAGCGTGGCCCGGCCCCTC
	TTCCTGGAGTTCCCCAAGACTCTAGCACCCTGGACTCCTGCGGGGGAGGCCCCTGCTCATCACCCCAGTGCCTACTTCCCCTTGGGCACATGGTACGACCTGC
	ACACGGTGCCAATAGAGGCCCTTGGCACGCCTCCCACCCCACCTGCAGCTCCCCGTGAGCCAGCCATCCACAGCGAGGGCACTGGGTGCACGCTTGGTACATCAT
	CCCCCTGCAGGGCCCTGGCCTCACAACCACAGAGTCCCGCCAGCAGCCCATGGCCCTGGCTGTGGCCCTGACCAAGGGTGGACAGCCCCGAGGGAGACGTGTTCTGGGACGCAGGGGCC
	TACACACAGGTCATCTTCTGGCCAGGAATAACACGATCGTGAATCAGCTGCACCAGTGAGGGAGCTGGCCTGCAGCTGCAGAAGGTGACTGTCGCTGGGGGTGGCTACTGCCCCCCAGCAGGTG
	TCCCTGTCTCCAACTTCACCTACACGCCCGACACCAAGGTCCTGGACATCTGTGTCGCGGCCAGCGTGTGTCGCGGCCTGGGGGTTGTTAAGTGCAATTATTTTTAATAAAAGGGGCATTTGAAAAAAAAAAAAAGGTAGCAGTCGACGATGAATTCTGCAGATCTGTGGC
	TTCTAGCTGCCCGGGTGGCATCCCTGTGACCCCTCCCCAGTGCCTCCTGGCCCTGGAAGTTGCCACTCCAGTGCCCACCAGCCTTGTCCTAATAAAATTAAGTTGCATCATTTTGTCTGCACTGCCTATTCTGGTCTTCTATAATAATTATA
	TGGGGTGGAGGGGGGTGGTATGGAGCAAGGGGCAAGTTGGGAAGACAACCTGTAGGGCCTGCGGGGTCTATTGGGAAACCAAGCTGCAGTGCCACTCCGCCTCCTGGGTTCAAGCGATTCT
	CCTGCCTCAGCCTCCGAGTTGTTGGGATTCCAGGCATGCATGACCAGGCTCAGCTAATTTTTGTTTTTTTGGTAGAGACGGGGTTTCACCATATTGGCCAGGCTGGTCTGAACTCCTGACCTCAAGTGATCCACCCACCTTGG

[0917]

	CCTCCCAAATTGCTGGGATTACAGGCGTGAACCACCACTGCCCTCCTCTGATTTTAAAAAAAGAGAAATCTTCTGGCACCTGCACTTGCACTGGGACAGCCTATTTTGCTAGTTTGTTTTCGTTTTTG
	ATGGAGACGGTATGTTGTTTAAACGGCGCCGGTAGATTAGCATTAACTACAAGGAACCCCTAGTCATCGAATGGCGCAACGCCTTGCCCACTCCCTCTCGCGGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAAAGGT
	CGCCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGCTTAATTAACTAGGCGCCCTTAGACTCTGTACTCAGTTCTATAAACGAGCCATTGGATACGAGATCCGTTAGATTGATAAGGGAC
	ACGGAATATCCCCGGACGCCAATAGACACGCGTGCGAATCCTAGCTCTACTTTACAGGCCCCGGATTCCATCGTCGTAGACCGCAGAACCGATTGGGGGGATGAGATCTACTA
	GTTATCAGCACAATTGCCCATTATACGCGCGTATAATGGACTATTGTGTGCTGATAGGTGCGTATTTCTCCTTACGCATCTGTGCGGTATTTCACACCGCATAGGGTAATAACTGGACTATTTGTGCTGATAATGCCATTCATTGCGATTCCTGTTGAATGCTAGCCACTTCATTGCTGTCCACCAGTCATAGCGATAATACGCGTGTCACTCATTACGTTGCGCTCACTGCCCGCTTTCCAGTCGGGAAACCTGTCGTGCCAGCTGCATTAATGAATCGGCCAACGCGCGGGGAGAGGCGGTTTGCGTATTGGGCGCTCTTCCGCTTCCTCGCTCACTGACTCGCTGCGCTCGGTCGTTCGGCTGCGGCGAGCGGTATCAGCTCACTCAAAGGCGGTAATACGGTTATCCACAGAATCAGGGGATAACGCAGGAAAGAACATGTGAGCAAAAGGCCAGCAAAAGGCCAGGAACCGTAAAAAGGCCGCGTTGCTGGCGTTTTTCCATAGGCTCCGCCCCCTGACGAGCATCACAAAAATCGACGCTCAAGTCAGAGGTGGCGAAACCCGACAGGACTATAAAGATACCAGGCGTTTCCCCCTGGAAGCTCCCTCGTGCGCTCTCCTGTTCCGACCCTGCCGCTTACCGGATACCTGTCCGCCTTTCTCCCTTCGGGAAGCGTGGCGCTTTCTCATAGCTCACGCTGTAGGTATCTCAGTTCGGTGTAGGTCGTTCGCTCCAAGCTGGGCTGTGTGCACGAACCCCCCGTTCAGCCCGACCGCTGCGCCTTATCCGGTAACTATCGTCTTGAGTCCAACCCGGTAAGACACGACTTATCGCCACTGGCAGCAGCCACTGGTAACAGGATTAGCAGAGCGAGGTATGTAGGCGGTGCTACAGAGTTCTTGAAGTGGTGGCCTAACTACGGCTACACTAGAAGGACAGTATTTGGTATCTGCGCTCTGCTGAAGCCAGTTACCTTCGGAAAAAGAGTTGGTAGCTCTTGATCCGGCAAACAAACCACCGCTGGTAGCGGTGGTTTTTTGTTTGCAAGCAGCAGATTACGCGCAGAAAAAAGGATCTCAAGAAGATCCTTTGATCTTTTCTACGGGGTCTGACGCTCAGTGGAACGAAAACTCACGTTAAGGGATTTTGGTCATGAGATTATCAAAAAGGATCTTCACCTAGATCCTTTTAAATTAAAAATGAAGTTTTAAATCAATCTAAAGTATATGAGTAAACTTGGTCTGACAGTTACCAATGCTTAATCAGTGAGGCACCTATCTCAGCGATCTGTCTATTTCGTTCATCCATAGTTGCCTGACTCCCCGTCGTGTAGATAACTACGATACGGGAGGGCTTACCATCTGGCCCCAGTGCTGCAATGATACCGCGAGACCCACGCTCACCGGCTCCAGATTTATCAGCAATAAACCAGCCAGCCGGAAGGGCCGAGCGCAGAAGTGGTCCTGCAACTTTATCCGCCTCCATCCAGTCTATTAATTGTTGCCGGGAAGCTAGAGTAAGTAGTTCGCCAGTTAATAGTTTGCGCAACGTTGTTGCCATTGCTACAGGCATCGTGGTGTCACGCTCGTCGTTTGGTATGGCTTCATTCAGCTCCGGTTCCCAACGATCAAGGCGAGTTACATGATCCCCCATGTTGTGCAAAAAAGCGGTTAGCTCCTTCGGTCCTCCGATCGTTGTCAGAAGTAAGTTGGCCGCAGTGTTATCACTCATGGTTATGGCAGCACTGCATAATTCTCTTACTGTCATGCCATCCGTAAGATGCTTTTCTGTGACTGGTGAGTACTCAACCAAGTCATTCTGAGAATAGTGTATGCGGCGACCGAGTTGCTCTTGCCCGGCGTCAATACGGGATAATACCGCGCCACATAGCAGAACTTTAAAAGTGCTCATCATTGGAAAACGTTCTTCGGGGCGAAAACTCTCAAGGATCTTACCGCTGTTGAGATCCAGTTCGATGTAACCCACTCGTGCACCCAACTGATCTTCAGCATCTTTTACTTTCACCAGCGTTTCTGGGTGAGCAAAAACAGGAAGGCAAAATGCCGCAAAAAAGGGAATAAGGGCGACACGGAAATGTTGAATACTCATACTCTTCCTTTTTCAATATTATTGAAGCATTTATCAGGGTTATTGTCTCATGAGCGGATACATATTTGAATGTATTTAGAAAAATAAACAAATAGGGGTTCCGCGCACATTTCCCCGAAAAGTGCCACCTGACGTCTAAGAAACCATTATTATCATGACATTAACCTATAAAAATAGGCGTATCACGAGGCCCTTTCGTCTTCAAGAATTCGCTCCACCAACGCGTTGGATGCATAGCTTGAGTATTCTATAGTGTCACCTAAATAGCTTGGCGTAATCATGGTCATAGCTGTTTCCTGTGTGAAATTGTTATCCGCTCACAATTCCACACAACATACGAGCCGGAAGCATAAAGTGTAAAGCCTGGGGTGCCTAATGAGTGAGCTAACTCACATTAATTGC

[0918]

	CGTCCCACCCCCACCTGCAGCTCCCCGTGAGCCAGCCATCCACAGCGGAGGGGCAGTGGGTGACGCTGCCGGCCCCCTGCACACCATCAACGTCCGGCTGGGTACATCATCCCCCTGCAGGGCCCTGGCCTCACAACCA
	CAGAGTCCCCGCCAGCACCCATGGCCTGGCTGACCAAGGTGACAGGCCCGAGGGCAGCCTCGACACCACGACAGCCTCGAACTCCTCGACGCAGGGCCTACACACAGGTCATCTTCCTGGCCAGGAAT
	AACACGATCGTGAATGAGCTGGTACGTGTGACCAGTGAGGGAGCTGCCTGCACGCTGCACGAGGTGACTGTCCTGGCGGTGGCCCACGGCGCCCCAGCAGGTGTCCCTGTCTCCAACGTTCACCTACAGCCCCGA
	CACCAAGGTCCTGCACATCTGTGTCTCGCTGTTGATGGCAGAGCACAGTTTCTCGTCGTCAGCTGGTGTTAGTCTCTCCACAGAGGACGGTCTGGTTCCCCAGGGAAGCAGACGAGCCTGTGTGCGGGCA
	GCAGCTGTGTGCGGCCTGGGGGTGTTAAGTGCAATTATTTTTAATAAAAGGGGCATTTGGAAAAAAAAAAAAAAGGTAGCAGTCGACAGAATGAATTCTGCACATCTGTGGCTTCTAGCTGCCCGGGTGGCATCCCTGTGACCCC
	TCCCCAGTGCCTCTCCTGGCCCTGGAAGTTGCCACTCCAGTGCCCCACCAGCCTTGTCCTCTAATAAAATTTAAGTTGCATCATTTTGTCTGACTAGGTGTCCTTCTATAATATTATGGGGTGGAGGGGGTGGTATGGAGCAAGGGGCA
	AGTTGGGAAGACAACCTGTAGGGCCTGCGGGTCTATTGGGAACCAAGCTGGAGTGCAGTGGCACAATCTTGGCTCACTGCAATCCGCCTCCTGGGTTCAAGCGATTCTCCTGCCTCAGCCTCCCGAGTTGTTGGGATTCCAGG
	CATGCATGACCAGGCTCAGCTAATTTTTGTTTTTTTGGTAGAGACGGGGTTTCACCATATTGGCCAGGCTGGTCTCCAACTCCTAATCTCAGGTGATCTACCCACCTTGGCCTCCCAAATTGCTGTGGATTACAGGCGTGAACCACT
	GCTCCCTTCCCTGTCCTTCTGATTTTAAAAAAAGAGAAATGTTCTGGCACCTGCACTTGGGACAGCCTATTTTGCTAGTTTGTTTTGTTCGTTTCTGATGGAGAGGCGTATGTTGTTTAAACGCGGCCGCGTAGA
	TAAGTAGCATGGCGGGTTAATCATTAACTACAAGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTGCGCGCTGCTCGCTCACTGAGCCCGGCGACAAAAGTCGCCGACACCAAATAGATCGTTCTTAGAGCATCGTTTCTTGGGGAAATGTGCGCGGA
	GCGAGCGAGCGCGCAGTTAATTAAGCGCGCCCTAGCCCTTAGCTCCTGTACTAAACGACGCCATTCGATACCACGATCCCGTAGATTCATAAGCGACGAAATATCCCCGGACACCAATAGACACGCGGTGGACAGC
	TTGCTATCCTGAGCACAGTCGCGCGTCCGAATCTAGCTCTACTTTAGAGGCCCCGGATTCTGATGGTCCTAGACCGCAAACCCATTGGGGGGATGACATCTACTATTATCAGCACACAATTGCCCATTATACGCGCGTATAATG
	GACTATTGTGTGCTGATATAGGGATAACAGGGTAATTCTAGAGCTAGCATATGGATCCATCGATTTGATGCGGTAATTTCACGTCGTATTTCACACCGCATAGTACGCGCCGTGTAG
	CGGCGCATTAAGCGCGGCGGGTGTGGTGGTTACGCGCAGCGTGACCGCTACACTTGCCAGCGCCCTAGCGCCCGCTCCTTTCGCTTTCTTCCCTTCCTCTCGCCACGTTCGCCGGCTTTCCCCGTCAAGCTCTAAATCGGGGGC
	TCCCTTTAGGGTTCCGATTTAGTGCTTTACGGCACCTCGACCCCAAAAAACTTGATTTGGGTGATGGTTCACGTAGTGGGCCATCGCCCTGATAGACGGTTTTTCGCCCTTTGACGTTGGAGTCCACGTTCTTTAATAGTGGACTC
	TTGTTCCAAACTGGAACAACACTCAACCCTATCTCGGGCTATTCTTTTTGATTTATAAGGGATTTTGCCGATTTCGGTCTATTGGTTAAAAAATGAGCTGATTTAACAAAAATTTAACGCGAATTTTAACAAAATATTAACGTTTAC
	AATTTTATGGTGCACTCTCAGTACAATCTGCTCTGATGCCGCATAGTTAAGCCAGCCCCGACACCGCCAACACCCGCTGACGCGCCCTGACGGGCTTGTCTGCTCCCGGCATCCGCTTACAGACAAGCTGTGACCGTCTCCGGGA
	GCTGCATGTGTCAGAGGTTTTCACCGTCATCACCGAAACGCGCGAGACGAAAGGGCCTCGTGATACGCCTATTTTTATAGGTTAATGTCATGATAATAATGGTTTCTTAGACGTCAGGTGGCACTTTTCGGGGAAATGTGCGCGGAA
	ACCCCTATTTGTTTATTTTTCTAAATACATTCAAATATGTATCCGCTCATGAGACAATAACCCTGATAAATGCTTCAATAATATTGAAAAAGGAAGAGTATGAGCCATATTCAACGGGAAACGTCGAGGCCGCGATTAAATTCCAA
	CATGCATCCATTTTATAATAATGGCCTCGGATAAATGGCCTCGGCAACAAATCCCTTATAAATCGTCCTTCTTCGAAACATCGTCCTTTCCTGCAAACTCTGCTTCTGACAAAATCCTCAAGAATGTGAGCTTTACAG
	ATGAGATGGTCAGACTAAACTGGCTGACGGAATTTATGCCTCTTCCGACCATCAAGCATTTTATCCGTACTCCTGATGATGCCTCGTCAAGAAGGCATAAAATTGCCGTCAGTGTTACAACGTCGTGACTGGGAAAACCCTGGCG
	TCAGGTGAAAATATTGTTGATGCGCTGGCAGTGTTCCTGCGCCGGTTGCATTCCGATTCCTGTTGTTGTAATTGTCCTTTTAACAGCGATCGCGTATTTCGTCTCGCTCAGGCGCAATCACGAATGAATAACGGTTTGGTTGATGCGAG
	TGATTTTGATGACGAGCGTAATGGCTGGCCTGTTGAACAAGTCTTCGAAAGCAAATGCATAAACTTTTCGCCATTCGCCGCTTCAGTTCGCTGCGCTCACTGCCCGCTTTCCAGTCGGGAAACCTGTCGTGCCAGCTGCATTAATG
	GTTGTATTGATGTTGGACGAGTCGGAATCGCAGACCGATACCAGGATCTTGCCATCCTATGGAACTGCCTCGGTGAGTTTTCTCCTTCATTACAGAAACGGCTTTTTCAAAATATGGTATTGATAATCCTGATATGAATAAATTG
	CAGTTTCATTTGATGCTCGATGAGTTTTTCTAAGAGCGTATAATGTGGTCTAGACATATGGATCCATCGATTCCATTATACGCCTGTCAGACCAAGTTTACTCATATATACTTTAGATTGATTTAAAACTTCATTTTTAATTTAA
	AAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTGATAATCTCATGACCAAAATCCCTTAACGTGAGTTTTCGTTCCACTGAGCGTCAGACCCCGTAGAAAAGATCAAAGGATCTTCTTGAGATCCTTTTTTCTGCGCGTAATCTGCTGCTTGC
	AAACAAAAAAACCACCGCTACCAGCGGTGGTTTGTTTGCCGGATCAAGAGCTACCAACTCTTTTTCCGAAGGTAACTGGCTTCAGCAGAGCGCAGATACCAAATACTGTTCTTCTAGTGTAGCCGTAGTTAGGCCACCACTTCAAG
	AACTCTGTAGCACCGCCTACATACCTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGCTGCTGCCAGTGGCGATAAGTCGTGTCTTACCGGGTTGGACTCAAGACGATAGTTACCGGATAAGGCGCAGCGGTCGGGCTGAACGGGGGGTTC
	GTGCACACAGCCCAGCTTGGAGCGAACGACCTACACCGAACTCAGATCCTCAGAAGCCAGACAGAATATGTGCAGCTCATCATTCTCGGAAGCGTGGCGAAAGACTATCAGACCGATCTACGAGCATCAGAAAAGAGATCCTCAACC
	GGGAGCTTCCAGGGGGAAACGCCTGGTATCTTTATAGTCCTGTCGGGTTTCGCCACCTCTGACTTGAGCGTCGATTTTTGTGATGCTCGTCAGGGGGGCGGAGCCTATGGAAAAACGCCAGCAACGCGGCCTTTTTACGGTTCCTG
	GCCTTTTGCTGGCCTTTTGCTCACATGT
38	> coGAA 핵산 서열 w/o 신호 펩타이드
	CAGCAGGGGCCAGCAGCCCAGGCCCAGGGATGCCCAGGCCCACCCTGGCAGACCCAGGGCTGTGCCCACCCAGCAGTCGATGTGCCTCCCAACAGCAGCATTTCACTGCAGGAACAGTGTGAGGC
	CAGGGGCTGCTGCTATATCCCTGCGAGCAGGGCCTCAGATGGGGCAGCCATCGGTGCTTCTCCCCCCAGCTACCCCTCTATAAGCTGCAGAAATCTGAGCAGTCTGCAGTCACACTCTGACCA
	GGACTACCCCCACCTTCTTCCCCAAGGATATTCTGACCTCTGAGGCTGGATGTGATGAGGACTGGCTGCACTTCACCATCAAGGACCCTGCCAACAGGAGGTATGAGGTGCCCCTGGAAACTCCCAGGGTGCACTCT
	AGGGCCCCAGCCCCCTGTATTCTGAGGAGCTTTGGGTCATTGTCCACAGGCAGCTGGATGGCAGGGTGCTGCTGACCAGTTCCTGCAGCTGACCAGTTCCTGCAGCTGAGCACCAG
	CCTGCCTTCTCAGTACATTACTGGCCTGGCTGAGCATCTGAGCCCCCTGATGCTGAGCATCCTGTCGCCCTGTCTTGAGAACAGGCACCTGGCTCCACATCCTGTGGGGCCTGAGCCCAAG
	CCCTGGAGGATGGGGGCCTGCCAATGGGGTGTTCCTGCTGAACACAATGCCAATGGATGTGGTGCAGCCCTCTCCTGCCCCTGTCTTGAGATCTACTGGGGCCTGAGCCCAAG
	TCTGTGGTGCAGCAGTACCTGGATGTGGTGCCTACCCTTCATGCCCCCTACTGGGGCCTGGGCTTCCACTGTCATCACCAGGCCAGTGGTGTGGACTGCAGTCTCCC
	TCTGGATGTGCAGTGGAATGACCTGGACTACATGGACTCTAGGAGAGAGACTTCACTTTTAATAAGGATGGGTTCAGGCACTGCATCAGGGGGGCAGGATATATGATGATTGGTGGACCCTGCTA
	TTTCTAGCTGTCGCCCTGCTGGCACTATAGGCCCTATGATGACCAGGTGCCCCTTTGATGGCATGTGGATTGACATGAATGAGCCCGACTTCGTCCCCAACCACACCCCCACT
	GCCCTGGCCTGGTGTGGAGGATATGGTGGCTGAGTTTCATGACCAGGTGCCCCTTTGATGGCATGTGGATTGACATGAATGAGCCCGACTTCGTCCCCAACCACACCCCCACT
	TGTGCCTGGGGTGGTGGGGGGCACCCTGCAGGCTGCCACCATCTGTGCCAGCAGCCACCAGTTCCTGACCACCCACTATAACCTGCACACAACCTGTATCGCCTCTCACAGGGCCCTGGTGAAGGCTAGGG
	GGACTAGGCCCTTTGTGATCAGCAGGTCTACTTTTGCTGGCCATGGCAGGTATGCTGGCCATGGCAGTCTGGGATGTCGTGGAGATCCTGTCGCAGTTTAATCTGCTGGGGGTGCCC
	CTGGTGGGGGCTGATGTGTGTGGCTTCCTGGGCAATACCTCTGAGGTATGCCCTGTGAGGTGGACTCAGCTGGGGGCTTCTACACCCTTCATGAGAAACCACAACTCTCTGCTGAGCCTGCCCAGGAGACCCTATTCTTTTTCTGA
	GCCTGCCCAGCAGCTATGAGGAAGCCCTGACTCTGAGTATGCCCTGCTGCCCCACCTGTTATACCCTGTTCATCAGCCCATCTGGTCTGGGAGATCATGGCCAGACCTCTGTTCCTGGATGTCTACTT
	GGACTGTGGACCACCAGCTGCTGTGGGGGAGGCTCTGCTGATCACCCTGTGCTGCAGGTGACTGGCTATTTCCCCCTGGCACCTGGTATGATCTGCAGACTGTGCCATTGAGGCCCTGGCTCTGTG
	CCCCCTCCCCCTGCTGCCCCAGGGAGCCTCCACTCTGCCTGCCCTCTGGACACTATCAATGTGCACCTGAGGCCCTGGCCTGACTACCACTG
	GTCTAGCGACGACCCATGGCCCTGGCTTGACCAAGGGGGGGAGGCCAGGGGGGAGCTGTTCGGGATGATCGGGAGTCTCTGGAGCTGCTGGCAGAGGGGGCCTACACCCAGGTGATCTTCCTGGCTAGGAATTAACA

[0919]

	CCATTGTCAATGAGCTGGTGAGGGTGACCTCTGAGGGGCTGGCCTGCAGCTGCAGAAGGTGACTGTGCTGGGGGTGCCTACTGCCCCCCCAGCAGGTCCTGAGCAACTTCACCTATAGCCCTGACACC
	AAGGTGCTGGACATCTGTGTGACCCTGCTGATGGGGGAGCAGTTCCTGGTGAGCTGGCTGCTAA
39	> coGAA GAA 핵산
	ATGGGAGTGAGCCACCCCCCCTGCTCCCATAGACTCCTGGCTGTCTGTGCCTGGTGTCCTTGGCAACAGCTGCACTC
	CAGCAGGGGCCACAGGCCAGCCCCAGGGATGCCCCAGGCCACCCTGGCAGACCCAGGCTGTGCCCACCAGTGTGATGTCGCCTCCCAACAGCAGATTTGACTGTGCCCCTGATAAGGCCATTACTCAGGAACAGTGTGAGG
	CCAGGGCTGCTGCTATATCCCTGCCAAGCAGGGCCTGCAGGGGGCCCAGATGGGCCAGCCCTGGTGCTTCTTCCCCCCCAGCTACCCTCTTATAAGCTGGACAATCTGAGCAGCTCTGAATGGCTACACTGCCACTCTGAC
	CAGGACTACCCCACACTTCTTCCCCAAGGATATTCTGACTCTGAGGCTGGATGTGAGAACAGGCTGCACTTCACCATCAAGCACCCTGCCCAACAGGAGGTATGAGGTGCCCCTGGAAACTCCCAGGGTGCAC
	TCTAGGGCCCCCAGCCCCCTGTATTCTGTGGAGTTCTCTGAGGAGCCTTTTGGGGTCATTGTCCACAGGCAGCTGGACCCCTCTGTTCTTTGCTGACCAGTTCCTGCAGCTGAGCA
	CCAGCCTGCCTTCTCAGTACATTACTGGCCTGAGCACCCTCGATGCTGAGCACCTCTGGAACAAGGACCTGGCTCCCACTCCTGGGGCCAACCTGTATGGCAGCCACCCTTCTA
	CCTGGCCTGGAGGATGGGGCTCTGCCCATGGGGTGTTCCTGCTGAACAGCAATGCCATGGATGTGGTGCTGCGCACCCTCTCCTGCCCTGTCTTGGAGATCTACTGGGGCATCCTGGATGTATATCTTCCTGGGCCTGAG
	CCCAAGTCTGTGGTGCAGCAGTACCTGGATGTGGTGGGCTTACCCCTTCATGCCCCCCTACTGGGGCCTGGGCTTCCACCTGTGCAGGTTGGTGGAGAACATGACCAGGGCTC
	ACTTCCCTCTGCATGTGCAGTCGAACTTCGACTACATCGACTTCCACTTTTAATAAGCATGCGTTCACGCACTTCCTCCCATCGTCCACGACTGCATAGGGGCCAGGACATATATGATGCATTCTGGA
	CCCTGCTATTTCTAGCTCTGGCCCTGCTGGCAGCTATAGGCCCTATGATGAGGGCTGAGGAGGGGGTGTTCATCACTAATGAGACTGCCACGGTTGTGGCCTGGCTCATCGAGGTGCTCGGAGGTGCTCGGAGATGGCGGCCTACACCAGGTGATCTT
	CCTGGCTAGGAATAACACCATTGTCAATGAGCTGGTGAGGGTGACCTCTGAGGGGCTGGCCTGCAGCTGCAGAAGGTGACTGTGCTGGGGGTGCCTACTGCCCCCCCAGCAGGTCCTGTGAGCAATGGGGTGCCTGTGAGCAACTTC
	ACCTATAGCCCTGACACCAAGGTGCTGGACATCTGTGTGACCCTGCTGATGGGGGAGCAGTTCCTGGTGAGCTGGCTGCTAA
40	>5'UTR|SERPINA7
	CAGGTGGATTCTTGGGCATTTGCTTAAGCTTGGTACCGCCACC
41	> 5' UTR|24bp
	CAGGTGGATTCTTGGGCATTTGCT
42	>FL-플리A
	ATCTGTGGCTTCTAGCTGCCCGGGTGGCATCCCTGTGACCCTCCCCAGTGCCTCCTGGCCCTGGAAGTTGCCACTCCAGTGCCCACCAGCCTTGTCCTAATAAAATTAAGTTGCATCATTTTGTCTGACTAGGTGTCCTTCT
	ATAATATTATGGGGTGGAGGGGGGTGGTATGGAGCAAGGGGCAAGTTGGG
43	CTGTGGCTTCTAGCTGCCCGGGTGGCATCCCTGTGACCCTCCCCAGTGCCTCCTGGCCCTGGAAGTTGCCACTCCAGTGCCCACCAGCCTTGTCCTAATAAAATTAAGTTGCATCATTTTGTCTGACTAGGTGTCCTTCTAT
	AATATTATGGGGTGGAGGGGGGTGGTATGGAGCAAGGGGCAAGTTGGG
44	>FL-플리A 및 AATAA 신호
	CTGTGGCTTCTAGCTGCCCGGGTGGCATCCCTGTGACCCTCCCCAGTGCCTCCTGGCCCTGGAAGTTGCCACTCCAGTGCCCACCAGCCTTGTCCTAATAAAATTAAGTTGCATCATTTTGTCTGACTAGGTGTCCTTCTAT
	AATATTATGGGGTGGAGGGGGGTGGTATGGAGCAAGGGGCAAGTTGGG
45	>REV RNA POLII_종결자
	AGAGAAAATGTTCTGGCACCTGCACTTGCACTGGGGACAGCCTATTTTGCTAGTTTGTTTGTTTCGTTTTGTTTTGATGGAGACGCTATGTT
46	> 48bp 합성 플리A를 갖는 스터퍼 DNA
	GTCCTTCAACGTCGAACTGTAGCCACTCTGGATAGCGTAGCTTAGCGATAGCTTTCGTACAAGGATAGCAACCAACACAGATAGTTTAGAAATTGTTCTAGATCTTCTGCTACTACTCGAGACGATAGTTGACTTCTAGAAGACT
	CTGGATAGAGAGCTTCCTGTGGTTTCTATTTCAACACTTCGAGCGATTTAGATAGAGCGCTCAATTTGAGAACAAAAACTCTGACACACTGTAGTCTTCTCAAGGCTTGATACGTCCTGCCACTCACACA
	CAAAAAACCAACACAGATTAATGAAAATAAAGATCTTTTATTAGAGAGCGAGTGGATAGTTTAGAGTCGCTTGAGACTTATCCTGTGTCCAACTAGCCAAGAGTAGAGAGAGTAGTAGAGAGATGGATCGAGAGATCGTCGTCT
	ATTTGACTGCTAGCCTGTGTTCTCGTCGTAGTCCAAATCTTCAATACTCTGGCGACTAGTAACTTGAATCTGTGTATCTAACACGACAAGGCTACTCCTTTGAGTTTCTAGTTGATAAGTGCGACTGGATCTAGCTAGTTGAGTTT
	CTAGAAACTACGTCCAAAGCTACTAGCACTA
47	> 합성 플리A
	CACACAAAAAACCAACACACAGATTAATGAAAATAAAGATCTTTTATT
48	>3'UTR
	AGCCGGCCGCGAGTGTGTTAGTCTCTCCAGAGGGAGGCTGGTTCCCCAGGGAAGCAGACCTGTGTCGCGGCCAGCAGCTGTCGCGGCCTCGGGGTTG
49	>3'UTR
	CCGGGCGGAGTGTGTTAGTCTCTCCAGAGGGAGGCTGGTTCCCCAGGGAAGCAGACCTGTGTCGCGGCCTGGGGGTTG

[0920]

50	>GAA 3'UTR CCGGCCGCAGTGTCTTAGTCTCTCCAGAGGCAGGCTGGTTCCCCAGGGAACCAGAGCCTGTGTGCGGCCAGCAGCTCTGTCCCGCCTGGCGGCTTCTTAAGTCCAATTATTTTAATAAAAGGGCATTTGGAAAAAAAAAAAA AGGTAGCAGTCGACAGATGA
51	> 내인성 wtGAA 신호 펩타이드 ATGGGAGTGAGGCACCCCCCCTGCTCCCATAGACTCCTGGCTGTCTGTGCCCTGGTGTCCTTGGCAACAGCTGCACTC
52	> GAA 핵산 서열의 N-말단 결실 ATGGGAGTGAGGCACCCCCCCTGCTCCCATAGACTCCTGGCTGTCTGTGCCCTGGTGTCCTTGGCAACAGCTGCACTCCTGGGGCACATCCTACTCCATGATTTCCTGCTGGTTCCCAGAGGTGAGTGGCTCCTCCCCAGTCC TGGAGGAGACTCACCCAGCTCAC
53	> 코돈 최적화된 GAA 신호 펩타이드의 뉴클레오타이드 ATGGGAGTGAGGCACCGCCCTGCTCCCACCGGCTCCTGGCCCTCTGTCCTTGGCAACCGCTGCACTCCTG
54	> 201 신호 펩타이드의 뉴클레오타이드 ATGGAGTTCGGGCTGAGCTGGGTCTTTCTGGTGGCCCTGCTGAAGGGAGTCCAGTGCGAG
55	> wt IL2 신호 펩타이드의 뉴클레오타이드 ATGTACGGTATGCAGCTGCTGTCCTGCATCGCACTGTCACTGGCACTGGTTACCAACTCA
56	> mut IL2 신호 펩타이드의 뉴클레오타이드 ATGTACCGTATGCAGCTGCTGTCCTGCATCGCACTGTCACTGGCACTGGTTACCAACTCA
57	> 2AM 신호 펩타이드의 뉴클레오타이드 ATGGGGAAGAACAAACTCCTTCATCCAAGTCTGGTTCTTCCTCTTGGTCCTCCCTGCCCACAGATGCC
58	> P2P 신호 펩타이드의 뉴클레오타이드 ATGAGAAAAGACAGACTTCTTCATTTATGTCTTGTGCTACTTCTTTATCCTGCTTTCTGCCAGTGACTCAAACTCT
59	> 내인성 GAA 신호 펩타이드 MGVRHPPCSHRLLAVCALVSLATAALL
60	>201 신호 펩타이드 MEFGLSWVFLVALLKGVQCE
61	>wt IL2 신호 펩타이드 MYRMQLLSCIALSLALVTNS
62	>mut IL2 신호 펩타이드 MYRMQLLLLIALSLALVTNS
63	>A2M 신호 펩타이드 MGKNKLLHPSLVLLLLVLLPTDA
64	>P2P 신호 펩타이드 MRKDRLLHLCLVLLLLLLLSASDSNS
65	> 인공 신호 펩타이드 MWWRLWWLLLLLLLLWPMVWA
66	> 카텝신 L 신호 펩타이드 LLLLAVLCLGT
67	> hAAT 신호 펩타이드의 뉴클레오타이드 ATGCCGTCTCTGTCTTGGGGCATCCTCCTCTGCTGGCAGGCCTGTGCTGCCTGGTCCCTGTCTCCCTGGCT
68	> FTBrat 신호 펩타이드 MLRGPGPGRLLLAVLCLGTSVRCTETGKSKR
69	> FTBrat 신호 펩타이드 MLRGPGPGRLLLLAVLCLGTSVRCTETGKSKRLALQIV
70	>FN1 인간 신호 펩타이드 MLRGPGPGLLLLAVQCLGTAVPSTGA
71	>FN1 x.레베스 신호 펩타이드 MRRGALTGLLLVLCLSVVLRAAPSATSKKRR
72	>hIGF2 신호 펩타이드 ATGGGAATCCCAATGGGGAAGTCGATGCTGGTGCTTCTCACCTTCTTGGCCTTCGCCTCGTGCTGCATTGCT

[0921]

73	>FN1 래트 신호 펩타이드 ATGCTCAGGGCTCCGGACCCGGCGCTGCTGCTAGCAGTCCTGTGCCTGGGCACATCGGTCGCTGCACCGAAACCGCAAGAGCAAGAGG
74	>FN1 래트 신호 펩타이드 ATG CTC AGG GCT CCG GGA CCC GGG CGG CTG CTG CTG CTA GCA GTC CTG TGC CTG GGG ACA TCG GTC GCT GCA CCG AAA ACC GGG AAG AGC AAG AGG CAG GCT CAG CAA ATC GTG-3'.
75	>FN1 인간 신호 펩타이드 ATGCTTAGGGGTCCGGGCCCGGGCTGCTGCTGGCCGTCCAGTGCCTGGGGACAGCGGTGCCCTCCACGGGAGCC
76	>FN1 x.래비스 신호 펩타이드 ATG CGC CGG GGG GCC CTG ACC GGG CTG CTC CTG GTC CTG TGC CTG AGT GTT GTG CTA CGT GCA GCC CCC TCT GCA ACA AGC AAG AAG CGC AGG
77	> 프리프로카텝신 L 신호 펩타이드 (래트) MTPLLLLAVLCLGTALA
78	> 프리프로-알파 2형 폴라펙신 신호 펩타이드 (초모 사피엔스) MLSFVDTRTLLLLAVTLCLATC
79	>SEQ 79 CTGCGCGCTCGGTCGCTCACTGAGGCCGCCCCGGGCAAAGCCCGGGCGTCGGGCGACCTTTGGTCGCCCGCCTCAGTGAGCGACGCGACAGACGGGAGTGGCCAACTCCATCACTAGGGGTTCCT
80	>SEQ 80 AGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAAAGGTCGCCCGACGCCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGCGCAG
81	>SEQ 81 CTGCGCGCTCGGTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAGCCCGGGCGTCGGGCGACCTTTGGTCGCCCGCCTCAGTGAGCGACGCGACAGACGGGAGTGGCCAACTCCATCACTAGGG
82	>SEQ 82 AGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAAAGGTCGCCCGACGCCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGCGCAG
83	> MH-257 ITR AGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCACTGAGGCAATTTGATAAAAATCGTCAAATTATAAACAGGCTTTGCCTCTGTTTAGCCTCAGTGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCC AACTCCATCACTAGGGGTTCCT
84	>MH-258 ITR AGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCACTGAGGCATAAAAATCCAGGCTTTGCCTGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATCACTAGGGGTTCCT
85	>MH 웰타 258AGCAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCACTGAGGCATAAAAATCCAGCTTTGCCTGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATCACTAGGGGTTCC T
100	>MH 웰로미어-1 ITR AGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCATTGGGATTGGGATTGGG

450	>CRE0052 GGGCATATAAAAACAGGGGCAAGGGCACAGACTCATAGCAGAGCAATCACCACCAAGCCTGGAATAACTGCAGCCACC
451	> pAAV-LSPhGAA |Actus101 플라스미드 CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAGCCCGGGCGTCGGGCGACCTTTGGTCGCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGAGTGGCCAACTCCATCACTAGGGGTTCCTGGAGGGGTGGAGTCG TGACGTGAATTACGTCATAGGGTTAGGGAGTCCCGCCTGTAGGAGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGCCCTTCGCGAGCATTTACTCTCGTTTGCTCGTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCTT ACTAGTTCTAGGAGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGCCCTTCGCTGGTTAATAATCTCCTCTAGTTCTAGAGCGGCCGCCAGTGTGCTGGAA TTCGGCTTTTTTAGGGTGGAAGTACCTTTGACATCATTTCCTCTGCGAATGCATGTATAATTTCTACAGAAACCATTAGAAAGATCACCCACGCCTCTCGTTTTGTACAACTTTCCCTTAAAAACTGCCAATCCCACTGCTG TTTGGCCCAATAGTGAGACTTTTTCCTGCTCTCTTGGTGTTTTGCCTATGGCCCCTATTCTGCCTGTGAAGACACTCTTGCCAGCATCTGACAATCCTCTTCTCGTTTGTTTTACATGA AGGGTCTGGCAGCCAAAGCAATCACTCATAGTTTGCTTTGTTCCTCTTGGCCTTTTGTCATCACGTTTGAAAATACCATCCCAGGGTTAATTGCTGGGGTTAATTATAACTGAGAGTGCTCTA GTTCTGCAATACAGGACATGCTATAAAAATGGAAAGATGTTGCTTCTGAGAGATCAGCTTACATGTGGTACCGAGCCGCTGCTGCTCCAGCCATCTCCAAGCCATCTCCAACGATGGGA GTGAGGCACCCGCCCTGCTCCCACCGGCTCCTGGCCGTCTGGCAACCGCTGCACATCCTACTCCATGATTTCCTGCTGGTTCCCCGAGACGTGAGTGGCTCCTCCCCAGTCCTGGAGG ACACTCACCCAGCTCACCAGCAGGAGCCCAGCACACCCGCCGTCCCAGACACTGCCCACACACTGCGACGTCCCCCCCCAACAGCCGCTTCGATTGCGGCCCTGCAAGGCCATCAC CCAGGAACAGTGCGAGGCCCGGGCTGCTCATCCCTGCAAAGCAGGGCTGCAGGGAGCCCAGATGGGGCAGCCCTGTGCTCTTCCCACCCAGCTACCCAGGTCATCAGAGCCTGTGAGCTGCTCGCC TACACGGCCACCCTGACCGTACCACCCCCACACTTCTTCCCCAAGGACATCCTGACCTGGGGCTGGAGCGTGATGATCGAGATGTCGATTCATCAACGACCTTCCAACTTCATCACAGAGCGTCAGGAT AGACCCCGCGTGTCCACAGCCGGGCACCGTCCCCACTCTACAGCGTGGAGTTCTCGCACCGCCACGCTGGACAGCGGCACGTCTGGGAGCACCTGTTCGCCATCGCCGTCTCCAGCAAA GTTCCTTCACGCTGCTCGCCTCGCAGTATATCACAGGCCTCGCCGAGCACACTCACGTCCCCTGATGCTCCACGACACCATCGTGGAACGTCGTGAGACAGTTCTCCGCCCACGCGCCGTGTGCGACCA GGGTCTCACCCTTCTACCTGGCGCTGGAGGACGGCGGGTCGGCACACGGGGTGTTCCTGCTAAACAGCAATGCCATCGAATGTGCTCCTGCAGCCGACGCCTGCCCTTCTACCCCCTTCATGCGGAACCACACAACAGCCTGCTCAG TCTTCCTGGGCCCAGAGCCCAAGAGCGTGGTGCAGCAGTACCTGGACGTTGTGGGATACCCGTTCATGCCGCCATACTGGGGCCTGGGGCTACTCCTCCACCGCTATCACCGCCAGGTGGTGGA GAACATGACCAGGGCCCACTTCCCCCTGGACGTCCAATGGAACGACCTGGACTACATGGACGTCCCGGACGAGGGCGACTTCACGTTCAACAAGGATGGCTTCCGGCACTTCCGGCATGGTGCAGCCACGAGGCGGGCGGCGGC TACATGATGATCGTGGATCCCTGCCATCAGCAGCTCGGCCCTCCGCCGGAGACTACAGGCCCTACCAGACGGGTCTCGCGAGGGGGTTTCATCACCAACGAGACCGGCCAGCCGCTGGATTGGGAAGGTATGGCCCGGGTCCACTG CCTTCCCCGCAGTTCACCAACCCCACAGCCCTCGGCTGTGGCGAGACATGTGGTCGTGAGTTCCATGACCAGGTGCCCTTCGCACCGATGTGCATTGACATCAACGAGCGTCAGGATCCGCCCGTGCCC CAACAATGAGCTGGAGAACCCACCCTACGTGCCTGGGGTGGTTGGGGGACCCCCAGGCGGCCACCATCTGTGCCTCCAGCCACACGACTTCTCTCCACACACTACACCTGCACAACAAGCCTGCTCAG TCCCACAGGGCGTGGTGAAGGCTCGGGGACACGCCCATTTGTGATCTCCCGCTCGACCTTTGCTGGCCACGGCCATACGCCGCCACCGTGGCACCTTCGCCTCCCGCCAGAAA TCCTGCAGTTTACCTGCTGGGGGTGCCTCTGGTCGGGCCGACGTCTCGGGCCAACACCTCAGAGCACCTGTGTCTCCGCTGCACCCACACCACAACAGCCTGCTCAG TCTGCCCCAGGAGCCGTACAGCTTCAGCGAGCCGCCCAGCAGGCCATGAGGAAGCCCTCACCTGCGCTACGCACTCCTCCCCACCACTCTACACACTGTTCCACCAGGCCCACGTCGCGGGGGAGACCGTGGCCCGGCCCTC TTCCTGGAGTTCCCCAAGGACTCTAGCACCTGGACTGTGGACCACCAGCTCCTGTGGGGGAGGCCCTGCTCATCACCCCAGTGCTCCAGGCCGGGAAGGCCGAGTGTCATCGCCTTTGGCACATGGTACGACCTGC AGACGGTGCCAATAGAGGCCCTTGGCAGCCTCCCACCCCACCTGCAGCTCCCCGTGAGCCAGCCATCCACAGCGAGGGCAGTGGGTGAGCCTCCGCGCCTGCGGCTGGGTACATCAT CCCCCTGCAGGGCCCTGGCCTCAACACCAGAGTCCCGCCACGAGCCCATGGCCCTGGCTGTGGCCCTGACAAGGGTGAGAGCCCGAGGGAGCAGTCGTCCTGGAGCGAGTGCTGGACGTGGAGCGAGGGCC TACACACAGGTCATCTTCGTCGGCAGGAATAACAGATGCTGTGATACGTGTGACCAGTGAGGGAGCTGGCCTGCAGCTGCAGAAGGTGACTGTCTCCTGGGCGTCCTCTCCAACGGGTG TCCTCGTCTCCAACTTCACCTACAGCCCCGACACCAAGGTCCTGCTCGTCTCGCTGTTGATGGGACAGACACTTCTCCTCGTCAGCTGCTGTTACCCCGCCCGAGTGCTGGTTCCCCAGG GAAGCAGAGCGTGTGCGGCAGCAGCTGTGTGGGGGCAGGTTTGTTAAGTGCAATTATTTTTAATAAAAGGGCATTTGGAAAAAAAAAAAAAGGTAGCAGTCGACAGATGAATATCTGCGACATCAT CCCGGGTGGCATCCCTGTGACCCCTCCCCAGTGCCTCTCCTGGCCCTGGAAGTTGCCACTCCCAGTGCCCCAACCAATCCCCATCTACACTATTTTGTCTGACTAGGTGTCCTTCTATAATATTATGGGGTGGA GTGCTTTTGCCTATGGCCCCTAATTCTGCCTGTGAAGCACACTCTTGCCAGCATCTGAATCCTCTTTCTCTTTTGTTTTACATGAAAGTTCAACCCTCAGTCTTTCTCCTCTTCTCTTTCTTCTTCTCGCGC GTGCTTTTGCTAGTGGCCCTAATTCTGCCTGTGAAGACTGGACTTAAACCCCTCCAGCTCTGACAATCCCTTTCTCTTTTGTTTACATGAAAGTTCAACCCTCAATCTACTCCTCTTCTCTTTCTTCTTCTCGCGC TTATCATTTTTTGCTTTTGTCCTTTGGCCTTGGTTTTGTACATCAGCTGTGAAAATACCATCCCAGGGTATTTATAACTGAGAGTGCTCTAGTCTCGCAATACAGGACATGCTATAAAAATGGAAAG ATGGTGCTTTCTGAGAGATCAGCTTACATGTG (서열 번호: 437)
97	>LSP|LSP_ACTUS_101 TCTAGGAGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCCAAGTGCCCTTCGCGAGCATTTACTCTCGTTTGCTCGTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCTTACTAGTTCTAGGAGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAG TTCCAAGTGCCCTTCGCGAGCATTTACTCTCGTTTGCTCGTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCTTACTAGTTCTAGAGCGGCCGCCAGTGTGCTGGAATTCGGCTTTTTTAGGGTGGAAGTACCTTTGACATCAT TTCCTCTGCGAATGCATGTATAATTTCTACAGAACCATTAGAAAGGATCACCCACGCCTCTCGTTTTGTACAACTTTCCCTTAAAAACTGCCAATCCCACTGCTGTTTGGCACATGGTACGACCTGCAGGTGCCTCTGCGG GTGCTTTTGCCTATGGCCCCTAATTCTGCCTGTGAAGACTGGACTTAAACCCCTCCAGCTCTGACAATCCCTTTCTCTTTTGTTTACATGAAAGTTCAACCCTCAATCTACTCCTCTTCTCTTTCTTCTTCTCGCGC TTATCATTTTTTGCTTTTGTCCTTTGGCCTTGGTTTTGTACATCAGCTGTGAAAATACCATCCCAGGGTATTTATAACTGAGAGTGCTCTAGTCTCGCAATACAGGACATGCTATAAAAATGGAAAG ATGGTGCTTTCTGAGAGATCAGCTTACATGTG (서열 번호: 437)
98	>M2 LSP TCTAGGAGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGCCCTTCGCGAGCATTTACTCTCGTTTGCTCGTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCTTACTAGTTCTAGGAGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAG TCCAAGTGCCCTTCGCGAGCATTTACTCTCGTTTGCTCGTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCTTACTAGTTCTAGGCTTTTTTAGGGCTGGAAGCTACCTTTGACATCATTTCCTCTGCGAATGCATGTATAATTTCTACAGAACCATTAGAAAGGATCACCCACGCCTCTCGTTTTGTACAACTTTCCCTTAAAAACTGCCAATCCCACTGCTGTTTGGCACATGGTACGACCTGCAGGTGCCTCTGCGG GTGCTTTTGCCTATGGCCCCTAATTCTGCCTGTGAAGACTGGACTTAAACCCCTCCAGCTCTGACAATCCCTTTCTCTTTTGTTTACATGAAAGTTCAACCCTCAATCTACTCCTCTTCTCTTTCTTCTTCTCGCGC TTATCATTTTTTGCTTTTGTCCTTTGGCCTTGGTTTTGTACATCAGCTGTGAAAATACCATCCCAGGGTATTTATAACTGAGAGTGCTCTAGTCTCGCAATACAGGACATGCTATAAAAATGGAAAG ATGGTGCTTTCTGAGAGATCAGCTTACATGTG (서열 번호: 437)
99	>M3 LSP

[0922]

[0923]

	TCTAGGAGTTAATTTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGCCCTTGCGAGCATTTACTCTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCCAGGAGCACAAACATTCCTTACTAGTTCTAGGAGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAG
	TCCAAGTGCCCTTGCGAGCATTTACTCTCTGTTTGCCTCTGGTTAATAATCTCCAGGAGCACAAACATTCCTTACTAGTTCTAGGAGCTACCTTTTTAGGCGTGGAAGCTACCTTGACATCAT
	TTCCTCTGCGAATGCATGTATAATTTCTACAGAACCTATTAGAAAGGATCACCCAGCCTCTGCTTTTGTACAACTTCCCTCTAAAAAACTGCCAATCCCACTGCTGTTTGGCCCAATAGTGAGAACTTTTCCTGCTGCCTCTTG
	GTGCTTTTGCCTATGCGCCCTATTCTGCCTGCTGAAGACACTCTTGCCAGCATGACTTAAACCCCTCCAGCTCTGACAATCCTCTTCTTTGTTTTACATGAAGGGTCTGGCAGCCAAAGCAATCACTCAAAGTTCAAACCC
	TTATCATTTTTTGCTTTGTTCCTCTTGGCCTTGGTTTGTACATCAGCTTTGAAAATACCATCCCCAGGGTTAATGCTCGGGTTAATTTATAACTCGAGAGTCCTCTAGTTCTGCAATACAGGACATGCTATAAAAATGGAAAGATG
	TTGCTTTCTGAGAGATCAGCTTACATGTG
86	> CRM_SP0412 AGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCCCCTGTTCAAACATGTCCTAATACTCTGTCTCTGCAAGGGTCATC AGTAGTTTTCCATCTTACTCAACATCCCTCCCAGTG
87	> CRM_SP0239 CAGGCTTTCACTTTCTCGCCAACTTACAAGGCCTTTCTGTGTAAACAATACCTGAACCTTTACCCCGTTGCCCGGCAACGGCCCAGCTCTGTGCCAAGTGTTTGAGTTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAGTCCAAGTGGCCCTT GGCAGCATTTACTCTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCGGCCCGGAGGCGCCTTTCGACCTTTCGCAATCCTCGCCACTCGAACCCTTGACCCTCGCCGCTGCCCCTGCCCTGCAGCTTGCTGTTT GCCCACTCTATTTGCCCAGCCCCAGCCCTGCAGACGTCCTTTACCAGGCGCAAAGTCGCAACATAGGCAGACCTTAAGGCATCACTCACTCACTAACATAAGCTTTCTCTCGCCTGCA
88	> CRM_SP0265 (CRM_LVR_131_A1) AGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCTGTACCGGCCCGGGAGGCGCCCTTTGCGACCTTTGCAATCCTGGC GCACTGAACCCTTGACCCTGCCCTGCACGCCCCCGCAGCTTGCTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCAGCCCCAGCCCTGCAGACGTCCTTTAGCAGGCAAAGTGCAACATAGGCAGACCTTAAGGGATGACTCAGTAACAGATTAAG CTTTGTGTGCCTGCA
89	> CRM_SP0240 CAGGCTTTCACTTTCTCGCCAACTTACAAGGCCTTTCTGTGTAAACAATACCTGAACCTTTACCCCGTTGCCCGGCAACGGCCCAGCTCTGTGCCAAGTGTTTG
90	> CRM_SP0246 AGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCGGCCCCGGGAGGCGCCCTTTGGACCTTTGCAATCCTGGGCGCACTG AACCCTTGACCCCTGCCCTGCAGCCCCCGCAGCTTGCTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCAGCCCCAG
91	> SP0412 AGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCCCCTGTTCAAACATGTCCTAATACTCTGTCTCTGCAAGGGTCATC AGTAGTTTTCCATCTTACTCAACATCCCTCCCAGTGAGTCATATGTTTGCTCACTGAAGGTTACTAGTTAACAGGCATCCCTTAAACAGGATATAAAAGGACTTCAGCAGGACTGCTCGAAACATCCCACTCAGCCACC
92	> SP0422 AGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCCCCTGTTCAAACATGTCCTAATACTCTGTCTCTGCAAGGGTCATC AGTAGTTTTCCATCTTACTCAACATCCCTCCCAGTGAGTCATATGTTTGCTCACTGAAGGTTACTAGTTAACAGGCATCCCTTAAACAGGATATAAAAGGACTTCAGCAGGACTGCTCGAAACATCCCACTCAGCCACC ACGCCATCCACGCTGTTTTGACCTCCATAGAAGACACCGGGACCGATCCAGCCTCCGCGGCCGGGAACGGTGCATTGGAACGCGGATTCCCCGTCCCAAGAGTCACGTAAGTTCTATAGACTCTATAGGCACACCCCTTTG GCTCTTATGCATGAACGGTGGAGGGCAGTGTAGTCTGAGCAGTACTCGTTGCTGCCGCGCGGCGTCACCAGACATAATAGCTGACAGACTGTTCCTTTCCATGGGTCTTTCTGCAGGCCACC
93	> SP0239 CAGGCTTTCACTTTCTCGCCAACTTACAAGGCCTTTCTGTGTAAACAATACCTGAACCTTTACCCCGTTGCCCGGCAACGGCCCAGCTCTGTGCCAAGTGTTTGAGTTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAGTCCAAGTGGCCCTT GGCAGCATTTACTCTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCGGCCCGGAGGCGCCTTTCGACCTTTGCAATCCTGCCGCACTGAACCCTTGACCCTGCCCTGCAGCCCCCGCAGCTTGCTGTTT GCCCACTCTATTTGCCCAGCCCCAGCCCTGGAGAGTCCTTTAGCAGGGCAAAGTGCAACATAGGCAGACCTTAAGGGATGACTCAGTAACAGATAAAACAGGGGGCAAGGCACAGACTCA TAGCAGCAATCACCACCAAGCCTGGAATAACTGCAGCCACC
94	> SP0265 (LVR_SP131_A1) AGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCTGTACCGGCCCGGGAGGCGCCCTTTGGACCTTTGCAATCCTGGC GCACTGAACCCTTGACCCCTGCCCTGCAGCCCCCGCAGCTTGCTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCAGCCCCAGCCCTGCAGACGTCCTTTAGCAGGCAAAGTGCAACATAGGCAGACCTTAAGGGATGACTCAGTAACAGATAAG CTTTGTGTGCCTGCAGGGCATATAAAAACAGGGGGCAAGGCACAGACTCATAGCAGAGCAATCACCACCAAGCCTGGAATAACTGCAGCCACC
95	>SP0240 CAGGCTTTCACTTTCTCGCCAACTTACAAGGCCTTTCTGTGTAAACAATACCTGAACCTTTACCCCGTTGCCCGGCAACGGCCCAGCTCTGTGCCAAGTGTTTGGCAAAGGTCTTATCTC CCAGCTCGCCCAGGCCCAGTGTTCCAGGAATGTGACCTTTGCTGCAGCAGCCGCTGGAGGGGGCAGAGGGATGGCTGCGAGGTTCAGCAAACACAGCAGCAGAAAGGCAGTTCCTCTTCTCCAGTGCCCTCCTTCCCTGTCTC TGCCTCTCCCCTCCCTTCCTCAGGCATCAGAGCGGAGACTTCAGGGAGACCAGAGCCCAGCTTGCCAGGGCACTGAGCTAGAAGCCCTGCC
96	> SP0246 AGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCGGCCCCGGGAGGCGCCCTTTGGACCTTTGCAATCCTGGGCGCACTG AACCCTTGACCCCTGCCCTGCAGCCCCCGCAGCTTGCTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCAGCCCCAGGGGCAAGGCACAGACTCATAGCAGAGCAATCACCACCAAGCCTGGAATAACTGCAGCCACC
144	> SP0131

[0924]

	GGCCCGGGAGGCGCCTTTGGACCTTTGCAATCCTGGCGCACTGAACCCTTGACCCTGCCCGCAGCTTGCTGTTTGCCCACGCCCCAGGCCTGGAGAGTCCTTTAGCAGGGCAAAGTGCAA CATAGCCAGACCTTAAGGGATGACTCACTGAACAGTAAGCTTTGTGTCCCTGCAGGGCATATAAAACAGGGGCAAGCCACAGCACTCATACAGCCAGACCAATCACCACCAAGCCCTGGAATAACTGCAGCCACC (서열 번호: 144),
145	> CMV-IE 5' UTR TCAGATCGCCTGGAGACGCCATCCACGCTGTTTTGACCTCCATAGAAGACACCGGGACCGATCCAGCCTCCGCGGCCGGGAACGGTGCATTCCCCGTGCCAAGAGTGACGTAAGTACCGCCTATAGACTCTAT AGGCACACCCCTTTGGCTCTTATGCATGCATGCTTGAGCCAGTACTCCGTTCCTCCGCGCCGCCCCACCAGACATAATAGCTCGACAGACTAACAGACTGTTCCTTTCCATGGGTCTTTTCTGCAG (서열 번호: 145),
146	> SP0265-UTR AGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTCTGTTTGCTCTGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCTGTACCGGCCCGGGAGGCGCCCTTTGGACCTTTGCAATCCTGGC GCACTGAACCCTTGACCCCTGCCCTGCAGCCCCGCAGCTTGCTGTTTGCCCAGCCCCAGCCCTGGAGAGTCCTTTAGCAGGGCAAAGTCCAACATAGGCAGACCTTAAGGGATGACTCAGTAACAGATAAG CTTTGTGTCCCTGCAGGGCATATAAAACAGGGGCAAGCCACAGCATCAGCCTGGAGACGCCATCCCAGCCTCCGCGGCCGGGAACGGTGCATTCCCCGTGCCAAGAGTGACGTAAGTACCGCCTATAGACTCTAT TTGGAAACGCGGATTCCCCGTGCCAAGAGTGACGTAAGTACCGCCTATAGACTCTATAGGCACACCCCTTTGGCTCTTATGCATGCATGCTTGAGCCAGTACTCCGTTCCTCCGCGCCGCCCCACCAGACATAT AATAGCTCACAGACTAACAGACTGTTCCTTTCCATGGGTCTTTTCTGCAGCCACC (서열 번호: 146),
147	> SP0239-UTR CAGGCTTTCACTTTCTCGCCAACTTACAAGGCCTTTCTGTGTAAACAATACCTGAACCTTTACCCCGTTGCCCGGCAACGGCCAGCTGTCTGCCAACGTCTTTGAGCTTTGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAGTCCAAGTGGCCCTT GGCAGCATTTCTACTCTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCGGCCCGGGAGGCGCCTTTGGACCTTTGCAATCCTGGCGCACTCGAACCCTTGACCCCTGCCCTGCAGCCCCGCAGCTTGCTGTTT GCCCACTCTATTGCCCAGCCCCAGCCTGGAGAGTCCTTTAGCAGGGCAAAGTGCAACTCAGTAACAGATAAGCTTTGTGTCCCTGCAGGGCATATAAAACAGGGGCAAGCCACAGCATCAGCCTGGAGACGCCATCCCAGCCTCCA TAGCAGAGTCAGATCGCCTGGAGACGCCATCCACGCTGTTTTGACCTCCATAGAAGACACCGGGACCGATCCAGCCTCCGCGGCCGGGAACGGTGCATTCCCCGTGCCAAGAGTGACGTAAGTACCGCCTATA GACTCTATAGGCACACCCCTTTGGCTCTTATGCATGCATGCTTGAGCCAGTACTCCGTTCCTCCGCGCCGCCCCACCAGACATAATAGCTCGACAGACTAACAGACTGTTCCTTTCCATGGGTCTTTTCTGC AGGCCACC (서열 번호: 147),
148	> SP0240-UTR CAGGCTTTCACTTTCTCGCCAACTTACAAGGCCTTTCTGTGTAAACAATACCTGAACCTTTACCCCGTTGCCCGGCAACGGCCAGCTGTCTGCCAACGTCTTTGAGCTTTGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAGTCCTTATCTC CCAGCTCGCCCAGGCCCAGGTTCCAGGAATGTGCACCTTTGCTGCAGCAGCCGCTGGAGAGGGCAGAGGGATGGGCTGCAGGTTGCAGCAAACAGCAGCAGCAGAAAAGGCAGTTCCTCTTCCTCCAGTGCCTCGTTCCCTGCTCTC TCCCTCTCCCTCCCTCCTTCCTCAGCATCAGAGCCCAGTCCCAGGCACTGTCACATCCCTCGAGACCCATCCACCTGTTTGACCTCCATAGAAGACACCGGGACCGATCCAGCCTCCGCGGCCGGGAACGGTGCATTCCCCG CGCGCGCCACCAGACATAATAGCTGCACAGACTAACAGACTGTTCCTTTCCATGGGTCTTTTCTGCAGGCCACC (서열 번호: 148
149	> SP0246-UTR AGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTCTGTTTGCTCTGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCGGCCCGGGAGGCGCCCTTTGGACCTTTGCAATCCTGGCGCACTG AACCCTTGACCCCTGCCCTGCAGCCCCGCAGCTTGCTGTTTGCCCAGCCCCAGGGCATATAAAACAGGGGCAAGCCACAGCATCATAGCAGATCGCCTGGAGACGCCATCCACGCTGTTTTGACCTCCATAGAAGAC CTCCATAGAAGACACCGGGACCGATCCAGCCTCCGCGGCCGGGAACGGTGCATTGGAACGCGGATTCCCCGTGCCAAGAGTGACGTAAGTACCGCCTATAGACTCTATAGGCACACCCCTTTGGCTCTTATGCATGCATGCTTGGA GGGCAGTGTAGTCTGAGCAGTACTCGTTGCTGCCGCGCGCGCCACCAGACATAATAGCTGACAGACTAACAGACTGTTCCTTTCCATGGGTCTTTTCTGCAGGCCACC (서열 번호: 149),
150	> SP0131_A1-UTR GGCCCGGGAGGCGCCTTTGGACCTTTGCAATCCTGGCGCACTGAACCCTTGACCCTGCCCGCAGCCCCGCAGCTTGCTGTTTGCCCACGCCCCAGCCCTGGAGAGTCCTTTAGCAGGGCAAAGTGCAA CATAGGCAGACCTTAAGGGATGACTCAGTAACAGATAAGCTTTGTGTCCCTGCAGGGCATATAAAACAGGGGCAAGCCACAGCATCATAGCAGATCGCCTGGAGACGCCATCCACGCTGTTTTGACCTCCATAGAAGAC ACCGGGACCGATCCAGCCTCCGCGGCCGGGAACGGTGCATTGGAACGCGGATTCCCCGTGCCAAGAGTGACGTAAGTACCGCCTATAGACTCTATAGGCACACCCCTTTGGCTCTTATGCATGCATGCTTGAGCCAGTACTCCGTTCCTCCGCGCCGCCCCACCAGACATAATAGCTGACAGACTAACAGACTGTTCCTTTCCATGGGTCTTTTCTGCAGGCCACC (서열 번호: 150),
154	>LVR412_asKbloEU GCCATTCGCCATTCAGGCTGCGCAACTGTTGGGAAGGGCGATCGGTGCGGGCCTCTTCGCTATTACGCCAGCTGGCGAAAGGGGGATGTGCTGCAAGGCGATTAAGTTGGGTAACGCCAGGGTTTTCCCAGTCACGACGTTGTAA AACGACGGCCAGTGAATTCCTCGACATTTAAATTCACGTTGGCCACTCCCTCTGCGCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAAAGGTCGCCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGC AGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATCACTAGGGGTTCCTGAGTTTAAACTTCGTCGAGGCCGCGATTAAATTCCAACATGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATA ATCTCAGGAGCACAAACATTCCGCCTGTTCAAACATGTCCTAATACTCTGTCTCTGCAGGGTCATCAGTAGTTTCCATCTTACTCAACATCCTCCCAGTGAGTCATATGTTTGCTCACTGAAGGTTACTAGTTACAGGCATC CCTTAAACAGGATATAAAGGACTTCAGCAGGACTGCTCGAAACATCCCACTCAGCCACCATGGGAGTGAGGCACCCGCCCTCCTGGCGCTCGTCGCTCGCTGCTTTGCCCATGGCAGCAGGCTCAAGAACGATGAGGGC ACATCCTACTCCATGATTTCCTGCTGGTTCCCCGAGAGCTGAGTGGCTCCTCCCCAGTCCTGGAGGAGACTCACCCAGCCAGGGAGCCCCGGGATGCCCAGGCACACCCCGGCCGTCCCAGAGGC AGTGCCCACACAGTGCGACGTCCCCCCCCAACAGCCGCTTCGATTGCGCCCCTGACAAGCCATCACCAGAACACTGCCAGCCCGCGCTGCTGCTACATCCCCTGCAAACGCAGGGCCTGCAGGGAGCCCAGATGGGCGCAGCCC TGGTCGTTCTTCCCACCCAGCTACCCAGGTGGAGAACCTGAGCTCCTGAAATGGGCTACGGCCACCCGTACCCTCCCCAAGGACATCCTGCGGCTGGAGGTGATGATGG AGACTGAGAACCGCCTCCACTTCACGATCAAAGATCCAGCTTACAGCGGCTACGAGGTGCCCTTGGACGTCCCCCACTCTACAGCGGTGGAGTTCTCCGAGGAGCCCTTCGGGGTGATCGT GCACCGGCAGCTGACGCCGTGTCTTTGCGACACGTGGCCGCCGCTGTCCTTCAGCTGTCCACCTTCTCACGCTCCGCGACCTCAGTCCCCTGATGCTCAGC ACCAGCTGGACCAGATCACCTGTGGAACCGGACGTTGCGCCCACGCCCGGTCTCACCTTTCTACCTGGGCCCAGAGCCCAAGAGCCGTCGTCAGCAGTACCGTTCATGCCGCCATACTG ATGTGGTCCTGCAGCCGAGCCCTGCCCTTAGCTGGAGGTCCGACAGGTGGGATCCTGGATGTCTACATCTTCCTGGGCCCAGAGCCCAAGAGCCGTCGTCAGCAGTACCGTTCATGCCGCCATACTG

[0925]

	GGGCGTGGGCTTCCACCTGTGCCGCTGGGGCTACTCCTCCACCGCCAGGTGGTGGAGAACATGACCAGGCCCACTTCCCCCTGCAGCTCCAATGCAACGACCTGGACTACATGGACTCCCGGAGGGACTTCACG
	TTCCAACAAGGATGGCTTCCGGCACTTCCCGGCATGTCGCAGGAGTCGTCCACCAGGCGCCGCCGCCCTGCCGGCCCTCGCGGCCATCACAGCGCTACAGGCCTACAGCGAGGGTCTCGCGCA
	GGGGGGTTTTCATCCACCAGACGACCGGCCAGCCGCTGATTGGGAAGGTATGGCCCGGGTCCACTGCCTTCCCCGACTTCACCAACCCCACACCCTGGCTGGGAGGACATGGTGGCTGAGTTCCACTGACCAGGTGCCCTT
	CGACGGCATGTGGATTGACATGAACGAGCCTTCCAACTTCATCAGAGGCTCTGAGGACGGCTGCCCCAACAATGAGCTGGCAGAAACCCACCTACGTGCCTCGGGGTCGTTGGGGGGACCCTCCAGGCGGCCACCATCTGTGCCTCC
	AGCCACCAGTTTCTCCACACACTACAACCTGCACAACCTTCAGGCCTGACCGAAGCCATCGGCCTCCCCACAGGGCCCTGGTGAAGGCTCGGGGACACGCCCATTTGTGATCTCCGCTCGACCTTTGCTGGCCACGGCCGAT
	ACGCCGGCCACTGGACGGGGACGTGTGGAGCTCCTGGCAGTTCCTCGCCGTCCTCCTGCGTGCCACGAAATCCTGCAGTTTAACCTGCTGGGGGTCCCTCTGCTGGGGTCCCTCTGCTGGGGCCGACGTCTGCGGCCTCACGATCCTCAGAGGAGCT
	GTGTGTGCGCTGGACCCACGCTGGGGCCTTCTACCCTTCATGCGGAACCACAACAGCCTGCTCACGTCTGCCCCAGGAGCCGTCACAGCTTCAGCGACGCCGCCCACGAGGAAGGCCCTCACCTGCGCTACGCACTC
	CTCCCCCACCTCTACACACTGTTCCACCAGGCCCACGTCGCGGCGGGAGACCGTGGCCCCGCCCTCTTCCTGGAGTTCCCCAAGGACTCTACGCACCTGCTGACCACACCAGCTCCTGTCGTTGTGGGGGAGGCCCTGCTCATCACCC
	CAGTGCTCCAGGCCGGGAAGGCCGAAGTGGCTACTTCCCCTTGGGCACATGGTACGACCTGCAGACGGTGCCAATAGAGCCCTTGGCAGCCTCCCACCCCCACTGCAGTCCCCGTGAGCCAGCCATCCACAGCGAGGG
	GCAGTGGGTGACGCTGCCGGCCCCCTGGACACATCAACGTCCACCTCGGGTCAGGCCCTGGCCTCACAACCACAGAGTCCCGCCAGCAGCCATGGCCCTGCTGTGGCCCTGACCAAGGT
	GCAGAGGCCCGAGCGGAGCTGTTCTGGCACGATGGACAGAGCCTCGACGCGAGGGCCTACACACAGGTCATCTTCCTGGCCACGAATAACGATCCTGAATGCAGTCGTACCACAGTACGACGGAGCTGGCC
	TGCAGCTGCAGAAGGTGACTGTCCTGGGCGTGGCCACGGCCCCCAGCAGGTCCCTCTCCTGTCTCCAACTTCACCTACAGCCCCGACACCAAGGTCCTGGACATCTGTGTCTCGCTGTTGAGGCAGCAGTT
	TCTCGTCAGCTGGTGTTAGCGGCGGCGAGTGTGTTAGTCTCTCCAGAGGAAGCAGACGCTGTGTCGCGGCAGCAGCTGTGCGGCCTGGGGGTTGTTAAGTGCAATTATTTTAATAAAAGGGGC
	ATTTGGAAAAAAAAAAAAAGGTAGCAGTCGACAGATGAATTCTGCAGATCTGTGGCTTCTAGCTGCCCGGGTGGCATCCCCTGCCAGTGCCTCTCCTGGCCCTGGAAGTTGCCACTCCAGTGCCCACCACGCCTTG
	TCCTAATAAAATTAAGTTGCATCATTTTGTCTTCTATAATATTATGGGGTGGTAATGCAGCAAGGGGCGGTGATACGACCAAGGTCGCTGCTGAACCACTTCTTCGGAAAAAGAGTTGGTAGCTCTTGATCCGGCAAACAAACCA
	CATGGCGGGTTAATCATTAACTACACAGTGCGGACCGAGCGGCCTAAGCTCGCGAAGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCTGCTGAACGCTCAGTGGAACGAAAACTCACGTTAAGGGATTTTGGTCATGAGATT
	GGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGAGTGGCCAACAGATCCATTTAAATCAACAAGCTTGCGTTATCCGCTCACAATTCCACACAACATAC
	GAGCCGGAAGCATAAAGTGTAAAGCCTGGGGTGCCTAATGAGTGAGCTAACTCACATTAATTGCGTTGCGCTCACTGCCCGCTTTCCAGTCGGGAAACCTGTCGTGCCAGCTGCATTAATGAATCGGCCAACGCGCGGGGAGAGG
	CGGTTTGCGTATTGGGCGCTCTTCCGCTTCCTCGCTCACTGACTCGCTGCGCTCGGTCGTTCGGCTGCGGCGAGCGGTATCAGCTCACTCAAAGGCGGTAATACGGTTATCCACAGAATCAGGGGATAACGCAGGAAAGAACATG
	TGAGCAAAAGGCCAGCAAAAGGCCAGGAACCGTAAAAAGGCCGCGTTGCTGGCGTTTTTCCATAGGCTCCGCCCCCCTGACGAGCATCACAAAAATCGACGCTCAAGTCAGAGGTGGCGAAACCCGACAGGACTATAAAGATACC
	AGGCGTTTCCCCCTGGAAGCTCCCTCGTGCGCTCTCCTGTTCCGACCCTGCCGCTTACCGGATACCTGTCCGCCTTTCTCCCTTCGGGAAGCGTGGCGCTTTCTCATAGCTCACGCTGTAGGTATCTCAGTTCGGTGTAGGTCGT
	TCGCTCCAAGCTGGGCTGTGTGCACGAACCCCCGTTCAGCCCGACCGCTGCGCCTTATCCGGTAACTATCGTCTTGAGTCCAACCCGGTAAGACACGACTTATCGCCACTGGCAGCAGCCACTGGTAACAGGATTAGCAGAGCG
	AGGTATGTAGGCGGTGCTACAGAGTTCTTGAAGTGGTGGCCTAACTACGGCTACACTAGAAGAACAGTATTTGGTATCTGCGCTCTGCTGAAGCCAGTTACCTTCGGAAAAAGAGTTGGTAGCTCTTGATCCGGCAAACAAACCA
	CCGCTGGTAGCGGTGGTTTTTTGTTTGCAAGCAGCAGATTACGCGCAGAAAAAAGGATCTCAAGAAGATCCTTTGATCTTTTCTACGGGGTCTGACGCTCAGTGGAACGAAAACTCACGTTAAGGGATTTTGGTCATGAGATT
	ATCAAAAAGGATCTTCACCTAGATCCTTTTAAATTAAAAATGAAGTTTTAAATCAATCTAAAGTATATATGAGTAAACTTGGTCTGACAGTTACCAATGCTTAATCAGTGAGGCACCTATCTCAGCGATCTGTCTATTTCGTTCATCCA
	TCAATACCATATTTTTGAAAAAGCCGTTTCTGTAATGAAGGAGAAAACTCACCGAGGCAGTTCCATAGGATGGCAAGATCCTGGTATCGGTCTGCGATTCCGACTCGTCCAACATCAATACAACCTATTAATTTCCCCTCGTCAA
	AAATAAGTTTATCAAGTGAGAAATCACCATGAGTGACGACTGAATCCGGTGAGAATGGCAAAAGTTTATGCATTTCTTTCCAGACTTGTTCAACAGGCCAGCCATTACGCTCGTCATCAAATCACTCGCATCAACCAAACCGTT
	ATTCATTCGTGATTGCGCCTGAGCGAGACGAAATACGCGATCGCTGTTAAAAGGACAATTACAAACAGGAATCGAATGCAACCGCGCAGGAACACTCGCCAGCCGATCAACACTCGCGCCCAATACATTCTCTTACCTGAATCAGGATATTCTTCTAAT
	ACCTGGAATGCTGTTTTCCCGGGATCGCCACGTGCAGATACCAGCGCCTAAAAATGCTTCATCGCCGCAACGCGCATTAAATTCCGCTCACCCAGTTTAGTCTGACCATCTCATCTGTAACATCATTCGCCAA
	CGCTACCTTTGCCATGTTTCAGAAACAACTCTGGCGCATCGGGCTTCCCATACAAGCGATAGATTGTCGCACCTGATTGCCCGACATTATCGCAGCCATCCATGTTGGAATTTAATCGCGG
	CCTCGACGTTTCCCGTTGAATATGGCTCATACTCTTCCTTTTTCAATATTATTGAAGCATTTATCAGGGTTATTGTCTCATGAGCGGATACATATTTGAATGTATTTAGAAAAATAAACAAATAGGGGTTCCGCGCACATTTCCC
	CGAAAAGTGCCACCTGACGTCTAAGAAACCATTATTATCATGACATTAACCTATAAAAATAGGCGTATCACGAGGCCCTTTCGTCTCGCGCGTTTCGGTGATGACGGTGAAAACCTCTGACACATGCAGCTCCCGGAGACGGTCA
	CAGCTTGTCTGTAAGCGGATGCCGGGAGCAGACAAGCCCGTCAGGGCGCGTCAGCGGGTGTTGGCGGGTGTCGGGGCTGGCTTAACTATGCGGCATCAGAGCAGATTGTACTGAGAGTGCACCATATGCGGTGTGAAATACCGCA
	CAGATGCGTAAGGAGAAAATACCGCATCAGGC
158	>LVR422 스터퍼
	GCCATTCGCCATTCAGGCTGCGCAACTGTTGGGAAGGGCGATCGGTGCGGGCCTCTTCGCTATTACGCCAGCTGGCGAAAGGGGGATGTGCTGCAAGGCGATTAAGTTGGGTAACGCCAGGGTTTTCCCAGTCACGACGTTGTAA
	AACGACGGCCAGTGAATTCGTCGAGATTTAAATGACGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAAAGGTCGCCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGC
	ACGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATCACTAGGGGTTCCTGAGTTTAAACTTCGTCGAGCCGCCGACGCGTAGGTTTAAAAAGCAGTCAAAGTCGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTCGTTGCTCGGTTAAATA
	ATCTCAGGAGCACAAACATTCCCCCTGTTCAAACATGTCCTAATACTCTGTCTCTGCAAGGGTCATCAGTAGTTTTCCATCTTACTCAACATCCTCCCAGTGAGTTCACTAGTTAACAGGCAATC
	CCTTAAACAGGATATAAAGGACTTCGCAGGACTGCTCGAAACATCCCACTCGCTGTTTGACCTCCATACAGACACCGGGACCGATCCACGCCTCCCGCGGCCGGGAACGGTGCATTGG
	AACGCGGATTCCCCGTGCCAAGAGTGACGTTAAGTATCCGCCTATAGACTCTATAGGCACACCCCTTTGGCTCTTATGCATGCATACTTGTATGCTATACGAAGTTATGTCGACCTGCAGGCATGCAAGCTTAATTA
	GCTGACAGACTAACAGACTGTTCCTTTCCATGGGTCTTTTCTGCAGGCCACCATGGGAGTGAGGCACCCCGCCCTGCTCCCACCGGCTCCTGCTGCCCTCGTGTCCTTGGCAACCGCTGCACTCCTGGGGCACATCCTA
	CTCCATGATTTCCTGCTGGTTCCCGAGAGCTGAGTGGCTCCTCCCAGTCCTGGAGAGACTCACCAGCTCACAGGCAGCACCAGGGCCCGGCGTCCCAGACGCAGTGCCCA
	CACAGTGCGACGGTCCCCCCCAACACGCGCGTTCGATTGCGCCCTGAGCTCCTCTGAAATGGGCTACAGCGCCAGAAGCAGGGGCTGCAGGGAGCCCAGATGGGGCAGCCCTGGTGCTT
	CTTCCCACCCAGCTACCCCAGCTACAAGCTGGAGAACCTGAGCTCCTCTGAAATGGGCTACAGCGCCAGCAACCTGACCCCTGCGGCTGGAGCGTGATGATGGAGACTGAG
	AACCGCCTCCACTTCACGATCAAAGATCCAGCTAACAGGCGCCGTGTCCACCTTCTACGCGTCGCCGCCGAGCACCTCACAGCGTCGTGCAGCCGGC
	AGCTGGACGGCCGCGTCGCTGGACACGACGGTGGCGCCCCTGTTCTTTGCGGACCAGTTCCTTCAGCTGTCCACCTCCCTGCCGCGAGCACCTCATCAGTCCCTGATGCTCAGCACCAGCTG
	GACCAGGATCACCCTGTGGAACCGGGACCTTGCGCCCACGCCGGTGCGACCTCTACGGCGTGGAGGACGCGGGTCGGCACACGGGGTGTTCCTGCTAAACAGCAATGCCATGGATGTGGTC

[0926]

	CTGCAGCCGAGCCCTGCCCTTAGCTGGAGGTCGACAGGTGGGATCCTGATGTCTACATCTTCCTGGGCCCAGAGCCCAAGAGCGTGGTGCAGCAGTACCTGGCAGCTACTGGGCCTGG
	GCTTCCACCTGTGCCGCTGGCGCTACTCCTCCACCGCTATCACCCCCAGGTGGCAGAACATGACCAGCCCCACTTCCCCCTGGACGTCCAATGCAACGACCTGGACTACATGACTCCCGGAGGCACTTCACCTACAA
	GGATGGCTTCCGGGACTTCCCGGCCATGGTGCAGGAGGTGGCGCGGCGGCTACATGATGATGTCGTGGATCCTGCCATCAGCAGCTCAGCAGGCCTACAGGCCTACGACATCGGTGTCTGCGGACGAGGGGGTT
	TTCATCACCAACGAGACCGGCCGCTGATTGGGAAAGTATGGCCCGGTCCACTGCCTTCCCCGACTTCACCCAACCCCAGCCCTGGCCTGGTCGAGTTCCATGACCAGGTGCCCTTCGACGGCA
	TGTGGATTGACATGAACGAGCCTTCCAACTTCATCAGAGGCTCTGAGGACGACTCCACCCTAACGTGCCTGGGGTGGTTGGGGGACCCTCCAGGCGGCCACCATCTGTGCCTCCAGCCACCA
	GTTTCTCTCCACACACTACAACCTGCACAACCTCTACGGCCTGACCGAAGCCATCGCCTCCCACAGGGCGCTGGTGAAGGCTCGGGGGACACGCCCCATTTCGATCCTCCCGCTCGACCTTGCTGGCCACGGCCGATACGCCGGC
	CACTGGACGGGGGAGCTGTGGAGCTCCTCGGAGCAGCTCGCCTCCTCCGTGCTGGGGGTGCCTCTGTGGCGGCCCACGTCTCGCGGCTTCCTGGGCAACACCTCAGAGGACGTGTGTGTGC
	GCTGACCCAGCTGGGGGCCTTCTACCCCTTCATGCGGAACCACAACAGCCTGCTCATGTCGCCCAGGAGCCGCCGCCACGAGCCCATGAGGAAGCCCTCACCTGCGCTACGCACTCCTCCCCA
	CCTCTACACACTGTTCCACCAGGCCCACGTCGCGGGGGAGACCGTGCCCCGGCCCTCTTCCTGGAGTTCCCCAAGGACTCTAGCACCTGGACCACCAGCTCCTGTGGGGGGAGGCCCTGCTCATCACCCCAGTGCTC
	CAGGCCGGGAAGGCCGAAGTGATGGCTACTTCCCTTCGGGCACATGGTGACGACCTGCGACCTCCCCGTGAGCCCTCCCACGTCCCCACCAGCGACATCCACAGCGAGGGCAGTGGG
	TCACCGTCCCGCCCCCCCTTGGACACCATCAACGTCCCGGCCTCGGCCTCAGGCCCTGGCCTCACAACCACAGACTCCCCCCACACCCATGGCCCCTGGCTGTGCCCTGACCAAGGGTCGCACAGGC
	CCGAGGGGAGCTGTTCTGGGACGATGGAGAGCCTGGAAGTGCTGGACGCAGGGGCCTACACACAGGTCATCTTCCTGGCCAGGAATAACACGATCGTGATACGTGGTGACCAGTGAGGGAGCTGGCCTGCGACGCTG
	CAGAAGGTGACTGTCCTGGGCGTGGCCACGGCGCCCCAGCAGGTCCTCTCCAACGGTGTCCTGTCTCACCTACACTTCCACAACTTCCGCTCACAATTCCACACAACATATGCAGCCGGAGCAGCATAAA
	GCTGGTGTTAGCGAGCGGCCGCTCTTAGTAGCGATATCGATCCCCAGCCCACTTTTCCCCAATACGACTACGAGATCTGTCGTGCCAGCTGCATTAATGAATCGGCCAACGCGCGGGGAGAGGCGGTTTGCGTATTGGG
	GCCACTCCTGAATGAGCTTGCCTAATAAATTTAAGGTTGCATCATTTTGTCTCGACTAGGGTGTCCTTCTATAATATTATGGGGTGGAGGGGGTGGTATGCAGAAGATAGTTGACTTCTAGAAGACTCTGGATAGAGACGTTCCTGTGG
	CACTCTGGATAGCTAGCTAGCGATGTTTGTAGATAGTTTCAAGGATTAGCAACCAACAACACAGATAGTTTAGAAATTGTTCTAGATCTTCTGCTACTCTCAGAGATAGTTGACTTCTAGAAGACTCTGGATAGAGACGTTCCTGTGG
	TTTCTATTTCAACACTTCGAGCGATTTAGATAGAGGCGTCAATTGAGAACAAAAACTGGACACCTGTTCTAGAACACTAGTGCTAGTTCTCAAGCCTTGATAGTTCGTGTAGGTCGTTCGCTCCAAGCTGGGC
	ATGAAAATAAAGACTTTATTAGAGAGCGAGTGGATAGTTTAGAGTCGCTTGAGACTTATCCTGTGTCCAACTAGCCAAGACTACAGAGACAGCTATCGCCACTGGTAACAGGATTAGCAGAGTCGAGGTATGTAGGCGGTG
	TCGTCGTAGTCCAAATCTTCAATACTCTGGCGACTAGTAACTTGAATCTGTGTATCTAACACGACAAGGCTACTCCTTTGAGTTTCTAGTGATAAGTGCGCACTGGATAGCTACTGTCCAAAGCTA
	CTAGCACTACACGTGCCGACCGAGCCGCCTAAGCTCGCGAAGCAACCCTAGTGATCGACTTGCCACTCCCTCTCTCCCGCCTCCGCTCACTCAGCCCCGCCCGCCACCAAAGGTCGCCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGG
	CCTCATGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAAGACGATTTAAATGACGAAGCTTGGCGTAATCATGGTCATAGTCCGCGCCCTAACGTTGGATACCGACTAGCAGAAGTCTTGTTCCTTGGAGTCTTAC
	GTGTAAAGCCTGGGGTGCCTAATGAGTGAGCTAACTCACATTAATTGCGTTGCGCTCACTGCCCGCTTTCCAGTCGGGAAACCTGTCGTGCCAGCTGCATTAATGAATCGGCCAACGCGCGGGGAGAGGCGGTTTGCGTATTGGG
	CGCTTCTTCCGCTTCCTCGCTCACTGACTCGCTGCGCTCGGTCGTTCGGCTGCGGCGAGCGGTATCAGCTCACTCAAAGGCGGTAATACGGTTATCCACAGAATCAGGGGATAACGCAGGAAAGAACATGTGAGCAAAAGGCCAGC
	AAAAGGCCAGGAACCGTAAAAAGGCCGCGTTGCTGGCGTTTTTCCATAGGCTCCGCCCCCCTGACGAGCATCACAAAAATCGACGCTCAAGTCAGAGGTGGCGAAACCCGACAGGACTATAAAGATACCAGGCGTTTCCCCCTGG
	AAGCTCCCTCGTGCGCTCTCCTGTTCCGACCCTGCCGCTTACCGGATACCTGTCCGCCTTTCTCCCTTCGGGAAGCGTGGCGCTTTCTCATAGCTCACGCTGTAGGTATCTCAGTTCGGTGTAGGTCGTTCGCTCCAAGCTGGGC
	TGTGTGCACGAACCCCCGTTCAGCCCGACCGCTGCGCCTTATCCGGTAACTATCGTCTTGAGTCCAACCCGGTAAGACACGACTTATCGCCACTGGCAGCAGCCACTGGTAACAGGATTAGCAGAGCGAGGTATGTAGGCGGTG
	CTACAGAGTTCTTGAAGTGGTGGCCTAACTACGGCTACACTAGAAGGACAGTATTTGGTATCTGCGCTCTGCTGAAGCCAGTTACCTTCGGAAAAAGAGTTGGTAGCTCTTGATCCGGCAAACAAACCACCGCTGGTAGCGGTGG
	TTTTTTTGTTTGCAAGCAGCAGATTACGCGCAGAAAAAAAGGATCTCAAGAAGATCCTTTGATCTTTTCTACGGGGTCTGACGCTCAGTGGAACGAAAACTCACGTTAAGGGATTTTGGTCATGAGATTATCAAAAAGGATCTTC
	ACCTAGATCCTTTTAAATTAAAAATGAAGTTTTAAATCAATCTAAAGTATATATGAGTAAACTTGGTCTGACAGTTACCAATGCTTAATCAGTGAGGCACCTATCTCAGCGATCTGTCTATTTCGTTCATCCATAGTTGCCTG
	GAAAAAGCCGTTTCTGTAATGAAGGAGAAAACTCACCGAGGCAGTTCCATAGGATGGCAAGATCCTGGTATCGGTCTGCGATTCCGACTCGTCCAACATCAATACAACCTATTAATTGTTGCCGGGAAAGTGCCACCTG
	TGAGAAATCACCATGAGTGACGACTGAATCCGGTGAGAATGGCAAAAGTTTATGCATTTCTTTCCAGACTTGTTCAACAGGCCAGCCATTACGCTCGTCATCAAAATCACTCGCATCAACCAAACCGTTATTCATTCGTGATTGC
	GCCTGAGCGAGACGAAATACGCGATCGCTGTTAAAAGGACAATTACAAACAGGAATCGAATGCAACCGGCGCAGGAACACTGCCAGCGCATCAACAATATTTTCACCTGAATCAGGATATTCTTCTAATACCTGGAATGCTGTTT
	TTCCGGGGATCGCAGTGGTGAGTAACCATGCATCATCAGGAGTACGGATAAAATGCTTGATGGTCGGAAGAGGCATAAATTCCGTCAGCCAGTTTAGTCTGACCATCTCATCTGTAACATCATTGGCAACGCTACCTTTGCCATG
	TTTCAGAAACAACTCTGGCGCATCGGGCTTCCCATACAAGCGATAGATTGTCGCACCTGATTGCCCGACATTATCGCGAGCCCATTTATACCCATATAAATCAGCATCCATGTTGGAATTTAATCGCGGCCTCGAGCAAGACGTTT
	ACGTCTAAGAAACCATTATTATCATGACATTAACCTATAAAAATAGGCGTATCACGAGGCCCTTTCGTCTCGCGCGTTTCGGTGATGACGGTGAAAACCTCTGACACATGCAGCTCCCGGAGACGGTCACAGCTTGTCTGTAAGC
	GGATGCCGCGGAGACAGCAACGCCGTCAGGGCGCGTCAGCGGGTGTTGGCGGGTGTCGGGGCTGGCTTAACTATGCGGCATCAGAGCAGATTGTACTGAGAGTGCACCATATGCGGTGTGAAATACCGCACAGATGCGTAAGGAGA
	PLFLEFPKDSTWTVDHQLLWGEALLTPVLQAGKAEVTGYFFLGTWYDLQTVPIEALGSLPPPPAAPREPAIHSEGQWVTLPAPLDTTNVHLRAGYIIPLQGFGLTTTESRQQPMALAVALTKGGBARGELFWDDGESLEVLER
	GAVTQVIFLARNNTTVNELVRVTSEGAGLQLQKVTVLGVATAPQQVLSNGVFVSNFTVSPDTKVLDICVSLLMGEQFLVSKC
106	>IVRSP0412 삽입 GGTACCGAGCTCGGATCCACTAGTAACGGCCGCCAGTGTGCTGGAAT
107	>mod GAA (H199R, R223H) MGVRHPPCSHRLLAVCALVSLATAALLGHILLHDFLLVPRELSGSSPVLEETHPAHQQGASRPGPRDAQAHPGPRAVPTQCDVPPNSRFDCAPDKAITQPQCEARGCCYIPAKQGLQGAQMGQPWCFFPPSYPSYKLENLSSSE MGYTATLTRTTPTFPFKDILTLRLDVMMETENRLHFTIKDPANRRYEVPLETPRVHSRAPSPLYSVEFSEEPFGVIVHRQLDGRVLLNTTVAPLFFADQFLQLSTSLPSQYITGLAEHLSPIMLSTSWTRITLWNRNDLAPTPGAN LYGSHPFYLALEDGGSAHGVFLLNSNAMDVVLQPSPALSWRSTGGILDVYIFLGPEPKSVVQQYLDVVGYPFMPPYWGLGFHLCRWGYSSTAITRQVVENMTRAHFPLDVQWNDLDYMDSRRDFTFNKDGFRDFPAMVQELHQGG RRYMMIVDPAISSSGPAGSYKPYDEGLRRGVFITNETGQPLIGKVWPGSTAFPDFTNPTALAWWEDMVAEFHDQVPFDGMWIDMNEPSNFIRGSEDGCPNNELENPPYVPGVVGGTLQAATICASSHQFLSTHYNLHNLYGLTEA IASHRALVKARGTRPFVISRSTFAGHGRYAGHWTGDVWSSWEQLASSVPEILQFNLLGVPLVGADVCGFLGNTSEELCVRWTQLGAFYPFMRNHNSLLSLPQEPYSFSEPAQQAMRKALTLRYALLPHLYTLFHQAHVAGETVAR PLFLEFPKDSTWTVDHQLLWGEALLTPVLQAGKAEVTGYFPLGTWYDLQTVPIEALGSLPPPPAAPREPAIHSEGQWVTLPAPLDTTNVHLRAGYIIPLQGFGLTTTESRQQPMALAVALTKGGBARGELFWDDGESLEVLER GAVTQVIFLARNNTTVNELVRVTSEGAGLQLQKVTVLGVATAPQQVLSNGVFVSNFTVSPDTKVLDICVSLLMGEQFLVSKC

[0927]

	MGVRAPPCSHRLIAVCALVSLATAALLGHITLLHDFLLVPRELGSSSPVLEETHPAHQQGASRPGPRDAQAHPGRPRAVPTQCDVPPNSRFDCAPDKAITQPQCEARGCCYIPAKQGLQGAQMGQPWCFFPPSYPSYKLENLSSSE
	MGVTATLRTPTPFPKDILTKLRDVMMETENRLHFTIKDPANRRVEVPLETPRVHSRAPSPLYSVEFSEEPFGVIVHRQLDGRVLLNTTVAPLFFADQFLQLSTSLPSQYITGIAEHLSPIMLSTSWTRITLWNRDLAPTPGAN
	LYGSHPFVLAIEDGGSAHGVFLLNSNAMDVVLQPSPALSWRSTGGILDVYIFLGPEPKSVVQQYLDVVGYPFMPPYWGLGFHLCRWGYSSTAITRQVVENMTRAHFPLDVQWNDLDYMDSRRDFTFNKDGFRDFPAMVQELHQGGRRYMMIV
	RRYMMIVDPAISSSGPAGSYRPYDEGLRRGVFITNETGQPLIGKVWPGSTAFPDFTNPTALAWWEDMVAEFHDQVPFDGMWIDMNEPSNFIRGSEDGCPNNELENPPYVPGVVGGTLQAATICASSHQFLSTHYNLHNLYGLTEAIASHRAL
	IASHRALVKARGTRPFVISRSTFAGHGRYAGHWTGDVWSSWEQLASSVPEILQFNLLGVPLVGADVCGFLGNTSEELCVRWTQLGAFYPFMRNHNSLLSLPQEPYSFSEPAQQAMRKALTLRYALLPHLYTLFHQAHVAGETVARP
	PLFLEFPKDSSTWTVDHQLLWGEALLITPVLQAGKAEVTGYFPLGTWYDLQTVPIEALGSLPPPPAAPREPAIHSEGQWVTLPAPLDTINVHLRAGYIIPLQGPGLTTTESRQQPMALAVALTKGGEARGELFWDDGESLEVLERGAYTQVI
	GAYTQVIFLARNNTIVNELVRVTSEGAGLQLQKVTVLGVATAPQQVLSNGVPVSNFTYSPDTKVLDICVSLLMGEQFLVSWC
108	>mod GAA w/201 신호 펩타이드
	MEFGLSWVFLVALLKGVQCEGHIILHDFLLVPRELSGSSPVLEETHPAHQQGASRPGPRDAQAHPGRPRAVPTQCDVPPNSRFDCAPDKAITQPQCEARGCCYIPAKQGLQGAQMGQPWCFFPPSYPSYKLENLSSSEMGYTATL
	TRTTPTFPKDILTKLRDVMMETENRLHFTIKDPANRRVEVPLETPRVHSRAPSPLYSVEFSEEPFGVIVHRQLDGRVLLNTTVAPLFFADQFLQLSTSLPSQYITGLAEHLSPIMLSTSWTRITLWNRDLAPTPGANLYGSHPF
	YLALEDGGSAHGVFLLNSNAMDVVLQPSPALSWRSTGGILDVYIFLGPEPKSVVQQYLDVVGYPFMPPYWGLGFHLCRWGYSSTAITRQVVENMTRAHFPLDVQWNDLDYMDSRRDFTFNKDGFRDFPAMVQELHQGGRRYMMIV
	DPAISSSGPAGSYRPYDEGLRRGVFITNETGQPLIGKVWPGSTAFPDFTNPTALAWWEDMVAEFHDQVPFDGMWIDMNEPSNFIRGSEDGCPNNELENPPYVPGVVGGTLQAATICASSHQFLSTHYNLHNLYGLTEAIASHRAL
	VKARGTRPFVISRSTFAGHGRYAGHWTGDVWSSWEQLASSVPEILQFNLLGVPLVGADVCGFLGNTSEELCVRWTQLGAFYPFMRNHNSLLSLPQEPYSFSEPAQQAMRKALTLRYALLPHLYTLFHQAHVAGETVARPLFLEFP
	KDSSTWTVDHQLLWGEALLITPVLQAGKAEVTGYFPLGTWYDLQTVPIEALGSLPPPPAAPREPAIHSEGQWVTLPAPLDTINVHLRAGYIIPLQGPGLTTTESRQQPMALAVALTKGGEARGELFWDDGESLEVLERGAYTQVI
	FLARNNTIVNELVRVTSEGAGLQLQKVTVLGVATAPQQVLSNGVPVSNFTYSPDTKVLDICVSLLMGEQFLVSWC
109	>mod GAA w/wt IL2 신호 펩타이드
	MYRMQLLSCIALSLALVTNSGHIILHDFLLVPRELSGSSPVLEETHPAHQQGASRPGPRDAQAHPGRPRAVPTQCDVPPNSRFDCAPDKAITQPQCEARGCCYIPAKQGLQGAQMGQPWCFFPPSYPSYKLENLSSSEMGYTATL
	TRTTPTFPKDILTKLRDVMMETENRLHFTIKDPANRRVEVPLETPRVHSRAPSPLYSVEFSEEPFGVIVHRQLDGRVLLNTTVAPLFFADQFLQLSTSLPSQYITGLAEHLSPIMLSTSWTRITLWNRDLAPTPGANLYGSHPF
	YLALEDGGSAHGVFLLNSNAMDVVLQPSPALSWRSTGGILDVYIFLGPEPKSVVQQYLDVVGYPFMPPYWGLGFHLCRWGYSSTAITRQVVENMTRAHFPLDVQWNDLDYMDSRRDFTFNKDGFRDFPAMVQELHQGGRRYMMIV
	DPAISSSGPAGSYRPYDEGLRRGVFITNETGQPLIGKVWPGSTAFPDFTNPTALAWWEDMVAEFHDQVPFDGMWIDMNEPSNFIRGSEDGCPNNELENPPYVPGVVGGTLQAATICASSHQFLSTHYNLHNLYGLTEAIASHRAL
	VKARGTRPFVISRSTFAGHGRYAGHWTGDVWSSWEQLASSVPEILQFNLLGVPLVGADVCGFLGNTSEELCVRWTQLGAFYPFMRNHNSLLSLPQEPYSFSEPAQQAMRKALTLRYALLPHLYTLFHQAHVAGETVARPLFLEFP
	KDSSTWTVDHQLLWGEALLITPVLQAGKAEVTGYFPLGTWYDLQTVPIEALGSLPPPPAAPREPAIHSEGQWVTLPAPLDTINVHLRAGYIIPLQGPGLTTTESRQQPMALAVALTKGGEARGELFWDDGESLEVLERGAYTQVI
	FLARNNTIVNELVRVTSEGAGLQLQKVTVLGVATAPQQVLSNGVPVSNFTYSPDTKVLDICVSLLMGEQFLVSWC
110	>mod GAA w/mut IL2 신호 펩타이드
	MYRMQLLLLIALSLALVTNSGHIILHDFLLVPRELSGSSPVLEETHPAHQQGASRPGPRDAQAHPGRPRAVPTQCDVPPNSRFDCAPDKAITQPQCEARGCCYIPAKQGLQGAQMGQPWCFFPPSYPSYKLENLSSSEMGYTATL
	TRTTPTFPKDILTKLRDVMMETENRLHFTIKDPANRRVEVPLETPRVHSRAPSPLYSVEFSEEPFGVIVHRQLDGRVLLNTTVAPLFFADQFLQLSTSLPSQYITGLAEHLSPIMLSTSWTRITLWNRDLAPTPGANLYGSHPF
	YLALEDGGSAHGVFLLNSNAMDVVLQPSPALSWRSTGGILDVYIFLGPEPKSVVQQYLDVVGYPFMPPYWGLGFHLCRWGYSSTAITRQVVENMTRAHFPLDVQWNDLDYMDSRRDFTFNKDGFRDFPAMVQELHQGGRRYMMIV
	DPAISSSGPAGSYRPYDEGLRRGVFITNETGQPLIGKVWPGSTAFPDFTNPTALAWWEDMVAEFHDQVPFDGMWIDMNEPSNFIRGSEDGCPNNELENPPYVPGVVGGTLQAATICASSHQFLSTHYNLHNLYGLTEAIASHRAL
	VKARGTRPFVISRSTFAGHGRYAGHWTGDVWSSWEQLASSVPEILQFNLLGVPLVGADVCGFLGNTSEELCVRWTQLGAFYPFMRNHNSLLSLPQEPYSFSEPAQQAMRKALTLRYALLPHLYTLFHQAHVAGETVARPLFLEFP
	KDSSTWTVDHQLLWGEALLITPVLQAGKAEVTGYFPLGTWYDLQTVPIEALGSLPPPPAAPREPAIHSEGQWVTLPAPLDTINVHLRAGYIIPLQGPGLTTTESRQQPMALAVALTKGGEARGELFWDDGESLEVLERGAYTQVI
	FLARNNTIVNELVRVTSEGAGLQLQKVTVLGVATAPQQVLSNGVPVSNFTYSPDTKVLDICVSLLMGEQFLVSWC
111	> 코돈 최적화된 GAA 신호 펩타이드
	ATGGGAGTGAGGCACCCCGCCCTGCTCCCACCGCGCTCTCTGCCCCTCTCGTCTTGCTGGCCACAACCGCTGCACTCCTCGCCCACATCCTACTCCATCATTTCCTGCTGGTTCCCCGAGAGCTGAGTGGCTCCTCCCCCAGTCC
	TGGAGGAGACTCACCAGCGCCAGCACACGACCAGGAGCCCGGGACGCCCGGCACACCCGCGCTCCCCAGACGTGCCACACAGTGCGACGTCCCCCCAACAGGCGTTCGATTGGCGCCTGCACAAGGC
	CATCACCCAGGAACAGTGCGCAGGCCCGCGGCTGCTGCTACATCCCTGCCAAAGCAGGGGCTGCAGGGAGCCCAGATGGGCAGCCCTGGTGCTTCTTCCCACCCAGCTACCACAGCCTGGACGACCTCGAGACCTCGAGTCCTCTGAA
	ATGGGCTACACGGCCACCCTGACCCGCATACACCCCCACCTTCTCCCCAAGGACATCCTCGACCCTGCGGCGCTGGAGCGTCATGATGGAGACTCAGAGCAGCCTCGACGCCAGCGGCCGGTACGCAACCGCTAACAGGCGCTACGAGTGC
	CCTTGGAGACCCCGCGTGTCCACAGCCGGGGCACCGTCCCCACTCTACAGCGTGGAGTTCTCCGAGGAGCCCTTCGGCGTGATCGTCGCCGGCACGTCGGTGAACGACGGTGGCGCCCCTGTTCTTTGC
	GGACCAGTTCCTTCAGCTGTCCACCTCGCGTCGCCTCGCAGTATATCACAGGCCTCGCCGAGCACCTCAGTCCCCTGATGCTCAGCACCAGCGCCGGGACCTGGAGGTCACCTGTGGCGCCACGGCCGGTGCGAACC
	CTCTACGGGTCTCACCCTTCTACCTGGCGCTGGAGGACGCGGGTGTTCCTGCTAAACAGCAACGCCATGGACGTGGTCCTGCAGCCGAGCCCTGCCTTAGCTGGAGGTCGACAGGTGGGATCCTGGACG
	TCTACATCTTCCTGGGCCCAGAGCCGTGGTGCAGCATACCTGGACGTCATGCCGTTCATGCCGCCGCGTGGGGCCTGGCGTTCCACCTCGTGCCGCCGCGTATCACCCGCCAGGT
	GGTGGAGAACATGACCAGGGCCCACTTCCCCCTGGACGTCCAGTGGAACGATCTGGACTACATGGACGCCTTCGGCGACTTCGCCTGGCCATGGTGCAGGACGCTGCACCAGGGCGGC
	CGCGCCTACATGATGATGTGGATCCTCGCCATCAGCAGTCCGGCCGTCGGCCTACAGCACGATCCTCGCGGAGGGCGTTTCATCACCAACACAGACCGCGACCTGATTGGCAAGGTGTGGCCCGGT
	CCACTGCCTTCCCCGACTTCACCAACCCCACAGCCCTGGCCTGGTGGAGGACATGGTGGCCTGAGTTCCATGACCAGGTGCCCTTCGACGCATGGTGACTTCCAACTTCATCAGAGGCTCTGAGGACGG
	CTGCCCCAACAACGAGCTGGAGAACCCACCTACGTCGCCTGGGGTGGTTGGGGGACACCCTCCAGGCGGCCACCATCTGTGCCTCCACCACCACGTCTCTCCACACACTACTACAACCTGCACAACCTCTACGGCCTGACCGAAGCC
	ATCGCCTCCCACGCGGCGCTGGTGAAGGCTCGGGGGACACGCCCATTGTGATCTCCGCTCGACCTTTGCTGCCGCCTCCTCCGCCTCCTCCTGTGC
	CAGAAATCCTGCAGTTTAACCTGCTGGGGGTGCCTCTGGTCGGGGCCGACGTCTGCGGCCAACACCTCAGAGGAGCTGTGTGCGCTGCCACCCAGCTCTGGGGCCTTCTACCCCTCATGCGGAACCACACAACAGCCT
	GCTCAGTCTGCCCCAGGAGCGCTACAGCTTCAGCGATCGCCTCACCTGCGCTACGCCAGGCCCACGTCCCCCCACCTCTACACACTGTTCCACCGAGGCCCGAGCGGGGACGACGTGGCCCGG
	CCCCTCTTCCTGGAGTTCCCCAAGGACTCTAGCACCTGGACCACCAGCTCCTCCACCCCACCTGCAGCTCCCCGTGAGCCAGTGGGTCAGCCTCCCCCTGGACACCATCAACGTGCACGCTCCGGGCTGGGTA
	ACCTGCAGACGGTGCCAATAGAGGCCCTTGCCAGCCTCCCACCCCACCTGCAGCTCCCCGTGAGCCAGTGGGTCAGCCTCCCCCTGGACACCATCAACGTGCACGCTCCGGGCTGGGTA

[0928]

	CATCATCCCCCTGCAGGGCCCTGGCCTCACAACCACAGAGTCCCGCCAGCAGCCCATGGCCCTGGCTGTGGCCCTGACCAAGGGTGGAGAGGCCCCGAGGGCAGCTGTTCTGGGACGACGGAGAGACGGAGAAGTGCTGGAAGTGCTGGAAGCGA
	GGGGCCTACACACAGCTCATCTTCCTGGCCAGGAATAACACGATCGTCAATGAGCTGTCACCAGTGAGGCAGCTGCCACTGCACAAGGTCACTGTCCTGGCCGTGGCCACGGCCCCCACGACAGGTCCTCCTCCA
	ACGGTGTCCCTGTCTCCAACTTCACCTACACCCGACACACCAAGGTCCTGGACATCTGTGTCTCGCTGGTGTTGATAACTCGAG
112	> M2_pJAL130_dbDNA_MYO_GAA_CUP_홍지
	TCTAGAGCTACATATGGATCCATCGATTTAGGGATAACAGGGTAATTATCAGCACACAATTGCCCATTATACGCGCGTATAATGGACTATTGTGTGCTGATATCTGATGCTTAGCTTACACTTAAGGCTAGATCTTAGCACTTAAGGCTAGATCCGAG
	GGTCCACGTTTAGTTTTTAAGATCCATTGATCTCCTAAACGCTGCAAGATTCGCAACCTGGTATATACTTAGCCTAGGCCCTAGTCCTTTTTCTTAAAGTCGTTGAGAGGAGGATGCTGTCAGACGCAGATAG
	CTTTGATGTCCTGATCGGAAGGATCGTTGGCCCCCCTGCAGGCAGTCGTTAATTAACTGCCGCCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGCAAAGCCCGGGCGTCGGGCGACCTTTGGTCGCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGAGC
	GCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATCACTAGGGGTTCCTTGTAGTTAATGATTAACCCGCCATGCTACTTATCTACGGCGGCCGCCACGCGTTCTAGAGATTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAATGTCCAAGTGCCCTTGCGAGCA
	TTTACTCTCTCGTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCTTACTAGTTCTAGGAGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCCATTGCGACGCATTTACTCTCTCGTTTGCTCTGGTTTAATAATCT
	CAGGAGCACAAACATTCCTTACTAGTTCTAGAGCGGCGCCAGTGTGCTGGAATTCGGCTTTTTTAGGGCTGGAAAGCTACCTTTGACATCATTTCCTCTGCGAATGCATGTATAATTTCTACAGAACCTATTAGAAAGGATCACC
	CAGCCTCTGCTTTTGTACAAACTTTCCCTTAAAAAACTGCCAATCCCACTGCTGTTTGGCCCAATAGTGAGAGAACTTTTTCCTGCTGCCTCTTGGTGCTTTTCGCCTATTCTGCCTGCTGAAGACACTCTTGCCACGCAT
	GCACTTAAACCCTCCAGCTCTGACAATCCTCTTTCTCTTTCTTGTTTTACATGAAGGCTCTGCCAGCCAAAGCAATCACTCAAACTTCAAACTTTATCATTTTTGCTTTGTTCCTCTTGCCCTTGGTTTTGTACATCAGCTGTGA
	AAATACCATCCCCAGGGTATTTATAGCTGGGTTAATTTATACTGAGAGTGCTCTAGTTCTGCAATACAGGACATGCTATAAAAATGGAAAGATGTTGCTTTCTGAGAGATCAGCTTACATGTCGTAGGTAGCCAACCATGGGA
	GTGAGGCACCGCCCTGCTCCCACGGGCTCTGGCGCCTCGTGTCCTTGGCAACCGCTGCACATCCTACTCCATGATTTCCTGCTGGTTCCCCGACGAGCTGAGTGGCTCCTCCCACGTCCTGGAGG
	AGACTCACCACTCACAGCAGGAGCCACGCCAGCACACCCGCGCTCCCACACAGCACTGCCCCACACAGCGCTTCGATTGCGACCCTCGCCTATCACCCGGGTCGTGGA
	CCAGGAACAGTGCGCAGCCCCGCGGCTGCTGCTACATCCCTGCAAAGCAGGGCTGCAGAGGAGCCCAGATGGGGCAGCCCTGGTGCTTCTTCCACCCAGCTACCCCAGCTACAAGCTGGAGAACCTGAGCTCCTCTGAAATGGGC
	TACACGGCCACCCTGACCGGTACCACCCCCACCTTCTTCCCCAAGGACATCCTGACCCTGCGGCTGGACGTGATGATGGAGACTGAGGAACCGCCTCCACTTCACGATCAAAGATCCAGCTAACAGCGCCTACGAGGTGCCCTTGG
	AGACCCCGGCTGTGCCACAGCGGGCACCGTCCCCACTCTACAGCGTGGAGTTCTCCGAGGAGCCCTTCGGGGTGATCGTCGCCACCGGACAGTGGTCCGGCATCGCCTCCTGGTACGACAGCAGTGGCGACCATGCCAACCTTGG
	GGTCTCACCCTTCTACCTGGCGGCTGGAGCACGCGGGTGTTCCTGCTAAACACAGCCAACCCCATCGACGTCGTCCTCGACCGAACGCCTGCCGTCGCCGGGGGAGACGCCCGGCCCCTC
	TCTTCCTGGCCCAAGAGCGTGGTGCAGCAGTACCTGGACGTGGTGAAGCAGTACGTGGCCGTGCCGAGCCATCCCGAGCCCGGGAGTGACGTGGCTACCGCCGCCAGGGCCGCCCCCTC
	GAACATGACCAGGGCCCACTTCCCCCTGGACGTCCAGTGGAACGATCTGGACTACATGGACGTCCCGGAGGGACTTCACGTTCAACAAGGATGGCTTCCGGCCATGGTGCATGGCGCCGCGC
	TACATGATGATCGTGGATCCTGCCATCAGCACGTCCGGCGCCGTACAGCCCTACGACAGGGTCTGCGCGAGGGGTTTCATCACCAACGAGACGCCGCCAGTCATCGAATTCGACGATCACTG
	CCTTCCCCGACTTCACCAACCCCACAGCCCTGGCCTGAGTTCCATGACCAGGTGCCCTTCCACCGCATGTGCATTCAACTTCATCACGAGCCTCTGAGACGGCTGCCC
	CAACAACGAGGTGGAGAAACCCACCTACGTGCCTGGGGTGGTTGGGGGACCCTCCAGGCGGCCACCATCTGTGCCTCCAGCCACCGTTCTCTCCACACACTACAAACCTGCACAACCTCTACGGCCTGACCGAAGCCATCGCC
	TCCCACAGGGCGCTGGTGAAGCTCGGGGACACGCCCATTTGATCCCGCCTGACTTTGCTGGCCACGGCGATACGCCGCCACTGGACGGGACGTGTGGACGAGCAGCTCGCCTCCTCGTGGCAGAAA
	TCCTGCAGTTTAACCTGCTGGGGGTGCCTCTGGTCGGGGCCGACGTCTGCGGCTTCCTGGGCAACACCTCAGAGGAGCTGTGTCGCGCTGCGACCCAGCCTGCTCAACGCCTGTCATCTGCAG
	TCTGCCCCAGGACGCGTACAGCTTCAGCGACGCCGCCACGAGGAAGCCCTCACCCTGCGCTACGCACACTCCTCCCCCTCACACTACACGTTCCACCAGGCCCGGGGGAGACGCCGTGGCCCGGCCCCTC
	TTCCTGGAGTTCCCCAAGGACTCTAGCACCTGGACTGTGGTGGGGGAGGCCCTCGCTGATCACCCAGTCGTCCAGCCGGAAGCCGAAGTGACTGGCTACTCCGCCATGGTACGACTGC
	AGACGGTGCCAATAGAGGCCCTTGCCACCCCCACCTGCAGCTCCCCGTGAGCCACCATCCACAGCGAGCCCAGTGGGTCACCCTCCCCCCCCCCTGGACACCATCAAGCTGCACCTCCGGGCTGGGTACATCAT
	CCCCCTGCAGGGCCCTGGCCTCACAACCACAGAGTCCCGCCAGCAGCCCATGGCCCTGGCTGTGGCCCTGACCAAGGTGGAGAGGCCCCGAGGGCAGCTGTTCTGGGACGACGGAGAGACGGAGAAGTGCTGGAAGTGCTGGAAGCGA
	TACACAGGTCATCTTCCTGGCCAGGAATAACACGATCGTCAATGAGCTGTCACCAGTGAGGCAGCTGCCACTGCACAAGGTCACTGTCCTGGCCGTGGCCACGGCCCCCACGACAGGTCCTCCTCCACGGTG
	TCGCCCTTTGACGTTGGAGTCCACGTTCTTTAATAGTGGACTCTTGTTCCAAACTGGAACAACACTCAACCCATCTCGGTCTATTCTTTTGATTTATAAGGGATTTTGCCGATTTCGGTCTATTGGTTAAAAAATGAGCTGATT
	TAACAAAAATTTAACGCGAATTTTAACAAAATATTAACGTTTACAATTTTATGGTGCACTCTCAGTACAATCTGCTCATGATCGCGTGGGCAATGATAATCAACTATGCCTCGTCAGGGGGGCGGAGCCTATGGAAAACGCCAGT
	TGCTCCGGCATCCGCTTACAGACAAGCTGTGACCGTCTCCGGGAGCTGCATGTGTCAGAGGTTTTCACCGTCATCACCGAAACGCGCGAGACGAAAGGGCCTCGTGATACGCCTATTTTTATAGGTTAATGTCATGATAATAATGGT
	GGTTTCTTAGACGTCAGGTGGCACTTTTCGGGGAAATGTGCGCGGAACCCCTATTTGTTTATTTTTCTAAATACATTCAAATATGTATCCGCTCATGAGACAATAACCCTGATAAATGCTTCAATAATATTGAAAAAGGAAGAGTGT
	ATGAGCCATATTCAACGGGAAACGTCGAGGCCGCGATTAAATTCCAACATGGATGCTGATTTATATGGGTATAAATGTGCGGCGAACCCCTATTTGTTTATTTTTCTAAATACATTCAAATATGTATCCGCTCATGAGACAATAACCCTGATAAATGCTTCAATAATATTGAAAAAGGAAGAGTGTCGAGCCCATA

[0929]

	AGTTGTTCTGAAACATGGCCAAAGGTACGGTTGCCAATGATGTTACAGATGAGATGGTCAGACTAAACTGGCTGACGGAATTTATGCCTCTTCCGACCATCAAGCATTTTATCGCTACTCCTGATGATGCATGGTTACTCACCAC
	TCGCATCCCCGAAAAACAGCATTCCAGGTATTAGAAGAATAATCCTGATTCAGCTGAAAATATTGTTGATGCGTTCCTCGCCCCGCCTTCGCTTCCTTTCCATTCCATTCTCCGTTGTAATTGTCCTTTTAACAGCGATCGCGTATTT
	CGTCTCGCTCAGGCGCAATCACGAATGAATAACGGTTTGGTTGATGCGAGTGATTTTGATGACGACGTAATGGCCTGCCTTGTCAGACAAGCTATCGCCATCCAGTTGATCGACCTGCATCCTCAGGATGACGACGATCCCGATTCT
	ATTGGTGATTTCTCACTTGATAACCTTATTTTTGACGAGGGGAAATTAATAGGTTGTATTGATGTTGGACGAGTCGGAATCCCAGACGATACCACGATCTTGCCATCCTCGCTCAGACGTTCCAGTTACGTGAGTTCTTCCTTCATTACA
	GAAACGGCTTTTTCAAAAATATGGTATTGATAATCCTGATATGAATAAATTGCAGTTTCATTTGATGCTCGATGAGTTTTTCTAAGCGTATAAATCGCTTGCAGCTTGCGAATTTCGATATCAAGGCTATTCCATTATACGCCTGTCAGAC
	CAAGTTTACTCATATATACTTTAGATTGATTTAAAACTTCATTTTTAATTTAAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTGATAATCTCATGACCAAAATCCCTTAACGTGAGTTTTCGTTCCACTGAGCGTCAGACCCCGTAGAAAA
	AGATCAAAGGATCTTCTTGAGATCCTTTTTTCTGCGCGTAATCTGCTGCTTGCAAACAAAAAAACCACCGCTACCAGCGGTGGTTTGTTTGCCGGATCAAGAGCTACCAACTCTTTTTCCGAAGGTAACTGGCTTCAGCAGAGC
	GCAGATACCAAATACTGTTCTTCTAGTGTAGCCGTAGTTAGGCCACCACTTCAAGAACTCTGTAGCACCGCCTACATACCTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGCTGCTGCCAGTGGCGATAAGTCGTGTCTTACCGGGTTG
	GACTCAAGACGATAGTTACCGGATAAGGCGCAGCGGTCGGGCTGAACGGGGGGTTCGTGCACACAGCCCAGCTTGGAGCGAACGACCTACACCGAACTGAGATACCTACAGCGTGAGCTATGAGAAAGCGCCACGCTTCCGCGAAG
	GGAGAAAGGCGGACAGGTATCCGGTAAGCGGCAGGGTCGGAACAGGAGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAGGGGGAAACGCCTGGTATCTTTATAGTCCTGTCGGGTTTCGCCACCTCTGACTTGAGCGTCGATTTTTGTGATGCTC
	GTCACGGGGGGCGGAGCCTATGGAAAAACGCCAGCAACGCGGCCTTTTTACGGTTCCTGGCCTTTTGCTGGCCTTTTGCTCACATGT
113	> M3 pJAl130_dbDNA_MYO_GAA_CUP_ 통지
	TCTAGAGCTACGATATGGATCCATCGATTTAGGGATAACAGGGTAATTATCAGCACACAATTGCCCATTATACGCGCGTATAATGGACTATTGTGTGCTGATATCTGTACACTTAAGGGCTAGATCTTAGCTTACGTCACTAGAG
	GGTCCACGTTTAGTTTTAAGATCCATTGATCTCCTAAACGCTGCAAGATTCGCAACCTGGTATATCTTAGCCTAGGCGCTAGTCCTATGTGCTAGAGGAGGAGTCGTCAGACCACGATAG
	CTTTGATGTCCTGATCGGAAGGATCGTTGCAGCAGCTGTTAATTAACTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAACCCGGCGCTCGGCGACCTTTGGTCGCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGC
	GCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATCACTAGGGGTTCCTTGTAGTTAATGATTAACCCGCCATGCTACTTATCTACGGCGCCCACGGGTTCTAGGAGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGCCCTTGCGAGCA
	TTTACTCTCTCTGTTTGCTCCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCTTACTAGTTCTAGGAGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGCCCTTGCGAGCATTTACTCTCTCTGTTTGCTCCTGGTTAATAATTTAAGTTGCCACTCCAGCGCCCTTGTCCTATTCTGCGACATTTACTCTCTCTGTTTGCTCCTGGTTAATAATCTCAGGAGCA
	CAGGAGCACAAACATTCCTTACTAGTTCTAGAGCGGCGCGCAGTGTGCTGGAATTCGGCTTTTTTAGGGCTGGAAAGCTACCTTTGACATCATTCCTCGCGAATGCATGTATAATTCTACAGAACCTATTAGAAAGGATCACC
	CAGCCTCTGCTTTTGTACAACTTTCCCTTAAAAAACTGCCAATCCCACTGCTGTTTGGCCCAATAGTGAGAACTTTTTCCTGCTGCCTTGTGTGCTTTGCCTATGCCGCTTCTGCCTGGTCGTGAAGACACTCTTGCGACGCAT
	GGACTTAAACCCCTCCAGCTTCTTTCCTTTTGTTTACATGAAGGCTCTGGCAGCCAAAGCAATCACTCAAAGTTTATCATTTTTGCTTTGTTCCTCCTTGGCCTTGGTTTGTACATCACGGTTGA
	AAATACCATCCCACGGTTAATTCTGCGGGTTAATTTATAACTCAGAGTGCTGCTATAAAATGCAAACGATGTCTTCTTGACACATCAGCTATGCTAGCGTATACGTTGCATGTAGCCTATCCAACCATGGGAGTG
	AGGCACCGGCCCTGCTCCCACCGGCTCTGGCCCTCTGTGTCCTTGGCAACCGCTGCACTCCTGGGGCATCATCCTACTCCTTGATTTCCTGCTGTCCTCCCCAGTCCTGGAGGA
	CTCACCCAGCTCACCAGCAGGGAGCCAGACCAGGCCCCGGCACACCCGCCGTCCCAGACGACTGCCCACACAGTGCGACGTCCCCCCAACAGCGCTTCGATTGCGCCCTCATCACCCA
	GGACACGTGCGACGCCCGCGGCTGCTACATCCCTGCAAGCAGGGGCTGCAGGGACGCCCAGATGGGACGCCTCGGTGCTTCTTCCCACCCAGCTACCCCAGCCTCCTGCAGCTAC
	ACGGCCACCCTGACCCGTACACCCGCAGGCCGGCACCGTCCTCCCCAAGGACATCCTGACCCTGCGGGTGATCGTCGCCACGCTGGACGCCGCGTCGCTACGAGGTGCCCTTGGAGA
	CCCCGCGTGTCCACAGCCGGCACCGTCCCCACTCTACAGCGTGGAGTTCTCCGAGGAGCCCTTCGGGGTGATCGTCGCCACGCTGGACGCCGACGCCGGCTACGCCGTCACACGTT
	CCTTCAGCTGTCCACCTCGCTGCCTCGCAGTATATCACAGGCCTCGCCGAGCACCTCAGTCCCCTGATGCTCGACCAGCTGCGATCACCTGTGCGCCCACGCCGGTGCGGAACCTCTACGGG
	TCTCACCCTTTCTACCTGGCGCTGGAGGACGCGGGTGTCCGCACACGGGGTGTCCTGCTAAACAGACAACGCCGTGGACGCTCCTAGCTGGAGGTCCTGGACGTCTACATCT
	TCCTGGGCCCAGAGCCCAGAGCGGTGGTGCAGCATACCTGCAGTCCCGTTCATGCCGCCATACTGGGGCCTGGGCCTACTCCCTCCCACCGCTACCCGCCAGGTGGTGGAGAA
	CATGACCAGGGCCCACTTCCCCCTGGACGTCCAGTGGAACGATCTCGACTACATGGACGTCCCCGGAGGACTTCACGTTCAACAAGCATCGCCTTCCCGCCATGGTGCCAGGAGCTGCCACCAGGGCGGCCGGCCGCCTAC
	ATGATGATCGTGGATCCTGCCATCAGCAGTCCGAGGAGGCCCTCACCCTGCGCTACGCACTCCTCCCCCACCTCTACACAGCCCACGTGCGGGGAGACGCCGTGGCCGGCCCCTCTTC
	TCCCCGACTTCACCCAACCCCACAGCCCTGGCCTGGTGGGAGGACATGGTGGCTGAGTTCCATGACCAGGTGCCCTTCGACGGCATCTGTGATTGATTGACATGGCGTCTGAGGACGGCTGCGACCCTGCGCCCAA
	CAACGAGCTGGCGAGAACCCACCTACGTGCCTGGGGTGGTTGGGGGACCCTCCAGGCGGCCATCTCTGTGCCTCCACACCACTACAACCTGCACAACCCTGAGCCGACCGAAGCCATCGCCTCC
	CACAGGGCGCTGGTGAAGGCTCGGGGAGGACAGCCCATTGTGATCTCCGCTCGACCTTTGCTGGCCACGGGGACACGCCGCCACTGGACGGCGCCTCCTCGTGCCAGAAATCC
	TGCAGTTTAACCTGCTGGGGGTGCCTCTGGTCGGGCCGACGTCTGCGGCTTCCTGGGCAACACCTCAGAGGAGCTGTGTGTCGCCTGGACCACTCCGCCAGCTGCTCAGTCT
	GCCCCAGGAGCCGTACAGCTTCAGCGAGCGGCCCAGCAGGCCATGAGGAAGGCCCTCACCCTGCGCTACGCACTCCTCCCCCACCTCTACCAGGCCCACGTGCGGGGAGACGCCGTGGCCGGCCCCTCTTC
	CTGGAGTTCCCCAAGGACTCTAGCACCTGGACTGTGGGGGGAGGCCCTGCTCACACCCAGTGCTCCAGGCCGGGAAGGCCCGAAGTGACTGGCTACTTCCCCTTGGGCACAGTGGCACGACCTGCGA
	CGGTGCCAATAGAGGCCCTTGGCAGCCTTCCACCCCACCTGCAGCTCCCCGTGACCCACGCCATCCACAGCGAGGGCAGTGGGTGACGCTCCGCGGCCCCCCTGGACACCATGAACGTGCACGCTCCGGGCTGGGTACATCATCCC
	ACACAGGTCATCTTCCTGGCCAGGAATAACACGATCGTGATACGGTGGTACCAGTGAGGAGCTGGCCTGCAGCTGCGACAGGCGCCCCAGACGGTGTCC
	CTGTCTCCAACTTCACCTACGCCCGACACCAAGGTCCTGCTGTTGATGGGAGACGCAGTTTCTCGTCAGCTGGTGTTAGTCTCCCAGAGGGAGGCTCGTTC
	CCCAGGGAAGCAGACCTGTGTCGCGGCAGCAGCTGTGTGCGGGCCTGGGGGTTGTTAACTGCCATTTTTTAATAAAAGCGGCATTTCGAAAAAAAAAAAAGCGTAGCAGTCGACAGATGCTCTGTGGCGTTC
	TAGCTGCCCGGGTCGCATCCCTGTGACCCCTCCCCAGTGCCTCTCCTGGCCCTGGAAGTTGCCACTCCAGTGCCCACCAGCCTTGTCCTAATAAAATTAAGTTGCATCATTTTGTCTGACTATTTTGTACTATTTATATGTG
	GGTGGAGGGGGTGGTATGGAGCAAGGGGCAAGTTGGGAAGACAACCTGTAGGGCCTGCGGGGTCTATTGGGAACAAGCTGGAGTGCAGTGGCACAATCTTGGCTCACTGCAATCTCCGCCTCCTGGGTTCAAGCGATTCTCCT
	GCCTCAGCCTCCCGAGTTGTTGGGATTCCAGGCATGCATGACCAGGCTCAGCTAATTTTTGTTTTTTTGGTAGAGACGGGGTTTCACCATATTGGCCAGGCTGGTCTCCAACTCCTAATCTCAGGTGATCTACCCACCTTGGCCT
	CCCAAATTGCTGGGATTACAGGCGTGAACCACTGCTCCCTTCCCTGTCCTTCTGATTTTAAAAAAAGAGAAATGTTCTGGCACCTGCACTTGCACTGGGACACAGCCCTATTTGCTTTGTTTTGTTTTTGATG
	GAGAGCGTATGTTGTTTATGCGGCGCGTGATGAATGTGGCGGGTTAATCATTAACTACAAGGAACCCCTATGCGGCCTGCCACTCCGCCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAAAGGTCGC
	CCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGCTGCCTGCAGGCGCCCGCAGCCTTAGACTCTGTACTCTATAAACGACAGCCATTGGATACGATCCGTAGATTGATAAGGGACACGC
	GAATACCGCCGCGAGCGCAAATAGACACCGGTGGCACAGCTTGGTATCCTGAGCACGTCGCGGCGTCCGAATCTAGCTCTACTTTACAGGCCCCGGATTCGTAGGCGATTCGAGCCTCGTTGAACCGCGACAGAACCGATTGGGGGATGAGATCTACTAGTT

[0930]

	ATCAGCACACAATTGCCCATATACGCGCGGTATAATGGACTATTGTGTGCTGATATAGGGATAACAGGGTAATTCTAGAGCTAGCATATGGATCCATCGATTTGATGCGGTATTTTCTCCTTACGCATCTGTGCGGTATTTCACA CCGCATACGTCAAAGCAACCATAGTACGCGCCCTGTAGCGGCGCATTAAGCGCGGCGGGTGTGGTGGTTACGCGCAGCGTGACCGCTACACTTGCCAGCGCCCTAGCGCCCGCTCCTTTCGCTTTCTTCCCTTCCTCGCCA CGTTCGCCGGCTTTCCCCGTCAAGCTCTAAATCGGGGGCTCCCTTTAGGGTTCCGATTTAGTGCTTTACGGCACCTCGACCCCAAAAAACTTGATTTGGGTGATGGTTCACGTAGTGGGCCATCGCCCTGATAGACGGTTTTTCG CCCTTTGACGTTGGAGTCCACGTTCTTTAATAGTGGACTCTTGTTCCAAACTGGAACAACACTCAACCCTATCTCGGGCTATTCTTTTGATTTATAAGGGATTTTGCCGATTTCGGTCTATTGGTTAAAAAATGAGCTGATTTAA CAAAAATTTAACGCGAATTTTAACAAAATATTAACGTTTACAATTTTAGGTGCACTCTCAGTACAATCTGCTCGATGCCCGCATAGTTAAGCCAGCCCCGACACCCGCCAACACCCGCTGACGCGCCCTGACGGGCTTGTCTGC TCCCGGCATCCGCTTACAGACAAGCTGTGACCGTCTCCGGGAGCTGCATGTGTCAGAGGTTTTCACCGTCATCACCGAAACGCGCGAGACGAAAGGGCCTCGTGATACGCCTATTTTTATAGGTTAATGTCATGATAATAATGGT TTCTTAGACGTCAGGTGGCACTTTTCGGGGAAATGTGCGCGGAACCCCTATTTGTTTATTTTTCTAAATACATTCAAATATGTATCCGCTCATGAGACAATAACCCTGATAAATGCTTCAATAATATTGAAAAGGAAGAGTATG AGCCATATTCAACGGGAAACGTCGAGGCCGCGATTAAATTCCAACATGGATGCTGATTTATATGGGTATAAATGGGCTCGCGATAATGTCGGGCAATCAGGTGCGACAATCTATCGCTTGTATGGGAAGCCCGATCGGCAGAGT TGTTTCTGAAACATGGCAAAGGTAGCGTTGCCAATGATGTTACAGATGAGATGGTCAGACTAAACTGGCTGACGGAATTTATGCCTCTTCCGACCATCAAGCATTTTATCCGTACTCCTGATGATGCATGGTTACTCACCACTGC GATCCCCGGGAAAACAGCATTCCAGGTATTAGAAGAATATCCTGATTCAGGTGAAAATATTGTTGATGGCGTGGCAGTGTTCCTCGGCCGCGTTGCATTCGATTCCTGTTGTTGTAATTCATTGCTTTGTCGTCATTTCGT CTCGCTCAGGCGCAATCACGAATGAATAACGGTTTGGTTGATGCGAGTGATTTTGATCACCAGCGGTAATGGCTGGCCTGTTGAACAAGTCTGCGAAACAAATGCCATAAACTTTTGCCATTCTCACCGGATTCAGTCGTCACTCATG GTGATTTCTCACTTGATAACCTTATTTTTTGACGAGGGGAAATTAATAGGTTGTATTGATGTTGGACGAGTCGGAATCCGCAGACCGATACCAGGATCTTGCCATCCTATGGAACTGCCTCGGTGAGTTTTCTCCTTCATTTACAGAA ACGGCTTTTCTACAAAATATGGTATTGATAATCCTGATATGAATAAATTGCAGTTTCATTTGATGCTCGATGAGTTTTTCTAAGCGTTATGTTTTCAATTATGAAATGCAGCTGTCATCAGCGCGTATTTCGCCTCAAGAACGAA GTTTACTCATATATACTTTAGATTGATTTAAAACTTCATTTTTTAATTTAAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTGATAATCTCATGACCAAAATCCCTTAACGTGAGTTTTCGTTCCACTGAGCGTCAGACCCCGTAGAAAAGA TCAAAGGATCTTCTTGAGATCCTTTTTTTCTGCGCGTAATCTGCTGCTTGCAAACAAAAAAACCACCGCTACCAGCGGTGGTTTGTTTGCCGGATCAAGAGCTACCAACTCTTTTTCCGAAGGTAACTGGCTTCAGCAGAGCGCA GATACCAAATACTGTTCTTCTAGTGTAGCCGTAGTTAGGCCACCACTTCAAGAACTCTGTAGCACCGCCTACATACCTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGCTGCTGCCAGTGGCGATAAGTCGTGTCTTACCGGGTTGGAC TCAAGACGATAGTTACCGGATAAGGCGCAGCGGTCGGGCTGAACGGGGGGTTCGTGCACACAGCCCAGCTTGGAGCGAACGACCTACACCGAACTGAGATACCTACAGCGTGAGCTATGAGAAAGCGCCACGCTTCCCGAAGGGA GAAAGGCGGACAGGTATCCGGTAAGCGGCAGGGTCGGAACAGGAGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAGGGGGAAACGCCTGGTATCTTTATAGTCCTGTCGGGTTTCGCCACCTCTGACTTGAGCGTCGATTTTTGTGATGCTCGTC AGGGGGGGCGGAGCCTATGGAAAAACGCCAGCAACGCGGCCTTTTTACGGTTCCTGGCCTTTTGCTGGCCTTTTGCTCACATGT	
270	> CRM_SP0107 CCCTGGAGAGTCCTTTAGCAGGGCAAAGTGCAACATAGGCAGACCTTAAGGATGACTCAGTAACAGATAAGCTTTGTGTGCCTGCAGGGGGATGGGAAGAGGGTGGGGCAGGAGAGGGCTCTGAGGCATTGTA CTGTGAATTCCTTCAGTCTCCTGTTTGGAGAAGACAGGCCAATGAGGCCCTCGTTCCAGGGAAACAGAATATGCTCAGCATGACGCAGACGCTTCCCGGTTACATCACCCAATAGCTGAGATCAGA	
271	> CRM_SP0109 CCCTGGAGAGTCCTTTAGCAGGGCAAAGTGCAACATAGGCAGACCTTAAGGATGACTCAGTAACAGATAAGCTTTGTGTGCCTGCAGGGGGATGGGAAGAGGGTGGGGCAGGAGAGGGCTCTGAGGCATTGTA CTGTGAATTCCTTCAGTCTCCTGTTGGAGAAGACAGGCCCTCGTTCCAGGGAAACAGAATATGCTCAGCATGACGCAGACGCTTCCCGGTTACATCACCCAATAGCTGAGATCAGA	
273	> CRM_SP0111 AGCTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTGTTTCCTCTGGTTAATAATCTCAGCAGCACAAACATTCCTTTCGAGGAAGCAGGCCCTCGTTCCAGGGAAACAG AATATGCTCAGCATGACGCAGCACTCCCTGAACTTTCCGGTTACATCACCCAATAGCTGAGATCAGA	
274	> CRM_SP0112 CACTGAcCCCTTGACCCCTGCCCTGCACGCCCCGCAGCTTGCTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCAGCCCCAGAGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTGTTTGCTCTGGT TAATAATCTCAGCAGCACAAACATTCCTTTGGAGAAGACAGGCCCTCGTTCCAGGGAAACAGAATATGCTCAGCATGACGCAGACGCTTCCCGGTTACATCACCCAATAGCTGAGATCAGA	
275	> CRM_SP0113 CACTGAACCCTTGACCCCTGCCCTGCACGCCCCGCAGCTTGCTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCAGCCCCAGAGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTGTTTGCTCTGGT TTTGTGTGCCTGCAGGGGGATGGGAAGAGGGTGGGGCAGGAGAGGGACATAAAAGGGCTCTGAGGCATTGTACTGTGAATTCCTTCAGTCTCCTG	
276	> CRM_SP0115 CCCTGGAGAGTCCTTTAGCAGGGCAAAGTGCAACATAGGCAGACCTTAAGGATGACTCAGTAACAGATAAGCTTTGTGTGCCTGCAGGGGGATGGGAAGAGGGTGGGGCAGGAGAGGGACATAAAAGGGCTCTGAGGCATTGTA CTGTGAATTCCTTCAGTCTCCTGTTGGAGAAGACAGGCCCTCGTTCCAGGGAAACAGAATATGCTCAGCATGACGCAGACGCTTCCCGGTTACATCACCCAATAGCTGAGATCAGA	
277	> CRM_SP0116 CCCTGGAGAGTCCTTTAGCAGGGCAAAGTGCAACATAGGCAGACCTTAAGGATGACTCAGTAACAGATAAGCTTTGTGTGCCTGCAGGGGGATGGGAAGAGGGTGGGGCAGGAGAGGGACATAAAAGGGCTCTGAGGCATTGTA CTGTGAATTCCTTCAGTCTCCTG	
278	> CRM_SP0121 CCCTGGAGAGTCCTTTAGCAGGGCAAAGTGCAACATAGGCAGACCTTAAGGATGACTCAGTAACAGATAAGCTTTGTGTGCCTGCACCCTGGAGAGTCCTTTAGCAGGGCAAAGTGCAACATAGGCAGACCTTAAGGATGACT CAGTAACAGATAAGCTTTGTGTGCCTGCA	
279	> CRM_SP0124 CACTGAcCCCTTGACCCCTGCCCTGCAGCCCCCGCAGCTTGCTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCAGCCCCAGAGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTGTTTGCTCTGGT TTTGTGTGCCTGCA	
280	> CRM_SP0127 (CRM_LVR_127)	

[0931]

	AGAATGAACATTGAACTTTGGACTATACCTGAGGGGTGAGGTAAACAACAGGACTATAAATGGCCCGGGAGGCGCCTTTGGACCTTTGCAATCCTGGCCCACTGAACCCTTGACCCTGGCCCGCAGGCCCCGCAGTTGCTG
	TTTGCCCACTCTATTTGCCCAGCCCCAGGGACAGCTGATCCTTCAACTCTTAAGTTCCAC
281	> CRM_SP0127A1(CRM_LVR_127_A1) AGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCTGTACCAGAATGAACATTGGACTATACCTGAGGGGTGA GGTAAACAACAGGACTATAAATGGCCCGGGAGGCGCCCTTTGCAACTTTGCAATCCTGGCCGCCACTGAACCCTTGCCCACCCCCGCAGCTTGCTGTTGCCCACTCTATTTGCCCAGCCCCAGGGACAGACTG ATCCTTGAACTCTTAAGTTCCAC
282	> CRM_SP0127V1 (CRM_LVR_127_V1) AAGCAAATATTTGTGGTTATGGATTAACTCCGAACTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCTGTACCAGAATGAACATTGAACTTTGGACTATACCTGAGGGGTGAGGTAAACAACAGGACTATAAATGGCCCGGGAGGCGCCCTTTGGA CCTTTTGCAATCCTGGCGCACTGAACCTTGACCCCTGCCCTGGCGCCCCCGCAGCTTGCTGTTTGCCCACCTCTATTTGCCCAGCCCCAGGGACAGACGCTGATCCTTGAACTCTTAAGTTCCAC
283	> CRM_SP0127V2 (CRM_LVR_127_V2) GGGCGCCTTTGGACCTTTGCAATCCTGGAGCAAACAGCAAACACTGTACCAGAATGAACATTGAACTTTGGACTATACCTGAGGGTGAGGTAAACAACAGGACTATAAATGGCCCGGGAGGCGCCCTTTGGACCTTTTGCAAT CCTGGCGCACTGAACCCTTGACCCCTGCCCTGCAGCCCCCGCAGCTTGCTGTTTGCCCACCTCTATTTGCCCAGCCCCAGGGACAGACGCTGATCCTTGAACTCTTAAGTTCCAC
284	> CRM_SP0128 AGAATGAACATTGAACTTTGGACTATACCTGAGGGGTGAGGTAAACAACAGGACTATAAATGAACATTGAACTTTGGACTATACCTGAGGGGTGAGGTAAACAACAGGACTATAAATCACTGAACCCTTGACCCCTGCCC TGCAGCCCCCGCAGCTTGCTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCAGCCCCAG
285	> CRM_SP0131 (CRM_LVR_131) GGCCCGGGAGGCGCCCTTTGGACCTTTGCAATCCTGGCGCACTGAACCCTTGACCCCTGCCCTGCAGCCCCCGCAGCTTGCTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCAGCCCCAGGGCAAAGTGCAA CATAGGCAGACCTTAAGGGATGACTCAGTAACAGATAAGCTTTGTGTGGCCTGCA
286	> CRM_SP0132 (CRM_LVR_132 AGAATGAACATTGAACTTTGGACTATACCTGAGGGGTGAGGTAAACAACAGGACTATAAATGGCCCGGGAGGCGCCCTTTGGACCTTTTGCAATCCTGGCGCACTGAACCCTTGACCCCTGCCCGCAGCTTGCTG TTTGCCCACTCTATTTGCCCAGCCCCAGGCCTGGAGAGTCCTTTAGCAGGGCAAAGTGCAACATAGGCAGACCTTAAGGGATGACTCAGTAACAGATAAGCTTTGTGTGGCCTGCA
287	>CRM_SP0133 (CRM_LVR_133) AGAATGAACATTGAACTTTGGACTATACCTGAGGGGTGAGGTAAACAACAGGACTATAAATGGCCCGGGAGGCGCCCTTTGGACCTTTGCAATCCCTGGCG
288	> CRM_SP0155 GCTGGTTCTTATAAAACTGATGGAAGATACAAACACTATTAAAGAACTGTTTGCATGTTGCAAATGATGTCCAAAGTCCAAACATTGTTAATAATTAATACTCCAATAAACATCATGTCAGAATTTCTGTTTTCTTTCCCTTT GAACCTTTGCAGGATTCGCCACATCATCAGGACCACCTTCATCAGGAATGAATAT
289	> CRM_SP0158 ATTGGCATCTTCTATTGCTTTTCCTGGTCACTTCATTTTTCACTCTTGGCTAAAAATGGGTCTCTGATGATTTATTCTATCCTCGGTGTTGACAAGCTGAAGAAGTTGTGTGGGGCCTGCTGCCAGTAACCCTGGGTGACGAAGC GTGACTCACCACTCCGAGGTCAGTGGGGGGATGGAAGGGCAGGGGAGTCAGCTGACAAGATCTGCTGCTTTGTCACCAGGCCTTCTGC
290	> CRM_SP0163 TGAAATGCCTCCCATATATTAGTGCCCTGAAGTCCAAAGGTAGAGGAACCGAGTGTTTAAAAATTACTGTGGCTGTGGCATCAACATGATGTCAAAAAACAAACATTTGGATAACACCAGAAGCCAGATATGGTTGAAATGTTG ACTGGTTGACAAAAATAATTTGGGTTGCTTAATGGTGCACAAAGGTAATGCAAAA
291	> CRM_SP0236 CAGGCTTTCACTTTCTGCCAACTTACAAGGCCTTTCTGTGTAAACAATACCTGAACCTTTACCCCGTTGCCCGGCAACGCCCAGGTCTGTGCCAAGTGTTTG
292	> CRM_SP0239 CAGGCTTTCACTTTCTCGCCAACTTACAAGGCCTTTCTGTGTAAACAATACCTGAACCTTTACCCCGTTGCCCGGCAACGCCCAGGTCTGTGCCAAGTGTTTGTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGGCCCTT GGCAGCATTTACTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCGGCCCGGGAGGCGCCTTTGGACCTTTGCAACCCAGAAGCCAGATATGGTTGAAATGTTGGACCTTTGCTGTTT GCCCACTCTATTTGCCCAGCCCCAGGCCTGGAGAGTCCTTTAGCAGGGCAAAGTGCAACATAGGCAGACCTTAAGGGATGACTCAGTAACAGATAAGCTTTGTGTGGCCTGCA
293	> CRM_SP0240 CAGGCTTTCACTTTCTCGCCAACTTACAAGGCCTTTCTGTGTAAACAATACCTGAACCTTTACCCCGTTGCCCGGCAACGCCCAGGTCTGTGCCAAGTGTTTG
294	> CRM_SP0241 AGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCGGCCCGGGAGGCGCCCTTTGGACCTTTGCAATCCCTGGGGCACTG AACCCTTGACCCCTGCCCTGCAGCCCCCGCAGCTTGCTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCAGCCCCAGCCCTGGAGACGTCCTTTAGCAGGGCAAAGTGCAACATAGGCAGACCTTAAGGGATGACTCAGTAACAGATAAGCTTTGT GTGCCTGCA
295	> CRM_SP0242 AGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCGGCCCGGGAGGCGCCCTTTGGACCTTTGCAATCCTGGGGCACTG AACCCTTGACCCCTGCCCTGCAGCCCCCGCAGCTTGCTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCAGCCCCAG
296	> CRM_SP0243

[0932]

	TGAAATGCCTGCCATATATTAGTGCCTGAAGTCCAAAGGTAGAGGAACGGAGTGTTTAAAAATTACTGTGGCTGTGGACTCAACATGATGTATAAAAAACAAACATTTGGATAACACCAGAAGCCAGATATGGTTGAAATGTTG ACTCGTTCGACAAAAATAATTTCGGTTCTTAATCGTCCACAAAGGTAATCGCAAAACGTTAATTTTTAAAAAGCACTCAAAACTCCACGCCCCTTCGCCACCATTTACTCTCTCGTTTCGCTTCTGGTTAATAATCTCACGACGCA CAAACATTCCGGCCCGGGAGGCGCCCTTTGGCAATCCTGGCGCACTGAACCCTTGACCCCTGCCCTGCACCCCCCGCAGCTTGCTGTTCGCCCACTCTATTTGCCCAGCCCCAGCCCTGGAGATGTCCTTTAGCAGGG CAAAGTGCAACATAGGCAGACCTTAAGGGATGACTCAGTAACAGATAAGCTTTGTGTGCCTGCA
297	> CRM_SP0244 CTTTGGACCTTTTGCAATCCTGGCGCACTGAACCCTTGACCCCTGCCCTGCAGCCCCCGCAGCTTGCTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCAGCCCCACGTGAAATGCCTGCCATATATTAGTGCCTGAAGTCCAAAGGTAGAGGAA CCGAGTGTTTAAAAATTACTGTGGCTGTGGAGTCAACATGATGTAAAAAAACAAACATTTGGATAACACCAAGAAGCCACATAGGTTGAAATGTTGACTACTGGTTGACAAAAATAATTTGGGTTGCTTAATGGTGCACAAAGGTAA TGCAAAA
298	> CRM_SP0246 AGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGCAGCACAAACATTCCGGCCCCGGGAGGCGCCCTTTGCAATCCTGGCGCACTG AACCCTTGACCCCTGCCCTGCAGCCCCCGCAGCTTGCTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCAGCCCCAG
299	> CRM_SP0247 GCTGGTTTCTTATAAAACTGATGGAAGATACAAACACTATTAAAGAACTGTTTGCATGTTGCAAATGATGTCCAAAGTCCAAACATTGTTAATAATTAATACTCCAATAAACATCATGTCAGAATTTCTGTTTTCTTTTCCCTTT GAACCTTTCCACAGATTCCCACATCATCAGGACACACCTTCATCAGGAATCAATATCAGCCTTTCACTTTCTCCGCCAACTTACAAGCCTTTCTCTCTAAACAATACCTGAACCTTTACCCCGTTGCCCCGCAACGGCCAGGTCT GTGCCAAGTGTTTG
300	> CRM_SP0248 AGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCGGCCCCGGGAGGCGCCCTTTGGACCTTTTGCAATCCTGGCGCACTG AACCCTTGACCCCTGCCCTGCAGCCCCCGCAGCTTGCTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCAGCCCCAGCAGGCTTTCACTTTCTCGCCAACTTACAAGCCTTTCTCTCTAAACAATACCTGAACCTTTACCCCGTTGCCCCGCAA CGGCCAGGTCTGTGTGCCAAGTGTTTG
301	> CRM_SP0249 AGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCGGCCCCGGGAGGCGCCCTTTGGACCTTTTGCAATCCTGGCGCACTG AACCCTTGACCCCTGCCCTGCAGCCCCCGCAGCTTGCTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCAGCCCCAGCAGGCTTTCACTTTCTCGCCAACTTACAAGCCTTTCTCTCTAAACAATACCTGAACCTTTACCCCGTTGCCCCGCAA CGGCCAGGTCTGTGTGCCAAGTGTTTG
302	> CRM_SP0250 AGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCGGCCCCGGGAGGCGCCCTTTGGACCTTTTGCAATCCTGGCGCACTG AACCCTTGACCCCTGCCCTGCAGCCCCCGCAGCTTGCTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCAGCCCCAGGCTGGTTCTTATAAAACTGATGCAACATACTATTAAAGACTGTTTGCATGTTGCAAATGTATGTCCAAAGT CCAAACATTGTTAATAATTAATACTCCAATAAACATCATGTCAGAATTTCTGTTTTCTTTCCCTTTGAACCTTTGCAGGATTGCCACACTCATCAGGAATCAATATCAGCCTTTCACTTTCTCGCCAACTTACAAGCCTTTCTCTCTAAA
303	> CRM_SP0251 AGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCGGCCCCGGGAGGCGCCCTTTGGACCTTTTGCAATCCTGGCGCACTG AACCCTTGACCCCTGCCCTGCAGCCCCCGCAGCTTGCTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCAGCCCCAGAAGCAAATATTTGTGGTTATGGATTAACTCCGAACTGTTTGCCCACTCTATTTGCCC
304	> CRM_SP0252 AAGCAAATATTTGTGGTTATGGATTAACTCCGAACTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCCAGGCTTTCACTTTCTCGCCAACTTACAAGGCCTTTCTGTGTAAACAATACCTGAACCTTTACCCCGTTGCCCGGCAACGGCCAGGTCT GTGCCAAGTGTTTG
305	> CRM_SP0253 AAGCAAATATTTGTGGTTATGGATTAACTCGAACTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCCAGGCTTTCACTTTCTCGCCAACTTACAAGGCCTTTCTGTGTAAACAATACCTGAACCTTTACCCCGTTGCCCGGCAACGGCCAGGTCT GTGCCAAGTGTTTG
306	> CRM_SP0254 AGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGCAGCACAAACATTCCGCCCCCGGGAGGCGCCCTTTGGACCTTTTGCAATCCTGGCGCAGGC TTTCACTTTCTCGCCAACTTACAAGGCCTTTCTGTGTAAACAATACCTGAACCTTTACCCCGTTGCCCGGCAACGGCCAGGTCTGTGCCAAGTGTTTG
307	> CRM_SP0255 AGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGCAGCACAAACATTCCGGCCCCGGGAGGCGCCCTTTGGACCTTTTGCAATCCTGGCGCAGGC TTTCACTTTCTCGCCAACTTACAAGGCCTTTCTGTGTAAACAATACCTGAACCTTTACCCCGTTGCCCGGCAACGGCCAGGTCTGTGCCAAGTGTTTG
308	> CRM_SP0256 ATTGGCATCTTCTATTGCTTTTCCTGGTGACTTCATTTTTCACTCTTGGCTAAAAATGGGTCTCTGATGATTTATTCTATCCTGGGTGTTGAAGAAGTTTGTGTGGGGCCTGCTGCCAGTAACCCTGGGTGACGAAGC GTGACTCACACACTCCGAGTCATGTGGGGGGATGGAACGCAGGGGAGTCAGCTGACAAGATCTGCTGCTTTGTCACCAGGCCTTCTCGCCAACTTACTTTCTCGCCAACTTACAAGGCCTTTCTGTGTAAACAATACCTGAACC TTTACCCCGTTGCCCGGCAACGGCCAGGTCTGTGCCAAGTGTTTG
309	> CRM_SP0257

[0933]

	CAGGCTTTCACTTTCTCGCCAACTTACAAGGCCTTTCTGTGTAAACAATACCTGAACCTTTACCCGTTGCCCGGCAACGGCCAGGTCTGTGCCAAGTGTTTGCTGGTTTCTTATAAAACTGATGGAAGATACAAACACTATTA AACAACGTTTCGCATGTTTGCAAATGATGTCCAAACGTCCAAACATTGTTAATAATTAATACTCCAATAAACATCATCTCAGAATTTCTGTTTTCCTTTCCCTTTCAACCTTTGCAGGATTGCCACATCATCAGGACCACACCTTCA TCAGGAATCAATAT
310	> CRM_SP0258 CTGTTTGCTGCTTGCAATGTTTGCCCATTTTAGGGAGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTGTTTCTCTGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCGGCCCGGGAG GCGCCCTTTGGACCTTTTGCAATCCTGGCGCACTGAACCCTTGACCCCTGCCCTCGCAGCTTGCTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCACGCCCCAGCCCTGGAGAGTCCCTTTAGCAGGGCAAAGTGCCAACATAGGCAGA CCTTAAGGGATCACTCACTAACAGATAAGCTTTGTGTCGCCTGCA
311	> CRM_SP0259 CTGTTTGCTGCTTGCAATGTTTGCCCATTTTAGGGGCTGGTTTCTTATAAAACTGATGGAAGATACAAACACTATTAAAGAACTGTTTGCATGTTGCAAATGATGTCCAAAGTCCAAACATTGTTAATAATTAATACTCCAATAA ACATCATGTCAGAATTTCTGTTTTCCTTTTCCCTTTGAACCTTTGCAGGATTGCCACATCATCAGGACCACACCTTCATCAGGAATTGAATAT
312	> CRM_SP0264 CAGGCTTTCACTTTCTCGCCAACTTACAAGGCCTTTCTGTGTAAACAATACCTGAACCTTTACCCGTTGCCCGGCAACGGCCAGGTCTGTGCCAAGTGTTTG
313	> CRM_SP0265 (CRM_IVR_131_A1) AGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCTGTACCGGCCCGGGAGGCGCCCTTTGGACCTTTTGCAATCCTGGC GCACTCGAACCCTTGACCCCTGCCCTCGCAGCCCCCCCAGCTTGCTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCACGCCCCAGCCCTGGAGAGTCCCTTTAGCAGGCAAACTGCCAACATAGGCAGACGACCTTAAGGGATGACTCAGTAACAGATAAG CTTTGTGTCGCCTGCA
314	> CRM_SP0266 (CRM_IVR_131_V1) AAGCAAATATTTGTGGTTATGGATTAACTCGAACTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCTGTACGGCCCGGGAGGCGCCCTTTGGCAATCCTGGCGCACTGAACCCTTGACCCCTGCCCTGCAGCCCCCCGCAGCTTGCT GTTTGCCCACTCTATTTGCCCAGCCCCAGCCCTGAGAGTCCTTTAGCAGGCAAAGTGCCAACATAGGCAGACCTTAAGGATGACTCAGTAACAGATAAGCTTTGTGTCGCCTGCA
315	> CRM_SP0267 (CRM_IVR_131_V2) GGCGCCCTTTGGACCTTTTGCAATCCTGGAGCAAACAGCAAACACTGTACCGGCCCGGGAGGCGCCCTTTGGACCTTTTGCAATCCTGGCGCACTGAACCCTTGACCCCTGCCCTGCAGCCCCCCGCAGCTTGCTGTTTGCCCACT CTATTTGCCCAGCCCCAGCCCTGGAGAGTCCTTTAGCAGGCAAAGTGCCAACATAGGCAGACCTTAAGGGATGACTCAGTAACAGATAAGCTTTGTGTCGCCTGCA
316	> CRM_SP0268 (CRM_IVR_132_A1) AGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCTGTACCAGAATGAACATTGGACTATACCTGAGGGGTGA GGTAAACAACAGGACTATAAATGGCCCGGGAGGCGCCCTTTGGACCTTTTGCAATCCTGGCGCACTGAACCCTTGACCCCTGCCCTGCAGCCCCCGCAGCTTGCTGTTTGCCCAGCCCCAGCCCTGGAGAGT CCTTTAGCAGGCAAAGTGCCAACATAGGCAGACCTTAAGGGATGACTCAGTAACAGATAAGCTTTGTGTCGCCTGCA
317	> CRM_SP0269 (CRM_IVR_132_V1) AAGCAAATATTTGTGGTTATGGATTAACTCGAACTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCTGTACCAGAATGAACATTGGACTATACCTGAGGGGTGAGGTAAACAACAGGACTATAAATGGCCCGGGAGGCGCCCTTTGGA CCTTTTGCAATCCTGGCGCACTGAACCCTTGACCCCTGCCCTGCAGCCCCCGCAGCTTGCTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCACGCCCCAGCCCTGGAGAGTCCCTTTAGCAGGCAAAGTGCCAACATAGGCAGACCTTAAGGGATG ACTCAGTAACAGATAAGCTTTGTGTCGCCTGCA
318	> CRM_SP0270 (CRM_IVR_132_V2) GGCGCCCTTTGGACCTTTTGCAATCCTGGAGCAAACAGCAAACACTGTACCAGAATGAACATTGGACTATACCTGAGGGGTGAGGTAAACAACAGGACTATAAATGGCCCGGGAGGCGCCCTTTGGACCTTTTGCAAT CCTGGCGCACTGAACCCTTGACCCCTGCCCTGCAGCCCCCGCAGCTTGCTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCACGCCCCAGCCCTGGAGAGTCCCTTTAGCAGGCAAAGTGCCAACATAGGCAGACCTTAAGGGATGACTCAGTAACA GATAAGCTTTGTGTCGCCTGCA
319	> CRM_SP0271 (CRM_IVR_133_A1) AGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCTGTACCAGAATGAACATTGGACTATACCTGAGGGGTGA GGTAAACAACAGGACTATAAATGGCCCGGGAGGCGCCCTTTGGACCTTTTGCAATCCTGGCG
320	> CRM_SP0272 (CRM_IVR_133_V1) AACGCAAATATTTGTGGTTATGGATTAACTCGAACTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCTGTACCAGCGTGAGGTAAACAACAGGACTATAAATGGCCCGGGAGGCGCCCTTTGGA CCTTTTGCAATCCTGGCG
321	> CRM_SP0273 (CRM_IVR_133_V2) GGCGCCTTTGGACCTTTTGCAATCCTGGAGCAAACAGCAAACACTGTACCAGAATGAACATTGGACTATACCTGAGGGGTGAGGTAAACAACAGGACTATAAATGGCCCGGGAGGCGCCCTTTGGACCTTTTGCAAT CCTGGCG
322	> CRM_SP0368 AGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCC
323	> CRM_SP0373 AGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCTGTACCGGCCCGGGAGGCGCCCTTTGGACCTTTTGCAATCCTGGC G

[0934]

324	> CRM_SP0378 TGCTCTCTGACAAAGATACGGTGGGTCCCACTGATGAACTGTGCTCCCACAGTAAATGTAGCCACTATGCCTATCTCCATTCTCAAGATCTCCCCTGTTCAAACATGTCCCTAATACTCTGTCTCTGCAAGGCTCATCAGTAGTTT TCCATCTTTACTCCAACATCCCTCCCCAGTG
325	> CRM_SP0379 CCTCCCCGTGTTCCTGCTCTTTGTCCCTCTGTCCTACTTAGACTAATATTTGCCTTGGGTACTGCAAACAGGAAATGGGGGAGGGACAGGAGTAGGGGCGCCCTGTTCAAACATGTCCTAATACTCTGTCTCTGCAAGGGTCATC AGTAGTTTTCCATCTTACTCAACATCCTCCCAGTG
326	> CRM_SP0380 CCGCCCCACTGAACCCTTGACCCCTGCCCTGCAGCCCCCGCAGCTTGCTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCAGCCCCAGCCCTGTTCAAACATGTCCTAATACTCTGTCTCTGCAAGGGTCATCAGTAGTTTCCATCTTACTCA ACATCCTCCCAGTG
327	> CRM_SP0381 AAGCTTTCTGAACAGCCAAACAGAGATTCCAAAGTTCAGGCACCAAAGTTCAGACCCTAACAGTTATTTACAAGGGTCAGTTAACCCCTGTTCAAACATGTCCTAATACTCTGTCTCTGCAAGGGTCATCAGTAGTTTTCCATCT TACTCAACATCCTCCCAGTG
328	> CRM_SP0384 AGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTCTGTTTGCTCTGGTTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCCGCCCCGGGAGGCGCCCTTTGGACCTTTTGCAATCCTGGCG
329	> CRM_SP0388 AGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTCTGTTTGCTCTGGTTTAATAATCTCAGGCACAAACATTCC
330	> CRM_SP0396 AGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTCTGTTTGCTCTGGTTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCTCTGTACCGGCCCCGGGAGGCGCCCTTTGGACCTTTTGCAATCCTGGC GCCCTGGAGACGTCCTTTAGCAGGCCAAAGTGCCAACATAGGCAGACCTTAAGGGATGACTCAGTAACAGATAAGCTTTGTGTGCCTGCA
331	> CRM_SP0397 AGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTCTGTTTGCTCTGGTTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCTGTACCCATGACCCTGCCTGCAGCCCCCGCAGCT TGCTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCAGCCCCAGCCCTGGAGAGTCCTTTAGCAGGGCAAAGTGCCAACATAGGCAGACCTTAAGGGATGACTCAGTAACAGATAAGCTTTGTGTGCCTGCA
332	> CRM_SP0398 CAGGCTTTCACTTTCTCGCCAACTTACAAGGCCTTTCTGTGTAAACAATACCTGAACCTTTACCCCGTTGCCCGGCAACGGCCAGGTCTGTCGCCAAGTGTTTGAGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAGTGGCCCTT GGCAGCATTTACTCTCTCTGTTTGCTCTGGTTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCTGTACCAGAATGAACATTCGAACTTTGGACTATACCTGAGGGTGAGGTAAACAACAGGACTATAAATGGCCCGGGAGGCGCCCTTTG GACCTTTTGCAATCCTGGCGCACTGAACCCTTGACCCTGCAGCCCCCGCAGCTTGCTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCAGCCCCAGCCCTGGAGAGTCCTTTAGCAGGGCAAAGTGCCAACATAGGCAGACCTTAAGGGA TGACTCAGTAACAGATAAGCTTTGTGTGCCTGCA
333	> CRM_SP0399 AGAATGAACATTGAACTTTGGACTATACCTGAGGGGTGAGGTAAACAACAGGACTATAAAT
334	> CRM_SP0403 CAGGCTTTCACTTTCTCGCCAACTTACAAGGCCTTTCTGTGTAAACAATACCTGAACCTTTACCCCGTTGCCCGGCAACGGCCAGGTCTGTCGCCAAGTGTTTGAGTTAACTCGAACTGTTTGCC CACTCTATTTGCCCTGTACCGGCCCGGGAGGCGCCCTTTGGACCTTTTGCAATCCTGGCGCACTGAACCCTTGACCCTGCAGCCCCCGCAGCTTGCTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCAGCCCCAGCCCTGGAGAGTCC TTTAGCAGGGCAAAGTGCAACATAGGCAGACCTTAAGGGATGACTCAGTAACAGATAAGCTTTGTGTGCCTGCA
335	> CRM_SP0404 CAGGCTTTCACTTTCTCGCCAACTTACAAGGCCTTTCTGTGTAAACAATACCTGAACCTTTACCCCGTTGCCCGGCAACGGCCAGGTCTGTCGCCAAGTGTTTGAGTTAACTCGAACTGTTTGCC CACTCTATTTGCCCTGTACCAGAATGAACATTGAACTTTGGACTATACCTGAGGGGTGAGGTAAACAACAGGACTATAAATGGCCCGGGAGGCGCCCTTTGGACCTTTTGCAATCCTGGCGCACTGAACCCTTGACCCTGCAGCCCCCGCAGCT
336	> CRM_SP0405 CAGGCTTTCACTTTCTCGCCAACTTACAAGGCCTTTCTGTGTAAACAATACCTGAACCTTTACCCCGTTGCCCGGCAACGGCCAGGTCTGTCGCCAAGTGTTTGAGTTAACTCGAACTGTTTGCC CACTCTATTTGCCCTGTACCAGAATGAACATTGAACTTTGGACTATACCTGAGGGGTGAGGTAAACAACAGGACTATAAATGGCCCCGGGAAGCCCCCTTTCGCACCTTTGACCCCTGCCCT GCAGCCCCGCAGCTTGCTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCAGCCCCAGCCCTGGAGAGTCCTTTAGCAGGGCAAAGTGCCAACATAGGCAGACCTTAAGGGATGACTCAGTAACAGATAAGCTTTGTGTGCCTGCA
337	> CRM_SP0406 AGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTCTGTTTGCTCTGGTTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCGCCCCCGGGAGGCGCCCTTTGGACCTTTTGCAATCCTGGCG
338	> CRM_SP0407 AGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTCTGTTTGCTCTGGTTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCCAGGCTTTCACTTTCTCGCCAACTTACAAGGCCTTTCTGTGTAAA CAATACCTGAACCTTTACCCCGTTGCCCGGCAACGGCCAGGTCTGTGCCAAGTGTTTTG
339	> CRM_SP0409

[0935]

	AGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGACAAACATTCCCCCTGTTCAAACATGTCCTAATACTCTGTCTCTGCAAGGGTCATC AGTAGTTTTCCATCTTACTCAACATCCTCCCAGTG
340	> CRM_SP0411 CCCTGTTCAAACATGTCCCTAATACTCTGTCTCTGCCAAGGGTCATCAGTAGTTTTCCATCTTACTCAACATCCTCCCAGTG
86	> CRM_SP0412 AGGTTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGACAAACATTCCCCCTGTTCAAACATGTCCTAATACTCTGTCTCTGCAAGGGTCATC AGTAGTTTTCCATCTTACTCAACATCCTCCCAGTG (서열 번호: 186)
341	> CRM_SP0413 AGGTTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGACAAACATTCCTGTACCGGCCCGGGAGGGCGCCCTTTGCAATCCTGGC G
342	> SP0107 CCCTGGAGAGTCCTTTAGCAGGGCAAAGTGCAACATAGGCAGACCTTAAGGGATGACTCAGTAACAGATAAGCTTTGTGTCCTCGCAGGGGCATGCGGAAGAGGGTGGGGCAGGAGAGGGACATAAAAGGGCTCTGAGGCATTGTA CTGTGAATTCCTTCAGTCTCCTGTTTGGAGAAGACAGAGCCAATGAGGCCTCGTTCCAGGGAAACAGAATATGCTCAGCATGACGCAGACTCCCTCGAACTTTCCGGTTACATCACCCAATAGCTGAGATCAGAGGGCATATAA AACAGGGGCAAGGCACAGATCATAGCAGACGCAATCACCACCAAGCCTGGAATAACTGCAGCCACC
343	> SP0109 CCTGGAGAGTCCTTTAGCAGGGCAAAGTGCAACATAGGCAGACCTTAAGGGATGACTCAGTAACAGATAAGCTTTGTGTCCTCGCAGGGGCATGCGGAAGAGGGTGGGGCAGGAGAGGGACATAAAAGGGCTCTGAGGCATTGTAC TGTGAATTCCTTCAGTCTCCTGCTCTGCCTCCTTGTTTAGGACCACACAGCACTGCTGGGTGTCTGCCTTTCCTTGGTAATTTTTTTTCTGGTAATATTTAGCAAGAATTCCTGCAGAGTGATC AAAAAAATCAAATACTCAGTATTTCAGAAATAGATTAAATAGGTTACTTTTTTTACTGATAAATGCAGAATGATATAAAAACTTCATTTTCCTCAACAACATTACTTTCTTTTGTAAATGTGGTTTCTACAAAGATGAAACTAC TAAAACTTACAGGCCACC
344	> SP0111 AGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGACAAACATTCCTTTGGAGAAGACAGAGCCAATGAGGCCCTCGTTCCAGGGAAACAG AATATGCTCAGCATGACGCAGACTCCCTCGAACTTTCCGGTTACATCACCCAATAGCTGAGATCAGAGGGCATATGACAAAACAGGGGCAAGGCACAGACTCATAGCAGACGCAATCACCACCAAGCCTGGAATAACTGCAGCCACC
345	> SP0112 CACTGAACCCTTGACCCCTGCCCTGAGCCCCCGCAGCTTGCTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCAGCCCCAGAGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTCTGTTTGCTCTGGT TAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCTTTGGAGAAGCCCTCGTTCCAGGGAAACAGAATATGCTCAGCATGACGCAGACTCCCTCGAACTTTCCGGTTACATCACCCAATAGCTGAGATCAGAGGGCAT ATAAAACAGGGGCAAGGCACAGACTCATAGCAGACGCAATCACCACCAAGCCTGGAATAACTGCAGCCACC
346	> SP0113 CACTGAACCCTTGACCCCTGCCCTGAGCCCCCGCAGCTTGCTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCAGCCCCAGAGCCTGGAGAGTCCTTTAGCAGGGCAAAGTGCAACATAGGCAGACCTTAAGGGATGACTCAGTAACAGATAAGC TTTGTGTGCCTGCAGGGGATGGGAAGAGGGTGGGGCAGGAGAGGGACATAAAAGGGCTCTGAGGCATTGTATGCCTGCAGGGGATGGGAAGAGGGTGGGGCAGGAGAGGGACATAAAAGGGCTCTGAGGCATTGTA CCAAGCCTGGAATAACTGCAGCCACC
347	> SP0115 CCCTGGAGAGTCCTTTAGCAGGGCAAAGTGCAACATAGGCAGACCTTAAGGGATGACTCAGTAACAGATAAGCTTTGTGTCCTCGCAGGGGCATGCGGAAGAGGGTGGGGCAGGAGAGGGACATAAAAGGGCTCTGAGGCATTGTA CTGTGAATTCCTTCAGTCTCCTGCTCTGCCTCCTTGTTTAGGACCACACAGCACTGCTGGGTGTCTGCCTTTCCTTGTGGACTTAACTGGGGTGACCTTGGTTA ATATTCACCAGCAGCCTCCCCCGTTGCCCCTCTGGATCCACTGCTTAAATACGGACGAGCAGGGCCCTGTCTCCTCAGCTTCAGCACCTGACCACCACTGAATGGAGGCAGTCAAGGCATTGTA CTGTGAATTCCTTCAGTCTCCTGTTGGACTTAAGTGGGGTGACCTTGGTTAATATTCACCAGCAGCCTCCCCCGTTGCCCCTCTGGATCCACTGCTTAAATACGGACGAGGACAGGGCCCTGTC TCCTCAGCTTCAGCACCACTGACCTCGGACACTGAATCCCCACC
348	> SP0116 CCCTGGAGAGTCCTTTAGCAGGGCAAAGTGCAACATAGGCAGACCTTAAGGGATGACTCAGTAACAGATAAGCTTTGTGTCCTCGCAGGGGCATGCGGAAGAGGGTGGGGCAGGAGAGGGACATAAAAGGGCTCTGAGGCATTGTA CTGTGAATTCCTTCAGTCTCCTGTTGGACTTAAGTGGGGTGACCTTGGTTAATATTCACCAGCAGCCTCCCCCGTTGCCCCTCTGGATCCACTGCTTAAATACGGACGAGGACAGGGCCCTGTC TCCTCAGCTTCAGCACCACTGACCTCGGACACTGAATCCCCACC
349	> SP0121 CCCTGGAGAGTCCTTTAGCAGGGCAAAGTGCAACATAGGCAGACCTTAAGGGATGACTCAGTAACAGATAAGCTTTGTGTCCTCGCAGGGCAAAGTGCAACATAGGCAGACCTTAAGGGATGACT CAGTAACAGATAAGCTTTGTGTCCTCGCAGGGCAAGGGCAAGGCACAGACTCATAGCAGAGCCAATCACCACCAAGCCTGGAATAACTGCAGCCACC
350	> SP0124 CACTGAACCCTTGACCCCTGCCCTGCGCCCCCGCAGCTTTGCTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCAGCCCCAGCCCTGGAGAGTCCTTTAGCAGGCCAAAGTGCAACATAGGCAGACCTTAAGGGATGACTCAGTAACAGATAAGC TTTGTGTGCCTGCACTCTTTTGTTTTACATGAAGGGTCTGGCAGCCAAAGCAATCACTCAAAGTTCAAACCTTATCATTTTTTGCTTTGTTCTCCTTGGCCTTTGTTTTGTACATCAGCTTTGAAAATACCATCCCAGGGTTAAT GCTGGGGTTAATTTATAACTAAGAGTGCTCTATAGTTTTGCAATACAGGACATGCTATAAAAATGGAAAGATGTTGCTTTCTGAGAGATGGCCCACC
351	> SP0127 (LVR_SP127) AGAATGAACATTGAACTTTGGACTATACCTGAGGGGTGAGGTAAACAACAGGACTATAAATGGCCCGGGAGGCGCCTTTGGACCTTTGCAATCCTGCGCCACTGAACCCTTGACCCCTGCCCTGCAGCCCCCGCAGCTTGCTG TTTGCCCACTCTATTTGCCCAGCCCCAGGGACAGAGCTGATCCTTGAACTCTTAAGTTCCACGGGCATATAAAACAGGGCCAAGGCACAGACTCATAGCAGACGCAATCACCACCAAGCCTGGAATAACTGCAGCCACC

[0936]

352	> SP0127A1 (LVR_SP127 A1) AGGTTAATTTTAAAAAGCAGTCAAAAACTCCAAGTGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTCTGTTTCTCTGGTTAATAATCTCAGCAGCACAAACATTCCTGTACCAGAATGAACATTGAACTTTGGACTATACCTGAGGGGTGA GGTAAACAACAGGACTATAAATGGCCCGGGAGGGCGCCTTTGCAACCTTGCCAATCCTGGCGCACTGAACCCTTGACCCTGCCCTGCAGCCCCCGGCAGTTGCTGTTGGCCACGCCCTATTTGCCCACGCCCCAGGGACAGAGCTG ATCCTTGAACTCTTAAGTTCCACGGGCATATAAAACAGGGGCAAGCACACGACTCATAGCAGAGCAATCACCACCAAGCCTGGAATAACTGCAGCCACC
353	> SP0127V1 (LVR_SP127 V1) AAGCAAATATTTGTGGTTATGGATTAACTCGAACTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCTGTACCAGAAATGAACATTGAACTTTGACTATACCTGAGGGGTGAGGAGTTAAACAACAGGACTATAAATGGCCCGGGAGGGCGCCCTTTGGA CCTTTTGCAATCCTGGCGCACTGAACCCTTGACCCTGCGCCCCGCAGCTTTGCTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCAGCCCCAGGGACAGAGCTGATCCTTGAACTCTTAAGTTCCACGGGCATATAAAACAGGGGCAA GGCACAGACTCATAGCAGAGCAATCACCACCAAGCCTGGAATAACTGCAGCCACC
354	> SP0127V2 (LVR_SP127 V2) GGCGCCCTTTGGACCTTTGCAATCCTGGAGCAAACAGCAAACACTGTACCAGAATGAACATTGAACTTTGGACTATACCTGAGGGGTGAGGTAAACAACAGCACTATAAATGGCCCGGGAGGGCGCCCTTTGGACCTTTTGAAT CCTGGCGCACTGAACCCTTGACCCTGCGCCCCGCAGCTTTGCTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCAGCCCCAGGGACAGAGCTGATCCTTGAACTCTTAAGTTCCACGGGCATATAAAACAGGGGCAAGGCACAGACTC ATAGCAGAGCAATCACCACCAAGCCTGGAATAACTGCAGCCACC
355	> SP0128 ACAATGAACATTGAACTTTGGACTATACCTGAGGGGTGAGGTAAACAACAGGACTATAAATGCAATTGAACTTTGGACTATACCTGAGGGTGAGGTAAACAACAGGACTATAAATGCACTGAACCCTTGACCCCTGCCC TGCAGCCCCCCGCAGCTTGCTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCAGCCCCAGGGGCATATAAAACAGGGGCAAGGCACAGACTCATAGCAGAGCAATCACCACCAAGCCTGGAATAACTGCAGCCACC
356	>SP0131 (LVR_SP131) GGCCCGGGAGGCGCCTTTGGACCTTTTGCAATCCTGGCGCACTGAACCCTTGACCCCTGCCCTGCAGCCCCCGCAGCTTGCTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCAGCCCCAGGCCTGGAGAGTCCTTTAGCAGGGCAAAGTGCAA CATAGGCAGACCTTAAGGGATGACTCAGTAACAGATAAGCTTTGTGTCGCCTGCAGGCAATCACCACCAAGCCTGGAATAACTGCAGCCACC
357	> SP0132 (LVR_SP132) AGAATGAACATTGAACTTTGGACTATACCTGAGGGGTGAGGTAAACAACAGGACTATAAATGGCCCGGGAGGGCGCCTTTGGACCTTTTGCAATCCTGGCGCACTGAACCCTTGACCCCTGCAGCTTGCTG TTTGCCCACTCTATTTGCCCAGCCCCAGGCCTGGAGAGTCCTTTAGCAGGGCAAAGTGCAACATAGGCAGACCTTAAGGGATGACTCAGTAACAGATAAGCTTTGTGTCGCCTGCAGGCAATCACCACCAAGCCTGGAATAAC TCATAGCAGAGCAATCACCACCAAGCCTGGAATAACTGCAGCCACC
358	> SP0133 (LVR_SP133) AGAATGAACATTGAACTTTGGACTATACCTGAGGGGTGAGGTAAACAACAGGACTATAAATGGCCCGGGAGGGCGCCTTTGGACCTTTTGCAATCCTGGCGCACTGAACCCTTGACCCCTGCAGCTTGCTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCAGCCCCAGGCCTGGAGAGTCCTTTAGCAGGGCAAAGTGCAACATAGGCAGACCTTAAGGGATGACTCAGTAACAGATAAGCTTTGTGTCGCCTGCAGGCAATCACCACCAAGCCTGGAATAA AAATGCAAAGATGTTGCTTTCTGAGAATGCGCCACC
359	> SP0155 GCTGGTTTCTTATAAAACTGATGGAAGATACAAACACTATTAAAGAACTGTTTGCATGTTGCAAATGATGTCCAAACGTCCAAACATTGTTAATAATTAATACTCCAATAAACATCATGTCAGAATTTCTGTTTTCTTTTCCCTTT GAACCTTTGCAGGATTGCCACATCATCAGGACCACACCTTCATCAGGAATGAATATCCGATGCTTGTCACCAGGCTTCGCCGATGACCTAATGATTCTGAGCTTGGCAAAGGTCTTATCTCCCAGCTCGCCCAGGCC CAGCCGCTGGAGGGGGCAGAGGGGATGGGCTGGAGGTTGAGCAAACAGAGCAGCAGAAAGGCAGTTCCTCTTCTCCAGTGCCCTCCTGCCTCTCCCTCTCCCTCCCTT ACCAGAGCCCAGCTTGCCAGGCACTGAGCTAGAAGCCCTGCCATG
360	> SP0158 ATTGGCATCTTCTATTGCTTTTCCTGGTGACTTCATTTTTCACTCTTGGCTAAAAATGGGTCTCTGATGATTTATTCTATCCTGGGTGTTGACAAGCTGAAGAAAGTTGTGTGGGGCCTGCTGCCAGTAACCCTGGGTGACGAAGC GTGACTCACCACTCCGAGTTCAGTGGGGGGATGAAGGCAGGGAGTCAGCTGACAAGATCTGCTGCTTGTCACCAGGCTTCGCCGATGACCTAATGATTCTGAGCTTGGCAAAGGTCTTATCTCCCAGCTCGCCCAGGCC CAGTGTTCCAGGAATGTGACCTTTGCTGCAGCAGCCGCTGGAGGGGGCAGAGGGGATGGGCTGGAGGTTGAGCAAACAGAGCAGCAGAAAGGCAGTTCCTCTTCTCCAGTGCCCTCCTGCCTCTCCCTCTCCCTCCCTT CCTCAGGCATCAGAGCCGGAGACTTCAGGGACACCAGAGCCCAGCTTGCCAGGCACTGAGCTAGAAGCCCTGCCATG
361	> SP0163 TGAAATGCCTGCCATATTATTAGTGCCCTGAAGTCCAAAGGTAGAGGAACCGAGTGTTTTAAAAATTACTGTGGCTGTGGAGTCAACATGATGTATAAAAAACAAACATTTGGATAACACCAAGAAGCCAGATATGGTTGAAATGTTG ACTGGTTGACAAAAATAATTTGGGTTGCTTAATGGTCGCACAAAGGTAATGCAAAACCGATGACCTAATGATTCTGAGCTTGGCAAAGGTCTTATCTCCCAGCTCGCCCAGGCCCAGTGTTCCAGGAATGTGACCTTTGCTGCAGC AGCCGCTGGAGGGGGCAGAGGGGATGGGCTGGAGGTTGAGCAAACAGAGCAGCAGTTCCTCTTCTCCAGTGCCCTCCTGTCTCTGCCTCTCCCTCCCTCCAGGCATCAGAGCGGAGACTTCAGGGAGA CCAGAGCCCAGCTTGCCAGGCACTGAGCTAGAAGCCCTGCCATG
362	> SP0236 CAGGCTTTCACTTTCTCGCCAACTTACAAGGCCTTTCTGTGTAAACAATACCTGAACCTTTACCCCGTTGCCCGGCAACGGCCAGGTCTGTGCCAAGTGTTTGCCTTTGGCAACGAGCTTATCGGGAAGCAAACAAGCTGAGGGGAAT TGAGCAAGAATTTCTGGGATACCAACAGCATAGGAGGAACAAAGGACATGAGGGAGGGTTGACTGTCTACACAGGACAAAGCCAATGATTAACCAAACCTCTTGCAGATTTAAATAGGATGGGAACTAGGAGTGGCAGCAATCC TTTCTTTCAGCTGGAGGGGCAGAGGGGATGGGCTGGAGGTTGAGCAAACAGAGCAGCAGTTCCTCTTCTCCAGTGCCCTCCTGTCTCTGCCTCTCCCTCCCTCCAGGCATCAGAGCGGAGACTTCAGGGAGA CCAGAGCCCAGCTTGCCAGGCACTGAGCTAGAAGCCCTGCCATG
93	> SP0239 CAGGCTTTCACTTTCTCGCCAACTTACAAGGCCTTTCTGTGTAAACAATACCTGAACCTTTACCCCGTTGCCCGGCAACGGCCAGGTCTGTGCCAAGTGTTTGCAGTTTATTTTTAAAAAGCAGTCAAAGTGCCAAGTGGCCCTT GCCAGCATTTACTCTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGCAGCACAAACATTCCTGTACCAGAATGAACATTGAACTTTGGACTATACCTGAGGGGTGAGGTAAACAACAGGACTATAAATGGCCCGGGAGGGCGCCTTTGCAACCTTGCCAATCCTGCCCTGCAGCCCCCGCAGCTTGCTGTTT

[0937]

	GCCCACTCTATTTGCCCAGCCCCAGCCCTGGAGAGTCCTTTAGCAGGGCAAAGTGCAACATAGGCAGACCTTAAGGGATGACTCAGTAACAGATAAGCTTTGTGTGCCTGCAGGGCATATAAAACAGGGGCAAGGCACAGACTCA TAGCAGACCAATCACCACCAAGCCTCGAATAACTCGCAGCCACC
95	> SP0240 CAGGCTTTCACTTTCTCGCCAACTTACAAGGCCTTTCTGTGTAAACAATACCTGAACCTTTACCCCGTTGCCCGGCAACGCCAGGTCTGTGCCAAGTGTTTGCCGATGACCTAATGATTCTGAGCTTGGCAAAGGTCTTATCTC CCAGCTCGCCCAGGCCCAGTGTTCCAGGAATGTGACCTTTGCTGCAGCCAGCCGCTGGAGGGGCAGAGGGGATGGCCTGGAGTTCGAGCAAACAGCAGCAGAAAAGGCAGTTCCCTCTTCTCCAGTGCCCTCCAGTCCTCTCCCTGTCTC TGCCTCTCCCTCCCTTCCTCAGGCATCAGAGCGGAGACTTCAGGGAGACCAGCCTGAGCTAGAAGCCCTGCC
363	> SP0241 AGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACACAAACATTCCGCCCCGGGAGGCGCCCTTTGGACCTTTGCAATCCTGGCGCACTG AACCCTTGACCCCTGCCCTGCAGCCCCCGCAGCTTGCTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCAGCCCCAGCCCTGGAGAGTCCTTTAGCAGGGCAAAGTGCAACATAGGCAGACCTTAAGGGATGACTCAGTAACAGATAAGCTTTGT GTGCCTGCACCGATGACCTAATGATTCTGAGCTTGGCAAAGTCTTATCCCAGCCCAGGCCCAGTGTTCCAGGAATGTGACCTTTGCTGCAGCCAGCCGCTGGAGGGGCAGAGGGGATGGCCTGGAGGTTGAGCAAACA GAGCAGCAGAAAAGGCAGTTCCCTCTTCTCCAGTGCCCTCCCTTCCCTCCCTTCCTCAGGCATCAGAGCGGAGACTTCAGGGAGACCAGCCCAGCTTGCCAGGCACTGAGCTAGAAGCCCTGCC
364	> SP0242 AGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACACAAACATTCCGCCCCGGGAGGCGCCCTTTGGACCTTTGCAATCCTGGCGCACTG AACCCTTGACCCCTGCCCTGCAGCCCCCGCAGCTTGCTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCAGCCCCAGCCCTGGAGAGTCCTTTAGCAGGGCAAAGTGCAACATAGGCAGACCTTAAGGGATGACTCAGTAACAGATAAGCTTTGT CTTTGCTGCAGCACCCCTGGAGGGGCAGAGGGGATGGCCTGGAGGTTGAGCAAACAGAGCAGCAGAAAAGGCAGTTCCTCTTCTCCAGTGCCCTCCCTTCCCTCCCTTCCTCAGGCATCAGAGCGGAG ACTTCAGGGAGACCAGAGCCCAGCTTGCCAGGCACTGAGCTAGAAGCCCTGCC
365	> SP0243 TGAAATGCCTGCCATATTAGTGCCCTGAAGTCCAAAGGTAGAGGAACCGAGTGTTTAAAAATTACTGTGGCTGTGGAGTCAACATGATGTATAAAAAACAAACATTTGGATAACACCAGAAGCCAGATATGGTTGAAATGTTG ACTGGTTGACAAAAAATAATTTGGGTTGCTTAATGGTGCACAAAAGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCA CAAACATTCCGGCCCGGGAGGCGCCCTTTGGACCTTTGCAATCCTGGCGCACTGAACCCTGCCCTGCAGCCCCCGCAGCTTGCTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCAGCCCCAGCCCTGGAGAGTCCTTTAGCAGGG CAAAGTGCAACATAGGCAGACCTTAAGGGATGACTCAGTAACAGATAAGCTTTGTGTGCCTGCAGGGCATATAAAACAGGGGCAAGGCACAGACGGCAGAGCTAGAAGCCCTGCC
366	> SP0244 AGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACACAAACATTCCGCCCCGGGAGGCGCCCTTTGGACCTTTGCAATCCTGGCGCACTG AACCCTTGACCCCTGCCCTGCAGCCCCCGCAGCTTGCTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCAGCCCCAGCCCTGGAGAGTCCTTTAGCAGGGCAAAGTGCAACATAGGCAGACCTTAAGGGATGACTCAGTAACAGATAAGCTTTGT AGTCAACATGATGTAAAAAAACAAACATTTGGATAACACCAAGAAGCCAGATATGGTTGAAATGTTTGACTGGTTGACAAAAATAATTTGGGTTGCTTAATGGTGCACAAAAGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACACAAACATTCCGCCCCGGGAGGCGCCCTTTGGACCTTTGCAATCCTGGCGCACTG TTGGCAAAGGTCTATCCCAGCCTCGACCCAGGCCCAGTGTTCCAGGAATGTGACCTTTGCTGCAGCCAGCCGCTGGAGGGGCAGAGGGGATGGCCTGGAGGTTGAGCAAACAGCAGCAGAAAAGGCAGTTCCTCTTCTCCAGTG TGCCCTCCTTCCCTGTCTCTGCCTCTCCCTCCCTTCCTCAGGCATCAGAGCGGAGACTTCAGGGAGACCAGAGCCCTGCC
96	> SP0246 AGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACACAAACATTCCGCCCCGGGAGGCGCCCTTTGGACCTTTGCAATCCTGGCGCACTG AACCCTTGACCCCTGCCCTGCAGCCCCCGCAGCTTGCTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCAGCCCCAGCCCTGGAGAGTCCTTTAGCAGGGCAAAGTGCAACATAGGCAGACCTTAAGGGATGACTCAGTAACAGATAAGCTTTGT
367	> SP0247 GCTGGTTTCTTATAAAACTGATGGAAGATACAAACACTATTAAAGAACTGTTTGCATGTTGCAAATGATGTCCAAAGTCCAAAGCATTGTTAATAATTAATACTCCAATAAACATCATGTCAGAATTTCTGTTTTCTTTTCCCTTT GAACCTTTGCAGGATTTGCCACATCATCAGGACCACACCTTCATCAGGAATGAATATCAGGCTTTCACTTTCTCGCCAACTTACAAGGCCTTTCTGTGTAAACAATACCTGAACCTTTACCCGGTTGCCCGGCAACGGCCAGGTCT GTGCCAAGTGTTTGCCGATGACCTAATGATTCTGAGCTTGGCAAAGTCTTATCCCAGCCCAGGCCCAGTGTTCCAGGAATGTGACCTTTGCTGCAGCCAGCCGCTGGAGGGGCAGAGGGGATGGCCTGGAGGTTGAGC AAACAGCAGCAGAAAAGGCAGTTCCTCTTCTCCAGTGCCCTCCCTTCCCTCCCTTCCTCAGGCATCAGAGCGGAGACTTCAGGGAGACCAGAGCCCTGCC
368	> SP0248 AGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCGCCCCGGGAGGCGCCCTTTGGACCTTTGCAATCCTGGCGCACTG AACCCTTGACCCCTGCCCTGCAGCCCCCGCAGCTTGCTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCAGCCCCAGCAGGCTTTCACTTTCTCGCCAACTTACAAGGCCTTTCTGTGTAAACAATACCTGAACCTTTACCCCGTTGCCCGGCAA CGGCCAGGTCTGTGCCAAGTGTTTGGGGCATATAAAACAGGGGCAAGGCACAGACTCATAGCAGAGCAATCACCACCAAGCCTGGAATAACTGCAGCCACC
369	> SP0249 AGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCGCCCCGGGAGGCGCCCTTTGGACCTTTGCAATCCTGGCGCACTG AACCCTTGACCCCTGCCCTGCAGCCCCCGCAGCTTGCTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCAGCCCCAGCAGGCTTTCACTTTCTCGCCAACTTACAAGGCCTTTCTGTGTAAACAATACCTGAACCTTTACCCCGTTGCCCGGCAA TAGGGACGAGGACAGGGCCCTGTCTCCTCAGCTTCAGGCACCACCACTGACCTGGGACAGTGAATCGCCACC
370	> SP0250 AGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCGCCCCGGGAGGCGCCCTTTGGACCTTTGCAATCCTGGCGCACTG AACCCTTGACCCCTGCCCTGCAGCCCCCGCAGCTTGCTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCAGCCCCAGCGGCTGTTCTTATAAAACTGATGGAAGATACAAACACTATTAAAGAACTGTTTGCATGTTGCAAATGTATGTCCAAAGT CCAAAGCATTGTTAATAATTAATACTCCAATAAACATCATGTCAGAATTTCTGTTTTCTTTTCCCTTTGAACCTTTGCAGGATTGCCACATCATCAGGACCACACCTTCATCAGGAATGAATATCCGATGACCTAATGATTCTGAG

[0938]

	CTTGGCAAAGGTCTTATCTCCCAGCTCGCCCAGGCCCAGTGTTCCAGGAATGTGACCTTTGCTGCAGCAGCCGCTGCGAGGGGCCAGAGGGGATGGGCTGGAGGTTGAGCAAACAGAGCAGCAGAAAAGGCAGTTCCTCTTCTCCA
371	GTGCCTCCTCCTTCCCTGTCTCGCCTCCCTCCCTCCCTCAGCCATCAGACGGCAGACCACAGCCCACCTTCCCAGCGCACTGACCTAGAAGCCCCTGCC > SP0251 AGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCGGCCCCGGGAGGCGCCCTTTGCAATCCTGGCGCACTG AACCCTTGACCCCTGCCCTGCAGCCCCCGCAGCTTGCTGTTCCCACACTCTATTTGCCCAGCCCCAGAAGCAAATATTTGTGCTTATGGATTAACTCAAGTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCGGGCATATAAAACAGGGGCAAG GCACAGACTCATAGCAGAGCAATCACCACCAAGCCTGGAAATAACTGCAGCCACC
372	> SP0252 AAGCAAATATTTGTGGTTATGGATTAACTCGAACTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCAGGCTTTCACTTTCTCGCCAACTTACAAGGCCTTTCTGTGTAAACAATACCTGAACCTTTACCCCGTTGCCCGGCAACGGCCAGGTCT GTGCCAAGTGTTTGCCATTGCAGAAGCAAACAAGCTGAGGGGAATTGAGCAAGAATTTCTGGGATACCAACAGCATAGGAGCGAACAAAGCACTAGAGGGAGGGTTGACTGTCTACACAGGACAAAGCCAATGA TTAACCAAACCTCTTGCAGATTTAAATAGGATGGGAACTAGGAGTGGCAGCAATCCTTTCTTTCAGCTGGAGTGCTCCTCAGCAGCCCACCCTTAGAAAAGCCACC
373	> SP0253 AAGCAAATATTTGTGGTTATGGATTAACTCGAACTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCAGGCTTTCACTTTCTCGCCAACTTACAAGGCCTTTCTGTGTAAACAATACCTGAACCTTTACCCCGTTGCCCGGCAACGGCCAGGTCT GTGCCAAGTGTTTGCCGATGACCTAATGATTCTGGCAAAGGTCTTATCTCCCAGCTGCGCCAGGCCAGTTCCAGGAATGTGACCTTTGCTGCAGCAGCCGCTGGAGGGGCAGAGGGGATGGGCTGGAGGTTGAGC AAACAGACGCAGCAAAAAGGCAGTTCCTCTTCTCCAGTGCCCTCCTCCCTCCTCTCAGCCATCAGACGGCGACACTTCAGCGACACCAGCCCACCTTGCCAGCCACTGAGCTAGAAGCCCTGCC
374	> SP0254 AGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCGGCCCCGGGAGGCGCCCTTTGCAATCCTGGCGCACTG TTTCACTTTCTCGCCAACTTACAAGGCCTTTCTGTGTAAACAATACCTGAACCTTTACCCCGTTGCCCGGCAACGGCCAGGTCTGTGCCAAGTGTTTGCCATTGCAGAAGCAAACAAGCTGAGGGGAATTGAGC AAGAATTTCTGGATACCAACAGCATAGGAGCGAACAAAGCACTAGAGGGAGGGTTGACTGTCTACACAGGACAAAGCCAATCATTAACCAAACCTCTTGCAGATTTAAATAGGATGGGAACTAGGAGTGGCAGCAATCCTTTCT TTCAGCTGGAGTGCTCCTCAGGAGCCAGCCCCACCCTTAGAAAAGCCACC
375	> SP0255 AGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCGGCCCCGGGAGGCGCCCTTTGGCAATCCTGGCGCAGGC TTTCACTTTCTCGCCAACTTACAAGGCCTTTCTGTGTAAACAATACCTGAACCTTTACCCCGTTGCCCGGCAACGGCCAGGTCTGTGCCAAGTGTTTGCCATTGCAGAAGCAAACAAGCTGAGGGGAATTGAGC TCGCCCAGGCCCAGTGTTCCAGGAATGTGACCTTTGCTGCAGCAGCCGCTGGAGGGGCAGAGGGGATGGGCTGGAGGTTGAGCAAACAGACGCAGCAAAAAGGCAGTTCCTCTTCTCCAGTGCCCTCCTCCCTCCTCTCAGCCATCAGACGGCGACACTTCAGCGACACCAGCCCACCTTGCCAGCCACTGAGCTAGAAGCCCTGCC
376	> SP0256 ATTGCCATCTTCTATTCGTTTTCGTGGTGACTTCATTTTTCACTCTTGGCTAAAAATGGGTCTCTGATGATTTATTCTATCCTGCGTGTTGACAAGCTGAAGAAGTTGTGTGGGCCCTGCTGCCAGTAACCCTGGGTGACGAACC GTGACTCACCACACTCCGAGGTCAGTGGGGGGATGGAAGGCAGGGGAGTCAGCTGACAAGATCTGCTGCTTTGTCACCAGGCCTTCTCCCAACTTACAAGGCCTTTCTGTGTAAACAATACCTGAACCC TTTACCCCGTTGCCGGCAACGGCCAGGTCTGTGCCAAGTGTTTGCCGATGACCTAATGATTCTGAGCTTGGCAAAGGTCTTATCTCCCAGCTGCGCCAGGCCAGTTCCAGGAATGTGACCTTTGCTGCAGCAGCCGCTGGA GGGGGCAGAGGGGATGGGCTGGAGTTGAGCAAACAGACGCAGCAAAAAGGCAGTTCCTCTTCTCCAGTGCCCTCCTCCCTCCTCTCAGCCATCAGACGGCGACACTTCAGCGACCAGCCCACCTTGCCAGCCACTGAGCTAGAAGCCCTGCC
377	> SP0257 CAGGCTTCACTTTCTCGCCAACTTACAAGGCCTTTCTGTGTAAACAATACCTGAACCTTTACCCCGTTGCCCGGCAACGGCCAGGTCTGTGCCAAGTGTTTGCTGATTAAAACTGATGGAAGATACAAACACTATTA AAGAACTGTTTGCATGTTGCGAAATGATGTCCAAAGTCCAAACATTGTTAATAATTAATACTCCAATAAACATCATGTCAGAATTTCTGTTTTCTTTTCCTTTGAACCTTTGCAGGATTGCCACATCATCAGGACCACACCTTCA TCAGGAATGAAATATCCGATGACCTAATGATTCTGAGCTTGGCAAAGGTCTTATCTCCCAGCTGCGCCAGGCCAGTTCCAGGAATGTGACCTTTGCTGCAGCAGCCGCTGGAGGGGCAGAGGGGATGGGCTGGAGGTTGAGC AAACAGACGCAGCAAAAAGGCAGTTCCTCTTCTCCAGTGCCCTCCTCCCTCCTCTCAGCCATCAGACGGCGACACTTCAGCGACCAGCCCACCTTGCCAGCCACTGAGCTAGAAGCCCTGCC
378	> SP0258 CTGTTTGCTGCTTGCAATGTTTGCCCATTTTAGGGAGGTTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCGGCCCCGGGAG GCGCCCTTTGGACCTTTTGCAATCCTGGCGCACTGAACCCTTGACCCCTGCCCTGCAGCCCCCGCAGCTTGCTGTTTCCCCACTCTATTTGCCCAGCCCCAGAAGCAAAAGTGCCTTCTTAGCAGGCAAAGTGCAACATAGGCAGA CCTTAAGGGATGACTCACTTAACAGATTAAGCTTTCGTGTCCTCGCAGGGCATATTAAAACAGGGGCAAGGCACACAGCAATCACCACCAAGCCTCGAATAACTGCAGCCACC
379	> SP0259 CTGTTTGCTGCTTGCAATGTTTGCCCATTTTAGGGGCTGGTTTCTTATAAAACTGATGGAAGATACAAACACTATTAAAGAACTGTTTGCATGTTGCAAATGATGTCCAAAGTCCAAACATTGTTAATAATTAATACTCCAATAA ACATCATGTCAGAATTTCTGTTTTCTTTTCCTTTGAACCTTTGCAGGATTGCCACATCATCAGGAATGAATATCCGATGACCTAATGATTCTGAGCTTGGCAAAGGTCTTATCTCCCAGCTGCGCCA GGCCCAGTGTTCCAGGAATGTGACCTTTGCTGCAGCAGCCGCTGGAGGGGCAGAGGGGATGGGCTGGAGGTTGAGCAAACAGACGCAGCAAAAAGGCAGTTCCTCTTCTCCAGTGCCCTCCTCCCTCCTCTCAGCCATCAGACGGCGACACTTCAGCGACCAGCCCACCTTGCCAGCCACTGAGCTAGAAGCCCTGCC
380	> SP0264 CAGGCTTTCACTTTCTCGCCAACTTACAAGGCCTTTCTGTGTAAACAATACCTGAACCTTTACCCCGTTGCCCGGCAACGGCCAGGTCTGTGCCAAGTGTTTGCCATTATCGGAAGCAAACAAGCTGAGGGGAAT TCAGCCAAGAATTTCTGGATACCAACACATAGCAGGACAACAAAGCACTAGAGGGAGGGTTGACTGTCTACACAGGACAAAGCCAATGATTAAATAGGATGGGAACTAGGAGTGGCAGCAATCCTTTCTCAGCTGGAGTGCTCCTCAGGAGCCAGCCCCACCCTTAGAAAAGCCACC TTTCTTTCAGCTGGAGTGCTCCTCAGGAGCCAGCCCCACCCTTAGAAAAGCCACC

[0939]

94	> SP0265(LVR_SP131_A1) AGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTGCCCTTGGCAGCATTTTACTCTCTGTTTGCTCGTGGTTAATAATCTCAGCAGCACAAACATTCCTGTACCGGCCCGGGAGGCGCCCTTTGGAATCCTGGC GCACTGAACCTTGACCCCTGCCCTGCAGCCCCCGCAGCTTGCTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCACAGCCCTGGAGACGTCCTTTAGCAGGGCAAAGTGCAACATAGGCAGACCTTAAGGGATGACTCAGTAACAGATAAG CTTTGTGTGCCTGCCAGGGCATATAAAACAGGGGCAAGGCACAGCATCATAGCAGACCAATCACCACCAAGCCTCGAATAACTGCACGCCACC
381	> SP0266(LVR_SP131_V1) AAGCAAATATTTGTGGTTATGGATTAACTCGAACTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCTGTACCGGCCCGGGAGGCGCCCTTTGCAATCCTGGCGCACTGAACCCTTGACCCCTGCGCAGCCCCCGCAGCTTGCT GTTTGCCCACTCTATTTGCCCAGCCCCAGCCCTGGAGAGTCCTTTAGCAGGCAAAGTGCCAACATAGGCAGACCTTAAGGCATCTCACTAACAGATAAGCTTTCTGTGTGCCTGCAGGGCATATAAAACAGGGGCAAGGCACAGA CTCATAGCAGAGCAATCACCACCAAGCCTGGAATAACTGCAGCCACC
382	> SP0267(LVR_SP131_V2) GGCGCCCTTTGGACCTTTTGCAATCCTGGAGCAAACAGCAAACACTGTACCGGCCCGGGAGGCGCCCTTTGGACCTTTGCAATCCTGGCGCACTGAACCCTTGACCCCTGCGCAGCCCCCGCAGCTTGCTGTTTGCCCACT CTATTTGCCCAGCCCCAGCCCTGGAGAGTCCTTTAGCAGGGCAAAGTGCAACATAGGCAGACCTTAAGGGATGACTCAGTAACAGATAAGCTTTCTGTGTGCCTGCAGGGCATATAAAACAGGGGCAAGGCACAGACTCATAGCAGA GCAATCACCACCAAGCCTGGAATAACTGCAGCCACC
383	> SP0268 (LVR_132_A1) AGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCCAACTGGCCCTTGGCAGCATTTTACTCTCTGTTTGCTCGTGGTTAATAATCTCAGCAGCACAAACATTCCTGTACCAGAATGAACATTGGACTATACCTGAGGGGTGA GGTAAACAACAGGACTATAAATGGCCCGGGAGGCGCCCTTTGGACCTTTTGCAATCCTGGCGCACTCAACCCTTGACCCCTGCAGCCCCCGCAGCTTGCTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCACAGCCCTGGAGACGT CCTTTAGCAGGGCAAAGTGCACAACATAGGCAGACCTTAAGGGATGACTCAGTAACAGATAAGCTTTCTGTGTGCCTGCAGGGCATATAAAACAGGGGCAAGGCACAGACTCATAGCAGACCAATCACCACCAAGCCTGGAATAACTGCC AGCCACC
384	> SP0269 (LVR_132_V1) AAGCAAATATTTGTGGTTATGGATTAACTCGAACTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCTGTACCAGAATGAACATTGAACTTTGGACTATACCTGAGGGGTGAGGTAAACAACAGGACTATAAATGGCCCGGGAGGCGCCCTTTGGA CCTTTGCAATCCTGGCGCACTGAACCCTTGACCCCTGCCCTGCAGCCCCGCAGCTTGCTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCACAGCCCTGGAGACGTCCTTTAGCAGGGCAAAGTGCAACATAGGCAGACCTTAAGGGATG ACTCAGTAACAGATAAGCTTTGTGTGCCTGCAGGGCATATAAAACAGGGGCAAGGCACAGACTCATAGCAGAGCAATCACCACCAAGCCTGGAATAACTGCAGCCACC
385	> SP0270 (LVR_132_V2) GGCGCCCTTTGGACCTTTTGCAATCCTGGAGCAAACAGCAAACACTGTACCAGAATGAACATTGGACTATACCTGAGGGGTGAGGTAAACAACAGGACTATAAATGGCCCGGGAGGCGCCCTTTGGACCTTTTGCAAT CCTGGCGCACTGAACCCTTGACCCCTGCCCTGCAGCCCCGCAGCTTGCTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCACAGCCCTGGAGACGTCCTTTAGCAGGGCAAAGTGCAACATAGGCAGACCTTAAGGGATGACTCAGTAACA GATAAGCTTTGTGTGCCTGCAGGGCATATAAAACAGGGGCAAGGCACAGACTCATAGCAGAGCAATCACCACCAAGCCTGCAATAACTGCAGCCACC
386	> SP0271 (LVR_133_A1) AGTTAATTTTTAAAAGCAGTCAAAAGTGCCCTTGGCAGCATTTTACTCTCTGTTTGCTCGTGGTTAATAATCTCAGCAGCACAAACATTCCTGTACCAGAATGAACATTGGACTATACCTGAGGGGTGA GGTAAACAACAGGACTATAAATGGCCCGGGAGGCGCCCTTTGGACCTTTTGCAATCCTGGCGCACTCAACCCTTGACCCCTGCAGCCCCCGCAGCTTGCTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCACAGCCCTGGAGACGT TAATGCTGGGGTTAATTTATAACTAAGAGTGCTCTAGTTTTGCAATACAGGACATGCTATAAAAATGGAAAGATGTTGCTTTCTGAGAGATGCGCCACC
387	> SP0272 (LVR_133_V1) AAGCAAATATTTGTGGTTATGGATTAACTCGAACTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCTGTACCAGAATGAACATTGGACTATACCTGAGGGTGAGGTAAACAACAGGACTATAAATGGCCCGGGAGGCGCCCTTTGGA CCTTTGCAATCCTGGCGCTCTTTGTTTACATGAAGGGTCTGGCAGCCAAAGCAATCACTCAAAGTTCAAACCTTATCATTTTTGCTTGTTCCTCTTGGCTTTGTTACATCAGCTTTCGAAAATACCATCCCAGGGT TAATGCTGGGGTTAATTTATAACTAAGAGTGCTCTAGTTTTGCAATACAGGACATGCTATAAAAATGGAAAGATGTTGCTTTCTGAGAGATGCGCCACC
388	> SP0273 (LVR_133_V2) GGCGCCCTTTGGACCTTTTGCAATCCTGGAGCAAACAGCAAACACTGTACCAGAATGAACATTGGACTATACCTGAGGGGTGAGGTAAACAACAGGACTATAAATGGCCCGGGAGGCGCCCTTTGGACCTTTTGCAAT CCTGGCGCTCTTTGTTTACATGAAGGGTCTGGCAGCCAAAGCAATCACTCAAAGTTCAAACCTTATCATTTTTGCTTGTTCCTCTTGGCTTTGTTACATCAGCTTTCGAAAATACCATCCCAGGGTTAATGCTGGGG TTAATTTATAACTAAGAGTGCTCTAGTTTTGCAATACAGGACATGCTATAAAAATGGAAAGATGTTGCTTTCTGAGAGATGCGCCACC
389	> SP0256 ATTGGCATCTTCTATTGCTTTTCCTGGTGACTTCATTTTTCACTCTTGGCTAAAAATGGGTCTCTGATGATTTATTCTATCCTGGCTGTTGGGGCCTCTGCTGCCAGTAACCCTGGGTGACGAAGC GTGACTCACCACTCCGAGGTCAGTGGGGGGATGGAAGGCAGGGGAGTCAGCTGACAAGATCTGCTGCTTTGTCACCAGGCTTTCTGCCCAACTTACAAGGCCTTTGTGTAAACAATACCTGAACC TTTACCCCGTTTGCCCGGCAACGGCCAGTCTGTGCCAAGTGTTTGCCGATGACCTAATGATTCTGAGCTTGGCAAAGGTCTTATCTCCCAGCTCGCCCAGCCCAGTGTTCCAGGAATGTGACCTTTGCTGCAGCAGCCGCTGGA GGGGGCAGAGGGGATGGGCTGGAGGTTGAGCAAACAGAGGCAGTCCGTCTTCTCCAGTGCCCTCCCTCCCTTCCTCAGGCATCAGAGCGGGAGACCAGACGAGCCCA GCTTGCCAGGGCACTGAGCTAGAAGCCCTGCC
390	> SP0257 CAGGCTTTCACTTTCTCGCCAACTTACAAGGCCTTTCTGTGTAAACAATACCTGAACCTTTACCCCGTTGCCCGGCAACGGCCAGTCTGTGCCAAGTGTTTGCTGGTTTCTTATAAAACTGATGGAAGATACAAAACACTATTA AAGAACTGTTTGCAATGTTGCCAAAGTCCCAAAGTCTGTTTAATAATTAATACTCCCAATAAACATCATGTCGATTTTCCTTTTCCCTTTGAACCTTTGCAGGATTGCCACATCATCAGGACCACACCTTCA TCAGGAATGAATATCCGATCACCTAATGATTCTGAGCTTGGCAAAGGTCTTATCTCCCAGCTCGCCCAGCCCAGTGTTCCAGGAATGTGACCTTTGCTGCAGCAGCCGCTGGAGGGCAGAGGGGATGGGCTGGAGGTTGAGC AAACAGAGGCAGGCAGAAAGGCAGTTCCTCTTCTGCAGTCCTCCCTGTCTGCCTCCCTTCCTCAGGCATCAGAGCGGGAGACTTCAGGGAGACCAGACGAGCCCTGCC

[0940]

391	> SP0258 CTGTTTGCTGCTTGCAATGTTTGCCCATTTTTAGGAGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGGCCCTTCGCCAGCATTTACTCTCGTTTCCTCTGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCGGCCCGGGAG GCGCCCTTTGGACCTTTTGCAATCCTGGCGCACTGAACCCTTGACCCCTGCCCTGCAGCCCCCGCAGCTTGCGTTTCGCCCACTCTATTTGCCCAGCCCCAGCCCCTGGAGAGTCCTTTAGCAGGGCAAAGTGCAACATAGGCAGA CCTTAAGGGATGACTCAGTAACAGATTAAGCTTTGTGTGCCTGCAGGGCATATAAAACAGGGGCAAGGCACAGACTCATAGCAGAGCAATCACCACAAGCCTGGAATTAACTGCAGCCACC
392	> SP0259 CTGTTTGCTGCTTGCAATGTTTGCCCATTTTTAGGGGCTGGTTTCTTTATAAAACTGATGGAAGATACAAACACTATTAAACAACTGTTTGCATGTTGCAAATGATGTCCAAAGTCCAAACATTGTTAATAATTAATACTCCAATAA ACATCATGTCAGAATTTCTGTTTTTCTTTTTCCCTTTGAACCTTTGCAGGATTGCCACATCATCAGGACCACACCTTCATCAGGAATGAATCCGATGACCTAATGATTCTGAGCTTGGCAAAGGTCTTATCTCCCAGCTCGCCCA GGCCCAGTGTTCCAGGAATGTGACCTTTGCTGCAGCAGCCGCTGGAGGGGGCAGAGGGATGGGCTGGAGGTTGAGCAAACAGCAGGCAGAGAAAGGCAGTTCCTCTTCTCCAGTGCCCTCCTTCCCTGTCTCTGCCTCTCCCTC CCTTCCTCAGGCATCAGAGCGGAGACTTCAGGGAGACCAGAGCCCAGCTTGCCAGGCACTGAGCTAGAAGCCCTGCC
393	> SP0264 CAGGCTTTCACTTTCTCGCCAACTTACAAGGCCTTTCTGTGTAAACAATACCTGAACCTTTACCCCGTTGCCCGGCAACGGCCAGGTCTGTGCCAAGTGTTTGCTTTGCAACAGCTTATCGGAAGCAAACAAGCTGAGGGGAAT TGAGCAAGAATTTCTGGGATACCAACAGCATAGGAGGAACAAAGGACGTAGAGGGAGGGTTGACTGTCTACACAGGACAAAGCCAATGATTAACCAAACCTCTTGCAGATTTAAATAGGATGGGAACTAGGAGTGGCAGCAATCC TTTCTTTCAGCTGGAGTGCTCCTCAGGAGCCAGCCCCACCCTTAGAAAAGCCACC
394	>SP0265(LVR_SP131_A1) AGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCTGTACCGGCCCGGGAGGCGCCCTTTGCAATCCTGGC GCACTGAACCCTTGACCCCTGCCCTGCAGCCCCCGCAGCTTGCGTTTCGCCCACTCTATTTGCCCAGCCCCAGCCCTGGAGAGTCCTTTAGCAGGGCAAAGTGCAACATAGGCAGAGCAATCACCACAAGCCTGGAATTAACTGCAGCCACC
395	> SP0266(LVR_SP131_V1) AAGCAAATATTTGTGGTTATGGATTAACTCGAACTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCTGTACGGCCCGGGAGGCGCCCTTTGGCAATCCTGGCGCACTGAACCCTTGACCCCTGCCCTGCAGCCCCCGCAGCTTGCT GTTTGCCCACTCTATTTGCCCAGCCCCAGGCCCTGGAGAGTCCTTTAGCAGGGCAAAGTGCAACATAGGCAGACCTTAAGGGATGACTCAGTAACAGATTAAGCTTTGTGTGCCTGCAGGGCATATAAAACAGGGGCAAGGCACAGA CTCATAGCAGAGCAATCACCACAAGCCTGGAATTAACTGCAGCCACC
396	> SP0267(LVR_SP131_V2) GGCGCCCTTTGGACCTTTTGCAATCCTGGAGCAAACAGCAAACACTGTACCGGCCCGGGAGGCGCCCTTTGGACCTTTTGCAATCCTGGCGCACTGAACCCTTGACCCCTGCCCTGCAGCCCCCGCAGCTTGCTGTTTGCCCACT CTATTTGCCCACCCCCAGCCCCTGGAGAGTCCTTTAGCAGGGCAAAGTGCAACATAGGCAGACCTTAAGGGATGACTCAGTAACAGATTAAGCTTTGTGTGCCTGCAGGGCATATAAAACAGGGGCAAGGCACAGACTCATAGCAGA GCAATCACCACCAAGCCTGGAATTAACTGCAGCCACC
397	> SP0268 (LVR_132_A1) AGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCTGTACCAGAATGAACATTGGACTATACCTGAGGGGTGA GGTAAACAACAGGACTATAAATGGCCCCGGGAGGCGCCCTTTGGCAATCCTGGCGCACTGAACCCTTGACCCCTGCCCTGCAGCCCCCGCAGCTTGCTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCAGCCCCAGCCCTGGAGAGT CCTTTAGCAGGGCAAAGTGCCAACATAGGCAGACCTTAAGGGATGACTCAGTAACAGATTAAGCTTTGTGTGCCTGCAGGGCATATAAAACAGGGGCAAGGCACAGACTCATAGCAGAGCAATCACCACCAAGCCTGGAATTAACTGC AGCCACC
398	> SP0269 (LVR_132_V1) AAGCAAATATTTGTGGTTATGGATTAACTCGAACTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCTGTACGAGAATGAACATTGGACTATACCTGAGGGCTGAGTTAAACAACAGGACTATAAATGGCCCGGGAGGCGCCCTTTGGA CCTTTTGCAATCCTGGCGCACTGAACCCTTGACCCCTGCCCTGCAGCCCCCGCAGCTTGCTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCAGCCCCAGCCCTGGAGAGTCCTTTAGCAGGGCAAAGTGCAACATAGGCAGACCTTAAGGGATG ACTCAGTAACAGATAAGCTTTGTGTGCCTGCAGGGCATATAAAACAGGGGCAAGGCACAGACTCATAGCAGAGCAATCACCACCAAGCCTGGAATTAACTGCAGCCACC
399	> SP0270 (LVR_132_V2) GCCGCCCTTTGGACCTTTTGCAATCCTGCACCAAACAGCAAACACTGTACCAGAATGAACATTGAACTTTGCACTATACCTGAGCGTCAGCTAAACAACAGCACTATAAATGGCCCCGGGAGGCGCCCTTTGCACCTTTTGCAAT CCTGGCGCACTGAACCCTTGACCCCTGCCCTGCAGCCCCCGCAGCTTGCTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCAGCCCCAGCCCTGGAGAGTCCTTTAGCAGGGCAAAGTGCAACATAGGCAGACCTTAAGGGATGACTCAGTAACA GATTAAGCTTTGTGTGCCTGCAGGGCATATAAAACAGGGGCAAGGCACAGACTCATAGCAGAGCAATCACCACCAAGCCTGGAATTAACTGCAGCCACC
400	> SP0271 (LVR_133_A1) AGGTTAATTTTTAÃAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCTGTACCAGAATGAACATTGGACTATACCTGAGGGGTGA GGTAAACAACAGGACTATAAATGGCCCGGGAGGCGCCCTTTGCAATCCTGGCGCACTGAACCCTTGACCCCTGCCCTGCAGCCCCCGCAGCTTGCTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCAGCCCCAGCCCTGGAGAGT GGCCTTGGTTTGTACATCAGCTTTGAAAATACCATCCCAGGGTTAATGCTGGGGTTAATTTATAACTAAGAGTGCTCTAGTTTTCCAATACAGCACATGCTATTAAAAATGGAAGATGTTGCTTTCTGAGAGATGCGCCACC
401	> SP0272 (LVR_133_V1) AAGCAAATATTTGTGGTTATGGATTAACTCGAACTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCTGTACGAGAATGAACATTGGACTATACCTGAGGGCTGAGGTAAACAACAGGACTATAAATGGCCCGGGAGGCGCCCTTTGGA CCTTTTGCAATCCTGGCGCTCTTTGTTTTACATGAAGGGTCTGGCAGCCAAAGCAATCACTCAAAGTTCAAACCTTATCATTTTTTGCTTTGTTCCTCTTGGTTTTGTACATCAGCTTTGAAAATACCATCCCAGGGT TAATGCTGGGGTTAATTTATAACTAAGAGTGCTCTAGTTTTCGCAATACAGCATGCTATTAAAAATGGAAAGATGTTGCTTTCTGAGAGATGCGCCACC
402	> SP0273 (LVR_133_V2)

[0941]

	GGCGCCCTTTGGACCTTTTGCAATCCTGGAGCAAACAGCAAACACTGTACCAGAATGAACATTGAACTTTGGACTATACCTGAGGGGTGAGTAAACAACAGGACTATAAATGGCCCGGGAGGCGCCCTTTGGACCTTTTGCAAT CCTGGCGCTCTTTGTTTTACATGAAGGGTCTGGCAGCCAAACGAATCACTCAAAGTTTCAAACCTTATCATTTTTTGCTTTGTTCCTCTTGCCCTTGCTTTTCTCATCAGCTTTGAAAATACCATCCCAGGGTTAATGCTGGGG TTAATTTATAACTAAGAGTGCTCTAGTTTTGCCAATACAGGACATGCTATAAAAATGGAAAGATGTTGCTTTCTGAGAGATGCGCCCACC
403	> SP0368 AGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGCAGCACAAACATTCCAGTCATATGTTGCTCACTGAAGGTTACTAGTTAACAGGCATCCC TTAAACAGGATATAAAAGGACTTCAGCAGGACTGCTCGAAACATCCCCACTCAGCCACC
404	> SP0373 AGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGCAGCACAAACATTCCTGTACCGGCCCGGGAGGCGCCCTTTGGACCTTTTGCAATCCTGGC GGGGCATATAAAACAGGGGCAAGGCACAGACTCATAGCAGAGCAATCACCACCAAGCCTGGAATTAACTGCAGCCACC
405	> SP0378 TGCTCTCTGACAAAGATACGGTGGGTCCCACTGATGAACTGTGCTGCCACAGTAAATTGTAGCCACTATGCCTATCTCCATTCTGAAGATGTGCCCTGTTCAAACATGTCCTAATACTCTGTCTCTGCAAGGGTCATCAGTAGTTT
406	> SP0379 CCTCCCCGTGTTCCTGCTCTTGTCCCTCTGTCCTACTTAGACTAATATTTGCCTTGGGTACTGCAAACAGGAAATGGGGGAGGGACAGGAGTAGGGGCGGCCCTGTTCAAACATGTCCTAATACTCTGTCTCTGCAAGGGTCATC ACTAGTTTCCATCTTACTCAACATCCTCCCAGTGACTCATATGTTTGCTCACTGAAGGTTACTAGTTAACAGCATCCCTTAAACAGCATATAAAACGCACTTCACGCAGGACTGCTCCGAAACATCCCACTCAGCCACC
407	> SP0380 CCGCCCCCACTGAACCCTTGACCCCTGCCCTGCAGCCCCCGCAGCTTGCTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCAGCCCCAGCCCTGTTCAAACATGTCCTAATACTCTGTCTCTGCAAGGGTCATCAGTAGTTTTCCATCTTACTCA ACATCCTCCCAGTGAGTCATATGTTTGCTCACTGAAGGTTACTAGTTAACAGGCATCCCTTTAAACAGGATATAAAGGCACTTCAGCAGGACTGCTCGAAACATCCCACTCAGCCACC
408	> SP0381 AAGCTTTCTGAACAGCCAAACAGAGATTCCAAAGTTCAGGCACCAAAGTTCAGACCCTAACAGTTATTTACAAGGGTCAGTTAACCCCTGTTCAAACATGTCCTAATACTCTGTCTCTGCAAGGGTCATCAGTAGTTTTCCATCT TACTCAACATCCTCCCAGTGAGTCATATGTTTGCTCACTGAAGGTTACTAGTTAACAGGCATCCCTTTAAACAGGATATAAAGGCACTTCAGCAGGACTGCTCGAAACATCCCACTCAGCCACC
409	> SP0272 (LVR_133_V1) AAGCAAATATTTGTTGGTTATGGATTAACTCGAACTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCTGTACCAGAATGAACATTGAACTTTGGACTATACCTGAGGGTGAGGTAAACAACAGGACTATAAATGGCCCGGGAGGCGCCCTTTGGA CCTTTTGCAATCCTGGCGCTCTTTGTTTTACATGAAGGGTCTGGCAGCCAAAGCAATCACTCAAAGTTCAAACCTTATCATTTTTTGCTTTGTTCCTCTTGCCCTTGCTTTTCTCATCAGCTTTGAAAATACCATCCCAGGGT TAATGCTGGGGTTAATTTATAACTAAGAGTGCTCTAGTTTTGCAATACAGGACATGCTATAAAAATGGAAAGATGTTGCTTTCTGAGAGATGCGCCCACC
410	> SP0273 (LVR_133_V2) GGCGCCCTTTGGACCTTTTGCAATCCTGGAGCAAACAGCAAACACTGTACCAGAATGAACATTGAACTTTGGACTATACCTGAGGGTGAGTAAACAACAGGACTATAAATGGCCCGGGAGGCGCCCTTTGGACCTTTTGCAAT CCTGGCGCTCTTTGTTTTACATGAAGGGTCTGGCAGCCAAAGCAATCACTCAAAGTTCAAACCTTATCATTTTTTGCTTTGTTCCTCTTGCCCTTGCTTTTCTCATCAGCTTTGAAAATACCATCCCAGGGT TTAATTTATAACTAAGAGTGCTCTAGTTTTGCAATACAGGACATGCTATAAAAATGGAAAGATGTTGCTTTCTGAGAGATGCGCCCACC
411	> SP0368 AGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGCAGCACAAACATTCCAGTCATATGTTGCTCACTGAAGGTTACTAGTTAACAGGCATCCC TTAAACAGGATATAAAAGGACTTCAGCAGGACTGCTCGAAACATCCCCACTCAGCCACC
412	> SP0373 AGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGCAGCACAAACATTCCTGTACCGGCCCGGGAGGCGCCCTTTGGACCTTTTGCAATCCTGGC GGGGCATATAAAACAGGGGCAAGGCACAGACTCATAGCAGAGCAATCACCACCAAGCCTGGAATTAACTGCAGCCACC
413	> SP0378 TGCTCTCTGACAAAGATACGGTGGGTCCCACTGATGAACTGTGCTGCCACAGTAAATTGTAGCCACTATGCCTATCTCCATTCTGAAGATGTGCCCTGTTCAAACATGTCCTAATACTCTGTCTCTGCAAGGGTCATCAGTAGTTT TCCATCTTACTCAACATCCTCCCAGTGAGTCATATGTTTGCTCACTGAAGGTTACTAGTTAACAGGCATCCCTTAAACAGGATATAAAGGCACTTCAGCAGGACTGCTCGAAACATCCCACTCAGCCACC
414	> SP0379 CCTCCCCGTGTTCCTGCTCTTGTCCCTCTGTCCTACTTAGACTAATATTTGCCTTGGGTACTGCAAACAGGAAATGGGGGAGGGACAGGAGTAGGGGCGGCCCTGTTCAAACATGTCCTAATACTCTGTCTCTGCAAGGGTCATC ACTAGTTTCCATCTTACTCAACATCCTCCCAGTGAGTCATATGTTTGCTCACTGAAGGTTACTAGTTAACAGCATCCCTTAAACAGGATATAAAGGCACTTCAGCAGGACTGCTCGAAACATCCCACTCAGCCACC
415	> SP0380 CCGCCCCCACTGAACCCTTGACCCCTGCCCTGCAGCCCCCGCAGCTTGCTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCAGCCCCAGCCCTGTTCAAACATGTCCTAATACTCTGTCTCTGCAAGGGTCATCAGTAGTTTTCCATCTTACTCA ACATCCTCCCAGTGAGTCATATGTTTGCTCACTGAAGGTTACTAGTTAACAGGCATCCCTTTAAACAGGATATAAAGGCACTTCAGCAGGACTGCTCGAAACATCCCACTCAGCCACC
416	> SP0381 AAGCTTTCTGAACAGCCAAACAGAGATTCCAAAGTTCAGGCACCAAAGTTCAGACCCTAACAGTTATTTACAAGGGTCAGTTAACCCCTGTTCAAACATGTCCTAATACTCTGTCTCTGCAAGGGTCATCAGTAGTTTTCCATCT TACTCAACATCCTCCCAGTGAGTCATATGTTTGCTCACTGAAGGTTACTAGTTAACAGGCATCCCTTTAAACAGGATATAAAGGCACTTCAGCAGGACTGCTCGAAACATCCCACTCAGCCACC
417	> SP0384

[0942]

	AGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGCAGACACAAACATTCCCGGCCCGGGAGGCGCCCTTTGGACATCCTGGCGCCGAT
	GACCTAATGATTCTGAGCTTGGCAAAGGTCTTATCTCCCAGCTCGCCCAGGCCCAGTGTTCCAGGAATCTGACCTTTCCTCCACAGCACCCCTGCAGGCGCCACAGCGGATGGGCTGGAGGTTGAGCAAACAGAGCAGCAGAAAAG
	GCAGTTCCTCTTCTCCAGTGCCCTCCTTCCCTGTCTCTGCCTCCCTCCCTTCCTCAGGCATCAGAGCGGAGACTTCAGGGAGACCAGAGCCCAGCTTGCCAGCCACTGAGCTAGAAGCCCTGCCGCCACC
418	> SP0388 AGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGCAGACACAAACATTCCCGGCATATAAAACAGGGGCAAGGCACAGACTCATAGCAGAGCAAT CACCACCAAGCCTGGAATAACTGCAGCCACC
419	> SP0396 AGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGCAGACACAAACATTCCTGTACCGGCCCGGGAGGCGCCCTTTGGACCTTTGCAATCCTGGC GCCCTGGAGAGTCCTTTAGCAGGGCAAAGTGCAACATAGGCAGACCTTAAGGGATGACTCAGTAACAGATAAGCTTTGTGTGCCTGCAGGGCATATAAAACAGGGGCAAGGCACAGACTCATAGCAGAGCAATCACCACCAAGCC TGGAATAACTGCAGCCACC
420	> SP0397 AGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGCAGACACAAACATTCCTGTACCCACTGAACCCTTGACCCCTGCCTGCAGCCCCCGCAGCT TGCTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCAGCCCCAGCCCTGGAGAGTCCTTTAGCAGGGCAAAGTGCAACATAGGCAGACCTTAAGGGATGACTCAGTAACAGATAAGCTTTGTGTGCCTGCAGGGCATATAAAACAGGGGCAAGGCA CAGACTCATAGCAGAGCAATCACCACCAAGCCTGGAATAACTGCAGCCACC
421	> SP0398 CAGGCTTTCACTTTCTCGCCAACTTACAAGGCCTTTCTGTGTAAACAATACCTGAACCTTTACCCCGTTGCCCGGCAACGCCCAGCTCTGTGCCAAGTGTTTGAGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGGCCCTT GGCAGCATTTACTCTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCTGTACCAGAATGAACATTGAACTTTGGACTATACCTGAGGGGTGAGGTAAACAACAGGACTATAAATGGCCCGGGAGGCGCCTTTG GACCTTTGCAATCCTGGCGCACTGACCCTTGACCCCTGGCCCGCAGCTTGCTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCAGCCCCAGCCCTGCAGAGTCCTTTAGCAGGGCAAAGTGCAACATAGGCAGACCTTAAGGGA TGACTCAGTAACAGATAAGCTTTGTGTGCCTGCAGGGCATATAAAACAGGGGCAAGGCACAGACTCATAGCAGAGCAATCACCACCAAGCCTGGAATAACTGCAGCCACC (SEQ ID NO: 249)
422	> SP0399 AGAATGAACATTGAACTTTGGACTATACCTGAGGGGTGAGGTAAACAACAGGACTATAAATGGGCATATAAAACAGGGGCAAGGCACAGACTCATAGCAGAGCAATCACCACCAAGCCTGGAATAACTGCAGCCACC
423	> SP0403 CAGGCTTTCACTTTCTCGCCAACTTACAAGGCCTTTCTGTGTAAACAATACCTGAACCTTTACCCCGTTGCCCGGCAACGCCCAGCTCTGTGCCAAGTGTTTGAAGCAAATATTTGTGGTTATGGATTAACTGAACTGTTTGCC CACTCTATTTGCCCTGTACCAGAATGAACATTGGACTATACCTGAGGGGTGAGGTAAACAACAGGACTATAAATGGCCCGGGAGGCGCCTTTGGACCTTTGCAATCCTGGCGCACTGACCCTTGACCCCTGCCCT TTTAGCAGGGCAAAGTGCAACATAGGCAGACCTTAAGGGATGACTCAGTAACAGATAAGCTTTGTGTGCCTGCAGGGCAAAGTGCAACATAGGCAGACCTTAAGGGATGACTCAGTAACAGATAAGCTTTGTGTGCCTGCAGGGCATATAA GCAGCCCCCGCAGCTTGCTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCAGCCCCAGCCCTGCAGAGTCCTTTAGCAGGGCAAAGTGCAACATAGGCAGACCTTAAGGGATGACTCAGTAACAGATAAGCTTTGTGTGCCTGCAGGGCATATAA AACAGGGGCAAGGCACAGACTCATAGCAGAGCAATCACCACCAAGCCTGGAATAACTGCAGCCACC
424	> SP0404 CAGGCTTTCACTTTCTCGCCAACTTACAAGGCCTTTCTGTGTAAACAATACCTGAACCTTTACCCCGTTGCCCGGCAACGCCCAGCTCTGTGCCAAGTGTTTGAAGCAAATATTTGTGGTTATGGATTAACTGAACTGTTTGCC CACTCTATTTGCCCTGTACCAGAATGAACATTGGACTATACCTGAGGGGTGAGGTAAACAACAGGACTATAAATGGCCCGGGAGGCGCCTTTGGACCTTTGCAATCCTGGCGCACTGACCCTTGACCCCTGCCCT GCAGCCCCCGCAGCTTGCTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCAGCCCCAGCCCTGCAGAGTCCTTTAGCAGGGCAAAGTGCAACATAGGCAGACCTTAAGGGATGACTCAGTAACAGATAAGCTTTGTGTGCCTGCAGGGCATATAA AACAGGGGCAAGGCACAGACTCATAGCAGAGCAATCACCACCAAGCCTGGAATAACTGCAGCCACC
425	> SP0405 CAGGCTTTCACTTTCTCGCCAACTTACAAGGCCTTTCTGTGTAAACAATACCTGAACCTTTACCCCGTTGCCCGGCAACGCCCAGCTCTGTGCCAAGTGTTTGAAGCAAATATTTGTGGTTATGGATTAACTGAACTGTTTGCC CACTCTATTTGCCCTGTACCAGAATGAACATTGGACTATACCTGAGGGGTGAGGTAAACAACAGGACTATAAATGGCCCGGGAGGCGCCTTTGGACCTTTGCAATCCTGGCGCACTGACCCTTGACCCCTGCCCT GCAGCCCCCGCAGCTTGCTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCAGCCCCAGCCCTGCAGAGTCCTTTAGCAGGGCAAAGTGCAACATAGGCAGACCTTAAGGGATGACTCAGTAACAGATAAGCTTTGTGTGCCTGCAGGGCATATAA AACAGGGGCAAGGCACAGACTCATAGCAGAGCAATCACCACCAAGCCTGGAATAACTGCAGCCACC
426	>SP0406 ACGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGCAGACACAAACATTCCGGCCCGGGAGGCGCCCTTTGGACCTTTGCAATCCTGGCGCAGTCA TATGTTTGCTCACTGAAGGTTACTAGTTTACAGGCATCCCTTTAACAGGATATAAAAGGACTTCAGCAGGACTGCTCCAGCCACC
427	> SP0407 AGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGCAGACACAAACATTCCCAGCTTTCACTTTCTCGCCAACTTACAAGGCGTTTCTGTGTAAA CAATACCTGAACCTTTACCCCGTTGCCCGGCAACGGCCAGGTCTGTGCCAAGTGTTTGGGGCATATAAAACAGGGGCCAAGGCACACAGACTCATAGCAGAGCAATCACCACCAAGCCTGGAATAACTGCAGCCACC
428	> SP0409 AGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGCAGACACAAACATTCCCCCTGTTCAAACATGTCCTAATACTCTGTCTCTGCAAGGGTCATC AGTAGTTTTCCATCTTACTCAACATCCCTCCCAGTGGGGCATATAAAACAGGGGCAAGGCACATCATAGCAGAGCAATCACCACCAAGCCTGGAATAACTGCAGCCACC
429	> SP0411 CCCTGTTCAAACATGTCCTAATACTCTGTCTCTGCAAGGGTCATCAGTAGTTTTCCATCTTACTCAACATCCTCCCAGTGAGTCATATGTTTGCTCACTGAAGGTTACTAGTTTACAGGCATCCCTTTAAACAGGATATAAAAGGA CTTCAGCAGGACTGCTCCGAAACATCCCACTCAGCCACC
91	> SP0412

[0943]

	AGGTTAATTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCCCCTGTTCAAACATGTCCTAATACTCTGTCTGCTGCAAGGGTCATC
	ACTACTTTCCATCTTACTCAACATCCCTCCCAGTGAGTCATATGTTTGCTCACTGAAGGTTACTAGTTAACAGCGATCCCTTAAACAGCATAATAAAAGCGACTTCCACCAGGACTGCTCGAAACATCCCACTCAGCCACC
430	> SP0413 AGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCTGTACCGGCCCGGGAGGCGCCCTTTGGACTTTTGCAATCCTGGC GAGTCATATGTTTGCTCACTGAAGGTTACTAGTTAACAGGCATCCCTTAAACAGGATATAAAAGGACTTCAGCAGGACTCCCACTCAGCCACC
431	>TTR 프로모터 TCGAGCTTGGGCCTGCAGGTCGAGGCACTGGGAGGATGTTGAGTAAGATGGAAAACTACTGATGACCCTTGCAGAGACACAGTATTAGCAACATGTTTCAACAGGGGCCGGGCCGATCAGCAGGTAGCTCTAGAGGATCCCCGTCTG TCTGCACATTTCGTAGAGCGAGTGTTCCGATACTCTAATCTCCCTAGGCAAGGTTCATATTTGTGTAGGTTACTTATTCTCCTTTGTTGACTAAGTCAATAATCAGAATCAGCAGGTTTGGAGTCAGCTTGGCAGGGATCAGCA GCCTGGGTTGGAAGGAGGGGGTATAAAAGCCCCTTCACCAGGAGAAGCCGTCACACAGA
432	> LP1 CCCTAAAATGGGCAAACATTGCAAGCAGCAAACAGCACACAGCCTCCCTGCTGCTGACTTGGAGCTGGGCAGAGGTCAGACAGCTCTCTGGGCCATGCCACCTCAACATCCACTCGACCCCTTGGAATTTCGGTG GAGAGGAGCAGAGGTTGTCCTGGCGTGGTTTAGGTAGTGTGAGAGGGGAATGACTCCTTTCGGTAAGTGCAGTGGAAGCTGTACACTGCCCAGGCAAAGCGTCCGGCAGCGTAGGCGGGCGACTCAGATCCCAGCCAGTGGACT TAGCCCTGTTTGCTCCTCCGATAACTGGGGTGACCTTGGTTAATATTCACCAGCAGCCTCCCCGTTGCCCTCGATCCACTGTTAAATACGGACAGGGCCCTGTCTCCTCAGCTTCAGGCACACCACACTGACCT CGCACAGTGAATCCGGACTCTAAGGTAAATATAAAATTTTTAAGTGTATAATGTGTTAAACTACTGATTCTAATTTCTTCCTCTTTTAGATTCCAACCTTTCGAACTGAATTCTAGACCACC
433	> CMV-IE ATAGTAATCAATTACGGGGTCATTAGTTCATAGCCCATATATGGAGTTCCGCGTTACATAACTTACGGTAAATGGCCCGCCTGGCTGACCGCCCAACGACCCCCGCCCATTGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTAACG CCAATAGGGACTTTCCATTGACGTCAATGGGTGGAGTATTTACGGTAAACTGCCCACTTGGCAGTACATCAAGTGTATCATATGCCAAGTACGCCCCCTATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCGCCTGGCATTATGCCCAGT ACATGACCTTATGGGACTTTCCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCATGGTGATGCGGTTTTGGCAGTACATCAATGGGCGTGGATAGCGGTTTGACTCACGGGGATTTCCAAGTCTCCACCCCATTGA CGTCAATGGGAGTTTGTTTTGGCACCAAAATCAACGGGACTTTCCAAAATGTCGTAACAACTCCGCCCCATTGACGCAAATGGGCGGTAGGCGTGTACGGTGGGAGGTCTATATAAGCAGAGCTGGTTTAGTGAACCGTCAGATC
434	> CBA AGATCTGAATTCGGTACCTAGTTATTAATAGTAATCAATTACGGGGTCATTAGTTCATAGCCCATATATGGAGTTCCGCGTTACATAACTTACGGTAAATGGCCCGCCTGGCTGACCGCCCAACGACCCCCGCCCATTGACGTCA ATAATGACGTATGTTCCCATAGTAACGCCAATAGGGACTTTCCATTGACGTCAATGGGTGGAGTATTTACGGTAAACTGCCCACTTGGCAGTACATCAAGTGTATCATATGCCAAGTACGCCCCCTATTGACGTCAATGACGGTA AATGGCCCGCCTGGCATTATGCCCAGTACATGACCTTATGGGACTTTCCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCATGGTCGAGGTGAGCCCCACGTTCTGCTTCACTCTCCCCATCTCCCCCCCTCCCC ACCCCCAATTTTGTATTTATTTATTTTTTAATTATTTTGTGCAGCGATGGGGGCGGGGGGGGGGGGGGCGCGCCGAGGCGGGGCGGGGCGAGGCGGAGAGGTGCGGCGGCAGCCAATCAG AGCGGCGGCTCCGAAAGTTTCCTTTTATGGCGAGGCGGCGGCGGCGGCGCCCTATAAAAAGCGAAGCGCGCGGCGGGCAGTCGCTCGCCGCCTCCTCCCCCGTGCCCGCGCCGCCGCCCGCCCC GGCTCTGACTGACCGCGTTACTCCCACAGGTGAGCGGGCGGGACGGCCCTTCTCCTCCGGGCTGTAATTAGCGCTTGGTTTAATGACGGCTTGTTTCTTTTCTGTGGCTGCGTGAAAGCCTTAGGGGCTCCGGGAGGGCCCTTT GTGCGGGGGGGAGCGGCTCGGGGGGTGCGTGCGTGTGTGTGCGGGAGCGCCGCGTGCGGCTCCGCGCTGCCCGGCGGCGTGTGAGCGCTTCGTCGCTGCAGTGTGCGCGAGGGAGCGCG GCCGGGGGCGGTGCCGCGGTGCGGGGGGGGCTGCGAGGGGAACAAAGGCTGCGTGCGGGGTGTGTGCGTGGGGGGGTGAGCAGGGGGTGTGGCGCGGTCGGCTGAACCCCCCCTGCACCCCCCTCCCCGAGTTGCTG AGCACGGCCGGCTTCGGGTGCGGGCTCCGTACGGGGCGTGGCGCGGGCGGGGGGTGGCGCAGGTGGGGTCGCGGGCGGCGCCGCGCGGGCGAGGGGCTCGGGGGAGGGGCGCGGCGGG CCCCCGGAGCGCCGCGGCTGTCGAGGCGCGGCGAGCCGCACGCATTGCCTTTTATGGTAATCGTGCGAGAGGGGCGCACGGACTTCCTTTGTCCCAAATCTGTGCGGAGCCGCCGCCGCACCCCCTCTAGC GGGCGCGGGGCGAAGCGGTGCGGCGCCGCGGCAGGAAGGAAATGGGCGGGGAGGGCCTTCGTGCGCCGCGCCGCCGTCCCCTCTCCCTCTCCACGCCTCGGCGGGGGGGACGGGGGCA GGGCGGGGTTCGGCTTCTGGCGTGTGACCGGCGGCTCTAGAGCCTCTGCTAACCATGTTCATCGCCTTCTTTTCCTACAGCTCCTGGGCAACGTCGTGGTATTGTGCTGTCTCATCATTTTGGCAAAGAATTCGTCGAAGA TCTAGGCAACGCGTCTCGAGGCGGCCGCCACC
435	> TBG AGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCAGATCCAGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGGCC CTTGGCAGCATTTACTCTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCAGATCCGGCGCGCCCAGGGCTGGAACCTTTCGCATCATTTCCTCTGCGAATGCAGTTCAAAAGTCCAAGTGGCC AAGGATCACCCAGCCTCTGCTTTTGTACAACTTTCCCTTAAAAACTGCCAATTCCACTGCTGTTTGGCCCAATAGTAGTGAGAACTTTCTCGCTGCTGAAGACACTC TTGCCAGCATGGACTTTAAACCCCTCCACGCTCTGACAATCCTCTTCTTTGTTTTACATGAAGGGTCTGGCACGCCAAACCAATCACTCAAAGTTCAAACCTTATCATTTTTTGCTTTGTTCCTCTTGGCCTTGGTTTTGTACA TCAGCTTTGAAAATACCATCCCAGGGTTAATTGTCTGGGGTTAATTTATAACTAAGAGTGCTCTAGTTTTCGCATTACAGCATGCTAAAAATTGCGTTCTTCTGAGAGACTGCAGAAGTTGGTCGTGAGGCACTGGG CAGGTAAGTATCAAGGTTACAAGACAGGTTTAAGGAGACCAATAGAAACTGGGCTTGTCGAGACAGAGAAGACTCTTGCGTTTCTGATAGGCACCTATTGGTCTTACTGACATCCACTTTGCCTTTCTCTCCACAGGGCAATCCG GTACTGTTGGTAAAGCCACC
438	> 3′ 표지 GCCACC■ 3′ CMV-IE 5′ UTR TCAGATCGCCTGGAGACGCCATCCACGCTGTTTTGACCTCCATAGAAGACACCGGGACCGATCCAGCCTCCGCGGCCGGGAACGGTGCATTGGAACGCGGATTCCCCGTGCCAAGAGTGACGTAAGTACCGCCTATAGACTCTAT AGGCACACCCCTTTGGCTCTTATGCATGCTATACTGTTTTTGGCTTGGGGTCTATACACCCCCGCTTCCTCATGTTATAGGTGATGGTATCTTCCCTCTCAGCACCTCCAGACCTCGGGCGAATTTTCCAAGGGTTGAGTCGCGTTC TGCCGCTTCACGCGGCCGCTCACTGGCCGTCGTTTTACAACGTCGTGACTGGGAAAACCCTGGCGTTACCCAACTTAATCGCCTTGCAGCACATCCCCCTTTCGCCAGCTGGCGTAATAGCGAAGAGGCCCGCACCGATCGCCC TTCCCAACAGTTGCGCAGCCTGAATGGCGAATGGGACGCGCCCTGTAGCGGCGCATTAAGCGCGGCGGGTGTGGTGGTTACGCGCAGCGTGACCGCTACACTTGCCAGCGCCCTAGCGCCCGCTCCTTTCGCTTTCTTCCCTT CCTTTCTCGCCACGTTCGCCGGCTTTCCCCGTCAAGCTCTAAATCGGGGGCTCCCTTTAGGGTTCCGATTTAGTGCTTTACGGCACCTCGACCCCAAAAAACTTGATTAGGGTGATGGTTCACGTAGTGGGCCATCGCCCTGA TAGACGGTTTTTCGCCCTTTGACGTTGGAGTCCACGTTCTTTAATAGTGGACTCTTGTTCCAAACTGGAACAACACTCAACCCTATCTCGGTCTATTCTTTTGATTTATAAGGGATTTTGCCGATTTCGGCCTATTGGTTAAAAA ATGAGCTGATTTAACAAAAATTTAACGCGAATTTTAACAAAATATTAACGTTTACAATTTCAGGTGGCACTTTTCGGGGAAATGTGCGCGGAACCCCTATTTGTTTATTTTTCTAAATACATTCAAATATGTATCCGCTCATGAG ACAATAACCCTGATAAATGCTTCAATAATATTGAAAAAGGAAGAGTATGAGTATTCAACATTTCCGTGTCGCCCTTATTCCCTTTTTTGCGGCATTTTGCCTTCCTGTTTTTGCTCACCCAGAAACGCTGGTGAAAGTAAAAG ATGCTGAAGATCAGTTGGGTGCACGAGTGGGTTACATCGAACTGGATCTCAACAGCGGTAAGATCCTTGAGAGTTTTCGCCCCGAAGAACGTTTTCCAATGATGAGCACTTTTAAAGTTCTGCTATGTGGCGCGGTATTATC CCGTATTGACGCCGGGCAAGAGCAACTCGGTCGCCGCATACACTATTCTCAGAATGACTTGGTTGAGTACTCACCAGTCACAGAAAAGCATCTTACGGATGGCATGACAGTAAGAGAATTATGCAGTGCTGCCATAACCATGAGTG ATAACACTGCGGCCAACTTACTTCTGACAACGATCGGAGGACCGAAGGAGCTAACCGCTTTTTTGCACAACATGGGGGATCATGTAACTCGCCTTGATCGTTGGGAACCGGAGCTGAATGAAGCCATACCAAACGACGAGCGTG ACACCACGATGCCTGTAGCAATGGCAACAACGTTGCGCAAACTATTAACTGGCGAACTACTTACTCTAGCTTCCCGGCAACAATTAATAGACTGGATGGAGGCGGATAAAGTTGCAGGACCACTTCTGCGCTCGGCCCTTCCG GCTGGCTGGTTTATTGCTGATAAATCTGGAGCCGGTGAGCGTGGGTCTCGCGGTATCATTGCAGCACTGGGGCCAGATGGTAAGCCCTCCCGTATCGTAGTTATCTACACGACGGGGAGTCAGGCAACTATGGATGAACGAAATA GACAGATCGCTGAGATAGGTGCCTCACTGATTAAGCATTGGTAACTGTCAGACCAAGTTTACTCATATATACTTTAGATTGATTTAAAACTTCATTTTTAATTTAAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTGATAATCTCATGA CCAAAATCCCTTAACGTGAGTTTTCGTTCCACTGAGCGTCAGACCCCGTAGAAAAGATCAAAGGATCTTCTTGAGATCCTTTTTTCTGCGCGTAATCTGCTGCTTGCAAACAAAAAAACCACCGCTACCAGCGGTGGTTTGT TTGCCGGATCAAGAGCTACCAACTCTTTTTCCGAAGGTAACTGGCTTCAGCAGAGCGCAGATACCAAATACTGTCCTTCTAGTGTAGCCGTAGTTAGGCCACCACTTCAAGAACTCTGTAGCACCGCCTACATACCTCGCTCTG CTAATCCTGTTACCAGTGGCTGCTGCCAGTGGCGATAAGTCGTGTCTTACCGGGTTGGACTCAAGACGATAGTTACCGGATAAGGCGCAGCGGTCGGGCTGAACGGGGGGTTCGTGCACACAGCCCAGCTTGGAGCGAACGACCT ACACCGAACTGAGATACCTACAGCGTGAGCTATGAGAAAGCGCCACGCTTCCCGAAGGGAGAAAGGCGGACAGGTATCCGGTAAGCGGCAGGGTCGGAACAGGAGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAGGGGGAAACGCCTGGTATC TTTATAGTCCTGTCGGGTTTCGCCACCTCTGACTTGAGCGTCGATTTTTGTGATGCTCGTCAGGGGGGCGGAGCCTATGGAAAAACGCCAGCAACGCGGCCTTTTTACGGTTCCTGGCCTTTTGCTGGCCTTTTGCTCACATG TTCTTTCCTGCGTTATCCCCTGATTCTGTGGATAACCGTATTACCGCCTTTGAGTGAGCTGATACCGCTCGCCGCAGCCGAACGACCGAGCGCAGCGAGTCAGTGAGCGAGGAAGCGGAAGAGCGCCCAATACGCAAACCGCCT CTCCCCGCGCGTTGGCCGATTCATTAATGCAGCTGGCACGACAGGTTTCCCGACTGGAAAGCGGGCAGTGAGCGCAACGCAATTAATGTGAGTTAGCTCACTCATTAGGCACCCCAGGCTTTACACTTTATGCTTCCGGCTCGTATG TTGTGTGGAATTGTGAGCGGATAACAATTTCACACAGGAAACAGCTATGACCATGATTACGCCAAGCTTGCATGCCTGCAGGTCGACTCTAGAGGATCCCCGGGTACCGAGCTCGAATTCACTGGCCGTCGTTTTACAACGTCGTG ACTGGGAAAACCCTGGCGTTACCCAACTTAATCGCCTTGCAGCACATCCCCCTTTCGCCAGCTGGCGTAATAGCGAAGAGGCCCGCACCGATCGCCCTTCCCAACAGTTGCGCAGCCTGAATGGCGAATGGGACGCGCCCTGTAG CGGCGCATTAAGCGCGGCGGGTGTGGTGGTTACGCGCAGCGTGACCGCTACACTTGCCAGCGCCCTAGCGCCCGCTCCTTTCGCTTTCTTCCCTTCCTTTCTCGCCACGTTCGCCGGCTTTCCCCGTCAAGCTCTAAATCG GGGGCTCCCTTTAGGGTTCCGATTTAGTGCTTTACGGCACCTCGACCCCAAAAAACTTGATTAGGGTGATGGTTCACGTAGTGGGCCATCGCCCTGATAGACGGTTTTTCGCCCTTTGACGTTGGAGTCCACGTTCTTTAATAGTG GACTCTTGTTCCAAACTGGAACAACACTCAACCCTATCTCGGTCTATTCTTTTGATTTATAAGGGATTTTGCCGATTTCGGCCTATTGGTTAAAAAATGAGCTGATTTAACAAAAATTTAACGCGAATTTTAACAAAATATTAACG TTTACAATTTCAGGTGGCACTTTTCGGGGAAATGTGCGCGGAACCCCTATTTGTTTATTTTTCTAAATACATTCAAATATGTATCCGCTCATGAGACAATAACCCTGATAAATGCTTCAATAATATTGAAAAAGGAAGAGTATGAGTA TTCAACATTTCCGTGTCGCCCTTATTCCCTTTTTTGCGGCATTTTGCCTTCCTGTTTTTGCTCACCCAGAAACGCTGGTGAAAGTAAAAGATGCTGAAGATCAGTTGGGTGCACGAGTGGGTTACATCGAACTGGATCTCAACAGC GGTAAGATCCTTGAGAGTTTTCGCCCCGAAGAACGTTTTCCAATGATGAGCACTTTTAAAGTTCTGCTATGTGGCGCGGTATTATCCCGTATTGACGCCGGGCAAGAGCAACTCGGTCGCCGCATACACTATTCTCAGAATGACT TGGTTGAGTACTCACCAGTCACAGAAAAGCATCTTACGGATGGCATGACAGTAAGAGAATTATGCAGTGCTGCCATAACCATGAGTGATAACACTGCGGCCAACTTACTTCTGACAACGATCGGAGGACCGAAGGAGCTAACCGCT TTTTTGCACAACATGGGGGATCATGTAACTCGCCTTGATCGTTGGGAACCGGAGCTGAATGAAGCCATACCAAACGACGAGCGTGACACCACGATGCCTGTAGCAATGGCAACAACGTTGCGCAAACTATTAACTGGCGAACTACTTACT CTAGCTTCCCGGCAACAATTAATAGACTGGATGGAGGCGGATAAAGTTGCAGGACCACTTCTGCGCTCGGCCCTTCCGGCTGGCTGGTTTATTGCTGATAAATCTGGAGCCGGTGAGCGTGGGTCTCGCGGTATCATTGCAGCA CTGGGGCCAGATGGTAAGCCCTCCCGTATCGTAGTTATCTACACGACGGGGAGTCAGGCAACTATGGATGAACGAAATAGACAGATCGCTGAGATAGGTGCCTCACTGATTAAGCATTGGTAACTGTCAGACCAAGTTTACTCATATA TACTTTAGATTGATTTAAAACTTCATTTTTAATTTAAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTGATAATCTCATGACCAAAATCCCTTAACGTGAGTTTTCGTTCCACTGAGCGTCAGACCCCGTAGAAAAGATCAAAGGATCTTCTT GAGATCCTTTTTTCTGCGCGTAATCTGCTGCTTGCAAACAAAAAAACCACCGCTACCAGCGGTGGTTTGTTTGCCGGATCAAGAGCTACCAACTCTTTTTCCGAAGGTAACTGGCTTCAGCAGAGCGCAGATACCAAATACTGTCCTT CTAGTGTAGCCGTAGTTAGGCCACCACTTCAAGAACTCTGTAGCACCGCCTACATACCTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGCTGCTGCCAGTGGCGATAAGTCGTGTCTTACCGGGTTGGACTCAAGACGATAGTTACCGGA TAAGGCGCAGCGGTCGGGCTGAACGGGGGGTTCGTGCACACAGCCCAGCTTGGAGCGAACGACCTACACCGAACTGAGATACCTACAGCGTGAGCTATGAGAAAGCGCCACGCTTCCCGAAGGGAGAAAGGCGGACAGGTATCCGGT AAGCGGCAGGGTCGGAACAGGAGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAGGGGGAAACGCCTGGTATCTTTATAGTCCTGTCGGGTTTCGCCACCTCTGACTTGAGCGTCGATTTTTGTGATGCTCGTCAGGGGGGCGGAGCCTATGGAAAAA CGCCAGCAACGCGGCCTTTTTACGGTTCCTGGCCTTTTGCTGGCCTTTTGCTCACATGTTCTTTCCTGCGTTATCCCCTGATTCTGTGGATAACCGTATTACCGCCTTTGAGTGAGCTGATACCGCTCGCCGCAGCCGAACGACC GAGCGCAGCGAGTCAGTGAGCGAGGAAGCGGAAGAGCGCCCAATACGCAAACCGCCTCTCCCCGCGCGTTGGCCGATTCATTAATGCAGCTGGCACGACAGGTTTCCCGACTGGAAAGCGGGCAGTGAGCGCAACGCAATTAATGTG AGTTAGCTCACTCATTAGGCACCCCAGGCTTTACACTTTATGCTTCCGGCTCGTATGTTGTGTGGAATTGTGAGCGGATAACAATTTCACACAGGAAACAGCTATGACCATGATTACGCCAAGCTTGCATGCCTGCAGGTCGACTCTAG AGGATCCCCGGGTACCGAGCTCGAATTCACTGGCCGTCGTTTTACAACGTCGTGACTGGGAAAACCCTGGCGTTACCCAACTTAATCGCCTTGCAGCACATCCCCCTTTCGCCAGCTGGCGTAATAGCGAAGAGGCCCGCACCGATC GCCCTTCCCAACAGTTGCGCAGCCTGAATGGCGAATGGGACGCGCCCTGTAGCGGCGCATTAAGCGCGGCGGGTGTGGTGGTTACGCGCAGCGTGACCGCTACACTTGCCAGCGCCCTAGCGCCCGCTCCTTTCGCTTTCTTCCCTT CCTTTCTCGCCACGTTCGCCGGCTTTCCCCGTCAAGCTCTAAATCGGGGGCTCCCTTTAGGGTTCCGATTTAGTGCTTTACGGCACCTCGACCCCAAAAAACTTGATTAGGGTGATGGTTCACGTAGTGGGCCATCGCCCTGATAGACG GTTTTTCGCCCTTTGACGTTGGAGTCCACGTTCTTTAATAGTGGACTCTTGTTCCAAACTGGAACAACACTCAACCCTATCTCGGTCTATTCTTTTGATTTATAAGGGATTTTGCCGATTTCGGCCTATTGGTTAAAAAATGAGCTG ATTTAACAAAAATTTAACGCGAATTTTAACAAAATATTAACGTTTACAATTTCAGGTGGCACTTTTCGGGGAAATGTGCGCGGAACCCCTATTTGTTTATTTTTCTAAATACATTCAAATATGTATCCGCTCATGAGACAATAACCCT GATAAATGCTTCAATAATATTGAAAAAGGAAGAGTATGAGTATTCAACATTTCCGTGTCGCCCTTATTCCCTTTTTTGCGGCATTTTGCCTTCCTGTTTTTGCTCACCCAGAAACGCTGGTGAAAGTAAAAGATGCTGAAGATCAG TTGGGTGCACGAGTGGGTTACATCGAACTGGATCTCAACAGCGGTAAGATCCTTGAGAGTTTTCGCCCCGAAGAACGTTTTCCAATGATGAGCACTTTTAAAGTTCTGCTATGTGGCGCGGTATTATCCCGTATTGACGCCGGGCAAGA GCAACTCGGTCGCCGCATACACTATTCTCAGAATGACTTGGTTGAGTACTCACCAGTCACAGAAAAGCATCTTACGGATGGCATGACAGTAAGAGAATTATGCAGTGCTGCCATAACCATGAGTGATAACACTGCGGCCAACTTACTT CTGACAACGATCGGAGGACCGAAGGAGCTAACCGCTTTTTTGCACAACATGGGGGATCATGTAACTCGCCTTGATCGTTGGGAACCGGAGCTGAATGAAGCCATACCAAACGACGAGCGTGACACCACGATGCCTGTAGCAATGGCAA CAACGTTGCGCAAACTATTAACTGGCGAACTACTTACTCTAGCTTCCCGGCAACAATTAATAGACTGGATGGAGGCGGATAAAGTTGCAGGACCACTTCTGCGCTCGGCCCTTCCGGCTGGCTGGTTTATTGCTGATAAATCTGGAGCC GGTGAGCGTGGGTCTCGCGGTATCATTGCAGCACTGGGGCCAGATGGTAAGCCCTCCCGTATCGTAGTTATCTACACGACGGGGAGTCAGGCAACTATGGATGAACGAAATAGACAGATCGCTGAGATAGGTGCCTCACTGATTAAGCA TTGGTAACTGTCAGACCAAGTTTACTCATATATACTTTAGATTGATTTAAAACTTCATTTTTAATTTAAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTGATAATCTCATGACCAAAATCCCTTAACGTGAGTTTTCGTTCCACTGAGCGTC AGACCCCGTAGAAAAGATCAAAGGATCTTCTTGAGATCCTTTTTTCTGCGCGTAATCTGCTGCTTGCAAACAAAAAAACCACCGCTACCAGCGGTGGTTTGTTTGCCGGATCAAGAGCTACCAACTCTTTTTCCGAAGGTAACTGGC TTCAGCAGAGCGCAGATACCAAATACTGTCCTTCTAGTGTAGCCGTAGTTAGGCCACCACTTCAAGAACTCTGTAGCACCGCCTACATACCTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGCTGCTGCCAGTGGCGATAAGTCGTGTCTTA CCGGGTTGGACTCAAGACGATAGTTACCGGATAAGGCGCAGCGGTCGGGCTGAACGGGGGGTTCGTGCACACAGCCCAGCTTGGAGCGAACGACCTACACCGAACTGAGATACCTACAGCGTGAGCTATGAGAAAGCGCCACGCTTCCC GAAGGGAGAAAGGCGGACAGGTATCCGGTAAGCGGCAGGGTCGGAACAGGAGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAGGGGGAAACGCCTGGTATCTTTATAGTCCTGTCGGGTTTCGCCACCTCTGACTTGAGCGTCGATTTTTGTGATG CTCGTCAGGGGGGCGGAGCCTATGGAAAAACGCCAGCAACGCGGCCTTTTTACGGTTCCTGGCCTTTTGCTGGCCTTTTGCTCACATGTTCTTTCCTGCGTTATCCCCTGATTCTGTGGATAACCGTATTACCGCCTTTGAGTGAG CTGATACCGCTCGCCGCAGCCGAACGACCGAGCGCAGCGAGTCAGTGAGCGAGGAAGCGGAAGAGCGCCCAATACGCAAACCGCCTCTCCCCGCGCGTTGGCCGATTCATTAATGCAGCTGGCACGACAGGTTTCCCGACTGGAAAG CGGGCAGTGAGCGCAACGCAATTAATGTGAGTTAGCTCACTCATTAGGCACCCCAGGCTTTACACTTTATGCTTCCGGCTCGTATGTTGTGTGGAATTGTGAGCGGATAACAATTTCACACAGGAAACAGCTATGACCATGATTACG CCAAGCTTGCATGCCTGCAGGTCGACTCTAGAGGATCCCCGGGTACCGAGCTCGAATTCACTGGCCGTCGTTTTACAACGTCGTGACTGGGAAAACCCTGGCGTTACCCAACTTAATCGCCTTGCAGCACATCCCCCTTTCGCCAG CTGGCGTAATAGCGAAGAGGCCCGCACCGATCGCCCTTCCCAACAGTTGCGCAGCCTGAATGGCGAATGGGACGCGCCCTGTAGCGGCGCATTAAGCGCGGCGGGTGTGGTGGTTACGCGCAGCGTGACCGCTACACTTGCCAGCGCC CTAGCGCCCGCTCCTTTCGCTTTCTTCCCTTCCTTTCTCGCCACGTTCGCCGGCTTTCCCCGTCAAGCTCTAAATCGGGGGCTCCCTTTAGGGTTCCGATTTAGTGCTTTACGGCACCTCGACCCCAAAAAACTTGATTAGGGTGA TGGTTCACGTAGTGGGCCATCGCCCTGATAGACGGTTTTTCGCCCTTTGACGTTGGAGTCCACGTTCTTTAATAGTGGACTCTTGTTCCAAACTGGAACAACACTCAACCCTATCTCGGTCTATTCTTTTGATTTATAAGGGATTTTG CCGATTTCGGCCTATTGGTTAAAAAATGAGCTGATTTAACAAAAATTTAACGCGAATTTTAACAAAATATTAACGTTTACAATTTCAGGTGGCACTTTTCGGGGAAATGTGCGCGGAACCCCTATTTGTTTATTTTTCTAAATACATTCAAA TATGTATCCGCTCATGAGACAATAACCCTGATAAATGCTTCAATAATATTGAAAAAGGAAGAGTATGAGTATTCAACATTTCCGTGTCGCCCTTATTCCCTTTTTTGCGGCATTTTGCCTTCCTGTTTTTGCTCACCCAGAAACGCTGGTG AAAGTAAAAGATGCTGAAGATCAGTTGGGTGCACGAGTGGGTTACATCGAACTGGATCTCAACAGCGGTAAGATCCTTGAGAGTTTTCGCCCCGAAGAACGTTTTCCAATGATGAGCACTTTTAAAGTTCTGCTATGTGGCGCGGTA TTATCCCGTATTGACGCCGGGCAAGAGCAACTCGGTCGCCGCATACACTATTCTCAGAATGACTTGGTTGAGTACTCACCAGTCACAGAAAAGCATCTTACGGATGGCATGACAGTAAGAGAATTATGCAGTGCTGCCATAACCATGAG TGATAACACTGCGGCCAACTTACTTCTGACAACGATCGGAGGACCGAAGGAGCTAACCGCTTTTTTGCACAACATGGGGGATCATGTAACTCGCCTTGATCGTTGGGAACCGGAGCTGAATGAAGCCATACCAAACGACGAGCGTG ACACCACGATGCCTGTAGCAATGGCAACAACGTTGCGCAAACTATTAACTGGCGAACTACTTACTCTAGCTTCCCGGCAACAATTAATAGACTGGATGGAGGCGGATAAAGTTGCAGGACCACTTCTGCGCTCGGCCCTTCCGGCTG GCTGGTTTATTGCTGATAAATCTGGAGCCGGTGAGCGTGGGTCTCGCGGTATCATTGCAGCACTGGGGCCAGATGGTAAGCCCTCCCGTATCGTAGTTATCTACACGACGGGGAGTCAGGCAACTATGGATGAACGAAATAGACAGA TCGCTGAGATAGGTGCCTCACTGATTAAGCATTGGTAACTGTCAGACCAAGTTTACTCATATATACTTTAGATTGATTTAAAACTTCATTTTTAATTTAAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTGATAATCTCATGACCAAAATCCC TTAACGTGAGTTTTCGTTCCACTGAGCGTCAGACCCCGTAGAAAAGATCAAAGGATCTTCTTGAGATCCTTTTTTCTGCGCGTAATCTGCTGCTTGCAAACAAAAAAACCACCGCTACCAGCGGTGGTTTGTTTGCCGGATCAAGAG CTACCAACTCTTTTTCCGAAGGTAACTGGCTTCAGCAGAGCGCAGATACCAAATACTGTCCTTCTAGTGTAGCCGTAGTTAGGCCACCACTTCAAGAACTCTGTAGCACCGCCTACATACCTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTG GCTGCTGCCAGTGGCGATAAGTCGTGTCTTACCGGGTTGGACTCAAGACGATAGTTACCGGATAAGGCGCAGCGGTCGGGCTGAACGGGGGGTTCGTGCACACAGCCCAGCTTGGAGCGAACGACCTACACCGAACTGAGATACCTA CAGCGTGAGCTATGAGAAAGCGCCACGCTTCCCGAAGGGAGAAAGGCGGACAGGTATCCGGTAAGCGGCAGGGTCGGAACAGGAGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAGGGGGAAACGCCTGGTATCTTTATAGTCCTGTCGGGTTTCG CCACCTCTGACTTGAGCGTCGATTTTTGTGATGCTCGTCAGGGGGGCGGAGCCTATGGAAAAACGCCAGCAACGCGGCCTTTTTACGGTTCCTGGCCTTTTGCTGGCCTTTTGCTCACATGTTCTTTCCTGCGTTATCCCCTGATTCTG TGGATAACCGTATTACCGCCTTTGAGTGAGCTGATACCGCTCGCCGCAGCCGAACGACCGAGCGCAGCGAGTCAGTGAGCGAGGAAGCGGAAGAGCGCCCAATACGCAAACCGCCTCTCCCCGCGCGTTGGCCGATTCATTAATGCAG CTGGCACGACAGGTTTCCCGACTGGAAAGCGGGCAGTGAGCGCAACGCAATTAATGTGAGTTAGCTCACTCATTAGGCACCCCAGGCTTTACACTTTATGCTTCCGGCTCGTATGTTGTGTGGAATTGTGAGCGGATAACAATTTCA CACAGGAAACAGCTATGACCATGATTACGCCAAGCTTGCATGCCTGCAGGTCGACTCTAGAGGATCCCCGGGTACCGAGCTCGAATTCACTGGCCGTCGTTTTACAACGTCGTGACTGGGAAAACCCTGGCGTTACCCAACTTAATC GCCTTGCAGCACATCCCCCTTTCGCCAGCTGGCGTAATAGCGAAGAGGCCCGCACCGATCGCCCTTCCCAACAGTTGCGCAGCCTGAATGGCGAATGGGACGCGCCCTGTAGCGGCGCATTAAGCGCGGCGGGTGTGGTGGTTACGCGC AGCGTGACCGCTACACTTGCCAGCGCCCTAGCGCCCGCTCCTTTCGCTTTCTTCCCTTCCTTTCTCGCCACGTTCGCCGGCTTTCCCCGTCAAGCTCTAAATCGGGGGCTCCCTTTAGGGTTCCGATTTAGTGCTTTACGGCACCTC GACCCCAAAAAACTTGATTAGGGTGATGGTTCACGTAGTGGGCCATCGCCCTGATAGACGGTTTTTCGCCCTTTGACGTTGGAGTCCACGTTCTTTAATAGTGGACTCTTGTTCCAAACTGGAACAACACTCAACCCTATCTCGGTCTA TTCTTTTGATTTATAAGGGATTTTGCCGATTTCGGCCTATTGGTTAAAAAATGAGCTGATTTAACAAAAATTTAACGCGAATTTTAACAAAATATTAACGTTTACAATTTCAGGTGGCACTTTTCGGGGAAATGTGCGCGGAACCCCTATT TGTTTATTTTTCTAAATACATTCAAATATGTATCCGCTCATGAGACAATAACCCTGATAAATGCTTCAATAATATTGAAAAAGGAAGAGTATGAGTATTCAACATTTCCGTGTCGCCCTTATTCCCTTTTTTGCGGCATTTTGCCTTCCTG TTTTTGCTCACCCAGAAACGCTGGTGAAAGTAAAAGATGCTGAAGATCAGTTGGGTGCACGAGTGGGTTACATCGAACTGGATCTCAACAGCGGTAAGATCCTTGAGAGTTTTCGCCCCGAAGAACGTTTTCCAATGATGAGCACTTTTA AAGTTCTGCTATGTGGCGCGGTATTATCCCGTATTGACGCCGGGCAAGAGCAACTCGGTCGCCGCATACACTATTCTCAGAATGACTTGGTTGAGTACTCACCAGTCACAGAAAAGCATCTTACGGATGGCATGACAGTAAGAGAATTATG CAGTGCTGCCATAACCATGAGTGATAACACTGCGGCCAACTTACTTCTGACAACGATCGGAGGACCGAAGGAGCTAACCGCTTTTTTGCACAACATGGGGGATCATGTAACTCGCCTTGATCGTTGGGAACCGGAGCTGAATGAAGC CATACCAAACG

[0944]

	GTTTGCCCAC TCTATTTGCC CAGCCCCAGC CCTGGAGAGT CCTTTAGCAG GGCAAAGTGC AACATAGGCA GACCTTAAGG GATCACTCAG TAACAGATAA GCTTTGTGTG CCTGCAGGGC ATATAAAACA GGGGCAAGGC ACAGACTCAT AGCAGACCAA T
440	> LVR_0412-5'UTR AGG TTAATTTTTA AAAAGCAGTC AAAAGTCCAA GTGGCCCTTG GCAGCATTTA CTCTCTCTGT TTGCTCTGGT TAATAATCTC AGGAGCACAA ACATTCCCCC TGTTCAAACA TGTCCTAATA CTCTGTCTCT GCAAGGGTCA TCAGTAGTTT TCCATCTTAC TCAACATCCT CCCAGTGAGT CATATGTTTG CTCACTGAAG GTTACTAGTT AACAGCCATC CCTTAAACAG GATATAAAAG GACTTCAGCA GGACTGCTCG AAACATCCCA CT
441	> A1 프로모터(LVR_SP0131_A1)-5'UTR룸 AGG TTAATTTTTA AAAAGCAGTC AAAAGTCCAA GTGGCCCTTG GCAGCATTTA CTCTCTCTGT TTGCTCTGGT TAATAATCTC AGGAGCACAA ACATTCCTGT ACCGGCCCGG GAGGCGCCCT TTGGACCTTT TGCAATCCTG GCGCACTGAA CCCTTGACCC CTGCCCTGCA GCCCCCGCAG CTTGCTGTTT GCCCACTCTA TTTCCCCAGC CCCAGCCCTG GAGAGTCCTT TAGCAGGGCA AAGTGCAACA TAGGCAGACC TTAAGGGATG ACTCAGTAAC AGATAAGCTT TGTGTGCCTG CAGGGCATAT AAAACAGGGG CAAGGCACAG ACTCATAGCA GAGCAAT
442	> MVM 인트론 CTAGCCCTAAGGTTAAGTTGGCGGCGTTTAAGGGATGGTTGGTTGGGGTATTAATGTTTAATTACCTTTTTTACAGGCCTGAA
443	> HBB2 인트론 서열 GTACACATAT TGACCAAATC AGGGTAATTT TGCATTTGTA ATTTTAAAAA ATGCTTTCTT CTTTTAATAT ACTTTTTTGT TTATCTTATT TCTAATACTT TCCCTAATCT CTTTCTTTCA GGGCAATAAT GATACAATGT ATCATGCCTC TTTGCACCAT TCTAAAGAAT AACAGTGATA ATTTCTGGGT TAAGGCAATA GCAATATTTC TGCATATAAA TATTTCTGCA TATAAATTGT AACTGATGTA AGAGGTTTCA TATTGCTAAT AGCAGCTACA ATCCAGCTAC CATTCTGCTT TTATTTTCTG GTTGGGATAA GGCTGGATTA TTCTGAGTCC AAGCTAGGCC CTTTTGCTAA TCTTGTTCAT ACCTCTTATC TTCCTCCCAC AGCTCCTGGG CAACCTGCTG GTCTCTCTGC TGGCCCATCA CTTTGGCAAA G
444	>HBB 인트론 TACTAGCAGCTACAATCCAGCTACCATTCTGCTTTTATTTTATGGTTGGGATAAGGCTGGATTATTCTGAGTCCAAGCTAGGCCCTTTTGCTAATCATGTTCATACCTCTTATCTTCCTCCCACAGCTCCTGGGCAACGTGCTGG TCTGTGTGCTGGCCCATCACTTTGGCAAAGAATT
445	>UBC 인트론 ACTTGGTGAGTAGCGGGCTGCTGGGCTGGCCGGGGCTTTCGTGCCGCCGCTCGGTGGGACGGAAGCGTGTGGAGAGACCGCCAAGGGCTGTAGTCTGGGTCCGCGAGCAAGGTTGCCCTGAACTGGGGGTTGGGGGAG CGCAGCAAAATGGCGGCTGTTCCCGAGTCTTGAATGGAAGACGCTTGTGAGGCGGGCTGTGAGGTCGTTGAAACAAGGTGGGGGGCATGGTGGGCGGCAAGAACCCAAGGTCTTGAGGCCTTCGCTAATGCGGGAAAGCTCTTAT TCGGGTGAGATGGGCTGGGGCACCATCTGGGGACCCTGACGTGAAGTTTGTCACTGACTGGAGAACTCGGTTTGTCGTCTGTTGCGGGGCGCGCAGTATATGCCGTGCCGTTGGGCAGTGCACCCGTACCTTTGGGAGCGCGCGCC CTCGTCGTGTCGTCACGTCACCCGTTCTGTTGGCTTATAATGCAGGTGGGCCACCTGCCGGTAGGTGTGCGGTAGCCTTTCTCCGTCGCAGCACCACGCTCTGCGTCAATCGACAGGCCGCGGA CCTCTGGTGAGGGGAGGGATAAGTGAGGCGTCAGTTTCTTTGGTCGGTTTTATGTACCTATCTTCTTAAGTAGCTGAAGCTCCGCGTTTTGGAACTATGGCGCTCGGGGTTGGCGAAGTGTTTTTGTGAAGTTTTTTAGGCACCTTTT GAAATGTAATCATTTGGGTCAATATGTAATTTTCAGTGTTAGACTAGTAAATTGTCCGCTAAATTCTGCCGTTTTTGGCTTTTTTGTTAGAC
446	> 변형된CMVIE 인트론 서열. CAAGAGTGACGTAAGTACCGCCTATAGACTCTATAGGCACACCCCTTTGGCTCTTATGCATGAACGGTGGAGGGCAGTGTAGTCTGAGCAGTACTCGTTGCTGCCGCGCGCGCCACCAGACATAATAGCTGACAGACTAACAGAC TGTTCCTTTCCATGGGTCTTTTCTGCAG
465	> 종결 서열 TGATAACTCGAG
464	> pAAV-LSPhGAA w/mod 내인성 GAA 신호 펩타이드 CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAGCCCGGGCGTCGGGCGACCTTTGGTCGCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATCACTAGGGGTTCCTGGAGGGGTGGAGTCG TGACGTGAATTACGTCATAGGGTTATAGGGAGGTCGCGCCCCTCTAGGAGTTATTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTCCCCTTCCGACATTTACTCTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCTT ACTAGTTCTAGGAGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCCAAGTGCCCTTGCGAGATTTACTCTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCTTCTAGTTCTAGAGCGGCGCGCCAGTGTGCTGGAA TTCGCTTTTTTAGGGCTGGAAGCTACCTTGCGAATGCATGTTATAATTTTCTACAGAACCTATTAGAAAGATCACCACGCCTCTGCTTTTGCTACAACTTTCCCTTAAAAACTGCCAATCCCACTGCTG TTTGGCCCAATAGTGAGAACTTTTTCCTGCTCGCCTCTTGGTGCTTTCCTCTGCCCTATTCTGCCCTATGGACTTCTTTCTCTTTTGTTTTACATGA AGGGTCTGGCAGCCAAATCACTCATCAAAGTTCAAACCTTTATCATTTTTTGCTTCTTGGCCTTCGTCAGTCGAGGCAGCCGCACAGAGGAGTGGCCAACTCCATCACTAGGGGTTCCTGGAGGGGTGGAGTCTCTA GTTCTGCAATACAGGACATGCTATAAAAATGGAAAGATGTTGCTTCTGAGAGATCAGCTTACATGTGCTAGCGTAGCCGCCCTCGTCTCCACCGGCTCCTGGCCGTCTGTCCTTGGCCCTCGTGTCCTT GGCAACCGCTGCACTCCTGGGGCACATCCTACTCCATGATTTCCTGCTGGTTCCCCGAGAGCTGAGTGGCTCCTCCCCAGTCCTGGAGGAGACTCACCCAGCAGGAGGCCAGCAGACCAGGGCCCCGGGACGCCCAG GCACACCCGGCCGTCCCAGAGATGCCCACACAGTGCGACGTCCCCCCAACAGCCGCTTCGATTGCGCCCCTGACAAGGCCATCACCCAGAGAACAGTGCGAGGCCCCGCGGCTGCTGCTACATCCCTGCAAAGCAGGGGCTGC AGGGAGCCCAGATGGGGCAGCCCTGGTGCTTCTCCCACCCAGCTACCCAGCTACAAGGTGGAGAACCTGAGCTCCTCTGAAATGGGCTACACGGCCACCCTCAACCCCAAGGACATCCTGACCTGCTG CCTGCGGCTGCACGTGATGATGCAGACAACCGCCTCCACTTCACGATCAAAGATCCAGCTAACAGGCGCTACGAGCTGCCCTTGCACACACCCCCGCTGTCCACAGCGGGCACCGTCCCCACTCTACAGGGTGGAGTTCTCC GAGGACCCTTCGGGGTGATCGTGCACCGGCAGCTGGACGCCGCCTGTCTGTTCTTGCGGACCAGTTCCTTCAGCTGTCCCACCTGCTGCCTCGGCAGTATATCACAGGCCTCGCCGAGC ACCTCAGTCCCCTGATGCTCACGCACCAGGATCACCCTGTGGAACCGGCACCTTGCGCCCACGCCCGGTCGCGAACCTCTACCTGGCCTGGAGGACGGCGGGTCGGCACACGGGGTGTT CCTGCTAAACAGCAACGCCATGGACGTGGTCCTGCACGCCGAGCCCTGCCCTTAGCTGGACAGGTTGCGAGCCTGGGGCCCAGAGCCCAAGAGCGTGGTGCAGCATGTACCTGGAGGGA

[0945]

TACCGTTCATGCCGCCATACTGGGCCTGGGCCTGCCTGTGCCGCTGGGGCTACTCCTCCACCGCCAGGTGGTGGAGAACATGACCAGGGCCACTTCCCCCTGGACGTCCAGTGGAACGATCTGGACTACA
TCGACTCCCGGAGGACTTCACGTTCAACAAGGATGGCCTTCCGCCACCAGGCGTCCACCAGGCGCCATCATCGCCGATCTGCCATCGACGCTGCGGCCTCGTCCGGGACGCTACAG
GCCCTACGACGAGGGTCTGCGGAGGGGGTTTTCATCACCAACGAGACCGGCCAGCCGCTGATTGGGAAGGTGTGGCCCGGGTCCACTGCCTTCCCCACTTCACCAACCCCACAGCCCTGGCCTGGTCGGGAGGACATGGTGGCT
GAGTTCCATCGACCAGGTGCCCCTTCGACGGCATGTGGATTGACATCAACGGCTTCCCCAACAACGAGCTGCAGAACCCACCCTACGTGCCTGGGGTGGTTGGGGGGACCCCTCC
AGGCGGCCACGTCGTGCCTCCACACACTTACTTCTCCACACACTACAACCTGCACCGAACCATCGCCTCCCACAGGGCCTGTGGAAGCCTGCGGGGACACGCCCATTTGTGATCTCCGCTC
GACCTTTGCTGGCCACGGCCGATACGCCGGCCACTGGACGGGGAGGTGTGGAGCTCCTGGGAGCAGCTCGCCTCCTCCGTGCCAGAAATCCTGCAGTTTAACCTGCTGGGGGTCGAGGTCTGCGGCTTC
CTGGGCAACACCTCAGAGGAGCTGTGTGTGCTGCGACCCAGCTGGGGGCCTTCACCCTTCATGCGCAGAACCACAACAGCCTGCTCAGTCTGCCCCAGGAGCCCGTACAGCTTCAGCGACAGGCCATGAGGAAGG
CCCTCACCCTGGCGCTACGCCACTCCTCCCCCACCTCTACACACTGTTCCACAGGCCCACGTCGCGGGGGAGACCGTGGCCCGGCCTTCCTCCTGGATGTTCCCCAAGGACTCTAGCACCTGGACTGTGGACACCAGCTCCTGTG
GGGGGAGGCCCTGCTCATCACCCAGTGCTCCAGGCCGGGAAGGTGACTGGCTACTTCCCCTTGGGCACATCGTACGACTGCAGACGGTGCCAATACGACGTCCAGCCAGCTGCCCGT
GAGCCAGCCATCCACAGCGAGGGCAGTGGGTGACGCTGCCGCCCCCTGGACACCATCAAGGTGCACCTCCGGCCTGGCTACCTTACCGTCTACAGTATCCCCTCGACAGTCCGCCACGCCC
TGGCTGTGGCCCTGACCAAGGCTGGAGAGGCCCGAGGGCAGAGCCTGCGAACGTGCTGCACCGAGGCCCTACACACAGCCTCATCTTCCTGGCCAGGAATAACGATCGTGAATGAGCTGGTACG
TCTGACACCGTCATCGGAGCTGGCCTGCAGCTGGCGGTGGCCACGGCCCCCAGAGGTCCTCTCCAACGGTGTCGTCTCCAACTTCACCTACAGCCCCGACACACCAGGTCCTGGACATCTGTGTC
TCGCTGTTGATGGGAGAGCAGTTTCTCGTCAGCTGGTGTTGATAACTCGAGCCGGGCGGAGTGTGTTATGTCTCCACGAGGAGGCTGGTTCCCACGAGGAAGCAGACGCTGTGTGCGGCAGCAGCTGTGTGCGGCGTGGGGGT
TGTTAAGTGCAATTATTTTTAATAAAAGGGGCATTTTGGAAAAAAAAAAAAAGGTAGCAGTCGACATGAATTCTGCGACATCCTGTGGCTTCTACCTGCCCAGCTGCCGCTACCTTACGCCTGTTTTGACCGTGAACCAGCTAT
GGAAGTTGCCACTCCAGCCTTGTCCTAATAAAATTAAGTTGCATCATTTTGTCTGACTAGGTGTCCTTCTATAATATTATGGGGTGGAGGGGGTGGTATGGAGCAAGGGCAGTTCCGCTTACCTTACCAGTTGGTCTGGTGTCAAAAAGCGTCCGCTTGAGTCTAGCGATCG
GTTGGGATTCCAGGCATCGAGTAGATAAGTAGCATGGCGGGTTAATCATTAACTACAAGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTGCGCGCTCGCTCGCTGCCCCTGAGCGGCCGACCAAAGGTCGCCCGACGCCC
GGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGCGACGATCCGACCGGCGACAGTGGCGTCTGCCGGAAGCGTGGCGCTTTCTCATAGCTCACGCTGTAGGTATCTC
GATCTGACCACACCCGAACCGAGATTTTGCACCGAGCTGGGTAATAAGCGTTGGCAATTTAACCGCCAGTCAGGCTTTCTTTCACAGTGTGGATTGCGATAAAAAACAACTGCTGACGCCGGTTCGATT
CACGCGTGGATAACGACTTGGCGTAAGTGAAGCGACCCGTAAGACCCTAACGCTGGGTCGAACGCTGGAAGGCGGCGGGCCAAACCAGGCCGAAGCAGCGTTGTTGCAGTTCACGGCAGATACACTTGCTGTTGCGGTGCTGAT
ACTGCCAACTGGCGCAGGTAGCAGAGCGGGTAAACTGGCTCGGATTAGGGCCGCAAGAAAACTATCCCGACCGCCTTACTGCCGCCTGTTTTGACCGTGGAGATCTCGCCTATCTGCGACACGCCGAGACGCCAACACT
AAAACGGTCTGCGCTGCGTGCGGGACGCGCGGAATTGAATTTGGCCCACACCAGTGGCGCGGCGACTTCCAGTTCAACTCTGCCTATCTGCGACATCGCATCGTCAATTAGTCAGCAATAAACCAGCCGCCGGAGAGTCACT
GGCATGAATATCGACGTTTCCAGTTGGGGATTTGGTGGCGACGACTCCTGGAGCCCGTCAGTATCGGCGGAATTCCAACACCAGCGCCATCGCCTATACCAGTCACGTCTGTAGCGATAGCTTCCACATCGAGCTCG
CGCGCATCTGTCACTGGTGAGTACTCAACCAAGTCATTCTGAGAATAGTGTATGCGGCGACCGAGTTGCTCTTGCCCGGCGTCAATACGGGATAATACCGCGCCACATAGCAGAACTTTAAAAGTGCTCATCATTGGAAAACG
AGGACTATAAAGATACCAGGCGTTTCCCCCTGGAAGCTCCCTCGTGCGCTCTCCTGTTCCGACCCTGCCGCTTACCGGATACCTGTCCGCCTTTCTCCCTTCGGGAAGCGTGGCGCTTTCTCATAGCTCACGCTGTAGGTATCTC
AGTTCGGTGTAGGTCGTTCGCTCCAAGCTGGGCTGTGTGCACGAACCCCCCGTTCAGCCCGACCGCTGCGCCTTATCCGGTAACTATCGTCTTGAGTCCAACCCGGTAAGACACGACTTATCGCCACTGGCAGCAGCCACTGGTA
ACAGGATTAGCAGAGCGAGGTATGTAGGCGGTGCTACAGAGTTCTTGAAGTGGTGGCCTAACTACGGCTACACTAGAAGAACAGTATTTGGTATCTGCGCTCTGCTGAAGCCAGTTACCTTCGGAAAAAGAGTTGGTAGCTCTTG
ATCCGGCAAACAAACCACCGCTGGTAGCGGTGGTTTTTTGTTTGCAAGCAGCAGATTACGCGCAGAAAAAAAGGATCTCAAGAAGATCCTTTGATCTTTTCTACGGGGTCTGACGCTCAGTGGAACGAAAACTCACGTTAAGGG
ATTTTGTCATCAGATTATCAAAAAGGATCTTCACCTAGATCCTTTTCACGTAGAAAGCCAGTCCGCAGAAACGGTGCTGACCCCGGATGAATGTCAGCTACTGGGCTATCTGGACAAGGGAAAACGCAAGCGCAAAGAGAAAGC
AGGTAGCTTGCAGTGGGCTTACATGGCGATAGCTAGACTGGGCGGTTTTATGGACAGCAAGCGAACCGGAATTGCCAGCTGGGGCGCCCTCTGGTAAGGTTGGGAAGCCGTCAGCAATGACGCTGACGGTACAGGCCAGACAA
GATCTGATGGCGCAGGGGATCAAGATCTGATCAAGAGACAGGATGAGGATCGTTTCGCATGATTGAACAAGATGGATTGCACGCAGGTTCTCCGGCCGCTTGGGTGGAGAGGCTATTCGGCTATGACTGGGCACAACAGACAATC
GGCTGCTCTGATGCCGCCGTGTTCCGGCTGTCAGCGCAGGGGCGCCCGGTTCTTTTTGTCAAGACCGACCTGTCCGGTGCCCTGAATGAACTGCAAGACGAGGCAGCGCGGCTATCGTGGCTGGCCACGACGGGCGTTCCTTGCG
CAGCTGTGCTCGACGTTGTCACTGAAGCGGGAAGGGACTGGCTGCTATTGGGCGAAGTGCCGGGGCAGGATCTCCTGTCATCTCACCTTGCTCCTGCCGAGAAAGTATCCATCATGGCTGATGCAATGCGGCGGCTGCATACGCT
TGATCCGGCTACCTGCCCATTCGACCACCAAGCGAAACATCGCATCGAGCGAGCACGTACTCGGATGGAAGCCGGTCTTGTCGATCAGGATGATCTGGACGAAGAGCATCAGGGGCTCGCGCCAGCCGAACTGTTCGCCAGGCTC
AAGGCGAGCATGCCCGACGGCGAGGATCTCGTCGTGACCCATGGCGATGCCTGCTTGCCGAATATCATGGTGGAAAATGGCCGCTTTTCTGGATTCATCGACTGTGGCCGGCTGGGTGTGGCGGACCGCTATCAGGACATAGCGT
TGGCTACCCGTGATATTGCTGAAGACTTGGCGGCGAATGGGCTGACCGCTTCCTCGTGCTTTACGGTATCGCCGCTCCCGATTCGCAGCGCATCGCCTTCTATCGCCTTCTTGACGAGTTCTTCTGAGTTTAAAGCCCAATACG
CAAACCGCCTCTCCCCGCGCGTTGGCCGATTCATTAATGCAGCTGGCACGACAGGTTTCCCGACTGGAAAGCGGGCAGTGAGCGCAACGCAATTAATGTGAGTTAGCTCACTCATTAGGCACCCCAGGCTTTACACTTTATGCTT
GGTTCAGTGTTGTTCCAGTTTGGAACAAGAGTCCACTATTAAAGAACGTGGACTCCAACGTCAAAGGGCGAAAACCGTCTATCAGGGCGATGGCCCACTACGTGAACCATCACCCAAATCAAGTTTTTTGGGGTCGAGGTGCCGT
TAAAGCACTAAATCGGAACCCTAAAGGGAGCCCCCGATTTAGAGCTTGACGGGGAAAGCCGGCGAACGTGGCGAGAAAGGAAGGGAGAAAGCGAAAGGAGCGGGCGCTAGGGCGCTGGCAAGTGTAGCGGTCACGCTGCGCGT
CCACCACACCCGCCGCGCTTAATGCGCCGCTACAGGGCGCGTCCCTTCGCCACTGGTCGTCGGCAGCGCATCACCGACGCGCTGGGCTATCGGAGATACCTGCGTCGCTGGTGTCGTGACGCCACGGCTTACCGATACACCGA
ACGCGACTCCAGAGCGCACTTCACCGCTTGCCAGCGCCCTAGCGCCCGCTCCTTTCGCTTTCTTCCCTTCCTTTCTCGCCACGTTCGCCGGCTTTCCCCGTCAAGCTCTAAATCGGGGCATCCCTTTAGGGTTCCGATTTAGT
TGCTGCTGGTGTTTGTTGCTTCCGCTTGCCGCAAGGGCGCGGTCGCCGCTGGCGACCTGGCGTTCACCCTGCCCATAAATCCATAAGATTACGCCGGGGCGAAAACTCTCAAGGATCTTACCGCTGTTGAGATCCAGTTCGATGT
ACCACGCTCACCGGCTCCAGATTTATCAGCAATAAACCAGCCAGCCGGAAGGGCCGAGCGCAGAAGTGGTCCTGCAACTTTATCCGCCTCCATCCAGTCTATTAATTGTTGCCGGGAAGCTAGAGTAAGTAGTTCGCCAGTTAA
TAGTTTGCGCAACGTTGTTGCCATTGCTACAGGCATCGTGGTGTCACGCTCGTCGTTTGGTATGGCTTCATTCAGCTCCGGTTCCCAACGATCAAGGCGAGTTACATGATCCCCCATGTTGTGCAAAAAAGCGGTTAGCTCCTTC
GGTCCTCCGATCGTTGTCAGAAGTAAGTTGGCCGCAGTGTTATCACTCATGGTTATGGCAGCACTGCATAATTCTCTTACTGTCATGCCATCCGTAAGATGCTTTTCTGTGACTGGTGAGTACTCAACCAAGTCATTCTGAGAA
TAGTGTATGCGGCGACCGAGTTGCTCTTGCCCGGCGTCAATACGGGATAATACCGCGCCACATAGCAGAACTTTAAAAGTGCTCATCATTGGAAAACGTTCTTCGGGGCGAAAACTCTCAAGGATCTTACCGCTGTTGAGATCCA
GTTCGATGTAACCCACTCGTGCACCCAACTGATCTTCAGCATCTTTTACTTTCACCAGCGTTTCTGGGTGAGCAAAAACAGGAAGGCAAAATGCCGCAAAAAAGGGAATAAGGGCGACACGGAAATGTTGAATACTCATACTCTT
CCTTTTTCAATATTATTGAAGCATTTATCAGGGTTATTGTCTCATGAGCGGATACATATTTGAATGTATTTAGAAAAATAAACAAATAGGGGTTCCGCGCACATTTCCCCGAAAAGTGCCACCTGACGTCTAAGAAACCATTATT
ATCATGACATTAACCTATAAAAATAGGCGTATCACGAGGCCCTTTCGTCTTCAAGAATTCGCCCTTAGCTGTCCTACAACTCCTGCCCCTTGCAAATCGTCGCTGTTAGGATAACAGTACCTTCTTCAGAATTGTTAATCTTG
GCCTTGCCTGTTTGAGTGAGCTGATACCGCTCGCCGCAGCCGAACGACCGAGCGCAGCGAGTCAGTGAGCGAGGAAGCGGAAGAGCGCCCAATACGCAAACCGCCTCTCCCCGCGCGTTGGCCGATTCATTAATGCAGCTGGCA
CGACAGGTTTCCCGACTGGAAAGCGGGCAGTGAGCGCAACGCAATTAATGTGAGTTAGCTCACTCATTAGGCACCCCAGGCTTTACACTTTATGCTTCCGGCTCGTATGTTGTGTGGAATTGTGAGCGGATAACAATTTCACAC
AGGAAACAGCTATGACCATGATTACGCCAAGCTTGCATGCCTGCAGGTCGACTCTAGAGGATCCCCGGGTACCGAGCTCGAATTCACTGGCCGTCGTTTTACAACGTCGTGACTGGGAAAACCCTGGCGTTACCCAACTTAATC
GCCTTGCAGCACATCCCCCTTTCGCCAGCTGGCGTAATAGCGAAGAGGCCCGCACCGATCGCCCTTCCCAACAGTTGCGCAGCCTGAATGGCGAATGGGACGCGCCCTGTAGCGGCGCATTAAGCGCGGCGGGTGTGGTGGTT
ACGCGCAGCGTGACCGCTACACTTGCCAGCGCCCTAGCGCCCGCTCCTTTCGCTTTCTTCCCTTCCTTTCTCGCCACGTTCGCCGGCTTTCCCCGTCAAGCTCTAAATCGGGGCATCCCTTTAGGGTTCCGATTTAGTGCTT
TACGGCACCTCGACCCCAAAAAACTTGATTAGGGTGATGGTTCACGTAGTGGGCCATCGCCCTGATAGACGGTTTTTCGCCCTTTGACGTTGGAGTCCACGTTCTTTAATAGTGGACTCTTGTTCCAAACTGGAACAACACTCAA
CCCTATCTCGGTCTATTCTTTTGATTTATAAGGGATTTTGCCGATTTCGGCCTATTGGTTAAAAAATGAGCTGATTTAACAAAAATTTAACGCGAATTTTAACAAAATATTAACGCTTACAATTTCCTGATGCGGTATTTTCTCCT
TACGCATCTGTGCGGTATTTCACACCGCATATGGTGCACTCTCAGTACAATCTGCTCTGATGCCGCATAGTTAAGCCAGCCCCGACACCCGCCAACACCCGCTGACGCGCCCTGACGGGCTTGTCTGCTCCCGGCATCCGCTTACA
GACAAGCTGTGACCGTCTCCGGGAGCTGCATGTGTCAGAGGTTTTCACCGTCATCACCGAAACGCGCGAGGCAGCTGCGGTAAAGCTCATCAGCGTGGTCGTGAAGCGATTCACAGATGTCTGCCTGTTCATCCGCGTCCAGC
TCGTTAGAATGGAACGCGGGTTCGGCCCAGGGTCGGCAGTTGCGCAGCCTGAATGGCGAATGGCGCCTGATGCGGTATTTTCTCCTTACGCATCTGTGCGGTATTTCACACCGCATATGGTGCACTCTCAGTACAATCTGCTCT
GATGCCGCATAGTTAAGCCAGCCCCGACACCCGCCAACACCCGCTGACGCGCCCTGACGGGCTTGTCTGCTCCCGGCATCCGCTTACAGACAAGCTGTGACCGTCTCCGGGAGCTGCATGTGTCAGAGGTTTTCACCGTCATCA
CCGAAACGCGCGAGGCAGCTGCGGTAAAGCTCATCAGCGTGGTCGTGAAGCGATTCACAGATGTCTGCCTGTTCATCCGCGTCCAGCTCGTTAGAATGGAACGCGGGTTCGGCCCAGGGTCGGCAGTTGCGCAGCCTGAATGG
CGAATGGCGCCTGATGCGGTATTTTCTCCTTACGCATCTGTGCGGTATTTCACACCGCATATGGTGCACTCTCAGTACAATCTGCTCTGATGCCGCATAGTTAAGCCAGCCCCGACACCCGCCAACACCCGCTGACGCGCCCTGA
CGGGCTTGTCTGCTCCCGGCATCCGCTTACAGACAAGCTGTGACCGTCTCCGGGAGCTGCATGTGTCAGAGGTTTTCACCGTCATCACCGAAACGCGCGAGGCAGCTGCGGTAAAGCTCATCAGCGTGGTCGTGAAGCGATTCA
CAGATGTCTGCCTGTTCATCCGCGTCCAGCTCGTTAGAATGGAACGCGGGTTCGGCCCAGGGTCGGCAGTTGCGCAGCCTGAATGGCGAATGGCGCCTGATGCGGTATTTTCTCCTTACGCATCTGTGCGGTATTTCACACCGC
ATATGGTGCACTCTCAGTACAATCTGCTCTGATGCCGCATAGTTAAGCCAGCCCCGACACCCGCCAACACCCGCTGACGCGCCCTGACGGGCTTGTCTGCTCCCGGCATCCGCTTACAGACAAGCTGTGACCGTCTCCGGGAGCT
GCATGTGTCAGAGGTTTTCACCGTCATCACCGAAACGCGCGAGGCAGCTGCGGTAAAGCTCATCAGCGTGGTCGTGAAGCGATTCACAGATGTCTGCCTGTTCATCCGCGTCCAGCTCGTTAGAATGGAACGCGGGTTCGGCC
CAGGGTCGGCAACTGCGCAGCCTGAATGGCGAATGGCGCCTGATGCGGTATTTTCTCCTTACGCATCTGTGCGGTATTTCACACCGCATATGGTGCACTCTCAGTACAATCTGCTCTGATGCCGCATAGTTAAGCCAGCCCCGA
CACAACGCCCAGCGCCAGCAACGCGGCCTTTTTACGGTTCCTGGCCTTTTGCTGGCCTTTTGCTCACATGTTCTTTCCTGCGTTATCCCCTGATTCTGTGGATAACCGTATTACCGCCTTTGAGTGAGCTGATACCGCTCGCCG
CAGCGAGCGAGTCAGTGAGCGAGGAAGCGGAAGAGCGCCCAATACGCAAACCGCCTCTCCCCGCGCGTTGGCCGATTCATTAATGCAGCTGGCACGACAGGTTTCCCGACTGGAAAGCGGGCAGTGAGCGCAACGCAATTAATGT
GAGTTAGCTCACTCATTAGGCACCCCAGGCTTTACACTTTATGCTTCCGGCTCGTATGTTGTGTGGAATTGTGAGCGGATAACAATTTCACACAGGAAACAGCTATGACCATGATTACGCCAAGCTTGCATGCCTGCAGGTCGACT
CTAGAGGATCCCCGGGTACCGAGCTCGAATTCACTGGCCGTCGTTTTACAACGTCGTGACTGGGAAAACCCTGGCGTTACCCAACTTAATCGCCTTGCAGCACATCCCCCTTTCGCCAGCTGGCGTAATAGCGAAGAGGCCCGC
ACCGATCGCCCTTCCCAACAGTTGCGCAGCCTGAATGGCGAATGGCGCCTGATGCGGTATTTTCTCCTTACGCATCTGTGCGGTATTTCACACCGCATATGGTGCACTCTCAGTACAATCTGCTCTGATGCCGCATAGTTAAGCCA
GCCCCGACACCCGCCAACACCCGCTGACGCGCCCTGACGGGCTTGTCTGCTCCCGGCATCCGCTTACAGACAAGCTGTGACCGTCTCCGGGAGCTGCATGTGTCAGAGGTTTTCACCGTCATCACCGAAACGCGCGAGGCAGCT
GCGGTAAAGCTCATCAGCGTGGTCGTGAAGCGATTCACAGATGTCTGCCTGTTCATCCGCGTCCAGCTCGTTAGAATGGAACGCGGGTTCGGCCCAGGGTCGGCAGTTGCGCAGCCTGAATGGCGAATGGCGCCTGATGCGGT
ATTTTCTCCTTACGCATCTGTGCGGTATTTCACACCGCATATGGTGCACTCTCAGTACAATCTGCTCTGATGCCGCATAGTTAAGCCAGCCCCGACACCCGCCAACACCCGCTGACGCGCCCTGACGGGCTTGTCTGCTCCCGGC
ATCCGCTTACAGACAAGCTGTGACCGTCTCCGGGAGCTGCATGTGTCAGAGGTTTTCACCGTCATCACCGAAACGCGCGAGGCAGCTGCGGTAAAGCTCATCAGCGTGGTCGTGAAGCGATTCACAGATGTCTGCCTGTTCATC
CGCGTCCAGCTCGTTAGAATGGAACGCGGGTTCGGCCCAGGGTCGGCAGTTGCGCAGCCTGAATGGCGAATGGCGCCTGATGCGGTATTTTCTCCTTACGCATCTGTGCGGTATTTCACACCGCATATGGTGCACTCTCAGTA
CAATCTGCTCTGATGCCGCATAGTTAAGCCAGCCCCGACACCCGCCAACACCCGCTGACGCGCCCTGACGGGCTTGTCTGCTCCCGGCATCCGCTTACAGACAAGCTGTGACCGTCTCCGGGAGCTGCATGTGTCAGAGGTTTTC
ACCGTCATCACCGAAACGCGCGAGGCAGCTGCGGTAAAGCTCATCAGCGTGGTCGTGAAGCGATTCACAGATGTCTGCCTGTTCATCCGCGTCCAGCTCGTTAGAATGGAACGCGGGTTCGGCCCAGGGTCGGCAGTTGCGCA
GCCTGAATGGCGAATGGCGCCTGATGCGGTATTTTCTCCTTACGCATCTGTGCGGTATTTCACACCGCATATGGTGCACTCTCAGTACAATCTGCTCTGATGCCGCATAGTTAAGCCAGCCCCGACACCCGCCAACACCCGCTGAC
GCGCCCTGACGGGCTTGTCTGCTCCCGGCATCCGCTTACAGACAAGCTGTGACCGTCTCCGGGAGCTGCATGTGTCAGAGGTTTTCACCGTCATCACCGAAACGCGCGAGGCAGCTGCGGTAAAGCTCATCAGCGTGGTCGTGA
AGCGATTCACAGATGTCTGCCTGTTCATCCGCGTCCAGCTCGTTAGAATGGAACGCGGGTTCGGCCCAGGGTCGGCAGTTGCGCAGCCTGAATGGCGAATGGCGCCTGATGCGGTATTTTCTCCTTACGCATCTGTGCGGTA
TTTCACACCGCATATGGTGCACTCTCAGTACAATCTGCTCTGATGCCGCATAGTTAAGCCAGCCCCGACACCCGCCAACACCCGCTGACGCGCCCTGACGGGCTTGTCTGCTCCCGGCATCCGCTTACAGACAAGCTGTGACC
GTCTCCGGGAGCTGCATGTGTCAGAGGTTTTCACCGTCATCACCGAAACGCGCGAGGCAGCTGCGGTAAAGCTCATCAGCGTGGTCGTGAAGCGATTCACAGATGTCTGCCTGTTCATCCGCGTCCAGCTCGTTAGAATGGAACG
CGGGTTCGGCCCAGGGTCGGCAGTTGCGCAGCCTGAATGGCGAATGGCGCCTGATGCGGTATTTTCTCCTTACGCATCTGTGCGGTATTTCACACCGCATATGGTGCACTCTCAGTACAATCTGCTCTGATGCCGCATAGTTAAG
CCAGCCCCGACACCCGCCAACACCCGCTGACGCGCCCTGACGGGCTTGTCTGCTCCCGGCATCCGCTTACAGACAAGCTGTGACCGTCTCCGGGAGCTGCATGTGTCAGAGGTTTTCACCGTCATCACCGAAACGCGCGAGGC
AGCTGCGGTAAAGCTCATCAGCGTGGTCGTGAAGCGATTCACAGATGTCTGCCTGTTCATCCGCGTCCAGCTCGTTAGAATGGAACGCGGGTTCGGCCCAGGGTCGGCAGTTGCGCAGCCTGAATGGCGAATGGCGCCTGATG
CGGTATTTTCTCCTTACGCATCTGTGCGGTATTTCACACCGCATATGGTGCACTCTCAGTACAATCTGCTCTGATGCCGCATAGTTAAGCCAGCCCCGACACCCGCCAACACCCGCTGACGCGCCCTGACGGGCTTGTCTGCTCCC
GGCATCCGCTTACAGACAAGCTGTGACCGTCTCCGGGAGCTGCATGTGTCAGAGGTTTTCACCGTCATCACCGAAACGCGCGAGGCAGCTGCGGTAAAGCTCATCAGCGTGGTCGTGAAGCGATTCACAGATGTCTGCCTGTTC
ATCCGCGTCCAGCTCGTTAGAATGGAACGCGGGTTCGGCCCAGGGTCGGCAGTTGCGCAGCCTGAATGGCGAATGGCGCCTGATGCGGTATTTTCTCCTTACGCATCTGTGCGGTATTTCACACCGCATATGGTGCACTCTC
AGTACAATCTGCTCTGATGCCGCATAGTTAAGCCAGCCCCGACACCCGCCAACACCCGCTGACGCGCCCTGACGGGCTTGTCTGCTCCCGGCATCCGCTTACAGACAAGCTGTGACCGTCTCCGGGAGCTGCATGTGTCAGAG
GTTTTCACCGTCATCACCGAAACGCGCGAGGCAGCTGCGGTAAAGCTCATCAGCGTGGTCGTGAAGCGATTCACAGATGTCTGCCTGTTCATCCGCGTCCAGCTCGTTAGAATGGAACGCGGGTTCGGCCCAGGGTCGGCAGT
TGCGCAGCCTGAATGGCGAATGGCGCCTGATGCGGTATTTTCTCCTTACGCATCTGTGCGGTATTTCACACCGCATATGGTGCACTCTCAGTACAATCTGCTCTGATGCCGCATAGTTAAGCCAGCCCCGACACCCGCCAACACC
CGCCCAACACCCGCTGACGCGCCCTGACGGGCTTGTCTGCTCCCGGCATCCGCTTACAGACAAGCTGTGACCGTCTCCGGGAGCTGCATGTGTCAGAGGTTTTCACCGTCATCACCGAAACGCGCGAGGCAGCTGCGGTAAAGC
TCATCAGCGTGGTCGTGAAGCGATTCACAGATGTCTGCCTGTTCATCCGCGTCCAGCTCGTTAGAATGGAACGCGGGTTCGGCCCAGGGTCGGCAGTTGCGCAGCCTGAATGGCGAATGGCGCCTGATGCGGTATTTTCTCCT
TACGCATCTGTGCGGTATTTCACACCGCATATGGTGCACTCTCAGTACAATCTGCTCTGATGCCGCATAGTTAAGCCAGCCCCGACACCCGCCAACACCCGCTGACGCGCCCTGACGGGCTTGTCTGCTCCCGGCATCCGCTTA
CAGACAAGCTGTGACCGTCTCCGGGAGCTGCATGTGTCAGAGGTTTTCACCGTCATCACCGAAACGCGCGAGGCAGCTGCGGTAAAGCTCATCAGCGTGGTCGTGAAGCGATTCACAGATGTCTGCCTGTTCATCCGCGTCCAG
CTCGTTAGAATGGAACGCGGGTTCGGCCCAGGGTCGGCAGTTGCGCAGCCTGAATGGCGAATGGCGCCTGATGCGGTATTTTCTCCTTACGCATCTGTGCGGTATTTCACACCGCATATGGTGCACTCTCAGTACAATCTGCTC
TGATGCCGCATAGTTAAGCCAGCCCCGACACCCGCCAACACCCGCTGACGCGCCCTGACGGGCTTGTCTGCTCCCGGCATCCGCTTACAGACAAGCTGTGACCGTCTCCGGGAGCTGCATGTGTCAGAGGTTTTCACCGTCA
TCACCGAAACGCGCGAGGCAGCTGCGGTAAAGCTCATCAGCGTGGTCGTGAAGCGATTCACAGATGTCTGCCTGTTCATCCGCGTCCAGCTCGTTAGAATGGAACGCGGGTTCGGCCCAGGGTCGGCAGTTGCGCAGCCTGAA
TGGCGAATGGCGCCTGATGCGGTATTTTCTCCTTACGCATCTGTGCGGTATTTCACACCGCATATGGTGCACTCTCAGTACAATCTGCTCTGATGCCGCATAGTTAAGCCAGCCCCGACACCCGCCAACACCCGCTGACGCGCC
CTGACGGGCTTGTCTGCTCCCGGCATCCGCTTACAGACAAGCTGTGACCGTCTCCGGGAGCTGCATGTGTCAGAGGTTTTCACCGTCATCACCGAAACGCGCGAGGCAGCTGCGGTAAAGCTCATCAGCGTGGTCGTGAAGCGA
TTCACAGATGTCTGCCTGTTCATCCGCGTCCAGCTCGTTAGAATGGAACGCGGGTTCGGCCCAGGGTCGGCAGTTGCGCAGCCTGAATGGCGAATGGCGCCTGATGCGGTATTTTCTCCTTACGCATCTGTGCGGTATTTCACA
CCGCCAACACCCGCTGACGCGCCCTGACGGGCTTGTCTGCTCCCGGCATCCGCTTACAGACAAGCTGTGACCGTCTCCGGGAGCTGCATGTGTCAGAGGTTTTCACCGTCATCACCGAAACGCGCGAGGCAGCTGCGGTAAA
GCTCATCAGCGTGGTCGTGAAGCGATTCACAGATGTCTGCCTGTTCATCCGCGTCCAGCTCGTTAGAATGGAACGCGGGTTCGGCCCAGGGTCGGCAGTTGCGCAGCCTGAATGGCGAATGGCGCCTGATGCGGTATTTTCT
CCTTACGCATCTGTGCGGTATTTCACACCGCATATGGTGCACTCTCAGTACAATCTGCTCTGATGCCGCATAGTTAAGCCAGCCCCGACACCCGCCAACACCCGCTGACGCGCCCTGACGGGCTTGTCTGCTCCCGGCATCCGC
TTACAGACAAGCTGTGACCGTCTCCGGGAGCTGCATGTGTCAGAGGTTTTCACCGTCATCACCGAAACGCGCGAGGCAGCTGCGGTAAAGCTCATCAGCGTGGTCGTGAAGCGATTCACAGATGTCTGCCTGTTCATCCGCGTC
CAGCTCGTTAGAATGGAACGCGGGTTCGGCCCAGGGTCGGCAGTTGCGCAGCCTGAATGGCGAATGGCGCCTGATGCGGTATTTTCTCCTTACGCATCTGTGCGGTATTTCACACCGCATATGGTGCACTCTCAGTACAATCT
GCTCTGATGCCGCATAGTTAAGCCAGCCCCGACACCCGCCAACACCCGCTGACGCGCCCTGACGGGCTTGTCTGCTCCCGGCATCCGCTTACAGACAAGCTGTGACCGTCTCCGGGAGCTGCATGTGTCAGAGGTTTTCACCG
TCATCACCGAAACGCGCGAGGCAGCTGCGGTAAAGCTCATCAGCGTGGTCGTGAAGCGATTCACAGATGTCTGCCTGTTCATCCGCGTCCAGCTCGTTAGAATGGAACGCGGGTTCGGCCCAGGGTCGGCAGTTGCGCAGCCT
GAATGGCGAATGGCGCCTGATGCGGTATTTTCTCCTTACGCATCTGTGCGGTATTTCACACCGCATATGGTGCACTCTCAGTACAATCTGCTCTGATGCCGCATAGTTAAGCCAGCCCCGACACCCGCCAACACCCGCTGACGC
GCCCTGACGGGCTTGTCTGCTCCCGGCATCCGCTTACAGACAAGCTGTGACCGTCTCCGGGAGCTGCATGTGTCAGAGGTTTTCACCGTCATCACCGAAACGCGCGAGGCAGCTGCGGTAAAGCTCATCAGCGTGGTCGTGAAG
CGATTCACAGATGTCTGCCTGTTCATCCGCGTCCAGCTCGTTAGAATGGAACGCGGGTTCGGCCCAGGGTCGGCAGTTGCGCAGCCTGAATGGCGAATGGCGCCTGATGCGGTATTTTCTCCTTACGCATCTGTGCGGTATTTC
ACACCGCATATGGTGCACTCTCAGTACAATCTGCTCTGATGCCGCATAGTTAAGCCAGCCCCGACACCCGCCAACACCCGCTGACGCGCCCTGACGGGCTTGTCTGCTCCCGGCATCCGCTTACAGACAAGCTGTGACCGTC
TCCGGGAGCTGCATGTGTCAGAGGTTTTCACCGTCATCACCGAAACGCGCGAGGCAGCTGCGGTAAAGCTCATCAGCGTGGTCGTGAAGCGATTCACAGATGTCTGCCTGTTCATCCGCGTCCAGCTCGTTAGAATGGAACG
CGGGTTCGGCCCAGGGTCGGCAGTTGCGCAGCCTGAATGGCGAATGGCGCCTGATGCGGTATTTTCTCCTTACGCATCTGTGCGGTATTTCACACCGCATATGGTGCACTCTCAGTACAATCTGCTCTGATGCCGCATAGTTAAG
CCAGCCCCGACACCCGCCAACACCCGCTGACGCGCCCTGACGGGCTTGTCTGCTCCCGGCATCCGCTTACAGACAAGCTGTGACCGTCTCCGGGAGCTGCATGTGTCAGAGGTTTTCACCGTCATCACCGAAACGCGCGAGGC
AGCTGCGGTAAAGCTCATCAGCGTGGTCGTGAAGCGATTCACAGATGTCTGCCTGTTCATCCGCGTCCAGCTCGTTAGAATGGAACGCGGGTTCGGCCCAGGGTCGGCAGTTGCGCAGCCTGAATGGCGAATGGCGCCTGATG
CGGTATTTTCTCCTTACGCATCTGTGCGGTATTTCACACCGCATATGGTGCACTCTCAGTACAATCTGCTCTGATGCCGCATAGTTAAGCCAGCCCCGACACCCGCCAACACCCGCTGACGCGCCCTGACGGGCTTGTCTGCTCCC
GGCATCCGCTTACAGACAAGCTGTGACCGTCTCCGGGAGCTGCATGTGTCAGAGGTTTTCACCGTCATCACCGAAACGCGCGAGGCAGCTGCGGTAAAGCTCATCAGCGTGGTCGTGAAGCGATTCACAGATGTCTGCCTGTTC
ATCCGCGTCCAGCTCGTTAGAATGGAACGCGGGTTCGGCCCAGGGTCGGCAGTTGCGCAGCCTGAATGGCGAATGGCGCCTGATGCGGTATTTTCTCCTTACGCATCTGTGCGGTATTTCACACCGCATATGGTGCACTCTC
AGTACAATCTGCTCTGATGCCGCATAGTTAAGCCAGCCCCGACACCCGCCAACACCCGCTGACGCGCCCTGACGGGCTTGTCTGCTCCCGGCATCCGCTTACAGACAAGCTGTGACCGTCTCCGGGAGCTGCATGTGTCAGAG
GTTTTCACCGTCATCACCGAAACGCGCGAGGCAGCTGCGGTAAAGCTCATCAGCGTGGTCGTGAAGCGATTCACAGATGTCTGCCTGTTCATCCGCGTCCAGCTCGTTAGAATGGAACGCGGGTTCGGCCCAGG

[0946]

	AATCGTCTTAAAGCGAGTGGCAACTGGAAATCGCTGATTTGTGTAGTCGGTTTATGCAGCAAACGAGACTTCACGGAAAATCCGCTAATCCGCCACAGATCCTGATCTTCCAGATAACTGCCGTCACTCCAACGCAGACCTTCACC
	GCCACGCCGGTTTCTCCGCGCCTAAAATCCGCTCGCCAAACCAGTCTCCGCCGTTCCACACCACCGCCGTTCCACACAGATTCAAACCCGCAGTTTACGCCTCAAAATAATTCCGCGTCTGGCC
	TTCCTGTAGCCAGCTTTCACAACTATAATAGTGAGCGAGTAACAACCCGTCGGATTCTCCGTGGGAACAAACGGCGGATTGACCGTAATACGGTATCCACAGAATCAGGGGATAACGCAGGAAAG
	AGGGGACGACGACAGTATCGGCCTCAGGAAGATCGCACTCCAGCCAGCTTTCCGGCACCGCTTCTGGTACTGGAAACCAGCGCCTATCGCCTATCAGCCTGCACACAACTGTTGGGAAGGGCGATCGTGTGCGGCCTCTTC
	GCTATTACGCCAGCTTGCGAAAGGGGGTAGTGCTGCAAGGCGATTAAGTTGGGTAACGCCAGGGTTTTCCCAGTCACGACGTGGATCTGGGCCACTCCCCTCT
463	> AAV3B 캡시드 뉴클레오타이드 서열
	ATGGCTGCTGACGGTTATCTTCCAGATTGGCTCGAGGACAACCTTTCTGAAGGCATTCGTGAGTGGTGGGCTCTGAAACCTGGAGTCCCTCAACCCAAAGCGAACCAACACACCAGGACAAACGGTCGGGGTCTTGTGTTCCGG
	GTTACAAATACCTCGGACCCGTTAACGTTCGCCGCCAAACGAGACGCCGGTCAACGAGGCGGACGCCGTCGAACACGACAAGCCCTACAAGCGTTACGACACCACCGTCAAGTCGCTACCTGAGCGTCAAGTACAACCACGCCGA
	CGCCGAGTTTCAGGAGCGTCTTCAAGAAGATACGTCTTTTGGGGGCAACCTTGGCAGAGCAGTCTTCCAGGCCAAAAAGAGGATCCTTGAGCCTCTTGGTCTGGTTGAGGAAGCAGCTAAAACGGCTCCTCTGGAAAGAAGGCCT
	GTAGATCAGTCTCCTCAGGAACCGGACTCATCATCGGTGTTGGCAAATCGGGCAGCCGTGCCAGATAAAACAGACTAAATTCGGTCAGACGACTCAGATCAGGTCCAGACCTCAACCTCTGTGGCAACAGCAGATTCGTTG
	CCCCCACAAGTTTGGGATCTAATACAATGGCTTCAGCGGTGTGGCGCACCAATGGCAGACAATAACGAGGGTGCCGATGGTGTAATTCCTCAGCAAATTGGCATTGCGATTCCCAATGGCTGTGGCGACAGATGTCATCACCAC
	CAGCACCAGAACCTGGGCCCTGCCCACTTACAAGCAAATCTCCAGCCAATCAGGAGCTTCAAACCACACACTACTTTCGCTACAGCACCCCTTGGGGTATTTTGACTTTAACAGATTCCACTCGCCAC
	TTCTCACCACGTGACTGGCAGCGACTCATTAACAACAACTGGGGATTCCGGCCCAAGAACTCAGCTTCAAGCTCTTCAACATCCAAGTTAAAGAGGTCACGCAGAACGATGGCACGACGACTTACCAGCA
	CGGTTCAAGTGTTTACGGACTCCGGTACGTGCTCGGGTCGGCGCACCAAGGCTGTCTCCCGCCGTTCCAGCGGACGTCTTCATGGTCCCTCAGTATTGGATACGCTTGATCGCTTGAAT
	CCTCTTATTGATCAGTATCTGTACTACCTGAACAGAACGCAAGGAACGCAGGAGACAACCAATCACGCCTCTTTTAGCCAGGCTCGGCCTCAGTCTATGTCTTTGCAGGCCAGAAATTGGCTACCTGGGCCCTGCT
	GGGACGCTCATCCTTTTACTGCCTGGATACTTCCCTTCCGCAGATGCTAAGGACTGGAAATAACTTCACTTCAACTTCAAGAATCTGTCGCCTCATAGCTACGCTCACAGCAATCTAGCTTCGATCCGCTTGCTGAAT
	ACCGGCAACAGAGACTTTCAAAGACTGCTAACGACAACAACAGCAGTAACTTTCCTTGTGACAGCGGCCAGCAAATATCATCTCAATGGCCGCGACTCGCTGGTGAATCCAGGACCAGCTACGAAGGACAGATTCCTCCTACACGGATGGACACT
	AAAATTTTCCCTATGCACGGCAATCTAATATTTGTGGCAAAGAAGGGACAACGGCAAGTAACGCAGACTAATTCTGTCTTCTCAGGCCAAAGAGCAGATTCGTTACCAATATCCGTCTGTTTGAGACTGTGGAACTGTG
	GCAAATAACTTGCAGAGCTCCAAATACGCTCCCACGACTAGAACTGTCAATGATCAGGGGCCTTACCTGGCATGGTGTCGCAATCCGTGACCTATCTGGCAAAGATTTGCTTCATTTATCACTCAGTACTCCACTG
	TTCATCCTTCTCCTCTGATGGGAGGCTTTGGACTGAAACATCCGCCTCCTCAAATCATGATCAAAATACTCCGGTACCGCGAATCCTCCGACGACTTTCGCCATCGTACTCCACTG
	ACAGGTCAGCGTGGAAATTGAGTGGGAGCTACAGAAAGAAAACAGCAAACGTTGGAATCCAGAGATTCAGTACACTTCCAACTACAACAAGTCTGTTAATGTGGACTTTACTGTAGACACTAATGGTGTTTATAGTGAACCTCGC
	CCTATTGGAACCCGGTATCTCACACGAAACTTG
452	> AAV3B 캡시드 아미노산 서열
	MAADGYLPDWLEDNLSEGIREWWALKPGVPQPKANQQHQDNRRGLVLPGYKYLGPGNGLDKGEPVNEADAAALEHDKAYDQQLKAGDNPYLKYNHADAEFQERLQEDTSFGGNLGRAVFQAKKRILEPLGLVEEAAKTAPGKKRP
	VDQSPQEPDSSSGVGKSGKQPARKRLNFGQTGDSESVPDPQPLGEPPAAPTSLGSNTMASGGGAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCDSQWLGDRVITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTPWGYFDFNRFHCH
	FSPRDWQRLINNNWGFRPKKLSFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLTSTVQVFTDSEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTGNNFQFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMN
	PLIDQYLYYLNRTQGTTSGTTNQSRLLFSQAGPQSMSLQARNWLPGPCYRQQRLSKTANDNNNSNFPWTAASKYHLNGRDSLVNPGPAMASHKDDEEKFFPMHGNLIFGKEGTTASNAELDNVMITDEEIRTTNPVATEQYGTV
	ANNLQSSNTAPTRTVNDQGALPGMVWQDRDVYLQGPIWAKIPHTDGHFHPSPLMGGFGLKHPPPQIMIKNTPVPANPPTTFSPAKFASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKRWNPEIQYTSNYNKSVNVDFTVDTNGVYSEPR
	PIGTRYLTRNL
453	> AAV3B 265D 캡시드 뉴클레오타이드 서열
	ATGGCTGCTGACGGTTATCTTCCAGATTGGCTCGAGGACAACCTTTCTGAAGGCATTCGTGAGTGGTGGGCTCTGAAACCTGGAGTCCCTCAACCCAAAGCGAACCAACACACCAGGACAAACGGTCGGGGTCTTGTGTTCCGG
	GTTACAAATACCTCGGACCCGTTAACGTTCGCCGCCAAACGAGACGCCGGTCAACGAGGCGGACGCCGTCGAACACGACAAGCCCTACAAGCGTTACGACACCACCGTCAAGTCGCTACCTGAGCGTCAAGTACAACCACGCCGA
	CGCCGAGTTTCAGGAGCGTCTTCAAGAAGATACGTCTTTTGGGGGCAACCTTGGCAGAGCAGTCTTCCAGGCCAAAAAGAGGATCCTTGAGCCTCTTGGTCTGGTTGAGGAAGCAGCTAAAACGGCTCCTCTGGAAAGAAGGCCT
	GTAGATCAGTCTCCTCAGGAACCGGACTCATCATCGGTGTTGGCAAATCGGGCAGCCGTGCCAGATAAAACAGACTAAATTCGGTCAGACGACTCAGATCAGGTCCAGACCTCAACCTCTGTGGCAACAGCAGATTCGTTG
	CCCCCACAAGTTTGGGATCTAATACAATGGCTTCAGCGGTGTGGCGCACCAATGGCAGACAATAACGAGGGTGCCGATGGTGTAATTCCTCAGCAAATTGGCATTGCGATTCCCAATGGCTGTGGCGACAGATGTCATCACCAC
	CAGCACCAGAACCTGGGCCCTGCCCACTTACAAGCAAATCTCCAGCCAATCAGGAGCTTCAAACCACACACTACTTTCGCTACAGCACCCCTTGGGGTATTTTGACTTTAACAGATTCCACTCGCCAC
	TTCTCACCACGTGACTGGCAGCGACTCATTAACAACAACTGGGGATTCCGGCCCAAGAACTCAGCTTCAAGCTCTTCAACATCCAAGTTAAAGAGGTCACGCAGAACGATGGCACGACGACTTACCAGCA
	CGGTTCAAGTGTTTACGGACTCCGGTACGTGCTCGGGTCGGCGCACCAAGGCTGTCTCCCGCCGTTCCAGCGGACGTCTTCATGGTCCCTCAGTATTGGATACGCTTGATCGCTTGAAT
	GGGACGCTCATCCTTTTACTGCCTGGATACTTCCCTTCCGCAGATGCTAAGGACTGGAAATAACTTCACTTCAACTTCAAGAATCTGTCGCCTCATAGCTACGCTCACAGCAATCTAGCTTCGATCCGCTTGCTGAAT
	CCTCTTATTGATCAGTATCTGTACTACCTGAACAGAACGCAAGGAACGCAGGAGACAACCAATCACGCCTCTTTTAGCCAGGCTCGGCCTCAGTCTATGTCTTTGCAGGCCAGAAATTGGCTACCTGGGCCCTGCT
	ACCGGCAACAGAGACTTTCAAAGACTGCTAACGACAACAACAGCAGTAACTTTCCTTGTGACAGCGGCCAGCAAATATCATCTCAATGGCCGCGACTCGCTGGTGAATCCAGGACCAGCTACGAAGGACAGATTCCTCCTACACGGATGGACACT
	AAAATTTTCCCTATGCACGGCAATCTAATATTTGTGGCAAAGAAGGGACAACGGCAAGTAACGCAGACTAATTCTGTCTTCTCAGGCCAAAGAGCAGATTCGTTACCAATATCCGTCTGTTTGAGACTGTGGAACTGTG
	GCAAATAACTTGCAGAGCTCCAAATACGCTCCCACGACTAGAACTGTCAATGATCAGGGGCCTTACCTGGCATGGTGTCGCAATCCGTGACCTATCTGGCAAAGATTTGCTTCATTTATCACTCAGTACTCCACTG
	TTCATCCTTCTCCTCTGATGGGAGGCTTTGGACTGAAACATCCGCCTCCTCAAATCATGATCAAAATACTCCGGTACCGCGAATCCTCCGACGACTTTCGCCATCGTACTCCACTG
	ACAGGTCAGCGTGGAAATTGAGTGGGAGCTACAGAAAGAAAACAGCAAACGTTGGAATCCAGAGATTCAGTACACTTCCAACTACAACAAGTCTGTTAATGTGGACTTTACTGTAGACACTAATGGTGTTTATAGTGAACCTCGC
	CCTATTGGAACCCGGTATCTCACACGAAACTTG
454	> AAV3B 265D 캡시드 아미노산
	MAADGYLPDWLEDNLSEGIREWWALKPGVPQPKANQQHQDNRRGLVLPGYKYLGPGNGLDKGEPVNEADAAALEHDKAYDQQLKAGDNPYLKYNHADAEFQERLQEDTSFGGNLGRAVFQAKKRILEPLGLVEEAAKTAPGKKRP
	VDQSPQEPDSSSGVGKSGKQPARKRLNFGQTGDSESVPDPQPLGEPPAAPTSLGSNTMASGGGAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCDSQWLGDRVITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQSDASNDNHYFGYSTPWGYFDFNRFHCH

[0947]

	FSPRDWQRLINNNWGFRPKKLSFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLTSTVQVFTDSEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTGNNFQFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMN PLIDQYLYYLNRTQGTTSGTTNQSRLLFSQAGPQSMSLQARNWLPGPCYRQQRLSKTANDNNNSNFPWTAASKYHLNGRDSLVNPGPAMASHKDDEEKFFPMHGNLIFGKEGTTASNAELDNVMITDEEEIRTTNPVATEQYGTV ANNLQSSNTAPTTRTVNDQGALPGMVWQDRDVYLQGPIWAKIPHTDGHFHPSPLMGGFGLKHPPPQIMIKNTPVPANPPTTFSPAKFASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKRWNPEIQYTSNYNKSVNVDFTVDTNGVYSEPR PIGTRYLTRNL
455	> AAV3B ST (S663V+T492V) 캡시드 뉴클레오타이드 서열 ATGGCTGCTGACGGTTATCTTCCAGATTGGCTCGAGGACAACCTTTCTGAAGGCATTCGTGAGTGGTGGGCTCTGAAACCTGGAGCCCCTCAACCCAAAGCGACAACACACAGGACAACGGTCGGGGTCTTGTCCTCCGG GTTACAAATACCTCGGACCCGGTAACGGACTCCAACAAGGAGACGCGGTCCAACGAGCGCGGCAGCCCTCGAACACCAGCAAACTTACCACCAGCCGGTAGACAACCAGTACCTCGAAGTCACCATCGGCAGC CGCCGAGTTTCAAGAGCGTCTTCAAGAAGATACGTCTTTTGGGGGCAACCTTGGCAGAGCAGTCTTCCAGGCCAAAAAGAGGATCCTTGAGCCTCTTGGTCTGTTGGAGGAAGCAGCTAAAACGGCTCCTGGAAAGAAGAGGCCT GTAGATCAGTCTCCTCAGGAACCGGACTCATCATCTGGTGTTGGCAAATCCAGCCTGCCAGAAAAAGACTAATTTTCGGTCAGACTGGCGACACTCAGATCAGTCCCAGAACCTCTCGGAGAAGACCAGCAGCAG CCCCCACAAGTTTGGGATCTAATACAATGGCTTCAGCGGGTGGCGCACCAATAACGAGGGTGCCGATGGAGTGGGTAATTCCTCAGGAAATTGGCATTGCGATTCCCAATGGCTGGGCGACAGAGTCATCACCAC CAGCACCAGAACCTGGGCCCTGCCCACTTACAACAACCATCTCTACAAGCAAATCTCCAGCCAATCAGATGCTTCAAACGACAACCACTACTTTGGCTACAGCACCCCTTGGGGTATTTGACTTTAACAGATTCCACTGCCAC TTCTCACCACAGTGACTGGCAGCGACTCATTATAACAACAACTGGGGATTCCGGCCCAAGAACTCAGCTTCAAGCCTCTCAACATCCAAGTTATGAAGAGTCACGCAGACAACCTATCTGTTACATGTTTGGCTCAGTCAT CGGTTCAAGTGTTTACGGACTCGGAGTATCAGCTCCCGTACGTGTCGTCTCCGCGCGTTCCAGCGGACGCTCTCATCGTCCTCAGTATGGATACCTCAACGGTCGTCTGACCGTGCAGAACAACGGAGTCAAGCGGT GGGACGCTCATCCTTTTACTCCTTCGAGATGCTAAGGACTGGAAATTAACTTCCAATTCAGCTATACCTTCGAGATGTACCTTCACAGCAGTCACGCTCACAGCCAGAGTTTGGATCGCTTGATGAAT CCTCTTATTGATCAGTATCTGTACTCGAACACAGCCAACAACCAACAATCACAGGCTCGTTTTTGGACAGCGGCCGCCAGTCTATGTCTTTGGCAGCCAGAAATTGGCTACCTGGCCCTGCT ACCGGCAACAGACAATCTTCAAAGGTTAGCTCAACAGTCACCGTCCAGCACGAGATCCTGAAGACCAGCTATGGCCACAGTATGGCCATGTCAACAGGACGATGAAGA AAAATTTTCCCTATGCACGGCAATCTAATATTTGGCAAAGAAGGGACAACGGCAAGTAACGCAGAATTAGATAATGTTAATGATTACGGATCAAGCAGAGTTCGTACACCAATCCTGTGGCAACAGAGCAGTATGGAACTGTG GCAAATAACTTGCAGAGCTCAAATACAGCTCCACAGACTAGAACTGTCAATGATCAGGGGCCTTACCTGGCAAGATCGTGTGCTGCAATGGCGTACCTTCACAGATGCTAAGGACTTATCCTTCACAGGATGGACACT TTCATCCTTCTCCCTCTGATGGGAGGCTTTGGACTGAAACACTCCGCCTCCTCAAATCATGATCAAAATACTCCGGTACCGGCAAATCCTCCGCAGCACTTCGCTTCCATTTATCACTCAGTACTCCACTGG ACAGGTCAGCGTGGAAATTGAGTGGGAGCTACAGAAAGAAAACAGCAAACGTTGGAATCCAGAGATTCAGTACACTTCCAACTACAACAAGTCTGTTGACTTTACTGTAGACACTAATGGTGTTTATAGTGAACCTCGC CCTATTGGAACCCGGTATCTCACACGAAACTTG
456	> AAV3B ST (S663V+T492V) 아미노산 서열 MAADGYLPDWLEDNLSEGIREWWALKPGVPQPKANQQHQDNRRGLVLPGYKYLGPGNGLDKGEPVNEADAAALEHDKAYDQQLKAGDNPYLKYNHADAEFQERLQEDTSFGGNLGRAVFQAKKRILEPLGLVEEAAKTAPGKKRP VDQSPQEPDSSSGVGKSGKQPARKRLNFGQTGDSESVPDPQPLGEPPAAPTSLGSNTMASGGGAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCDSQWLGDRVITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTPWGYFDFNRFHCH FSPRDWQRLINNNWGFRPKKLSFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLTSTVQVFTDSEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTGNNFQFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMN PLIDQYLYYLNRTQGTTSGTTNQSRLLFSQAGPQSMSLQARNWLPGPCYRQQRLSKTANDNNNSNFPWTAASKYHLNGRDSLVNPGPAMASHKDDEEKFFPMHGNLIFGKEGTTASNAELDNVMITDEEEIRTTNPVATEQYGTV ANNLQSSNTAPTTRTVNDQGALPGMVWQDRDVYLQGPIWAKIPHTDGHFHPSPLMGGFGLKHPPPQIMIKNTPVPANPPTTFVPAKFASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKRWNPEIQYTSNYNKSVNVDFTVDTNGVYSEPR PIGTRYLTRNL
457	> AAV3B265D549A 캡시드 뉴클레오타이드 서열 GAAACCTGGAGTCCCTCAACCCAAAGCGGAACCAACACACCAGGACAACCGTCGGGGTCTTGTGCTTCCGGGTTCTTGTGCTTCCGGGTTACAAATACCTCGGACCCGGTAACGGACTCCAACAAGGAGACGCGGTCCAACGAGCGCGGCAGCCCTC GAACACGACAAAGCTTACAGCCAGCAGCTCAAGGCGGTACCTCAAGTCACAACCACGCGACGCGACGTTCCTTCAAGAGATACGTCTTTTGGGGGCAACCTTGGCAGAGCAGTCTTCCAGGCCA AAAACAGCATCCTTTGACGCCTCTTGCTGTTGAGCAAGCAGATCCTCCTCGAAAGAAGAGGCCTGTAGATCACTCATCTGCTGTTGGCAAACCGCCTGCCAGAAAAAG ACTAAATTTCGGTCAGACTGGCGACTCAGAGTCAGTCCCAGACCCTCAACCTCTCGGAGAACCACCAGCAGCCCCCACAAGTTTGGGATCTAATACAATGGCAGTCAACAATCAGTACTCTGGAGCAAGGGTGCC GATGGAGTGGGTAATTCCTCAGGAAATTGGCATTGCGATTCCCAATGGCTGGGCGACAGAGTCATCACCACCAGCAGAACCTGGGCCCTGCCCACTTACAACAACCATCTCTACAAGCAAATCTCCAGCCAATCAGAGCTT CAAACGACAACCACTACTTTGGCTACAGCACCCCTTGGGGGTATTTTGACTTTAACAGATTCCACTGCCACTCCCAGTCATCACCAGCAGGACTCAGGCCTTCCCCAGCCTGGGTTTCCAGTCTGGTTCTCCTCCG CTTCAACATCCAAGTTAAAGAGGTCACGCAGAACGATGGCACGACGACTATTGCCAATAACCTTACCAGCACGGTTCAAGTGTTTACGGACTCGGAGTATCAGCTCCCGTACGTGTCGTCTCCGCGCGTTCCAGCGG GCTATACCTTCGAGGATGTACCTTTTCACAGCAGCTACGCTCACAGCCAGAGTTTGGATCGCTTGATGAATCCTCTTATTGATCAGTATCTGTACTCGAACACAGCCAACAACCAACAATCACAGGCTCGTTTTTGGACAGCGGCCGCCAGTCTATGTCTTTGGCAGCCAGAAATTGGCTACCTGGCCCTGCTACCGGCAACAGACAATCTTCAAAGGTTAGCTCAACAGTCACCGTCCAGCACGAGATCCTGAAGACCAGCTATGGCCACAGTATGGCCATGTCAACAGGACGATGAAGAAAAATTTTCCCTATGCACGGCAATCTAATATTTGGCAAAGAAGGGACAACGGCAAGTAACGCAGAATTAGATAATGTTAATGATTACGGATCAAGCAGAGTTCGTACACCAATCCTGTGGCAACAGAGCAGTATGGAACTGTG GGTGTGGCAAGATGACGTTCATGGTACCTTCAAGGACCTATCTGCGACAATATTCCTCACACGGAGGACTTTGGCAAGTCTTCAGACAGTCAGCTCGCCCTTGGCGCTGCAGTTTTCCAAAATCAGGCTTTGCGACTGGAATCCAGAGAAAAACAGCGACAACAGCGGCAAGTAACTCCG GTACCGGCAAATCCTCCGACGACTTTCAGCCCGGCCAAGTTTCGTTCATTTATCACTCAGTACTCCACTGGACAGCTACAGAAAGAAAACAGCAAACGTTGGAATCCAGAGATTCAGTACACTTCCAACTACAACAAGTCTGTTGACTTTACTGTAGACACTAATGGTGTTTATAGTGAACCTCGC CTTCCAACTACAACAAGTCGTTAATGTGGACATTTACTGTAGACACTAATGGTGTTTATAGTGAACCTCGCCCTATTGGAACCCGGTATCTCACACGAAACTTG
458	> AAV3B265D549A 캡시드 아미노산 서열 MAADGYLPDWLEDNLSEGIREWWALKPGVPQPKANQQHQDNRRGLVLPGYKYLGPGNGLDKGEPVNEADAAALEHDKAYDQQLKAGDNPYLKYNHADAEFQERLQEDTSFGGNLGRAVFQAKKRILEPLGLVEEAAKTAPGKKRP VDQSPQEPDSSSGVGKSGKQPARKRLNFGQTGDSESVPDPQPLGEPPAAPTSLGSNTMASGGGAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCDSQWLGDRVITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTPWGYFDFNRFHCH FSPRDWQRLINNNWGFRPKKLSFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLTSTVQVFTDSEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTGNNFQFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMN PLIDQYLYYLNRTQGTTSGTTNQSRLLFSQAGPQSMSLQARNWLPGPCYRQQRLSKTANDNNNSNFPWTAASKYHLNGRDSLVNPGPAMASHKDDEEKFFPMHGNLIFGKEGTTASNAELDNVMITDEEEIRTTNPVATEQYGTV

[0948]

	ANNLQSSNTAPTTRTVNDQGALPGMVWQDRDVYLQGPIWAKIPHTDGHFHPSPLMGGFGLKHPPPQIMIKNTPVPANPPTTFSPAKFASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKRWNPEIQYTSNYNKSVNVDFTVDTNGVYSEPR PIGTRYLTRNL
459	> AAV3B549A 캡시드 뉴클레오타이드 서열 ATGGCTGCTGACGGTTATCTTCCAGATTGGCTCGAGGACAACCTTCTCGAAGGCATTCGTGAGTGGTGGGCTCTGAAACCTGGAGCCCTCAACCCAAAGCAACAACACACAGGACAACGCCGTCGGGGTCTTGTGCTTCCGG GTTACAAATACCTCGGACCCGGTAACGGACTCGACAAAGGAGACGCGGCGACAGCCTCAAGCGTCAGACGCAGGCCGGTGACAAACCCGTACCTCAAGTACAACCACGCCGA CGCCGAGTTTCAGGAGCGTCTTCAAGAAGATACGTCTTTTGGGGGCAACCTTGGCAGAGCAGTCTTCCAGGCCAAAAAGAGGATCCTTGAGCCTCTTGGTCTGGTTGAGGAAGCAGCTAAAACGGCTCCTGGAAAGAAGAGGCCT GTAGATCAGTCTCCTCAGGAACCGGACTCATCATATCTGGTGTTGGCAAATCGGGCAAACAGCCTGCCAGAAAAAGACTAAATTTCGGTCAGACTGGCGACTCAGATTCCCAGACCCTCAACCTCTCGGACGACACCATCGCAG CCCCCACAAGTTTGGAATCTAATACAATGGCTTCAGGCGGTGGCGCACCAATAGGCAGACAATAACGAGGGTGCCGATGGAGTGGGTAATTCCTCAGGAAATTGGCATTGCGATTCCCAATGGCTGGGCACAGATCATCACCAC CAGCACCAGAACCTGGGCCCTGCCCACTTACAACAACCATCTCTACAAGCAAATCTCCAGCCAATCAGGAGCTTCAAACGACACAACCACTATTTGCCTACAGCACCCCTTGGGGGTATTTGACTTTAACAGATTCCACTGCCAC TTCTCACCACGTGACTGGCAGCGACTCATTACAACACAACTGGGGATTCCGGCCCAAGAAACTCAGCTTCAAGCTCTTCAACATCCAAGTTAAAGAGGTCACGCAGAACGATGGCACGCAGACGATATTGCCAATAACCTTACCAGCA CGGTTCAAGTGTTTACGGACTCGGAGTATCAGCTCCCGTACGTGCTCGGGTCGGCGCCAGCAAATATATCATCTCCAATTCATGGTCACCTCTTCATGGATACCTGCTTTCATTTATCACTCCACTCG GCAAATAACTTGCAGAGGCTTTGGACTGAAACATCCGCGCTCCTCAAATCATGATGATCAAGAGAGTTCAGTACACCTCTGTTAAATCGTCGACTTTACTGTAGACACTAATGGTGTTTATAGTGAACCTCGC CCTATTGGAACCCGGTATCTCACACGAAACTTG
460	> AAV3B549A 캡시드 아미노산 서열 MAADGYLPDWLEDNLSEGIREWWALKPGVPQPKANQQHQDNRRGLVLPGYKYLGPGNGLDKGEPVNEADAAALEHDKAYDQQLKAGDNPYLKYNHADAEFQERLQEDTSFGGNLGRAVFQAKKRILEPLGLVEEAAKTAPGKKRP VDQSPQEPDSSSGVGKSGKQPARKRLNFGQTGDSESVPDPQPLGEPPAAPTSLGSNTMASGGGAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCDSQWLGDRVITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTPWGYFDFNRFHCH FSPRDWQRLINNNWGFRPKKLSFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLTSTVQVFTDSEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTGNNFQFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMN PLIDQYLYYLNRTQGTTSGTTNQSRLLFSQAGPQSMSLQARNWLPGPCYRQQRLSKTANDNNSNFPWTAASKYHLNGRDSLVNPGPAMASHKDDEEKFFPMHGNLIFGKEGTTASNAELDNVMITDEEIRTTNPVATEQYGTV ANNLQSSNTAPTTRTVNDQGALPGMVWQDRDVYLQGPIWAKIPHTDGHFHPSPLMGGFGLKHPPPQIMIKNTPVPANPPTTFSPAKFASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKRWNPEIQYTSNYNKSVNVDFTVDTNGVYSEPR PIGTRYLTRNL
461	> AAV3BQ263Y 캡시드 뉴클레오타이드 서열 ATGGCTGCTGACGGTTATCTTCCAGATTGGCTCGAGGACAACCTTCTCGAAGGCATTCGTGAGTGGTGGGCTCTGAAACCTGGAGCCCTCAACCCAAAGCAACAACACACAGGACAACGCCGTCGGGGTCTTGTGCTTCCGG GTTACAAATACCTCGGACCCGGTAACGGACTCGACAAAGGAGACGCGGCGACAGCCTCAAGCGTCAGACGCAGGCCGGTGACAAACCCGTACCTCAAGTACAACCACGCCGA CGCCGAGTTTCAGGAGCGTCTTCAAGAAGATACGTCTTTTGGGGGCAACCTTGGCAGAGCAGTCTTCCAGGCCAAAAAGAGGATCCTTGAGCCTCTTGGTCTGGTTGAGGAAGCAGCTAAAACGGCTCCTGGAAAGAAGAGGCCT GTAGATCAGTCTCCTCAGGAACCGGACTCATCATATCTGGTGTTGGCAAATCGGGCAAACAGCCTGCCAGAAAAAGACTAAATTTCGGTCAGACTGGCGACTCAGATTCCCAGACCCTCAACCTCTCGGACGACACCATCGCAG CCCCCACAAGTTTGGAATCTAATACAATGGCTTCAGGCGGTGGCGCACCAATAGGCAGACAATAACGAGGGTGCCGATGGAGTGGGTAATTCCTCAGGAAATTGGCATTGCGATTCCCAATGGCTGGGCACAGATCATCACCAC CAGCACCAGAACCTGGGCCCTGCCCACTTACAACAACCATCTCTACAAGCAAATCTCCAGCCAATCAGGAGCTTCAAACGACACAACCACTATTTGCCTACAGCACCCCTTGGGGGTATTTGACTTTAACAGATTCCACTGCCAC TTCTCACCACGTGACTGGCAGCGACTCATTACAACACAACTGGGGATTCCGGCCCAAGAAACTCAGCTTCAAGCTCTTCAACATCCAAGTTAAAGAGGTCACGCAGAACGATGGCACGCAGACGATATTGCCAATAACCTTACCAGCA CGGTTCAAGTGTTTACGGACTCGGAGTATCAGCTCCCGTACGTGCTCGGGTCGGCGCCAGCAAATATATCATCTCCAATTCATGGTCACCTCTTCATGGATACCTGCTTTCATTTATCACTCCACTCG GGGACGCTCACCTTTTACTGCCTGGAGTACTTCCCGTCGCAGATGCTTAAGGACTGGAAATAACTTCCAATTCACGTTCGAGGATGTACCTTTCACAGCAGCTACGCTTTGGATCGCTTGAAT CCTCTTATTGATCAGTATCTGTACTACCTGAACAGAACAACTCCTGGTGGATTCCAAACAAGCTACTGGGCTTCAAATCAGCGGCTGGGCCTCAGTCTATGTTTGCAGGCCAGAATACCCTGCAGCGAACCGCCGCT ACCGGCAACAGACTTCAAAGACTGCTAACGACAACAACAGTGAACTTCCTTGGACAGCGGCCAGCAAATATATCATCTCAATTCATGGCCGGACTCCGCTGGTCAATCCAGGACCAGCTATGGCCACGTATGGCAGTCAAGGAGT AAAATTTTCCCTATGCCACAATCAATTATTGGCAAAGAAGGCACAACGCCAAGTAAGCCGATTACTGTCAAGAATCAGTTTGGCTACCAAATCCTGGTCCTGTCTATGCTCTGGAGAGTTCAGACTTCAGCTTCCCTCCAGA GCAAATTACTTGCAGAGCTCTAAGACTAGAACTGTCATTCAAATATTTGAAACCACGGGCATCTCCGTTCGTGACCTGCCTCTTGGCGCTGCTGTTGCAGAGTTTAAAAGCAGAGAACTCGTCGGTCTGCTTGTTCTT TTCATCCTTCTCCTCGATGGGAGGCTTTGGACTGAAACATCCGCGCTCCTCAAATCATGATGATCAAGAGAGTTCAGTACACCTCTGTTAAATCGTCGACTTTACTGTAGACACTAATGGTGTTTATAGTGAACCTCGC CCTATTGGAACCCGGTATCTCACACGAAACTTG
462	> AAV3BQ263Y 캡시드 아미노산 서열 MAADGYLPDWLEDNLSEGIREWWALKPGVPQPKANQQHQDNRRGLVLPGYKYLGPGNGLDKGEPVNEADAAALEHDKAYDQQLKAGDNPYLKYNHADAEFQERLQEDTSFGGNLGRAVFQAKKRILEPLGLVEEAAKTAPGKKRP VDQSPQEPDSSSGVGKSGKQPARKRLNFGQTGDSESVPDPQPLGEPPAAPTSLGSNTMASGGGAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCDSQWLGDRVITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTPWGYFDFNRFHCH FSPRDWQRLINNNWGFRPKKLSFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLTSTVQVFTDSEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTGNNFQFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMN PLIDQYLYYLNRTQGTTSGTTNQSRLLFSQAGPQSMSLQARNWLPGPCYRQQRLSKTANDNNSNFPWTAASKYHLNGRDSLVNPGPAMASHKDDEEKFFPMHGNLIFGKEGTTASNAELDNVMITDEEIRTTNPVATEQYGTV

[0949]

	ANNLQSSNTAPTRTVNDQALPGMVWQRDVYLQGPIWAKIPHTDGHFHPSPLMGGFGLKHPPPQIMIKNTPVPANPPTTFSPAKFASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKRWNPEIQYTSNYNKSVNVDFTVDTNGVYSEPR
	PIGTRYLTRNL
463	> pF112
	CTGCGCGGTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAGCCCGGGCGTCGGGCGACCTTTGGTCGCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATCACTAGGGGTTCCTGGAGGGGTGGAGTCG
	TGACGTGAAATTACGTCATAGGGTTAGGGAGGTCGCCGCTCTAGGAGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGCCCTTCGCGAGCATTTACTCTCGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCTT
	ACTAGTTCTAGGAGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGCCCTTGCGAGCATTTACTCTCTCGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCCTTACTAGTTCTAGAGCGGCCGCCAGTGTGCTGGAA
	TTCGGCTTTTTTTAGGGCTGGAAGCTACCTTTGACATCATTCCTCTCGCGAATGCATCTATAATTTCTACAGAACCTATAAGAAAGCATCACCCAGCCTCTGCCTTTTGTACAAACTTTCCCTTAAAAAACTGCCAATCCCACTGCTG
	TTTGGCCCAATAGTGAGAACTTTTTCCTGCTGCTCTTGGTGCTTTGCCTATGGCCCCTATTCTGCCTGCTGAAGACACTCTTGCCAGCATGGACTTAAACCCCTCCAGCTCTGACAATCCTCTTTCTCTTTGTTTTCACATGA
	AGGGTCTGGCAGCCAAAGCAATCACTCATAAAGTTCAAACCTTATCATTTTTTGCTTTGTTCCTCTGGCCTTGGTTTTGTACATCAGCTTTGAAAATACCATCCCAGGGTTAATTGCTGGGTTAATTATAACTGAGAGTGTCTCTA
	TTTCTGCAAATACAGACATGCTATAAAATGGAAAGATGTTGCTTTCTGAGAGTCGGATCCACTAGTAACGGCGCCGCCAGTGTGCTGGAATTCGGCTTTCCAGGCCATCTCCCAACCATGGGA
	GTGAGGCACCCGCCCTCGCTCCCACCGGCTCTCGTGGCCCTCTGTGCTTCCTTGGCAACCGCTGCACTCCTGGAGTTTGGCCTGACGTGGCTCTTTCTGGTGGCCCTGCTGAAGGGAGTCCAGTGTGAGACAGGGAGCA
	GCAGACCAGGGCCCCGGGATGCCCAGCCACACCCCGCCCTCCCCAGAGCAGTGCCCACACAGTGCGACGTCCCCCCAACAGCCCGCTTCGACTTGCCTTCCCCGACTTCACAACCCCACACGCCC
	CTACATCCCTGCAAAGCAGGGCTGCAGGGAGCCCAGATCGGCGCTGTCTTCTCCCACCCAGCTACCCCAGTCTGAAGAACCTGACCTCTCATCACACAGCCTCTGCAGCAATCCTGAGCTGTCCCCAACTTACGT
	ACCTTCTTCCCCAAGGACATCCTGCGGCTGGACGTGATGGAGACATCGAGAACCGCCTCCACTTCACAGATCCAAGATCCAGCTAACAGGCCTCAGCAGTCCAACTTCACCTACAACCCCACACGCC
	CCCCACTCTACACGCGTGGAGTTCCCGAGAGCCCTTCGGGGTGATCGTCACCGGCAGCTGCGACGGCCGCCTGCTGCTCAACCACGACGTCGAGGAACCGTGGCGCCCCCTCGTTCTTTGCGGACCAGTTCCTTCACCTGCCTGCCCTC
	GACGGCGGGTCGGCACACGGGGTGTTCCTGCTAAACAGCAATGCCATGGATGTGGTCCTGCAGCCGAGCCCTGCCCTTAGCTGGAGGTCGACAGGTGGGATCCTGCGATGTCTACATCTTCCTGGGCCCAGAGCCCAAGAGCGTGG
	TGCAGCAGTTACCTGGACGTTGTGGGATACCCGTTCATCGCCGCCATACTGGGCCTGGGCTTCCACCTGTGCGCTGGGCTACTCCTCCACCGCTATCACCGCCAGGTGGTGGAGAACATGACCAGGGCCCACTTCCCCGTGGA
	CGTCCCAATGGAACCGACCTGGACTACATCCCGCGAGGAGTTCACGTTCCAACAAGGATGGCCTTCCCGGCCATGTCGTGCAGGAGCTGCACCAGGGCCGGCCGGCTGCACCAGGCTGCCATCATGATGTCGTTGGATACCGTCAGG
	AGCTCGGGCCCTGCGCGGAGCTACAGGCCCTACAGACGAGGTCTGCGGAGGGGGGTTTTCATCACCAACGACGACCGGCGCCTGATTGGGAAGGTATCGCCCGGGTCCACTGCCTTCCCCGACTTCACAACCCCACAGCCC
	TCGCCTCGTGGCAGCATCGTCGCTGAGTTCCATCACCAGGTCGCCTTCCACGGCATGTCGATTCACATCAACGACCTTCCACAACATCACACGCCTCTGCAGCAATCCTGAGCTGTCCCCAACTTACGTACCTTCTTCCCCAAGGACATCCT
	GCCTGGGGTGGTTGGGGGGACCCTCCAGGCGCCACCATCTGTGCCTCCAGCCACCCAGTTTCTCTCCACACACTCTACGCCTGACCGAGCATCGCCTCCCTCCCACAGGGCGCTGGTGAGGCTCGGGGG
	ACACGCCCATTTGTGATCCCGCCTCGACCTTTGCTGCCCACGCCGATACGCCGCCATCGGACGGGGACGTGTGCCTGCGCCTCCTCGGCGAGCAGCCTCGCCTCCGCCGTCCGCCTCCGCCGCCTCCTCC
	TGGTCGGGGCCGACGTCTGCGGCTTCCTGGGCAACACCTCAGAGGAGCTGTGTGTGCTGCTGGACCCAGGTCGGGGGCCTTCTACCCCTTCATGCGCGAACCACAACACCGCTGCTCATGTCTGCCCCAGGAGCCGTACAGCTTCAGCGA
	GCCGGCCCAGCAGCCATGAGGAAGGCCCTCACCCTGCGCTACGCACATCCTCCCCCACCTCTACACACTGTTCCACCAGCCCACGTCGCGGCGGGAGACCGTGCCCGAGCCTGTGTCGTGCGGCGACAGCTG
	TGGACTGTGGACCACCAGCTCCTGTGGGGGAGGCCCTGCTCATCACCCCAGTGCTCCAGGCGGAAGCCGAAGTGACTGGCTACTTCCCCTTGCGCTGAGCCTCCAGCTGCGACCCTCCCCCA
	TCCCACCCCCACCTGCAGCTCCCCGTGAGCCAGCCATCCACACGCGAGGGGCAGTGGGTGACGCTGCCGGCCCCCCTGGACACCATCAACGTCCACCTCCGGCCTGGCCTCACAACCAC
	AGAGTCCCGCCAGCAGCCATGGCCCTGGCTGTGGCCCTGACCAAGGGTGGAGAGGCCCGAGGGGAGCTGTTCTGGCACGATGCAGAGGCCTGAACTGCTGCAGCCTCTGCGTCACACAGGTCATCTTCCTGGCCAGGAAT
	AACACGATCGTGAATGAGCTGGTACGTGTGACCAGTGAGGGAGCTGGCCTGCAGCTGCAGAAGGTGACTGTCCTGGCAGCATGCCGTCCCGCCGCAGCCCGCCCAGGCCCGCCCGCCCGCCCGCCCGCG
	ACACCAAGGTCCTGGACATCTGTGTCGCTGTTGATGGCAGAGCAGTTTCTCGTCAGCTGGTGTTAGCCGGCGCGACGTCTGTTACTCTCTCACAGTGTGGATTGGCGATAAAAAACAACTGCTGACGCCGCTGCG
	TGTGCGGCCTGGGGTTGTTAAGTGCAATTATTTTAATAAAAGGGCGTTTGGAAAAAAAAAAAAAGGTAGCAGTCGACAGATGAATTCTGCAGATTCTGGCTTCAGCTGCCGGTGACCCTCCCCA
	GTGCCTCTCCTGGCCCTGGAAGTTGCCACTCCAGTGCCCACCAGCCTTGTCCTAATAAAATTAAGTTGCATCATTTTGTCTCGACTAGGTGTCCTTCTATAATATTATGGGGTGGAGGGGGTGGTATGGAGCAAGGGGCAAGTTG
	GGAAGACAACCTGAGTTGTTGGGATTCCAGGCATCGAGTAGATAAGTAGCATGGCGGGTTAAACTGGCTCGGATTAGGGCCGCAAGAAAACTATCCCGACGCCTCTACTCCCGCCTGTTTGCCAGCTGCCATTATGAGCCC
	AAGGTCGCCGACGCCGGGCTTTGCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATCACTAGGGGTTCCTGGAGGGGTGGAGTCGCGTGTACAGTCCTCAGGAGAGCGTTCACTGAGCGTCA
	TCCCACGCTTGTCCCGGATCTGACCACGCGAAATCCGATTTTTGCACCGAGCTGGGTAATAAGCGTTGGCAATTTAACCGCCAGTCAGGCTTTCTTTCACAGTGTGGATTGGCGATAAAAAACAACTGCTGACGCCGCTGCG
	CGATCAGTTCACCCGTTCACCGCTGGATAACGACATTGGCGTAAGTGAAGCGACCCGTAACGCCTGGGTCGAAGCGGCGGCCAAACGACGCAGGTTCGTTGCACAGCCAGATACACTT
	GCTGTTGCGGTGCTGATTACGACCGCTCACTCGTGGCAGCAACAGGGGAAAACCTTATTTATCAGCCGGAAAACCTACCGGATTGTTGGTAGTGGTCAATAGCGATTACCGTTATCGCAGCTTCC
	GGCGCGGATTGGCCTGAACTGCCAACTGGCGCAGGTAGCAGAGCGGGTAAACTGGCTCGGATTAGGGCCGCAAGAAAACTATCCCGACGCCTCTACTCCCGCCTGTTTGCCAGCTGCCATTATGAGCCC
	CTACGTCTTCCCGACGAAAACGTCGCCGTCGCGGCATCCGAATTCGATTATCGCCGCCACTTCCACTTCAATATCACCCCCTACACTCAACAGCCTCTGCCAACTCGTCC
	ACGCGGAAGAAGCCACTGGCGTAATATCGACGGTTTCCATGTTGGGCATTGGCGTAGCGACGACTCCTGGAGCCCGTCAGTATCGGCGGCGACTTCCAGTTACCTTAACCAGTTGCTCGTGTGTCAAAAAGCGTCCG
	CTTGAGTCTAGCGATCGCGCAGATCTGTCATGTGATGGCAAAAGGCCAGCAAAAGGCCAGGAACCGTAAAAAGGCCGCGTTGCTGGCGTTTTTCCATAGGCTCCGCCCCCCTGACGAGCATCACAAAAATCGACGCTCAAGTCAG
	AGGTGGCGAAACCCGACAGGACTATAAAGATACCAGGCGTTTCCCCCTGGAAGCTCCCTCGTGCGCTCTCCTGTTCCGACCCTGCCGCTTACCGGATACCTGTCCGCCTTTCTCCCTTCGGGAAGCGTGGCGCTTTCTCATAGCT
	CACGCTGTAGGTATCTCAGTTCGGTGTAGGTCGTTCGCTCCAAGCTGGGCTGTGTGCACGAACCCCCCGTTCAGCCCGACCGCTGCGCCTTATCCGGTAACTATCGTCTTGAGTCCAACCCGGTAAGACACGACTTATCGCCACT
	GGCAGCAGCCACTGGTAACAGGATTAGCAGAGCGAGGTATGTAGGCGGTGCTACAGAGTTCTTGAAGTGGTGGCCTAACTACGGCTACACTAGAAGAACAGTATTTGGTATCTGCGCTCTGCTGAAGCCAGTTACCTTCGGAAAA
	AGAGTTGGTAGCTCTTGATCCGGCAAACAAACCACCGCTGGTAGCGGTGGTTTTTTGTTTGCAAGCAGCAGATTACGCGCAGAAAAAAGGATCTCAAGAAGATCCTTTGATCTTTTCTACGGGGTCTGACGCTCAGTGGAACG
	AAAACTCACGTTAAGGGATTTTGGTCATGAGATTATCAAAAAGGATCTTCACCTAGATCCTTTTCACGTAGAAAGCCAGTCCGCAGAAACGGTGCTGACCCCGGATGAATGTCAGCTACTGGGCTATCTGGACAAGGGAAAACGC
	AAGCGCAAAGAAAGCAGGTAGCTTGCAGTGGGCTTACATGGCGATAGCTAGACTGGGCGGTTTTATGGACAGCAAGCGAACCGGAATTGCCAGCTGGGGCGCCCTCTGGTAAGGTTGGGAAGCCCTGCAAAGTAAACTGGATG
	GCTTTCTTGCCGCCAAGGATCTGATGGCGCAGGGGATCAAGATCTGATCAAGACAGGATGAGGATCGTTTCGCATGATTGAACAAGATGGATTGCACGCAGGTTCTCCGGCCGCTTGGGTGGAGAGGCTATTCGGCTATGACT
	GGGCACAACAGACAATCGGCTGCTCTGATGCCGCCGTGTTCCGGCTGTCAGCGCAGGGGCGCCCGGTTCTTTTTGTCAAGACCGACCTGTCCGGTGCCCTGAATGAACTGCAAGACGAGGCAGCGCGGCTATCGTGGCTGGCCAC

[0950]

	GACGGGCGTTCCTTGCGCAGCTGTGCTCGACGTTGTCACTGAAGCGGGAAGGGACTGGCTGCTATTGGGCGAAGTGCCGGGGCAGGATCTCCTGTCATCTCACCTTGCTCCTGCCGAGAAAGTATCCATCATGGCTGATGCAATG
	CGGCGGCTGCATACGCTTGATCCGGCTACCTGCCCATTCGACCACCAACGCACGATCTGACGCGAAAGAACATCGCATCAGGAAATGATCCCCGTGTTGACAGGCCGAGCGCAGAAGGTCCTCCGCGTCAGCCG
	AACTGTTCGCCAGGCTCAAGGCGAGCATGCCCGACGGCGAGGATCTCGTCGTGACCCATGGCGATGCCTGCTTGCCGAATATCATGGTGGAAAATGGCCGCTTTTCTGGATTCATCGACTGTGGCCGGCTGGGTGTGGCGGACCG
	CTATCAGGACATAGCGTTGGCTACCCGTGATATTGCTGAAGACGTTGGGCGCGAATGGGCTGACCGCTTCCTCGTGCTTTACGGTATCGCCGCTCCCGATTCGCAGCGCATCGCCTTCTATCGCCTTCTTGACGAGTTCTTCTGA
	ATTTAAAGCCCAATACGCAAACCGCCTCTCCCCGCGCGTTGGCCGATTCATTAATGCAGCTGGCACGACAGGTTTCCCGACTGGAAAGCGGGCAGTGAGCGCAACGCAATTAATGTGAGTTAGCTCACTCATTAGGCACCCC
	AGAATAGACCGAGATAGGGTTGAGTGTTGTTCCAGTTTGGAACAAGAGTCCACTATTAAAGAACGTGGACTCCAACGTCAAAGGGCGAAAAACCGTCTATCAGGGCGATGGCCCACTACGTGAACCATCACCCTAATCAAGTTTT
	TTGGGGTCGAGGTGCCGTAAAGCACTAAATCGGAACCCTAAAGGGAGCCCCCGATTTAGAGCTTGACGGGGAAAGCCGGCGAACGTGGCGAGAAAGGAAGGGAAGAAAGCGAAAGGAGCGGGCGCTAGGGCGCTGGCAAGTGTAGC
	GGTCACGCTGCGCGTAACCACCACACCCGCCGCGCTTAATGCGCCGCTACAGGGCGCGTCCCTTCGCCTTTCGCTTCAGAATACGTTATCCGCTCACAATTCCACACAACATACGAGCCGGAAGCATAAAGTGTAAAGCCTGGGGT
	AACTGTTTACCTTGTGGAGCGACTCCAGAGGCACTTCACCGCTTGCCAGCGGCCACGATGCCATAGCGAATCGTTATCGCTGTTCAGCAGCGGTCAGCCACTTCGATAAGTTTGCCGCGATAGTTTGCTCACTGACCGCGCTTA
	AACGGAACTGGAAAAACTGCTGCTGGTTTTGCTTCCGTCAGTGCTGGATCGGCGTGCGGTCGGCAAAGACCAGACGCCTTCTAACAGAACTGCGATTGTTCGGCGTATGCGCAAAATCACGCGTAAGCGCAGCACGAGGTTG
	CCGTTTTCAGCAGATTTAATCAGCGACTGATCCCACCCAGTCCCCGTGTAAACGGCGATACTGACCAAACCCCTCGCCAGTATTTACCGCAAACGCGCAAGACTGTTACCCAACGGTGGGCGTATCGCAAAGGA
	TCAGCGGGCGCGTCTGCTCCAGGTAGCGAAAGCCTTTTTGATCGACCTTTCGGCACAGCCGGGAAGGGCTGGCTTCAACCACCGCGGCTATACAAGCGGCAAATAATATCGGTGGCGGCCTGGTGGTGCCGGTGGTGTCGCCG
	CACCGGGCGGGAAGGATCGACAGATTTGATCCAGCGATACAGCGCGTCGTCGATTCAATTCCCCAGCGACCAGTATGATCACATCGGTGATTACGATTGCGCTGACCAGTCGCGTTACGGTTCGCTCCGTTCAAGCCGGTTCCTG
	TTCGCCGGTAGCCAGCGCGGATCACGGTCAGACGATTCGTTGGCACGATCCGTGGGTTTCAATACTGGCTTCAACACCACCACTAACAGGCCGTACGGTCCCACAGCGTGTACCACAGCGGTTGGTTCGGATAATCGAACAGCGC
	ACGGCGTTAAAGTTGTTCTGCTTCAACAGGATATTCTGCACCTTCGTCTGCTTCTTCAACCTGACCAAGCAGAGATCTGCTCGTGACGGTTAATCCTCGAATCAGCAACGGCTTGCCGTTCAGCAGCAGACGACCAAGTT
	CAATCCGCCACCTCGCGGAAACCGACAACGCAGGCTTCTGCTTCAATCAGCGTGCCGTCGGCGGTGTGCAGTTCAACCACCGCACAGATAGAGATTCGGGATTTCGGCGCTTCCACAGTTCGACGTCAGTCGTTCGAGCGTTTTC
	GAGGCGATCTGCAAACCACCACGCTCAGCGATATTTCACCGCCGAAAGGCGGCGGTGCCGCTGGCGACCTGGCGTTTCACCTGCCAGAAGAAAACTGTTACCCGTAGGTAGTCACGCAACTCGCCGCACACAGGAAATTCGACCT
	CAGTACAGCGCGGCTGAAATCGTCTTAAAGGAGTGGCAACTGGAAATCGCTGATTTGTGTAGTCGGTTTATGCAGCAAAGCCGCCGAAATCCGCCTAATCCGGCACAGATCCTGATCTTCCAGATAACTGCCGTCACTCC
	AACGCAGCACCTTCACCGCGAGGCGGTTTTTCTCCGGCGCGTAAAAATGCGCTCAGGTCAAATTCAGACGGCAAACGACCTTCCATGCCGTTCGCCGTTATCCCCTGATTCTGTGGATAACCGTATTACCGCCTTTGAGTGAG
	ATAATTCCGCGTTCTGCCTTCCTGCTTCTCAATGCGCTTACCGTATAATGCTTCGTTGTCAGAAGTAAGTTGGCCGCAGTGTTATCACTCATGGTTATGGCAGCACTGCATAATTCTCTTACTGTCATGCCATCCGTAAGATG
	CTTTTCTGTGACTGGTGAGTACTCAACCAAGTCATTCTGAGAATAGTGTATGCGGCGACCGAGTTGCTCTTGCCCGGCGTCAATACGGGATAATACCGCGCCACATAGCAGAACTTTAAAAGTGCTCATCATTGGAAAACGTT
	CTTCGGGGCGAAAACTCTCAAGGATCTTACCGCTGTTGAGATCCAGTTCGATGTAACCCACTCGTGCACCCAACTGATCTTCAGCATCTTTTACTTTCACCAGCGTTTCTGGGTGAGCAAAAACAGGAAGGCAAAATGCCGCAA
	AAAAAGGGAATAAGGGCGACACGGAAATGTTGAATACTCATACTCTTCCTTTTTCAATATTATTGAAGCATTTATCAGGGTTATTGTCTCATGAGCGGATACATATTTGAATGTATTTAGAAAAATAAACAAATAGGGGTTCCGCG
	CACATTTCCCCGAAAAGTGCCACCTGACGTCTAAGAAACCATTATTATCATGACATTAACCTATAAAAATAGGCGTATCACGAGGCCCTTTCGTCTTCAAGAATTCGCCCTATAGTGAGTCGTATTACGCGCGCTCACTGGCCG
	TCGTTTTACAACGTCGTGACTGGGAAAACCCTGGCGTTACCCAACTTAATCGCCTTGCAGCACATCCCCCTTTCGCCAGCTGGCGTAATAGCGAAGAGGCCCGCACCGATCGCCCTTCCCAACAGTTGCGCAGCCTGAATGGCG
	AATGGGACGCGCCCTGTAGCGGCGCATTAAGCGCGGCGGGTGTGGTGGTTACGCGCAGCGTGACCGCTACACTTGCCAGCGCCCTAGCGCCCGCTCCTTTCGCTTTCTTCCCTTCCTTTCTCGCCACGTTCGCCGGCTTTCCC
	CGTCAAGCTCTAAATCGGGGCATCCCTTTAGGGTTCCGATTTAGTGCTTTACGGCACCTCGACCCCAAAAAACTTGATTAGGGTGATGGTTCACGTAGTGGGCCATCGCCCTGATAGACGGTTTTTCGCCCTTTGACGTTGGAGT
	CCACGTTCTTTAATAGTGGACTCTTGTTCCAAACTGGAACAACACTCAACCCTATCTCGGTCTATTCTTTTGATTTATAAGGGATTTTGCCGATTTCGGCCTATTGGTTAAAAAATGAGCTGATTTAACAAAAATTTAACGCGAA
	TTTTAACAAAATATTAACGTTTACAATTTCAGGTGGCACTTTTCGGGGAAATGTGCGCGGAACCCCTATTTGTTTATTTTTCTAAATACATTCAAATATGTATCCGCTCATGAGACAATAACCCTGATAAATGCTTCAATAATATT
	GAAAAGGAAGAGTATGAGTATTCAACATTTCCGTGTCGCCCTTATTCCCTTTTTTGCGGCATTTTGCCTTCCTGTTTTTGCTCACCCAGAAACGCTGGTGAAAGTAAAAGATGCTGAAGATCAGTTGGGTGCACGAGTGGGTT
	ACATCGAACTGGATCTCAACAGCGGTAAGATCCTTGAGAGTTTTCGCCCCGAAGAACGTTTTCCAATGATGAGCACTTTTAAAGTTCTGCTATGTGGCGCGGTATTATCCCGTATTGACGCCGGGCAAGAGCAACTCGGTCGCC
	GCATACACTATTCTCAGAATGACTTGGTTGAGTACTCACCAGTCACAGAAAAGCATCTTACGGATGGCATGACAGTAAGAGAATTATGCAGTGCTGCCATAACCATGAGTGATAACACTGCGGCCAACTTACTTCTGACAACGATC
	GGAGGACCGAAGGAGCTAACCGCTTTTTTGCACAACATGGGGGATCATGTAACTCGCCTTGATCGTTGGGAACCGGAGCTGAATGAAGCCATACCAAACGACGAGCGTGACACCACGATGCCTGTAGCAATGGCAACAACGTTGC
	GCAAACTATTAACTGGCGAACTACTTACTCTAGCTTCCCGGCAACAATTAATAGACTGGATGGAGGCGGATAAAGTTGCAGGACCACTTCTGCGCTCGGCCCTTCCGGCTGGCTGGTTTATTGCTGATAAATCTGGAGCCGGT
	GAGCGTGGGTCTCGCGGTATCATTGCAGCACTGGGGCCAGATGGTAAGCCCTCCCGTATCGTAGTTATCTACACGACGGGGAGTCAGGCAACTATGGATGAACGAAATAGACAGATCGCTGAGATAGGTGCCTCACTGATTAAGC
	ATTGGTAACTGTCAGACCAAGTTTACTCATATATACTTTAGATTGATTTAAAACTTCATTTTTAATTTAAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTGATAATCTCATGACCAAAATCCCTTAACGTGAGTTTTCGTTCCACTGAGC
	GTCAGACCCCGTAGAAAAGATCAAAGGATCTTCTTGAGATCCTTTTTTCTGCGCGTAATCTGCTGCTTGCAAACAAAAAAACCACCGCTACCAGCGGTGGTTTGTTTGCCGGATCAAGAGCTACCAACTCTTTTTCCGAAGGTA
	ACTGGCTTCAGCAGAGCGCAGATACCAAATACTGTCCTTCTAGTGTAGCCGTAGTTAGGCCACCACTTCAAGAACTCTGTAGCACCGCCTACATACCTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGCTGCTGCCAGTGGCGATAAGT
	CGTGACCGCTACACTTGCCAGCGCCCTAGCGCCCGCTCCTTTCGCTTTCTTCCCTTCCTTTCTCGCCACGTTCGCCGGCTTTCCCCGTCAAGCTCTAAATCGGGGCATCCCTTTAGGGTTCCGATTTAGTGCTTTACGGCACC
	TCGCC

[0951]

	ACACCAAGGTCCTGGACATCTGTGTCTCGCTGTTGATGGGAGAGCAGTTTCTCGTCAGCTGGTGTTAGCCGGGCGGAGTGTGTTACTCTCCACGAGGGAGGCTGGTTCCCCAGGGAAGCAGAGCCTGTGTGGGGGCAGCAGCTG
	TGTGCGGCCTGGGGTTGTTAAGTGCAATTATTTTAATAAAGGCGCATTTGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGTAGCACTCCACACATGAATTCTGCGCTTCTAGCCTGCCCGGGTGGCATCCCTGTGACCCTCCCCA
	GTGCCTCTCCTGCCCCTGCAACTTGCCACTCCACGCCTTGTCCTAATAAAATTTAAGTTGCATAGTGTCCTTCTATAATATTATGGGGTGGAGGGGGTGGTATGGAGCAAGGGCCAAGTTG
	GGAAGACAACCTGAGTTGTTGGGATTCCAGGCATCGAGTAGATAAGTAGCATGGCGGGTTAATCATTAACTACAAGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCA
	AAGGTCGCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCGTCCTGGCAGCAGTGGCGTCTGGCGGAAAACCTCAGTGTGACGCTCCCCGCCGCG
	TCCCACGCTTGTTCCCGGATCTGACCACCAGCGAAATCCGATTTTTGTCACCGAGCTGGGTAATAAGCGTTGGCAATTTAACCGCCAGTCAGGCTTTCTTTCACAGTGTGGATTGGCGATAAAAAACAACTGCTGACGCCGCTGCG
	CGATCAGTTCACCCGTTCACCGCTGGATAACGACTTGGCGTAAGTGAAGCGACCCGTAACGCCTGGCGTCGAAGCGGCGGCGGCCAAACCAGGCCGAAGCAGCGTTGTTGCAGTTCACGGCAGATACACTT
	GCTGTTGCGGTGCTGATTACGACCGCTCACTCGTGGCAGCAGGGAAAACCTATTATCAGCCGGAAAACCTACCGGATTGTTGGTAGTGGCCGACGATACCGTTGTGTTGAAGTGGCGAGCGATACACCGCTTCC
	GGCGCGGATTGGCCTGAACTGCCAACTGGCGCAGGTAGCAGAGCGGGTAAACTGGCTCGGATTAGGGCCGCAAGAAAACTATCCCGACCGCCTTACTGCCGCCTGTTTTGACCGCTCAAGTCAGAGTATAGCCC
	GTACGTCTTCCCGAGCGAAAACGGTCTGCGCTGCGGGACGCGCGAATTGAATTGGCCCACACCAGTGGCGCGGACTTCCAGTTCAACTATCAGCCGCTACAGTCGACAATCGTTGGAAACCAGCCTTCGCCAACTGCTGG
	ACGCCGCAAGAACGCACTCGCCGTCAATATCTCGCGCGATTGCGCGCAGCACTCCTCGGACGCCCGTCACTATCCGCCCGCACTTCCCAACTCAGCCCCGTCGCTACCTGGCTGATAATGAAGTTCAACTGGATG
	CTTGAGTCTAGCGATCGCGCGCAGATCTGTCATGTGAGCAAAAGGCCAGCAAAAGGCCAGGAACCGTAAAAAGGCCGCGTTGCTGGCGTTTTTCCATAGGCTCCGCCCCCCTGACGAGCATCACAAAAATCGACGCTCAAGTCAG
	AGGTGGCGAAACCCGACAGGACTATAAAGATACCAGGCGTTTCCCCCTGGAAGCTCCCTCGTGCGCTCTCCTGTTCCGACCCTGCCGCTTACCGGATACCTGTCCGCCTTTCTCCCTTCGGGAAGCGTGGCGCTTTCTCATAGCT
	CACGCTGTAGGTATCTCAGTTCGGTGTAGGTCGTTCGCTCCAAGCTGGGCTGTGTGCACGAACCCCCCGTTCAGCCCGACCGCTGCGCCTTATCCGGTAACTATCGTCTTGAGTCCAACCCGGTAAGACACGACTTATCGCCACT
	GGCAGCAGCCACTGGTAACAGGATTAGCAGAGCGAGGTATGTAGGCGGTGCTACAGAGTTCTTGAAGTGGTGGCCTAACTACGGCTACACTAGAAGAACAGTATTTGGTATCTGCGCTCTGCTGAAGCCAGTTACCTTCGGAAAA
	AGAGTTGGTAGCTCTTGATCCGGCAAACAAACCACCGCTGGTAGCGGTGGTTTTTTTGTTTGCAAGCAGCAGATTACGCGCAGAAAAAAGGATCTCAAGAAGATCCTTTGATCTTTTCTACGGGGTCTGACGCTCAGTGGAACG
	AAAACTCACGTTAAGGGATTTTGGTCATGAGATTATCAAAAAGGATCTTCACCTAGATCCTTTTCACGTAGAAAGCCAGTCCGCAGAAACGGTGCTGACCCCGGATGAATGTCAGCTACTGGGCTATCTGGACAAGGGAAAACGC
	AAGCGCAAAGAAAGCAGGTAGCTTGCAGTGGGCTTACATGGCGATAGCTAGACTGGGCGGTTTTATGGACAGCAAGCGAACCGGAATTGCCAGCTGGGGCGCCTCTGGTAAGGTTGGGAAGCCCTGCAAAGTAAACTGGATG
	GCTTTCTTGCCGCCAAGGATCTGATGGCGCAGGGGATCAAGATCTGATCAAGAGACAGGATGAGGATCGTTTCGCATGATTGAACAAGATGGATTGCACGCAGGTTCTCCGGCCGCTTGGGTGGAGAGGCTATTCGGCTATGACT
	GGCCACAACGACAATCCGCGTCGTCTGATGCCGCCGTGTTCCGGCTGTCAGCGCAGGGGCGCCCGCTTCTTTTTCTGTCAACACCCACCTGTCGCGTCGCTCGGCTGGCTGGCGTGCCCAC
	GACGGGCGTTCCTTGCGCAGCTGTGCTCGACGTTGTCACTGAAGCGGGAAGGGACTGGCTGCTATTGGGCGAAGTGCCGGGGCAGGATCTCCTGTCATCTCACCTTGCTCCTGCCGCCGAGAAAGTATCCATCATGGCTGATGCAATG
	CGGCGGCTGCATACGCTTGATCCGGCTACCTGCCCATTCGACCACCAAGCGAAACATCGCATCGAGCGAGCACGTACTCGGATGGAAGCCGGTCTTGTCGATCAGGATGATCTGGACGAAGAGCATCAGGGGCTCGCGCCAGCCG
	AACTGTTCGCCAGGCTCAAGGCGAGCATGCCCGACGGCGAGGATCTCGTCGTGACCCATGGCGATGCCTGCTTGCCGAATATCATGGTGGAAAATGGCCGCTTTTCTGGATTCATCGACTGTGGCCGGCTGGGTGTGGCGGACCG
	CTATCAGGACATAGCGTTGGCTACCCGTGATATTGCTGAAGACGTTGGCGCGACGATGGCGCTGACCGCCTTCCTCGTCCTCGACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCCCCTCCCCCGTGCCTTCCTTGACG
	ATTTAAAGCCCAATACGCAAACCGCCTCTCCCCGCGCGTTGGCCGAAGCGGTTCAATATTTTGTTAAAATTTTTGTTAAATCAGCTCATTTTTTAACCAATAGGCCGAAATCGGCAAAATCCCTTATAAATCAAAA
	AGAATAGACCGAGATAGGGTTGAGTGTTGTTCCAGTTTGGAACAAGAGTCCACTATTAAAGAACGTGGACTCCAACGTCAAAGGGCGAAAAACCGTCTATCAGGGCGATGGCCCACTACGTGAACCATCACCCTAATCAAGTTTT
	TTGGGGTCGAGGTGCCGTAAAGCACTAAATCGGAACCCTAAAGGGAGCCCCCGATTTAGAGCTTGACGGGGAAAGCCGGCGAACGTGGCGAGAAAGGAAGGGAAGAAAGCGAAAGGAGCGGGCGCTAGGGCGCTGGCAAGTGTAGC
	GGTCACGCTGCGCGTAACCACCACACCCGCCGCGCTTAATGCGCCGCTACAGGGCGCGTCCCATTCGCCATTCAGGCTGCGCAACTGTTGGGAAGGGCGATCGGTGCGGGCCTCTTCGCTATTACGCCAGCTGGCGAAAGGGGG
	AACTGTTTACCTTGTGGAGCGACTCCAGAGGCATCTCACCGCTTCACGATCCAGCCGCCTTACCATCGACTGCATCGTATACGGCATGTCACTTCGCTTGCATCGGCCGTCGGTAATACGACTCACTATAGGGCGAATTGGGCCC
	AACGGAACTGGAAAAACTGCTGCTGGTGTTTTGCTTCCGTCAGTGCTGGATCGGCGTGCGGTCGGCAAAGACCAGACGCCTTCTAACAGAACTGGCGATTCGCGTTGCCGTTCAGCAGCAGACGACCAGACCAAGTT
	CCGTTTTCAGCAGGATTTAATCAGCGACTGATCCCACGACGAAGCCCCTGTAAACGGGGATACTACTGACGAAACCGCCTGCCAGTATTTAGCGAAATCGGCAGTTTCGGTTCGGGTTTCGAGCGTAGTGTTCAGACGTAGTGT
	TCAGCGGCGCGCGTCTCCCAGGTAGCGAAAGCCTTTTTTGATCGACCTTTCGCCATCAGCCGGCGGAGGGCTGGTCTTCAACCACGCCGCGTCAACAGGGGCAAATAATATCGGTGGCCGTGGTGTCGGCTCCGCCGCCTTCAACTG
	CACCGGGCGGGAAGGATCGACAGATTTGATCCAGCGATACAGCGCGTCGTGATTAGGCGCCGTGGCCTGATTCAATTCCCCAGCGACCAGTAGATGCAGCTGGCGTAATAGCGAAGAGGCCCGCACCGATCGCCCTTCCCAACAG
	TTCGCCGGTTAGCCAGCGCGATCAGGGTCAGACGATTCGTTGGCACGATCGTGGGTTTCAATACTCGGCTTCAAACCACCACTAACGGCCGTGACCGGTCGGTTCGGTATGGCGATAATCGAACAGCGC
	ACGGCGTTAAAGTTGTTCTGCTTCAACAGCAGGATATTCTGCACCTTCGTCTGCTTCTTCCTAACCTGACCAAGCAGAGGATCTGCTCGTGACGGTTAATCCTCGAATCAGCAACGGCTTGCCGTTCAGCAGCAGACGACCAAGTT
	CAATCCGCACCTCGCGGAAACCGACAACGCAGGCTTCGCTTCAATCAGCGTCGCCGGTGTGCAGTTCAACCACCGCGACGATAGAGATTCGGCGCTCCACAGTTCGGGTTTCGAGCGTACAGTGGTGT
	GACGCATCTGCAAACCACCACGCTCAACGATAATTTCACCGCCGAAAGGCGCGGTGCCGCTGGCGGTTTCACCCTGCCAGAAAGTAGTCAGCCAACTCGCCGCGCACACTGAACTTCAGCCTC
	CAGTACAGCGGCGGTCTGACGAATCGCTGATTTGTGTAGTCGGTTTATGCAGCAACGAGACTTCACGCAAAATCCGCTAATCCGCCACACAGATCCTGATCGCGTTGCGTTCGCTC
	AACGCAGCACCTTCACCGCGAGGCGTTTTCTCGGGCGCTAAAAATCGCTCAGGTCAAATTCAGACGGCAAACGACTGTCCTGCCGCTTTCCTCGCTTCGCTCACTGACTCGCTGCGCTCGGTCGTTCGGCTGCGGCGAGCGG
	ATAATTCGCGTCTGGCCTTCCTGTAGCCAGCTTTCACAACTATAATAGTGAGCGAGTAACAACCCGTCGATTCTCCCGTGGGAACAAACGGCGGATTGACCGTAATGGGATAGGTTACGTTGGTGTAGATGGGCGCTCCGTAACC
	GTGCTACTGCCAGTTTGAGGGGACGACGACAGTATCGGCCTCAGGAAGATCGCACTCCAGCCAGCTTTCCGGCACCGCTTCTGGTACTGGAAACCAGGCAAAGCGCCATTCGCCATTCAGGCTGCGCAACTGTTGGGAAGGGCGA
	TCTGTGCGGGCCTCTTCGCTATTACGCCAGCTTGCGAAAGGGGGATGTGCTGCAAGGCGATTAAGTTGGGTAACGCCAGGGTTTTCCCAGTCACGACGTTGTAAAACGACGGCCAGTGCCCTCT
465	>pP110
	CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAGCCCGGGCGTCGGGCGACCTTTGGTCGCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATCACTAGGGGTTCCTGGAGGGGTGG
	AGTCGTGACGTGAATTACGTCATAGGGTTAGGGAGGTCGGCCGCTCTAGGAGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCCAAGTGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACA
	AACATTCCTTACTAGTCTTAGGAGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCCAAGTGCCCTTGCGAGCATTTACTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCTTACTAGTCTTAGAGCGGCC
	GCCAGTGTGCTGGAATTCGGCTTTTTTAGGGCTGGAAGCTATTTCTCAGAAGGATCACCCAGCCTCTGCTTTTGTACAAACTTCCCTTTAAA
	AACTGCCAATCCCACTGCTTGTTGGCCCAATAGTGAGAACTTTTCCTGCCTCCTATTCCCTGCTGAACACACTCTTGCCCACCATGCGACTTAAACCCCTCCAGCTCTGCACAAT
	CCTCTTTCTCTTTTGTTTTACATGAAGGGTCTGGCAGCCAAACAATCACTCAAAGTTCAAACCTTATCATTTTTTGCTTTGTTCCTCTTGGCCTTCGTTTTGTACATCAGCTTTGAAAATACCATCCCAGGGTTAATGC

[0952]

TGGGGTTAATTTATAACTGAGAGTGCTCTAGTTCTGCAATACAGGACATGCTATAAAAATGGAAACATGTTCTTTCTGAGACATCAGCTTACATGTGGTACCGAGCTCGGATCCACTAGTAACGGCCGCCAGTGTGCTG
GAATTCGCCTTTCCAGCCATCTCCCAACCATGGCAGTGAGCACCGCCGCTCTCGCCCTCCTCGCTCCTCTGCCAACCCTCTCCTGGCGCAGGAGCCACGACAGACCACGGCCC
CGGGATGCCCAGCGCACACCCCGGCCGTCCCAGACGATGTGCCCACACATGTGCGACGTTCGCCCCTCGACAGGCCATCACCCAGCAACAGTGCGACGGCCGCTGCTGCTACATCCC
TGCAAAGCAGGGGCTGCAGGGAGCCCAGATGGGCACGCCTGGTGCTTCTTCCCACCCAGCTACCCACAAGCTGAGCTCCTCTCGAAATGGCGCTACACGGCCACCCTCGACCCCACCT
TCTTCCCCAAGGACATCCTGACCCTGCGGCTGGACGTGATGATGGAGACTGAGAACCGCCTCCACTTCACGATCAAGGCGCTACGAGGTGCCCTTGGAGACCCCGCGTGTCCACAGCGGGCACCG
TCCCCACTCTACAGCGTGGAGTTCTCCGAGGAGCCCTTCGGGGTGATCGTGCACCGGCAGCTGGACGCGGCTGCTCTGCAACACGACGGTGGCGCCCCTGTTCTTTGCGGACCAGTTCCTTGACGCTCGCT
GCCCTCGCAGTATATCACAGGCCTCGCCGACACCTCAGTCCCCTGATGCTCACGACCAGGATCACCTGTGGAACCGGGACCTTGCGCCCACGCCCGGTGCGAACCTCTACGGGTCTCACCCTTTCCTACC
TGGCGCTGGAGGACGGCGGGTCGTCGTCTGCTAAACAGCAATGCCATGGATGTGGTCCTGCAGCCGAGCCCTCGCCTTAGCTGGAGGTCCACAGGTGGGATCCTGGATGTCTACATCTTCGTGGGCCCA
GAGCCCAAGAGCGTGGTGCAGCAGTACCTGGAGATTGTGGGATACCCGTTCATGCCGCCATACTGGGGCCTGGGCTACTCCTCCACCGCTATCACCGCCAGGTGGTGGAGAACATGAC
CAGGGCCACTTCCCCTGGACGTCCAATGGAACGACCTGGACTACATGGACTCCCGCACGTTCCGGACTTCCGGCATCGTCCAGGAGCTGCACCAGGGCGACGGCGGCTACA
TCATCATCGTGGATCCTCCCATACAGCCTCGGCCCCTGCCGGACGCTACACAGCGGTCTGCCGAGCCCCGTTTCACCAACGACACCCCCCAGCCGTCATTGCGGAAGGTATGGCCCCCGGTCCAACT
GCCTTCCCGACTTCACCAACCCACAGCCTGGCCTGGTGGAGAGACATGGTGGCTGAGTTCCATGACCAGGTGCCCTTCGACGCATGGCAGTGTGAATGAACAGCAGCCTTCCAACTTCATCATCAACTTCAT
CTGCCCAACAATGAGCTGGAGAACCCACCCTACGTGCCTGGGGTGGTTGGGGGACCCTCCAGGCGGCCACCATCTGTCGCCTCCAGCCACACGAGTCCTGCGAATGCCAGCCTGAGGCCTGTCTGCTCGCCTG
AAGCCATCGCCTCCCACAGGGCGCTGGTGAAGGCTCGGGGACACGCCCATTTGTGATCTCCCGCTCGACCTTTGCTGCCACGGCCGATACCACTTGTCGTGGTCCTTGGAGCAGCTCTGCCGCCTCCGCC
TCCTCCGTGCCAGAAATCCTGCAGTTTAACCTGCTGGGGGTGCCTCGTGCGGCCGACGTCTGCGGCTTCCTGGGCAACACCTCCAGACGTCCTGCCGACCCAGCTGGGGGCGTTCTACCCCTTCATGCG
CGGGGGACGCGTGGCCCGGCCCCTCTTCCTGGAGTTCCCCAAGGACTCTAGCACCCTGGACTGTGGACACCAGCGTCCTGTGGGGGGAGGCCCTCGCTCATCACCCCAGTGCTCGCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGGCGGCCTCAGTGAG
TACTTCCCCTTGCGCATGGTACGACTGTGACAGCGTGCCAAATAGAGGCCTTGGCAGCCTCCCACCCGCACTTCGCAGTCGTCCCGCCGCTGTCGTCACAGTGGCAGCACATTCTTTGACTTCTACGGGGTCT
CACCATCAACGTCCACCTCCGGGCTGGGTACATCATCCCCCTGCAGGGCCCTGGCCTCACAACCACAGAGTCCCGCCAGCAGCCCATGGCCCTGGCCCTGACCCAGGGTGGAGAGGCCCGAGGGAGCTGTTCT
GGGACGATGGAGACGAGCCTCGAAGTGCTGTGAGCCAGGGCCTACACACAGTCGATCTTCCTGTGGCCAGAAATAACACATCGTCAATGACGTCGTCATGACCACGTCAGCAGATGCTGACCGATCTGCAGAAGTGAT
GTCCTGGCCGTGGCCGTCCGGCCCCAGCAGTCCTCCTCCAACTGGTCCCTGTCTCCAACTTACCTACCTGATTGTTCTCCGCTTTCTCGCTTCGGGAAGCGTGGCGCTTTCTCATAGC
TTAGCCGGCGGAGTGTGTTAGTCTCTCCAGAGGGAGCTGGTTCCCCAGGGAAGCAGAGCCTGTGTGCGGCGCAGCAGCTGTCGCGGCCTGGGGGTTGTTAAGTGCAATTATTTTTAATAAAAGGGGCATTTGGAAAA
AAAAAAAAAGGTAGCAGTCGACAGATGAATTCTGCAGATCTGTGGCTTCTAGCTGCCCGGGTGGCATCCCTGTGACCCCTCCCCAGTGCCTCTCCTGGCCCTGGAGCCACCGTACTGTTGCCTCCATCTCACC
ATAAAATTTAAGTTGCATCATTTTGTCTGACTAGGTGTCCTTCTATAATATTATGGGGTGGAGGGGGGTGGTATGGAGCAAGGGGCAAGTTGGGAAGACAACCTGAGTTGTGTGGGATTCCGAGCATCGACTGAGTAGATAAGTAG
CATGGCGGGTTAATCATTAACTACAAGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCTGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAAAGGTCGCCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAG
CGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATGAGCCCCATCACATCAAATAGAGGCCTTGGCAGCCTCCCACCCGCACTTCGCAGTCGTCCCGCCGCTGTCGTCACAGTGGCAGCACATTCTTTGACTTCTACGGGGTCT
GATTTTTGCACCGAGCTGGGTAATAAGCGTTGGCAATTTAACCGCCAGTCAGGCTTTCTTTCACAGTGTGGATTGGCGATTCAGGTTCATCATGCCGTCTTGTCGAGAAGTATGCAGCTGCCGATCTGGATAACGAC
TTGGCGTAAGTGAAGCGACCCGTAAGACCCTAACGCCTGGGTCGAACGCTGGAAGGCGGCGGCGGCGGCAAACCAGCGCCGAAGCAGCGTTGTTGCAGTTCACGGCAGATACACTTGCTGTTGACGGTGCTGATTACGACCGCTCA
CTCGTGCGGCAGCAACAGGGGAAAACCTTATTATCAGCCGGAAAACCTACCGGATTGTTGGTAGTGCTGCAATAAGGCGATTACCGTTGTGTTGAAGTGGCCACCGATACACCGCTTCCGCGGCCGGAATCCTCGTCATCCA
ACTGGCGCAGGTAGCAGAGCGGGGTAAACTGGCTCGGATTAGGGCCGCAAGAAAACTATCCCGACCGCCTTACTGCCGCCTGTTTTGACCGCTGGCAATATAGGCCGTTACGTTCTTGAGTCCAACCCGGTAAGACACGACTTATC
AACGGTCTGCGCTCGCGGACGCGCGAATTGAATTTGGCCCACACCAGTGGCGCGGCGACTTCCAGTTCAACATCAGCCGCTACAGTCAACAGCAACTGTTGCAACGCTACCTGGCAGGGGATCACGGACGTTTCCAAGGC
ACTGGCTGAATATCGACGGTTTCCATATGGGGATTGGTGGCGACGACTCCTGGAGCCCGTCAGTATCGGCGGCGACTTCCATACTTCAAAGACGTCGCCGCTTGAGTCT
AGCGATCGCTGCGCAGATCTGTCATGTGAGCAAAAGGCCAGCAAAAGGCCAGGAAACCGTAAAAAGGCCGCGTTGCTGGCGTTTTTCCATAGGCTCCGCCCCCCTGACGAGCATCACAAAAATCGACGCTCAAGTCAGAGGT
GGCGAAACCCGACAGGACTATAAAGATACCAGGCGTTTCCCCCTGGAAGCTCCCTCGTGCGCTCTCCTGTTCCGACCCTGCCGCTTACCGGATACCTGTCCGCCTTTCTCCCTTCGGGAAGCGTGGCGCTTTCTCATAGC
TCACGCTGTAGGTATCTCAGTTCGGTGTAGGTCGTTCGCTCCAAGCTGGGCTGTGTGCACGAACCCCCCGTTCAGCCCGACCGCTGCGCCTTATCCGGTAACTATCGTCTTGAGTCCAACCCGGTAAGACACGACTTATC
GCCACTGGCAGCAGCCACTGGTAACAGGATTAGCAGAGCGAGGTATGTAGGCGGTGCTACAGAGTTCTTGAAGTGGTGGCCTAACTACGGCTACACTAGAAGAACAGTATTTGGTATCTGCGCTCTGCTGAAGCCAGTTA
CTTCGGAAAAAGAGTTGGTAGCTCTTGATCCGGCAAACAAACCACCGCTGGTAGCGGTGGTTTTTTGTTTGCAAGCAGCAGATTACGCGCAGAAAAAAGGATCTCAAGAAGATCCTTTGATCTTTTCTACGGGGTCT
GACGCTCAGTGGAACGAAAACTCACGTTAAGGGATTTTGGTCATGAGATTATCAAAAAGGATCTTCACCTAGATCCTTTTCACCTAGATCCTTTTCACCTAGATCCTTTTCACCTAGATCCTTTTCACCTAGATCCTTTT
TATCTGACACAGGATGTATATATCTGACACGTGCCTGGAGACTGCCTTCCATTCTCGCCACGTTCGCCGGCTTTCCCCGTCAAGCTCTAAATCGGGGCATCCCTTTAGGGTTCCGATTTAGTGCTTTACGGCACCTCG
ACCCCAAAAAACTTGATTAGGGTGATGGTTCACGTAGTGGGCCATCGCCCTGATAGACGGTTTTTCGCCCTTTGACGTTGGAGTCCACGTTCTTTAATAGTGGACTCTTGTTCCAAACTGGAACAACACTCAACCCTA
TCTCGGTCTATTCTTTTGATTTATAAGGGATTTTGCCGATTTCGGCCTATTGGTTAAAAAATGAGCTGATTTAACAAAAATTTAACGCGAATTTTAACAAAATATTAACGCTTACAATTTCCTGATGCGGTATTTTCTCCT
TACGCATCTGTGCGGTATTTCACACCGCATATGGTGCACTCTCAGTACAATCTGCTCTGATGCCGCATAGTTAAGCCAGCCCCGACACCCGCCAACACCCGCTGACGCGCCCTGACGGGCTTGTCTGCTCCCGGCATCCG
CTTACAGACAAGCTGTGACCGTCTCCGGGAGCTGCATGTGTCAGAGGTTTTCACCGTCATCACCGAAACGCGCGAGGCAGCTGCGGTAAAGCTCATCAGCGTGGTCGTGAAGCGATTCACAGATGTCTGCCTGTTCATC
CCCGCGCCAGCGTCTTCTTTTCGCCTTCGACGTTGGCTGCGCCGCTTCGCCAAGTCGTCTGAGGTCGAAATCTCATGTCGAAACTCCGCCAGGACAAGGCCCTGACGAGAATTTTTGATGACTTTTCGCCCTTTGACG
GTTGGGGCGGAGCCTATGGAAAAACGCCAGCAACGCGGCCTTTTTACGGTTCCTGGCCTTTTGCTGGCCTTTTGCTCACATGTTCTTTCCTGCGTTATCCCCTGATTCTGTGGATAACCGTATTACCGCCTTTGAGTGA
GCGCTCACAATTCCACACAACATACGAGCCGGAAGCATAAAGTGTAAAGCCTGGGGTGCCTAATGAGTGAGCTAACTCACATTAATTGCGTTGCGCTCACTGCCCGCTTTCCAGTCGGGAAACCTGTCGTGCCAGCTG
CATTACATGGCGTCGTGCGTTTCACTTCTGAGTTCGGCATGGGGTCAGGTGGGACCACCGCGCTACTGCCGCCAGGCAAATTCTGTTTTATCAGACCGCTTCTGCGTTCTGATTTAATCTGTATCAGGCTGAAAATCT
TCTTATTGATCCTTTTTTCTGCGCGTAATCTGCTGCTTGCAAACAAAAAAACCACCGCTACCAGCGGTGGTTTGTTTGCCGGATCAAGAGCTACCAACTCTTTTTCCGAAGGTAACTGGCTTCAGCAGAGCGCAGATA
CCAATACGCAAACCGCCTCTCCCCGCGCGTTGGCCGATTCATTAATGCAGCTGGCACGACAGGTTTCCCGACTGGAAAGCGGGCAGTGAGCGCAACGCAATTAATGTGAGTTAGCTCACTCATTAGGCACCCCAGGCTT
TACACTTTATGCTTCCGGCTCGTATGTTGTGTGGAATTGTGAGCGGATAACAATTTCACACAGGAAACAGCTATGACCATGATTACGCCAAGCTTGCATGCCTGCAGGTCGACTCTAGAGGATCCCCGGGTACCGAGCT
CGAATTCACTGGCCGTCGTTTTACAACGTCGTGACTGGGAAAACCCTGGCGTTACCCAACTTAATCGCCTTGCAGCACATCCCCCTTTCGCCAGCTGGCGTAATAGCGAAGAGGCCCGCACCGATCGCCCTTCCCAA
CAGTTGCGCAGCCTGAATGGCGAATGGGACGCGCCCTGTAGCGGCGCATTAAGCGCGGCGGGTGTGGTGGTTACGCGCAGCGTGACCGCTACACTTGCCAGCGCCCTAGCGCCCGCTCCTTTCGCTTTCTTCCCTTC
CTTTCTCGCCACGTTCGCCGGCTTTCCCCGTCAAGCTCTAAATCGGGGCATCCCTTTAGGGTTCCGATTTAGTGCTTTACGGCACCTCGACCCCAAAAAACTTGATTAGGGTGATGGTTCACGTAGTGGGCCATCGCCC
TGATAGACGGTTTTTCGCCCTTTGACGTTGGAGTCCACGTTCTTTAATAGTGGACTCTTGTTCCAAACTGGAACAACACTCAACCCTATCTCGGTCTATTCTTTTGATTTATAAGGGATTTTGCCGATTTCGGCCTATTG
GTTAAAAATGAGCTGATTTAACAAAAATTTAACGCGAATTTTAACAAAATATTAACGCTTACAATTTCCTGATGCGGTATTTTCTCCTTACGCATCTGTGCGGTATTTCACACCGCATATGGTGCACTCTCAGTACAATC
TGCTGATGCCGCATAGTTAAGCCAGCCCCGACACCCGCCAACACCCGCTGACGCGCCCTGACGGGCTTGTCTGCTCCCGGCATCCGCTTACAGACAAGCTGTGACCGTCTCCGGGAGCTGCATGTGTCAGAGGTTTTC
ACCGTCATCACCGAAACGCGCGAGGCAGCTGCGGTAAAGCTCATCAGCGTGGTCGTGAAGCGATTCACAGATGTCTGCCTGTTCATCCGCGTCCAGCTCGTTGAGTTTCTCCAGAAGCGTTAATGTCTGGCTTCTGA
TAAGGGATTTTGCCGATTTCGGCCTATTGGTTAAAAAATGAGCTGATTTAACAAAAATTTAACGCGAATTTTAACAAAATATTAACGTTTACAATTTCCTGATGCGGTATTTTCTCCTTACGCATCTGTGCGGTATTTCA
CACCGCATATGGTGCACTCTCAGTACAATCTGCTCTGATGCCGCATAGTTAAGCCAGCCCCGACACCCGCCAACACCCGCTGACGCGCCCTGACGGGCTTGTCTGCTCCCGGCATCCGCTTACAGACAAGCTGTGACCG
TCTCCGGGAGCTGCATGTGTCAGAGGTTTTCACCGTCATCACCGAAACGCGCGAGGCAGCTGCGGTAAAGCTCATCAGCGTGGTCGTGAAGCGATTCACAGATGTCTGCCTGTTCATCCGCGTCCAGCTCGTTGAGTT
TCTTCCTGCGTTATCCCCTGATTCTGTGGATAACCGTATTACCGCCTTTGAGTGAGCTGATACCGCTCGCCGCAGCCGAACGACCGAGCGCAGCGAGTCAGTGAGCGAGGAAGCGGAAGAGCGCCCAATACGCAAACCG
CCTCTCCCCGCGCGTTGGCCGATTCATTAATGCAGCTGGCACGACAGGTTTCCCGACTGGAAAGCGGGCAGTGAGCGCAACGCAATTAATGTGAGTTAGCTCACTCATTAGGCACCCCAGGCTTTACACTTTATGCTTC
CGGCTCGTATGTTGTGTGGAATTGTGAGCGGATAACAATTTCACACAGGAAACAGCTATGACCATGATTACGCCAAGCTTGCATGCCTGCAGGTCGACTCTAGAGGATCCCCGGGTACCGAGCTCGAATTCACTGGCCG
TCGTTTTACAACGTCGTGACTGGGAAAACCCTGGCGTTACCCAACTTAATCGCCTTGCAGCACATCCCCCTTTCGCCAGCTGGCGTAATAGCGAAGAGGCCCGCACCGATCGCCCTTCCCAACAGTTGCGCAGCCTGA
ATGGCGAATGGGACGCGCCCTGTAGCGGCGCATTAAGCGCGGCGGGTGTGGTGGTTACGCGCAGCGTGACCGCTACACTTGCCAGCGCCCTAGCGCCCGCTCCTTTCGCTTTCTTCCCTTCCTTTCTCGCCACGTTCG
CCGGCTTTCCCCGTCAAGCTCTAAATCGGGGCATCCCTTTAGGGTTCCGATTTAGTGCTTTACGGCACCTCGACCCCAAAAAACTTGATTAGGGTGATGGTTCACGTAGTGGGCCATCGCCCTGATAGACGGTTTTTC

[0953]

	AGGCTGCGTCGAGTACTGTACTGTGAGCCAGAGTTGCCCGGCGTCTCCGGCTGCGGTAGTTCAGGCAGTTCAATCAACTGTTTACCTTGTGGACGCACTCCAGAGGCACTTCACCGCTTGCCAGCGGCTTACGATCCAG
	CGCCACGATCCAGTCGCAGGAATCGTTATCCGTCGTCCACTTCGCATAAAGCTTGCCGCCATAAACGTCAACTTGCCAAAAACTCGCTCGTTTTGGTCTTCCGTCAGTGCTGCATCGGCGTGC
	GGTCCGGCAAAGACCAGACCGTTCTAACAGACTGCGGCGATTGTTCGGCGTATCGCCGCCAAAATCACCGCCGTTCCGGTTTCCACAGGATCTGATCAGCGACTGACCCACGTCATCGAGCGC
	GCCCTGTAAACGGGATACTGACGAAACGCCTGCCCAGTATTTAGCGAAACCGCCAACAGACTGTTACCCAAGCGTGGGCGTATTCGCAAACGATCAGGCGGCGCGTCTCTCCAGGTAGCGAAAGCCTTTTTTGATCGACCTT
	TCGGCACAGCCGGGAAGGGCTGGTCTTCAACCACGCGCCGTCGTGGTGTCGCCTCCGCCGCCTTCAACTGCCACCGGGCGGGAAGGATCGACAGATTTGATCCAGCCGACTGCGTTACCGCGCGCGCGCGG
	CGTCGTGATTAGCGCCGTGGCCTGATTCAATTCCCCAGCGACCAGTAGATTCACACTCGGGTGATTACGATTCGCGTTCACCGTTCGCCGGTACGTTCGCTTCTTCGCCGGTAGCCAGCGCGGATCAGCGATTCG
	TTGGCACGATCCGTGGGTTTCAATACTGGCTTCAAACCACCACTAACAGGCCGTAGCGGTCGCACAGCGTGTACCACAGCGGTTGGTTCGGATAATCGAACAGCGCACGGCGTTAAAGTTGTTCTGCTTCAACAGCAGGA
	TATTCTGCACCTTCGTCTGCTCTTCCTAACCTGACCAAGCAGAGGATCTGCTCGTGACGGTTAATCCTCGAATCAGCAACGGCTTCGCGTTCAGCAGCAGCAGACCAAGTTCAATCCGCACCTGCGGAAACCGACAACG
	CAGGCTTCTGCTTCAATCAGCGTGCCGTCGGCGGTGTGCAGTTCAACCACCGCACGATAGAGATTCGGGATTTCGGCGCTCCACAGTTTCGGCGTTTCGACGTTCAGACGTAGTGTGACGCGATCTGCAAACCACCACGCC
	TCAACGATAATTTCACCGCCGAAAGGCGCGGTGCCGTCGTTCACCCTGCCGAGAAAGAAACTGTTACCCGTAGGTAGTCACGCAACTCGCCGCACACAGTCGAACTTCAGCCTCCAGTACAGCGCGGCTGAAA
	TCGTCTTAAACGCGAGTGGCCAACTGGCGATTTGTGTAGTCGGTTTAGCAGCCAACCACGACTTCACGGAAAATCCCCTAATCCGCCACAGATCCTCGATCTTCCACGATAACTGCCGTCACAACGCAGCAGCTTTC
	ACCGCGAGGCGGTTTCTCCGGCGCGTAAAAATCGCTCAGTCCAAATTCAGACGGCAAACCATCTGTCCTGGCCGTAACCGACCCACGCCCGTTGCACCACAGATTGAAACGCCGAGTTTACGCCTCAAAAATAATTCGC
	GTCTGGCCTTCCTGTAGCCAGCTTTCACAACTATAATAGTGAGCGAGTAAACAACCCGTCGGATTCTCCGTGGGAACAAACGGCGGATTGACCGTATAGGCATCGTCGGTGATCGTACTTCCCCTTG
	TACTGCCAGTTTGAGGGGACGACGACAGTATCGGCCTCAGGAAGATCCGCACTCCAGCCAGCTTTCCGGCACCGCTTCTGGTACTGCGAAACCAGGCAAAGCCGCTATCGCCTATCAGGCTGCACAACTGTTGGGAAGGGCG
	ATCTGTCGGCCTCTTCGCTATTACGCCAGCTTGCAAAGGCGGTAGTGCTGCAAGGCGATTAAGTTGGGTAACGCCAGGGTTTTCCCAGTCACGACGTTGTAAAACGACGGCCAGTGCCAAGCTTGCATGCCTGCAGGTCG
[0953]	>pP111
	CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAGCCCGGGCGTCGGGCGACCTTTGGTCGCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATCACTAGGGGTTCCTGGAGGGGTGG
	AGTCGTGACGTGAATTACGTCATAGGGTTATAGGGAGGCTTACCAAGCTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAGTCCCAAGTGGCCTTGCGACATTTACTCTCTCGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACA
	AACATTCCTTACTAGTTCTAGGAGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAGTGCCCTTGCGGAGCATTTACTCTCTCGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCTTACTAGTTCTAGAGCGGCC
	GCCAGTGTGCTGGAATTCGGCTTTTTTAGGCGTGAAAGCTACCTTTGACATCATTCCTCTGCGAATGCATCGTAATTATTCTACACAACCTTATTAGAAAGCATCACCGACCGTCTCCAGGTACCTTCGCCACTGGCCG
	AACTGCCAATCCCACTCGTCTGTTGGCCCAATAGTCGACAACTTTTCCTCGCTCGCCTCTGTTGGTCGTTTGCCTATGCCCCTCATTCTCGCCTCCTCAGCTGTCCACCTTCGGCGCTTCGCCACTCGGTCCCCAACAA
	CCTCTTTCTCTTTTGTTTTACATGAAGGGTCTGGCGACGCCAAAGCAATCACTCAAAGTTCAAACCTTATCATTTTTTGCTTTGTTCCTCTTGGCCTTGTTTTGTCATCTTCTGCGCCTCTACACAATTGCTTCACA
	TGGGGTTAATTTATAACTGAGAGTCGCTCATAGCAGGACATGCTCATAAAAATGGAAACATGTTCGCTTTCTGACGATCAGCTTACATGTGCGTACCAGCGCCAGTGTCGCTTGGCTGTTTTGGCGGATGAGAGAAGA
	GAATTCGGCTTTCCAGGCCATCTCCCAACCATGGCAGCTACCCGCCCTCCTGCCCACCCGCCTCCTGTCGTCTTCCTCGTCTGTCTACATCCCTGCAAAGCAGGG
	GCACACCCCGGCCGTCCCAGAGCAGTGCCCACACAGTGCGATTCGCCCCTCGAGCAAGGCCATCACCCAGGAAACTGACGTCCTGTCTACATCCCTCGCAAAGCAGGG
	GCTGCAGGGAGCCCAGATGGGCACGCCTGGTGCTTCCTCCACCCAGCTACCCAGCTACAAGCTGAGAACCTGACGTCCTCGAAATGGGCTACACGGCCACGTCTCCTCGCAAGG
	ACATCCTCGACCCTGCGGCTGGACGTGATGATGGAGACTGAGAACCGCCTCCACTTCACGATCCAACGTCCAGGTTCCCGGCAACTTCCCGGCAACTGGCTGCGTGG
	AGCGTGGAGTTCCCGAGGAGCCCTTCGGGGTGATCGTGCACCGGCAGCTGGACCAGGATGCCCTTCGACGGCATGTGATTGACATGAACATGCTGGCGCTTCCCGCCAGTA
	TATCACAGGCCTCGCCGAGCACCTCAGTCCCCTGATGCTCAGCAGCTGGACCAGGATCACCCTGTGGAACCGGGACCTTGCGCCCAGCGAGCCTCTGACGACCTCTACAA
	ACGGCGGCTCGGCACACGGGGTGTTCCTGCTAAACAGCAATGCCATGGATGTGGTCCTGCAGCCGAGCCCTGCCATCTGTGCCTCCAGCCACCACTTCTCTCCACACACTACCTCGACCTGAACGAAGCCATCGCCT
	GTGGTGCAGCAGTACCTGGACGTTTGTGGGATACCGTTCATGCCGCCATACTGCGCCTGTGCCGTCGGGCTACTCCTCCACCGTATCACCGCGGGACGTCGGCCTCCTCCGTGCCA
	CCCCCTGGACGTCCCAATGGACATCCCGGACTACATGGACTCCCCGGACTTCCACTTCCGGCAACTCCCCGGCCGGCCGGCCGTCACATGATCGTCGTGG
	GAAATCCTGCAGTTTACCTGTCGTGGGGGTGCCTCTGGTCGGGGCGACGTCTGCGGCTTCCTGGGCAACACCTCAGAGGACTGTGTGTCGACCAGCTGGGGGCCTTCTACCCCTTCATGCGAAACCACAACAG
	CCTGCTCAGTCGTCGCCCAGGAGCCGTACAGCTTCAGGAGCCGCCAGGCCATGAGGAAGGCCCTCACCTGCCGCTACGCACTCGCTCCCCACCTGCTACCGCTGGCTTCCACCACGAGGCCCAGGTCGCGGGGGAGACG
	ATCCTGCCATCAGCAGTCGGGCCTGCGGGAGCTACAGGCCCTACGACGAGGGTCTGCGGAGGGGGTTTTCATCACCAACGACCGCCAGCCGCCACTGCCTTCCGCCGAC
	TTCACCAACCCCAGCCTGGCCTGGTGGAGCAGATGGTGGCTGAGTTCCATGACCAGGTGCCCTTCGACGGCATGTGATTGACATGAACATGCTGGCGCTTCCCGCCAGTA
	TGAGCTGGAGAACCACCCTACGTGCCTGGGGTGGTTGGGGGCAGCCTCCAGGCGGCCACCATCTGTGCCTCCAGCCACCACTTCTCTCCACACACTACCTCGACCTGAACGAAGCCATCGCCT
	CCCACAGGCGCTGGTGAAGGCTCGGGGACACGCCCATTTGTGATCCCCGCCTGACTTTGCTGCCGGCCACGGCAGGGACGTCTGGGAGCCTCCTGGGAGCCACGCTGCGCCTCCTCCGTGCCA
	GAAATCCTGCAGTTTACCTGTCGTGGGGGTGCCTCTGGTCGGGGCGACGTCTGCGGCTTCCTGGGCAACACCTCAGAGGACTGTGTGTCGACCAGCTGGGGGCCTTCTACCCCTTCATGCGAAACCACAACAG
	CCTGCTCAGTCGTCGCCCAGGAGCCGTACAGCTTCAGGAGCCGCCAGGCCATGAGGAAGGCCCTCACCTGCCGCTACGCACTCGCTCCCCACCTGCTACCGCTGGCTTCCACCACGAGGCCCAGGTCGCGGGGGAGACG
	TCGCCCGGCCCTTCTCGAGTTCCCAAGGACTCTAGCACCTCGACTGTGACACCACCCGTCGTCATCACCCACGTCCTCCAGCCGGCGAAGTGGCTACTTCCCCTTG
	GGCACATGGTACGACCTGCAGACGGTGCCCTTCGGCAGCCTCCCCACCCCACTCTGCAGCCTCCAGCCATCCAGCAGCGCCGTGGTCGACGCTGCCGGCCCCCCTGGACACCATCAACGT
	CCACCTCCGGGCTGGGTACATCATCCCCCTGCAGGGCCCTGGCCTCACAACCACAGAGTCCCGCCAGCAGCCCATGGCCCTGGCGTCTGGCCTGAGCAGGCCCGAGAGGGAGTGGTTCTGGGACGATGGAG
	AGAGCCTGGAAGTCGTGGACGAGGGGCCTACACAACGTCCTCGGCCAGGAATAACACGATCGTGACACGGAAGTGCTGCCTCGCACGAGAGGTGACTGTCCTCGGCTCCGCCTGCGAGGAGCGGCGG
	GCCACGGGCACGACATCCGAAGCGGCGTCTGCGCGAAACCTCAGTGTGACGCGTCCCCCCCGCGTCCCCACGCTTGTTCCCGCATCAGTTGCGCGATTTTTCGCACC
	CAGAGAGGACAGATCCGAAGCGGCCTGGCAGCAGTGGCGTCTGCGCGAAACCTCAGTGTGACGCGTCCCCCCCGCGTCCCCACGCGAAATCGCGATTTTTCGCACC
	GAGCTGGGTAATAAGCGTTGGCAATTTAACCGCCAGTCAGGCTTTCTTTCACAGTGTGGATTGGCGATAAAAACAACTGCTCGACGCCGTCGCGATCAGTTCACCGGTTCACCGCTGAGATAACGACTTGGCGTAAGTG

[0954]

AAGCGACCCGTAAGACCCTAACGCCTGGGTCGAAGCGTGGAAGCGGCGGGCCAAACCAGGCCGAAGCAGCGTTGTTGCAGTTCCACGGCAGATACACTTGCTGTTGGGGTGCTGATTACGACCGCTCACTCGTGGCAGCA
ACAGGGAAAACCTTATTATCAGCCGCAAAACCTACCGATTGTCGTAGTGCTCAATAGGCGATTACCGTTGCTCCGCGGCGGATTGGCCTGAACTGCCAACTGCGCGAGGTT
AGCAGAGCGGGTAAACTGGCTCGGATTAGGGCCGCAAGAAAACTATCCCGACCGCCTTACTGCCGCCTGTTTTGACCCCTGGATCTGCCCAGTCAGACACATATAGCCCGTACGTCTTCCCGACGCGAAAACGGTCTGCGC
TGCGGGACGCCGCGAATTTGAATTTGGCCCACACCAGTGGCGCGGCGACTTCCAGTTCAATATCAGCCGCTACAGTGAACAGCAACTGTTGGAAACCAGCCTTCCGCCAACTGCTGCCAGTCGGCATAGCCACTGGCTGAATA
TCGACGGTTTCCAGTTGGGGATTGGTGGCGACGACTCCTGGAGCCCGTCAGTATCGGCGGAATTCCAACTGAGCGCCGGTCGCTACCTTACCAGTTGGTCGTGGTGTCAAAAAGCGTCCGCTTGAGTCTAGCGATCGCGCG
CAGATCTGTCATGTGAGCAAAAGGCCAGCAAAAGGCCAGGAACCGTAAAAAGGCCGCGTTGCTGGCGTTTTTCCATAGGCTCCGCCCCCCTGACGAGCATCACAAAAATCGACGCTCAAGTCAGAGGTGGCGAAACCCGA
CAGGACTATAAAGATACCAGGCGTTTCCCCCTGGAAGCTCCCTCGTGCGCTCTCCTGTTCCGACCCTGCCGCTTACCGGATACCTGTCCGCCTTTCTCCCTTCGGGAAGCGTGGCGCTTTCTCATAGCTCACGCTGTAGG
TATCTCAGTTCGGTGTAGGTCGTTCGCTCCAAGCTGGGCTGTGTGCACGAACCCCCGTTCAGCCCGACCGCTGCGCCTTATCCGGTAACTATCGTCTTGAGTCCAACCCGGTAAGACACGACTTATCGCCACTGGCAGC
AGCCACTGGTAACAGGATTAGCAGAGCGAGGTATGTAGGCGGTGCTACAGAGTTCTTGAAGTGGTGGCCTAACTACGGCTACACTAGAAGAACAGTATTTGGTATCTGCGCTCTGCTGAAGCCAGTTACCTTCGGAAAAA
GAGTTGGTAGCTCTTGATCCGGCAAACAAACCACCGCTGGTAGCGGTGGTTTTTTGTTTGCAAGCAGCAGATTACGCGCAGAAAAAAAGGATCTCAAGAAGATCCTTTGATCTTTTCTACGGGGTCTGACGCTCAGTGG
AACGAAAACTCACGTTAAGGGATTTTGGTCATGAGATTATCAAAAAGGATCTTCACCTAGATCCTTTTCACCTAGATCCTTTTCACCTAGATCCGTTTCACCTAGATCCTTTTCACCTAGATCCGTTTCACCTAGATCCTTTTAAATTTTGTTTAAATTTTGTTTAAATTTTGTTTAAATCAGC
GGAAACGCAAGCGCAAAGAAAGCAGGTAGCTTGCAGTGGGCTTACATGGCGATAGCTAGACTGGGCGGTTTTATGGACAGCAAGCGAACCGGAATTGCCAGCTGGGGCGCCCTCTGGTAAGGTTGGGAAGCCCTGCA
AAGTAAACTGGATGGCTTTCTTGCCGCCAAGGATCTGATGGCGCAGGGGATCGAAGATCTGATCAAGAGACAGGATGAGATCGTTTCGCATGATTGAACAAGATGGATTGCACGCAGGTTCTCCGGCCGCTTGGGTGGAG
AGGCTATTCGGCTATGACTGGGCACAACAGACAATCGGCTGCTCTGATGCCGCCGTGTTCCGGCTGTCAGCGCAGGGGCGCCCGGTTCTTTTTGTCAAGACCGACCTGTCCGGTGCCCTGAATGAACTGCAGGCGAGGC
AGCGCGGCTATCGTGGCTGGCCACGACGGGCGTTCCTTGCGCAGCTGTGCTCGACGTTGTCACTGAAGCGGGAAGGGACTGGCTGCTATTGGGCGAAGTCCCGTCAATTCGGCTCATCGCCGTCGCCGGGCAATGCGAT
AGAAAGTATCCATCATGGCTGATGCAATGCGCGGCGGCTGCATACGCTTGATCCGGCTACCTGCCCATTCGACCACCAAGCGAAACATCGCATCGAGCGAGCACGTACTCGGATGGAAGCCGGTCTTGTCGATCAGGATGAT
CTGGACGAAGAGCATCAGGGGCTCGCGCCAGCCGAACTGTTCGCCAGGCTCAAGGCGAGCATGCCCGACGGCGAGGATCTCGTCGTGACCCATGGCGATAATATCACGCGACTCAGATCCACACCAGTCCCAGAAGCGGCC
TGGATTCATCGCACTGTGGCCGGCTGGGTGTGGCGGACCGCTATCAGGACATAGCGTTGGCTACCCGTGATATTGCTGAAGAGCTTACCGCTGCTCGCCGGCTTTCCCCGTCAAGCTCTAAATCGGGGCATCCCTTTAG
CGCAGCGCATCGCCTTCTATCGCCTTCTTGACGAGTTCTTCTGAATTTAAAGCCCAATACGCAAACCGCCTCTCCCCGCGCGTTGGCCGAAGCGGTTCAATATTTGTTAAATCAGCTCATTTTTTAACCAATAGGCCGAA
CGCCGTGGCCTGATTCATTCCCCGACGACCAGTAGATCACACTCGGGTGATTACGATTCGCTGTCACCGTTCGCTTCCTTTCCCTCGTCAAAGCAACTATCGTCTTGAGTCCAACCCGGTAAGACACGACTTATCGCCACTG
CTGCGTTTCAATACTGCGCTTCAAACCACCATCAATAGGCGCCTTAGCGGTCCCACACGCCGTTACCACACAGCCGGTTCGCTTCCTTTCCCTCGTCAAAGCAACTATCGTCTTGAGTCCAACCCGGTAAGACACGACTTA
TCGTCTGCTCTTCCTAACCTGACCAAGCAGAGGATCTGCTCGTGACGGTTAATCCTCGAATCAGCAACGGCTTGCCGTTCAGCAGCAGACCAAGTTCAATCCGCACCTCGCGGAAACCGACAACGCAGGTTCTCTGCT
TCAATCAGCGTGCCGTCGGCGGTGTGCAGTTCAACCACCGCACAGATAGAGATTCGGGATTTCGGCGCTCCACAGTTTCGGCGTTCGACGTTCAGACGTTCAGCATCGAGCGGATAATTCAAGCGATAATTTCACCGCCG
TCACCGCCGAAAGGCGCGGTGCCGCTGGCGACCTGCGTTTCACCCTGCCATAAAGAAACTGTTACCCGTAGGTAGTCACCGCCACTCGCCGCCAACTCAGCCTCCAGTACAGCGCGGCTGAAATCGTCTTAAAGC
GAGTGGCAACTGGAAATCGCTGATTTGTGTAGTCGGTTTATGCAGCAACGAGACCTTCACCGCCACAGATCCTGATCGTCTTCCAACAGTAACTCCGCTCACTCCAACGCAGCACCTTCACCGTCTCGGCCTTCCTCCG
TTTCTCCGGCGCGTAAAATCGCCTCAGGTCAAATTCAGACGGCAAACGACTGTCCTGGCCGTAACCGACCCCGCTTCGCTTCGTTCCAGACTTGCCACTCAAAAATAATTCGCGTCTGGCCTTCCTGTAGCCAGCTTTCA
TGTAGCCAGCTTTCACAACTATAATAGTGAGCGAGTAACAACCCGTCGGATTCTCCGTGGGAACAAACGGCGGATTGACCGTATAGGGATAGCGTTACGTGGTGTAGTAGGGCGCTCCGTAACTGCTACTGCCAGTTT
GAGGGGACGACGACAGTATCGGCCTCAGGAAGATCGCACTCCAGCCAGCTTTCCGGCACCGCTTCTGGTACTGGAAACCAGGCAAAGCGCCTATCGCCTATCAGGCTGCACAACTGTTGGGAAGGGCGATCGTCGTGCGGGC
CTCTTCGCTATTACGCCAGCTTGCGAAAGGGGGATGTGCTGCAAGGCGATTAAGTTGGGTAACGCCAGGGTTTTCCCAGTCACGACGTTGTAAACGACGGCGCAAGGAATGGTGCATGCAAGGAGATGGCGCCCAACAGT

pP065_seq100_29-56 결실 (서열번호 : 470)

```
       1 tctagagcta gcatatggat ccatcgattt agggataaca gggtaattat cagcacacaa
      61 ttgcccatta tacgcgcgta taatggacta ttgtgtgctg atatctgtac acttaagggc
     121 tagatcttag cttacgtcac tagagggtcc acgtttagtt tttaagatcc attgatctcc
     181 taaacgctgc aagattcgca acctggtata cttagcctag gcgctaggtc ctagtgcagc
     241 gggacttttt ttctaaagtc gttgagagga ggagtcgtca gaccagatag ctttgatgtc
     301 ctgatcggaa ggatcgttgg ccccccctgca ggcagctgtt aattaactgc gcgctcgctc
     361 gctcactgag gccgcccggg caaagcccgg gcgtcgggcg acctttggtc gcccggcctc
     421 agtgagcgag cgagcgcgca gagagggagt ggccaactcc atcactaggg gttccttgta
     481 gttaatgatt aacccgccat gctacttatc tacggcgcgc cacgcgttct aggagttaat
     541 ttttaaaaag cagtcaaaag tccaagtgcc cttgcgagca tttactctct ctgtttgctc
     601 tggttaataa tctcaggagc acaaacattc cttactagtt ctaggagtta atttttaaaa
     661 agcagtcaaa agtccaagtg cccttgcgag catttactct ctctgtttgc tctggttaat
     721 aatctcagga gcacaaacat tccttactag ttctagagcg gccgccagtg tgctggaatt
     781 cggctttttt agggctggaa gctacctttg acatcatttc ctctgcgaat gcatgtataa
     841 tttctacaga acctattaga aaggatcacc cagcctctgc ttttgtacaa ctttccctta
     901 aaaaactgcc aatcccactg ctgtttggcc caatagtgag aacttttcc tgctgcctct
     961 tggtgctttt gcctatggcc cctattctgc ctgctgaaga cactcttgcc agcatggact
    1021 taaacccctc cagctctgac aatcctcttt ctcttttgtt ttacatgaag ggtctggcag
    1081 ccaaagcaat cactcaaagt tcaaacctta tcatttttg ctttgttcct cttggccttg
    1141 gttttgtaca tcagctttga aaataccatc ccagggttaa tgctggggtt aatttataac
    1201 tgagagtgct ctagttctgc aatacaggac atgctataaa aatggaaaga tgttgctttc
    1261 tgagagatca ggtggattct tgggcatttg cttaagcttg gtaccgccac catgggggtg
    1321 aggcaccctc cctgttctca caggctgctg gctgtgtgtg ctctggtgtc tctggccact
    1381 gctgccctgc tgggccagca gggggccagc aggccaggcc ccagggatgc ccaggcccac
    1441 cctggcagac ccagggctgt gcccacccag tgtgatgtgc ctcccaacag cagatttgac
    1501 tgtgcccctg ataaggccat tactcaggaa cagtgtgagg ccaggggctg ctgctatatc
    1561 cctgccaagc agggcctgca gggggcccag atggggcagc cctggtgctt cttcccccc
    1621 agctacccct cttataagct ggagaatctg agcagctctg aaatgggcta cactgccact
    1681 ctgaccagga ctacccccac cttcttcccc aaggatattc tgactctgag gctggatgtg
    1741 atgatggaga ctgagaacag gctgcacttc accatcaagg accctgccaa caggaggtat
    1801 gaggtgcccc tggaaactcc cagggtgcac tctagggccc ccagccccct gtattctgtg
    1861 gagttctctg aggagccttt tggggtcatt gtccacaggc agctggatgg cagggtgctg
    1921 ctgaatacta ctgtggcccc tctgttcttt gctgaccagt tcctgcagct gagcaccagc
    1981 ctgccttctc agtacattac tggcctggct gagcatctga gccccctgat gctgagcacc
    2041 tcttggacca gaatcaccct gtggaacagg gacctggctc ccactcctgg ggccaacctg
    2101 tatggcagcc acccccttcta cctggccctg gaggatgggg gctctgccca tggggtgttc
    2161 ctgctgaaca gcaatgccat ggatgtggtg ctgcagccct ctcctgccct gtcttggaga
    2221 tctactgggg gcatcctgga tgtgtatatc ttcctggggc ctgagcccaa gtctgtggtg
    2281 cagcagtacc tggatgtggt gggctacccc ttcatgcccc cctactgggg cctgggcttc
    2341 cacctgtgca ggtggggcta ctcttctact gctatcacca ggcaggtggt ggagaacatg
    2401 accagggctc acttccctct ggatgtgcag tggaatgacc tggactacat ggactctagg
    2461 agagacttca cttttaataa ggatgggttc agggactttc ctgccatggt gcaggagctg
    2521 catcaggggg gcaggagata tatgatgatt gtggaccctg ctatttctag ctctggccct
    2581 gctggcagct ataggcccta tgatgagggg ctgaggaggg gggtgttcat cactaatgag
    2641 actggccagc ccctgattgg caaggtgtgg cctggctcta ctgccttccc tgatttcacc
    2701 aaccccactg ccctggcctg gtgggaggat atggtggctg agtttcatga ccaggtgccc
    2761 tttgatggca tgtggattga catgaatgag cccagcaact ttatcagggg ctctgaagat
    2821 ggctgcccca acaatgagct ggagaacccc ccctatgtgc ctggggtggt gggggcacc
    2881 ctgcaggctg ccaccatctg tgccagcagc caccagttcc tgagcaccca ctataacctg
    2941 cacaacctgt atggcctgac tgaggccatt gcctctcaca gggccctggt gaaggctagg
    3001 gggactaggc cctttgtgat cagcaggtct acttttgctg gccatggcag gtatgctggg
    3061 cactggactg gggatgtgtg gtctagctgg gagcagctgg ccagctctgt gcctgagatc
    3121 ctgcagttta atctgctggg ggtgcccctg gtgggggctg atgtgtgtgg cttcctgggc
    3181 aatacctctg aggagctgtg tgtgaggtgg actcagctgg gggctttcta ccccttcatg
    3241 agaaaccaca actctctgct gagcctgccc caggagccct attctttttc tgagcctgcc
    3301 cagcaggcta tgaggaaggc cctgactctg aggtatgccc tgctgcccca cctgtatacc
    3361 ctgttccatc aggcccatgt ggctggggag actgtggcca gacctctgtt cctggagttc
    3421 cccaaggata gctctacttg gactgtggac caccagctgc tgtgggggga ggctctgctg
    3481 atcacccctg tgctgcaggc tgggaaggct gaggtgactg gctatttccc cctgggcacc
    3541 tggtatgatc tgcagactgt gcccattgag gccctgggct ctctgccccc tccccctgct
    3601 gcccccaggg agcctgccat ccactctgag ggccagtggg tgaccctgcc tgcccctctg
    3661 gacactatca atgtgcacct gagggctggc tacatcatcc ccctgcaggg ccctggcctg
    3721 actaccactg agtctaggca gcagcccatg gccctggctg tggctctgac caaggggggg
    3781 gaggccaggg gggagctgtt ctgggatgat ggggagtctc tggaggtgct ggagaggggg
    3841 gcctacaccc aggtgatctt cctggctagg aataacacca ttgtcaatga gctggtgagg
    3901 gtgacctctg agggggctgg cctgcagctg cagaaggtga ctgtgctggg ggtggctact
    3961 gccccccagc aggtgctgag caatggggtg cctgtgagca acttcaccta tagccctgac
```

[0955]

4021 accaaggtgc tggacatctg tgtgagcctg ctgatggggg agcagttcct ggtgagctgg
4081 tgctaattta aatctcgagc cgggcggagt gtgttagtct ctccagaggg aggctggttc
4141 cccagggaag cagagcctgt gtgcgggcag cagctgtgtg cgggcctggg ggttgttaag
4201 tgcaattatt tttaataaaa ggggcatttg gaaaaaaaaa aaaaaggtag cagtcgacag
4261 atgaattctg cagatctgtg gcttctagct gcccgggtgg catccctgtg acccctcccc
4321 agtgcctctc ctggccctgg aagttgccac tccagtgccc accagccttg tcctaataaa
4381 attaagttgc atcattttgt ctgactaggt gtccttctat aatattatgg ggtggagggg
4441 ggtggtatgg agcaaggggc aagttgggaa gacaacctgt agggcctgcg gggtctattg
4501 ggaaccaagc tggagtgcag tggcacaatc ttggctcact gcaatctccg cctcctgggt
4561 tcaagcgatt ctcctgcctc agcctcccga gttgttggga ttccaggcat gcatgaccag
4621 gctcagctaa tttttgtttt tttggtagag acggggtttc accatattgg ccaggctggt
4681 ctccaactcc taatctcagg tgatctaccc accttggcct cccaaattgc tgggattaca
4741 ggcgtgaacc actgctccct tccctgtcct tctgatttta aaaaaaagag aaatgttctg
4801 gcacctgcac ttgcactggg gacagcctat tttgctagtt tgttttgttt cgttttgttt
4861 tgatggagag cgtatgttgt ttaaacgcgg ccgcgtagat aagtagcatg gcgggttaat
4921 cattaactac aaggaacccc tagtgatgga gttggccact ccctctctgc gcgctcgctc
4981 gctcactgag gccgggcgac caaaggtcgc ccgacgcccg ggctttgccc gggcggcctc
5041 agtgagcgag cgagcgcgca gttaattaag gcgccctagg ccgaccctta gactctgtac
5101 tcagttctat aaacgagcca ttggatacga gatccgtaga ttgataaggg acacggaata
5161 tccccggacg caatagacac cggtggacag cttggtatcc tgagcacagt cgcgcgtccg
5221 aatctagctc tactttagag gccccggatt ctgatggtcg tagaccgcag aaccgattgg
5281 ggggatgaga tctactagtt atcagcacac aattgcccat tatacgcgcg tataatggac
5341 tattgtgtgc tgatataggg ataacagggt aattctagag ctagcatatg gatccatcga
5401 tttgatgcgg tattttctcc ttacgcatct gtgcggtatt tcacaccgca tacgtcaaag
5461 caaccatagt acgcgccctg tagcggcgca ttaagcgcgg cgggtgtggt ggttacgcgc
5521 agcgtgaccg ctacacttgc cagcgcccta gcgcccgctc ctttcgcttt cttcccttcc
5581 tttctcgcca cgttcgccgg ctttccccgt caagctctaa atcgggggct ccctttaggg
5641 ttccgattta gtgctttacg gcacctcgac cccaaaaaac ttgatttggg tgatggttca
5701 cgtagtgggc catcgccctg atagacggtt tttcgccctt tgacgttgga gtccacgttc
5761 tttaatagtg gactcttgtt ccaaactgga acaacactca actctatctc gggctattct
5821 tttgatttat aagggatttt gccgatttcg gtctattggt taaaaaatga gctgatttaa
5881 caaaaattta acgcgaattt taacaaaata ttaacgttta caatttttatg gtgcactctc
5941 agtacaatct gctctgatgc cgcatagtta agccagcccc gacacccgcc aacacccgct
6001 gacgcgccct gacgggcttg tctgctcccg gcatccgctt acagacaagc tgtgaccgtc
6061 tccgggagct gcatgtgtca gaggttttca ccgtcatcac cgaaacgcgc gagacgaaag
6121 ggcctcgtga tacgcctatt tttataggtt aatgtcatga taataatggt ttcttagacg
6181 tcaggtggca cttttcgggg aaatgtgcgc ggaacccctа tttgtttatt tttctaaata
6241 cattcaaata tgtatccgct catgagacaa taaccctgat aaatgcttca ataatattga
6301 aaaaggaaga gtatgagcca tattcaacgg gaaacgtcga ggccgcgatt aaattccaac
6361 atggatgctg atttatatgg gtataaatgg gctcgcgata atgtcgggca atcaggtgcg
6421 acaatctatc gcttgtatgg gaagcccgat gcgccagagt tgtttctgaa acatggcaaa
6481 ggtagcgttg ccaatgatgt tacagatgag atggtcagac taaactggct gacggaattt
6541 atgcctcttc cgaccatcaa gcattttatc cgtactcctg atgatgcatg gttactcacc
6601 actgcgatcc ccggaaaaac agcattccag gtattagaag aatatcctga ttcaggtgaa
6661 aatattgttg atgcgctggc agtgttcctg cgccggttgc attcgattcc tgtttgtaat
6721 tgtccttta acagcgatcg cgtatttcgt ctcgctcagg cgcaatcacg aatgaataac
6781 ggtttggttg atgcgagtga ttttgatgac gagcgtaatg gctggcctgt tgaacaagtc
6841 tggaaagaaa tgcataaact tttgccattc tcaccggatt cagtcgtcac tcatggtgat
6901 ttctcacttg ataaccttat ttttgacgag gggaaattaa taggttgtat tgatgttgga
6961 cgagtcggaa tcgcagaccg ataccaggat cttgccatcc tatggaactg cctcggtgag
7021 ttttctcctt cattacagaa acggcttttt caaaaatatg gtattgataa tcctgatatg
7081 aataaattgc agtttcattt gatgctcgat gagtttttct aagcgtataa tggtctagag
7141 ctagcatatg gatccatcga ttccattata cgcctgtcag accaagttta ctcatatata
7201 ctttagattg atttaaaact tcatttttaa tttaaaagga tctaggtgaa gatccttttt
7261 gataatctca tgaccaaaat cccttaacgt gagttttcgt tccactgagc gtcagacccc
7321 gtagaaaaga tcaaaggatc ttcttgagat cctttttttc tgcgcgtaat ctgctgcttg
7381 caaacaaaaa aaccaccgct accagcggtg gtttgtttgc cggatcaaga gctaccaact
7441 ctttttccga aggtaactgg cttcagcaga gcgcagatac caaatactgt tcttctagtg
7501 tagccgtagt taggccacca cttcaagaac tctgtagcac cgcctacata cctcgctctg
7561 ctaatcctgt taccagtggc tgctgccagt ggcgataagt cgtgtcttac cgggttggac
7621 tcaagacgat agttaccgga taaggcgcag cggtcgggct gaacgggggg ttcgtgcaca
7681 cagcccagct tggagcgaac gacctacacc gaactgagat acctacagcg tgagctatga
7741 gaaagcgcca cgcttcccga agggagaaag gcggacaggt atccggtaag cggcagggtc
7801 ggaacaggag agcgcacgag ggagcttcca gggggaaacg cctggtatct ttatagtcct
7861 gtcgggtttc gccacctctg acttgagcgt cgatttttgt gatgctcgtc agggggggcgg
7921 agcctatgga aaaacgccag caacgcggcc tttttacggt tcctggcctt ttgctggcct
7981 tttgctcaca tgt (서열 번호: 470)

[0956]

pP066_seq3_29-56 결실 (서열번호: 471)

```
       1 tctagagcta gcatatggat ccatcgattt agggataaca gggtaattat cagcacacaa
      61 ttgcccatta tacgcgcgta taatggacta ttgtgtgctg atatctgtac acttaagggc
     121 tagatcttag cttacgtcac tagagggtcc acgtttagtt tttaagatcc attgatctcc
     181 taaacgctgc aagattcgca acctggtata cttagcctag gcgctaggtc ctagtgcagc
     241 gggacttttt ttctaaagtc gttgagagga ggagtcgtca gaccagatag ctttgatgtc
     301 ctgatcggaa ggatcgttgg ccccccctgca ggcagctgtt aattaactgc gcgctcgctc
     361 gctcactgag gccgcccggg caaagcccgg gcgtcgggcg acctttggtc gcccggcctc
     421 agtgagcgag cgagcgcgca gagagggagt ggccaactcc atcactaggg gttccttgta
     481 gttaatgatt aacccgccat gctacttatc tacggcgcgc cacgcgttct aggagttaat
     541 ttttaaaaag cagtcaaaag tccaagtgcc cttgcgagca tttactctct ctgtttgctc
     601 tggttaataa tctcaggagc acaaacattc cttactagtt ctaggagtta atttttaaaa
     661 agcagtcaaa agtccaagtg cccttgcgag catttactct ctctgtttgc tctggttaat
     721 aatctcagga gcacaaacat tccttactag ttctagagcg gccgccagtg tgctggaatt
     781 cggctttttt agggctggaa gctacctttg acatcatttc ctctgcgaat gcatgtataa
     841 tttctacaga acctattaga aaggatcacc cagcctctgc ttttgtacaa ctttccctta
     901 aaaaactgcc aatcccactg ctgtttggcc caatagtgag aacttttcc tgctgcctct
     961 tggtgctttt gcctatggcc cctattctgc ctgctgaaga cactcttgcc agcatggact
    1021 taaacccctc cagctctgac aatcctcttt ctcttttgtt ttacatgaag ggtctggcag
    1081 ccaaagcaat cactcaaagt tcaaacctta tcatttttg ctttgttcct cttggccttg
    1141 gttttgtaca tcagctttga aaataccatc ccagggttaa tgctggggtt aatttataac
    1201 tgagagtgct ctagttctgc aatacaggac atgctataaa aatggaaaga tgttgctttc
    1261 tgagagatca ggtggattct tgggcatttg cttaagcttg gtaccgccac catgggagtg
    1321 agacatcctc cttgttctca tagactgctg gctgtgtgtg ctctggtgtc tctggctaca
    1381 gctgctctgc tgggacagca gggagcttct agacctggac ctagagatgc tcaggctcat
    1441 cctggaagac ctagagctgt gcctacacag tgtgatgtgc ctcctaattc tagatttgat
    1501 tgtgctcctg ataaggctat aacacaggag cagtgtgagg ctagaggatg ttgttatatt
    1561 cctgctaagc agggactgca gggagctcag atgggacagc cttggtgttt ttttcctcct
    1621 tcttatcctt cttataagct ggagaatctg tcttcttctg agatgggata tacagctaca
    1681 ctgacaagaa caacacctac atttttttcct aaggatattc tgacactgag actggatgtg
    1741 atgatggaga cagagaatag actgcatttt acaattaagg atcctgctaa tagaagatat
    1801 gaggtgcctc tagagacacc tagagtgcat tctagagctc cttctcctct gtattctgtg
    1861 gagttttctg aggagccttt tggagtgatt gtgcatagac agctggatgg aagagtgctg
    1921 ctgaatacaa cagtggctcc tctgtttttt gctgatcagt ttctgcagct gtctacatct
    1981 ctgccttctc agtatattac aggactggct gagcatctgt ctcctctgat gctgtctaca
    2041 tcttggacaa gaattacact gtggaataga gatctggctc ctacacctgg agctaatctg
    2101 tatggatctc atccttttta tctggctctg gaggatggag gatctgctca tggagtgttt
    2161 ctgctgaatt ctaatgctat ggatgtagtg ctgcagcctt ctcctgctct gtcttggaga
    2221 tctacaggag gaattctgga tgtgtatatt tttctaggac ctgagcctaa gtctgtggtg
    2281 cagcagtatc tggatgtagt gggatatcct tttatgcctc cttattgggg actgggattt
    2341 catctgtgta gatggggata ttcttctaca gctattacaa gacaggtggt tgagaatatg
    2401 acaagagctc attttcctct ggatgtgcag tggaatgatc tagattatat ggattctaga
    2461 agagatttta catttaataa ggatggattt agagattttc ctgctatggt gcaggagctg
    2521 catcagggag gaagaagata tatgatgatt gtggatcctg ctatttcttc ttctggacct
    2581 gctggatctt atagacctta tgatgaggga ctgagaagag gagtgtttat tacaaatgag
    2641 acaggacagc ctctgattgg aaaggtgtgg cctggatcta cagctttcc tgattttaca
    2701 aatcctacag ctctggcttg gtgggaggat atggtggctg agtttcatga tcaggtgcct
    2761 tttgatggaa tgtggattga tatgaatgag ccttctaatt ttataagagg atctgaggat
    2821 ggatgtccta ataatgagct agagaatcct ccttatgtgc ctggagtagt gggaggaaca
    2881 ctgcaggctg ctacaatttg tgcttcttct catcagtttc tgtctacaca ttataatctg
    2941 cataatctgt atggactgac agaggctatt gcttctcata gagctctggt gaaggctaga
    3001 ggaacaagac cttttgtgat ttctagatct acatttgctg gacatggaag atatgctgga
    3061 cattggacag gagatgtatg gtcttcttgg gagcagctag cttcttctgt gcctgagatt
    3121 ctgcagttta atctgctagg agtgcctctg gtgggagctg atgtgtgtgg atttctggga
    3181 aatacatctg aggagctgtg tgtgagatgg acacagctgg gagcttttta tccttttatg
    3241 agaaatcata attctctgct gtctctgcct caggagcctt attctttttc tgagcctgct
    3301 cagcaggcta tgagaaaggc tctgacactg agatatgctc tgctgcctca tctgtataca
    3361 ctgtttcatc aggctcatgt ggctggagag acagtagcta gacctctgtt tctggagttt
    3421 cctaaggatt cttctacatg gacagttgat catcagctgc tgtggggaga ggctctgctg
    3481 attacacctg tgctgcaggc tggaaaggct gaggtgacag gatattttcc tctgggaaca
    3541 tggtatgatc tgcagacagt gcctatagag gctctgggat ctctgcctcc tcctcctgct
    3601 gctcctagag agcctgctat tcattctgag ggacagtggg tgacactgcc tgctcctctg
    3661 gatacaatta atgtgcatct gagagctgga tatattattc ctctgcaggg acctggactg
    3721 acaacaacag agtctagaca gcagcctatg gctctggctg tggctctgac aaagggagga
    3781 gaggctagag gagagctgtt ttgggatgat ggagagtctc tggaggtgct ggagagagga
    3841 gcttatacac aggtgatttt tctggctaga aataatacaa ttgtgaatga gctggtgaga
    3901 gtgacatctg agggagctgg actgcagctg cagaaggtga cagtgctggg agtggctaca
    3961 gctcctcagc aggtgctgtc taatggagtg cctgtgtcta attttacata ttctcctgat
```

[0957]

```
4021 acaaaggtgc tggatatttg tgtgtctctg ctgatgggag agcagtttct ggtgtcttgg
4081 tgttaatgat ttaaatctcg agccgggcgg agtgtgttag tctctccaga gggaggctgg
4141 ttccccaggg aagcagagcc tgtgtgcggg cagcagctgt gtgcgggcct gggggttgtt
4201 aagtgcaatt atttttaata aaaggggcat ttggaaaaaa aaaaaaaagg tagcagtcga
4261 cagatgaatt ctgcagatct gtggcttcta gctgcccggg tggcatccct gtgacccctc
4321 cccagtgcct ctcctggccc tggaagttgc cactccagtg cccaccagcc ttgtcctaat
4381 aaaattaagt tgcatcattt tgtctgacta ggtgtccttc tataatatta tggggtggag
4441 gggggtggta tggagcaagg ggcaagttgg gaagacaacc tgtagggcct gcggggtcta
4501 ttgggaacca agctggagtg cagtggcaca atcttggctc actgcaatct ccgcctcctg
4561 ggttcaagcg attctcctgc ctcagcctcc cgagttgttg ggattccagg catgcatgac
4621 caggctcagc taatttttgt ttttttggta gagacggggt ttcaccatat tggccaggct
4681 ggtctccaac tcctaatctc aggtgatcta cccaccttgg cctcccaaat tgctgggatt
4741 acaggcgtga accactgctc ccttccctgt ccttctgatt ttaaaaaaaa gagaaatgtt
4801 ctggcacctg cacttgcact ggggacagcc tattttgcta gtttgttttg tttcgttttg
4861 ttttgatgga gagcgtatgt tgtttaaacg cggccgcgta gataagtagc atggcgggtt
4921 aatcattaac tacaaggaac ccctagtgat ggagttggcc actcctctc tgcgcgctcg
4981 ctcgctcact gaggccgggc gaccaaaggt cgcccgacgc ccgggctttg cccgggcggc
5041 ctcagtgagc gagcgagcgc gcagttaatt aaggcgccct aggccgaccc ttagactctg
5101 tactcagttc tataaacgag ccattggata cgagatccgt agattgataa gggacacgga
5161 atatccccgg acgcaataga caccggtgga cagcttggta tcctgagcac agtcgcgcgt
5221 ccgaatctag ctctacttta gaggccccgg attctgatgg tcgtagaccg cagaaccgat
5281 tgggggggatg agatctacta gttatcagca cacaattgcc cattatacgc gcgtataatg
5341 gactattgtg tgctgatata gggataacag ggtaattcta gagctagcat atggatccat
5401 cgatttgatg cggtattttc tccttacgca tctgtgcggt atttcacacc gcatacgtca
5461 aagcaaccat agtacgcgcc ctgtagcggc gcattaagcg cggcgggtgt ggtggttacg
5521 cgcagcgtga ccgctacact tgccagcgcc ctagcgcccg ctcctttcgc tttcttccct
5581 tcctttctcg ccacgttcgc cggctttccc cgtcaagctc taaatcgggg gctcccttta
5641 gggttccgat ttagtgcttt acggcacctc gaccccaaaa aacttgattt gggtgatggt
5701 tcacgtagtg ggccatcgcc ctgatagacg gtttttcgcc ctttgacgtt ggagtccacg
5761 ttctttaata gtggactctt gttccaaact ggaacaacac tcaactctat ctcgggctat
5821 tcttttgatt tataagggat tttgccgatt tcggtctatt ggttaaaaaa tgagctgatt
5881 taacaaaaat ttaacgcgaa ttttaacaaa atattaacgt ttacaatttt atggtgcact
5941 ctcagtacaa tctgctctga tgccgcatag ttaagccagc cccgacaccc gccaacaccc
6001 gctgacgcgc cctgacgggc ttgtctgctc ccggcatccg cttacagaca agctgtgacc
6061 gtctccggga gctgcatgtg tcagaggttt tcaccgtcat caccgaaacg cgcgagacga
6121 aagggcctcg tgatacgcct atttttatag gttaatgtca tgataataat ggtttcttag
6181 acgtcaggtg gcacttttcg gggaaatgtg cgcggaaccc ctatttgttt atttttctaa
6241 atacattcaa atatgtatcc gctcatgaga caataaccct gataaatgct tcaataatat
6301 tgaaaaagga agagtatgag ccatattcaa cgggaaacgt cgaggccgcg attaaattcc
6361 aacatggatg ctgatttata tgggtataaa tgggctcgcg ataatgtcgg gcaatcaggt
6421 gcgacaatct atcgcttgta tgggaagccc gatgcgccag agttgtttct gaaacatggc
6481 aaaggtagcg ttgccaatga tgttacagat gagatggtca gactaaactg gctgacggaa
6541 tttatgcctc ttccgaccat caagcatttt atccgtactc ctgatgatgc atggttactc
6601 accactgcga tccccggaaa aacagcattc caggtattag aagaatatcc tgattcaggt
6661 gaaaatattg ttgatgcgct ggcagtgttc ctgcgccggt tgcattcgat tcctgtttgt
6721 aattgtcctt ttaacagcga tcgcgtattt cgtctcgctc aggcgcaatc acgaatgaat
6781 aacggtttgg ttgatgcgag tgattttgat gacgagcgta atggctggcc tgttgaacaa
6841 gtctggaaag aaatgcataa acttttgcca ttctcaccgg attcagtcgt cactcatggt
6901 gatttctcac ttgataacct tatttttgac gaggggaaat taataggttg tattgatgtt
6961 ggacgagtcg gaatcgcaga ccgataccag gatcttgcca tcctatggaa ctgcctcggt
7021 gagttttctc cttcattaca gaaacggctt tttcaaaaat atggtattga taatcctgat
7081 atgaataaat tgcagtttca tttgatgctc gatgagtttt tctaagcgta taatggtcta
7141 gagctagcat atggatccat cgattccatt atacgcctgt cagaccaagt ttactcatat
7201 atactttaga ttgatttaaa acttcatttt taatttaaaa ggatctaggt gaagatcctt
7261 tttgataatc tcatgaccaa aatcccttaa cgtgagtttt cgttccactg agcgtcagac
7321 cccgtagaaa agatcaaagg atcttcttga gatccttttt ttctgcgcgt aatctgctgc
7381 ttgcaaacaa aaaaaccacc gctaccagcg gtggtttgtt tgccggatca agagctacca
7441 actcttttttc cgaaggtaac tggcttcagc agagcgcaga taccaaatac tgttcttcta
7501 gtgtagccgt agttaggcca ccacttcaag aactctgtag caccgcctac atacctcgct
7561 ctgctaatcc tgttaccagt ggctgctgcc agtggcgata agtcgtgtct taccgggttg
7621 gactcaagac gatagttacc ggataaggcg cagcggtcgg gctgaacggg gggttcgtgc
7681 acacagccca gcttggagcg aacgacctac accgaactga gatacctaca gcgtgagcta
7741 tgagaaagcg ccacgcttcc cgaagggaga aaggcggaca ggtatccggt aagcggcagg
7801 gtcggaacag gagagcgcac gagggagctt ccagggggaa acgcctggta tctttatagt
7861 cctgtcgggt ttcgccacct ctgacttgag cgtcgatttt tgtgatgctc gtcaggggggg
7921 cggagcctat ggaaaaacgc cagcaacgcg gccttttac ggttcctggc cttttgctgg
7981 ccttttgctc acatgt (서열번호: 471)
```

[0958]

pP067_seq100-IL2wt_2-27 및 32-56 결실 (서열번호: 472)

```
       1 tctagagcta gcatatggat ccatcgattt agggataaca gggtaattat cagcacacaa
      61 ttgcccatta tacgcgcgta taatggacta ttgtgtgctg atatctgtac acttaagggc
     121 tagatcttag cttacgtcac tagagggtcc acgtttagtt tttaagatcc attgatctcc
     181 taaacgctgc aagattcgca acctggtata cttagcctag gcgctaggtc ctagtgcagc
     241 gggacttttt ttctaaagtc gttgagagga ggagtcgtca gaccagatag ctttgatgtc
     301 ctgatcggaa ggatcgttgg ccccctgca ggcagctgtt aattaactgc gcgctcgctc
     361 gctcactgag gccgcccggg caaagcccgg gcgtcgggcg acctttggtc gcccggcctc
     421 agtgagcgag cgagcgcgca gagagggagt ggccaactcc atcactaggg gttccttgta
     481 gttaatgatt aacccgccat gctacttatc tacggcgcgc cacgcgttct aggagttaat
     541 ttttaaaaag cagtcaaaag tccaagtgcc cttgcgagca tttactctct ctgtttgctc
     601 tggttaataa tctcaggagc acaaacattc cttactagtt ctaggagtta atttttaaaa
     661 agcagtcaaa agtccaagtg cccttgcgag catttactct ctctgtttgc tctggttaat
     721 aatctcagga gcacaaacat tccttactag ttctagagcg gccgccagtg tgctggaatt
     781 cggctttttt agggctggaa gctacctttg acatcatttc ctctgcgaat gcatgtataa
     841 tttctacaga acctattaga aaggatcacc cagcctctgc ttttgtacaa ctttccctta
     901 aaaaactgcc aatcccactg ctgtttggcc caatagtgag aacttttcc tgctgcctct
     961 tggtgctttt gcctatggcc cctattctgc ctgctgaaga cactcttgcc agcatggact
    1021 taaacccctc cagctctgac aatcctcttt ctcttttgtt ttacatgaag ggtctggcag
    1081 ccaaagcaat cactcaaagt tcaaacctta tcatttttg ctttgttcct cttggccttg
    1141 gttttgtaca tcagctttga aaataccatc ccagggttaa tgctggggtt aatttataac
    1201 tgagagtgct ctagttctgc aatacaggac atgctataaa aatggaaaga tgttgctttc
    1261 tgagagatca ggtggattct tgggcatttg cttaagcttg gtacctttt tatgggccat
    1321 atcctcatgt acagaatgca gctgctgtcc tgcattgcac tgtcactggc actggttacc
    1381 aactcacagc agggggccag caggccaggc cccagggatg cccaggccca ccctggcaga
    1441 cccagggctg tgcccaccca gtgtgatgtg cctcccaaca gcagatttga ctgtgcccct
    1501 gataaggcca ttactcagga acagtgtgag gccaggggct gctgctatat ccctgccaag
    1561 cagggcctgc aggggggcca gatggggcag ccctggtgct tcttcccccc cagctacccc
    1621 tcttataagc tggagaatct gagcagctct gaaatgggct acactgccac tctgaccagg
    1681 actaccccca ccttcttccc caaggatatt ctgactctga ggctggatgt gatgatggag
    1741 actgagaaca ggctgcactt caccatcaag gaccctgcca acaggaggta tgaggtgccc
    1801 ctggaaactc ccagggtgca ctctagggcc cccagccccc tgtattctgt ggagttctct
    1861 gaggagcctt ttggggtcat tgtccacagg cagctggatg gcagggtgct gctgaatact
    1921 actgtggccc ctctgttctt tgctgaccag ttcctgcagc tgagcaccag cctgccttct
    1981 cagtacatta ctggcctggc tgagcatctg agccccctga tgctgagcac ctcttggacc
    2041 agaatcaccc tgtggaacag ggacctggct cccactcctg gggccaacct gtatggcagc
    2101 caccccttct acctggccct ggaggatggg ggctctgccc atggggtgtt cctgctgaac
    2161 agcaatgcca tggatgtggt gctgcagccc tctcctgccc tgtcttggag atctactggg
    2221 ggcatcctgg atgtgtatat cttcctgggg cctgagccca agtctgtggt gcagcagtac
    2281 ctggatgtgg tgggctaccc cttcatgccc ccctactggg gcctgggctt ccacctgtgc
    2341 aggtggggct actcttctac tgctatcacc aggcaggtgg tggagaacat gaccagggct
    2401 cacttccctc tggatgtgca gtggaatgac ctggactaca tggactctag gagagacttc
    2461 acttttaata aggatgggtt cagggacttt cctgccatgg tgcaggagct gcatcagggg
    2521 ggcaggagat atatgatgat tgtggaccct gctatttcta gctctggccc tgctggcagc
    2581 tataggccct atgatgaggg gctgaggagg ggggtgttca tcactaatga gactggccag
    2641 cccctgattg gcaaggtgtg gcctggctct actgccttcc ctgatttcac caaccccact
    2701 gccctggcct ggtgggagga tatggtggct gagtttcatg accaggtgcc ctttgatggc
    2761 atgtggattg acatgaatga gcccagcaac tttatcaggg gctctgaaga tggctgcccc
    2821 aacaatgagc tggagaaccc cccctatgtg cctggggtgg tgggggcac cctgcaggct
    2881 gccaccatct gtgccagcag ccaccagttc ctgagcaccc actataacct gcacaacctg
    2941 tatggcctga ctgaggccat tgcctctcac agggccctgg tgaaggctag ggggactagg
    3001 ccctttgtga tcagcaggtc tacttttgct ggccatggca ggtatgctgg gcactggact
    3061 ggggatgtgt ggtctagctg ggagcagctg gccagctctg tgcctgagat cctgcagttt
    3121 aatctgctgg gggtgcccct ggtgggggct gatgtgtgtg gcttcctggg caatacctct
    3181 gaggagctgt gtgtgaggtg gactcagctg ggggctttct acccccttcat gagaaaccac
    3241 aactctctgc tgagcctgcc ccaggagccc tattcttttt ctgagcctgc ccagcaggct
    3301 atgaggaagg ccctgactct gaggtatgcc ctgctgcccc acctgtatac cctgttccat
    3361 caggcccatg tggctgggga gactgtggcc agacctctgt tcctggagtt ccccaaggat
    3421 agctctactt ggactgtgga ccaccagctg ctgtgggggg aggctctgct gatcacccct
    3481 gtgctgcagg ctgggaaggc tgaggtgact ggctatttcc ccctgggcac ctggtatgat
    3541 ctgcagactg tgcccattga ggccctgggc tctctgcccc ctccccctgc tgcccccagg
    3601 gagcctgcca tccactctga gggccagtgg gtgaccctgc ctgcccctct ggacactatc
    3661 aatgtgcacc tgagggctgg ctacatcatc cccctgcagg gccctggcct gactaccact
    3721 gagtctaggc agcagcccat ggccctggct gtggctctga ccaaggggg ggaggccagg
    3781 ggggagctgt tctgggatga tggggagtct ctggaggtgc tggagagggg ggcctacacc
    3841 caggtgatct tcctggctag gaataacacc attgtcaatg agctggtgag ggtgacctct
    3901 gagggggctg gcctgcagct gcagaaggtg actgtgctgg gggtggctac tgccccccag
    3961 caggtgctga gcaatggggt gcctgtgagc aacttcacct atagccctga caccaaggtg
```

[0959]

```
4021 ctggacatct gtgtgagcct gctgatgggg gagcagttcc tggtgagctg gtgctaattt
4081 aaatctcgag ccgggcggag tgtgttagtc tctccagagg gaggctggtt ccccagggaa
4141 gcagagcctg tgtgcgggca gcagctgtgt gcgggcctgg gggttgttaa gtgcaattat
4201 ttttaataaa aggggcattt ggaaaaaaaa aaaaaaggta gcagtcgaca gatgaattct
4261 gcagatctgt ggcttctagc tgcccgggtg gcatccctgt gacccctccc cagtgcctct
4321 cctggccctg gaagttgcca ctccagtgcc caccagcctt gtcctaataa aattaagttg
4381 catcattttg tctgactagg tgtccttcta taatattatg gggtggaggg gggtggtatg
4441 gagcaagggg caagttggga agacaacctg tagggcctgc ggggtctatt gggaaccaag
4501 ctggagtgca gtggcacaat cttggctcac tgcaatctcc gcctcctggg ttcaagcgat
4561 tctcctgcct cagcctcccg agttgttggg attccaggca tgcatgacca ggctcagcta
4621 atttttgttt ttttggtaga gacggggttt caccatattg gccaggctgg tctccaactc
4681 ctaatctcag gtgatctacc caccttggcc tcccaaattg ctgggattac aggcgtgaac
4741 cactgctccc ttccctgtcc ttctgatttt aaaaaaaaga gaaatgttct ggcacctgca
4801 cttgcactgg ggacagccta ttttgctagt ttgttttgtt tcgttttgtt ttgatggaga
4861 gcgtatgttg tttaaacgcg gccgcgtaga taagtagcat ggcgggttaa tcattaacta
4921 caaggaaccc ctagtgatgg agttggccac tccctctctg cgcgctcgct cgctcactga
4981 ggccgggcga ccaaaggtcg cccgacgccc gggctttgcc cgggcggcct cagtgagcga
5041 gcgagcgcgc agttaattaa ggcgccctag gccgaccctt agactctgta ctcagttcta
5101 taaacgagcc attggatacg agatccgtag attgataagg gacacggaat atccccggac
5161 gcaatagaca ccggtggaca gcttggtatc ctgagcacag tcgcgcgtcc gaatctagct
5221 ctactttaga ggccccggat tctgatggtc gtagaccgca gaaccgattg gggggatgag
5281 atctactagt tatcagcaca caattgccca ttatacgcgc gtataatgga ctattgtgtg
5341 ctgatatagg gataacaggg taattctaga gctagcatat ggatccatcg atttgatgcg
5401 gtattttctc cttacgcatc tgtgcggtat ttcacaccgc atacgtcaaa gcaaccatag
5461 tacgcgccct gtagcggcgc attaagcgcg gcgggtgtgg tggttacgcg cagcgtgacc
5521 gctacacttg ccagcgccct agcgcccgct cctttcgctt tcttcccttc ctttctcgcc
5581 acgttcgccg gctttccccg tcaagctcta aatcgggggc tccctttagg gttccgattt
5641 agtgctttac ggcacctcga ccccaaaaaa cttgatttgg gtgatggttc acgtagtggg
5701 ccatcgccct gatagacggt ttttcgccct ttgacgttgg agtccacgtt ctttaatagt
5761 ggactcttgt tccaaactgg aacaacactc aactctatct cgggctattc ttttgattta
5821 taagggattt tgccgatttc ggtctattgg ttaaaaaatg agctgattta acaaaaattt
5881 aacgcgaatt ttaacaaaat attaacgttt acaattttat ggtgcactct cagtacaatc
5941 tgctctgatg ccgcatagtt aagccagccc cgacacccgc caacacccgc tgacgcgccc
6001 tgacgggctt gtctgctccc ggcatccgct tacagacaag ctgtgaccgt ctccgggagc
6061 tgcatgtgtc agaggttttc accgtcatca ccgaaacgcg cgagacgaaa gggcctcgtg
6121 atacgcctat ttttataggt taatgtcatg ataataatgg tttcttagac gtcaggtggc
6181 acttttcggg gaaatgtgcg cggaacccct atttgtttat ttttctaaat acattcaaat
6241 atgtatccgc tcatgagaca ataaccctga taaatgcttc aataatattg aaaaaggaag
6301 agtatgagcc atattcaacg ggaaacgtcg aggccgcgat taaattccaa catggatgct
6361 gatttatatg ggtataaatg ggctcgcgat aatgtcgggc aatcaggtgc gacaatctat
6421 cgcttgtatg ggaagcccga tgcgccagag ttgtttctga aacatggcaa aggtagcgtt
6481 gccaatgatg ttacagatga gatggtcaga ctaaactggc tgacggaatt tatgcctctt
6541 ccgaccatca agcattttat ccgtactcct gatgatgcat ggttactcac cactgcgatc
6601 cccggaaaaa cagcattcca ggtattagaa gaatatcctg attcaggtga aaatattgtt
6661 gatgcgctgg cagtgttcct gcgccggttg cattcgattc ctgtttgtaa ttgtcctttt
6721 aacagcgatc gcgtatttcg tctcgctcag gcgcaatcac gaatgaataa cggtttggtt
6781 gatgcgagtg attttgatga cgagcgtaat ggctggcctg ttgaacaagt ctggaaagaa
6841 atgcataaac ttttgccatt ctcaccggat tcagtcgtca ctcatggtga tttctcactt
6901 gataacctta tttttgacga ggggaaatta ataggttgta ttgatgttgg acgagtcgga
6961 atcgcagacc gataccagga tcttgccatc ctatggaact gcctcggtga gttttctcct
7021 tcattacaga aacggctttt tcaaaaatat ggtattgata atcctgatat gaataaattg
7081 cagtttcatt tgatgctcga tgagtttttc taagcgtata atggtctaga gctagcatat
7141 ggatccatcg attccattat acgcctgtca gaccaagttt actcatatat actttagatt
7201 gatttaaaac ttcattttta atttaaaagg atctaggtga agatcctttt tgataatctc
7261 atgaccaaaa tcccttaacg tgagttttcg ttccactgag cgtcagaccc cgtagaaaag
7321 atcaaaggat cttcttgaga tcctttttttt ctgcgcgtaa tctgctgctt gcaaacaaaa
7381 aaaccaccgc taccagcggt ggtttgtttg ccggatcaag agctaccaac tctttttccg
7441 aaggtaactg gcttcagcag agcgcagata ccaaatactg ttcttctagt gtagccgtag
7501 ttaggccacc acttcaagaa ctctgtagca ccgcctacat acctcgctct gctaatcctg
7561 ttaccagtgg ctgctgccag tggcgataag tcgtgtctta ccgggttgga ctcaagacga
7621 tagttaccgg ataaggcgca gcggtcgggc tgaacggggg gttcgtgcac acagcccagc
7681 ttggagcgaa cgacctacac cgaactgaga tacctacagc gtgagctatg agaaagcgcc
7741 acgcttcccg aagggagaaa ggcggacagg tatccggtaa gcggcagggt cggaacagga
7801 gagcgcacga gggagcttcc agggggaaac gcctggtatc tttatagtcc tgtcgggttt
7861 cgccacctct gacttgagcg tcgatttttg tgatgctcgt caggggggcg gagcctatgg
7921 aaaaacgcca gcaacgcggc ctttttacgg ttcctggcct tttgctggcc ttttgctcac
7981 atgt (서열 번호: 472)
```

[0960]

pP068_seq100-201Ig_2-27 및 23-56 결실 (서열번호 : 473)

```
       1 tctagagcta gcatatggat ccatcgattt agggataaca gggtaattat cagcacacaa
      61 ttgcccatta tacgcgcgta taatggacta ttgtgtgctg atatctgtac acttaagggc
     121 tagatcttag cttacgtcac tagagggtcc acgtttagtt tttaagatcc attgatctcc
     181 taaacgctgc aagattcgca acctggtata cttagcctag gcgctaggtc ctagtgcagc
     241 gggacttttt ttctaaagtc gttgagagga ggagtcgtca gaccagatag ctttgatgtc
     301 ctgatcggaa ggatcgttgg ccccccctgca ggcagctgtt aattaactgc gcgctcgctc
     361 gctcactgag gccgcccggg caaagcccgg gcgtcgggcg acctttggtc gcccggcctc
     421 agtgagcgag cgagcgcgca gagagggagt ggccaactcc atcactaggg gttccttgta
     481 gttaatgatt aacccgccat gctacttatc tacggcgcgc cacgcgttct aggagttaat
     541 ttttaaaaag cagtcaaaag tccaagtgcc cttgcgagca tttactctct ctgtttgctc
     601 tggttaataa tctcaggagc acaaacattc cttactagtt ctaggagtta atttttaaaa
     661 agcagtcaaa agtccaagtg cccttgcgag catttactct ctctgtttgc tctggttaat
     721 aatctcagga gcacaaacat tccttactag ttctagagcg gccgccagtg tgctggaatt
     781 cggctttttt agggctggaa gctacctttg acatcatttc ctctgcgaat gcatgtataa
     841 tttctacaga acctattaga aaggatcacc cagcctctgc ttttgtacaa ctttccctta
     901 aaaaactgcc aatcccactg ctgtttggcc caatagtgag aacttttcc tgctgcctct
     961 tggtgctttt gcctatggcc cctattctgc ctgctgaaga cactcttgcc agcatggact
    1021 taaacccctc cagctctgac aatcctcttt ctcttttgtt ttacatgaag ggtctggcag
    1081 ccaaagcaat cactcaaagt tcaaacctta tcatttttg ctttgttcct cttggccttg
    1141 gttttgtaca tcagctttga aaataccatc ccagggttaa tgctggggtt aatttataac
    1201 tgagagtgct ctagttctgc aatacaggac atgctataaa aatggaaaga tgttgctttc
    1261 tgagagatca ggtggattct tgggcatttg cttaagcttg gtacctttt tatgggccat
    1321 atcctcatgg agtttgggct gagctgggtc tttctggtgg ccctgctgaa gggagtccag
    1381 tgtgagcagc agggggccag caggccaggc cccagggatg cccaggccca ccctggcaga
    1441 cccagggctg tgcccaccca gtgtgatgtg cctcccaaca gcagatttga ctgtgcccct
    1501 gataaggcca ttactcagga acagtgtgag gccaggggct gctgctatat ccctgccaag
    1561 cagggcctgc agggggccca gatggggcag ccctggtgct tcttcccccc cagctacccc
    1621 tcttataagc tggagaatct gagcagctct gaaatgggct acactgccac tctgaccagg
    1681 actaccccca ccttcttccc caaggatatt ctgactctga ggctggatgt gatgatggag
    1741 actgagaaca ggctgcactt caccatcaag gaccctgcca acaggaggta tgaggtgccc
    1801 ctggaaactc ccagggtgca ctctagggcc cccagccccc tgtattctgt ggagttctct
    1861 gaggagcctt ttggggtcat tgtccacagg cagctggatg gcagggtgct gctgaatact
    1921 actgtggccc ctctgttctt tgctgaccag ttcctgcagc tgagcaccag cctgccttct
    1981 cagtacatta ctggcctggc tgagcatctg agccccctga tgctgagcac ctcttggacc
    2041 agaatcaccc tgtggaacag ggacctggct cccactcctg gggccaacct gtatggcagc
    2101 caccccttct acctggccct ggaggatggg ggctctgccc atggggtgtt cctgctgaac
    2161 agcaatgcca tggatgtggt gctgcagccc tctcctgccc tgtcttggag atctactggg
    2221 ggcatcctgg atgtgtatat cttcctgggg cctgagccca agtctgtggt gcagcagtac
    2281 ctggatgtgg tgggctaccc cttcatgccc ccctactggg gcctgggctt ccacctgtgc
    2341 aggtggggct actcttctac tgctatcacc aggcaggtgg tggagaacat gaccagggct
    2401 cacttccctc tggatgtgca gtggaatgac ctggactaca tggactctag gagagacttc
    2461 acttttaata aggatgggtt cagggacttt cctgccatgg tgcaggagct gcatcagggg
    2521 ggcaggagat atatgatgat tgtggaccct gctatttcta gctctggccc tgctggcagc
    2581 tataggccct atgatgaggg gctgaggagg ggggtgttca tcactaatga gactggccag
    2641 cccctgattg gcaaggtgtg gcctggctct actgccttcc ctgatttcac caaccccact
    2701 gccctggcct ggtgggagga tatggtggct gagtttcatg accaggtgcc ctttgatggc
    2761 atgtggattg acatgaatga gcccagcaac tttatcaggg gctctgaaga tggctgcccc
    2821 aacaatgagc tggagaaccc cccctatgtg cctggggtgg tgggggcac cctgcaggct
    2881 gccaccatct gtgccagcag ccaccagttc ctgagcaccc actataacct gcacaacctg
    2941 tatggcctga ctgaggccat tgcctctcac agggccctgg tgaaggctag ggggactagg
    3001 ccctttgtga tcagcaggtc tacttttgct ggccatggca ggtatgctgg gcactggact
    3061 ggggatgtgt ggtctagctg ggagcagctg gccagctctg tgcctgagat cctgcagttt
    3121 aatctgctgg gggtgcccct ggtgggggct gatgtgtgtg gcttcctggg caatacctct
    3181 gaggagctgt gtgtgaggtg gactcagctg ggggctttct acccccttcat gagaaaccac
    3241 aactctctgc tgagcctgcc ccaggagccc tattcttttt ctgagcctgc ccagcaggct
    3301 atgaggaagg ccctgactct gaggtatgcc ctgctgcccc acctgtatac cctgttccat
    3361 caggcccatg tggctgggga gactgtggcc agacctctgt tcctggagtt ccccaaggat
    3421 agctctactt ggactgtgga ccaccagctg ctgtgggggg aggctctgct gatcacccct
    3481 gtgctgcagg ctgggaaggc tgaggtgact ggctatttcc ccctgggcac ctggtatgat
    3541 ctgcagactg tgcccattga ggccctgggc tctctgcccc ctccccctgc tgcccccagg
    3601 gagcctgcca tccactctga gggccagtgg gtgaccctgc ctgcccctct ggacactatc
    3661 aatgtgcacc tgagggctgg ctacatcatc cccctgcagg gccctggcct gactaccact
    3721 gagtctaggc agcagcccat ggccctggct gtggctctga ccaaggggag ggaggccagg
    3781 ggggagctgt tctgggatga tggggagtct ctggaggtgc tggagagggg ggcctacacc
    3841 caggtgatct tcctggctag gaataacacc attgtcaatg agctggtgag ggtgacctct
    3901 gagggggctg gcctgcagct gcagaaggtg actgtgctgg gggtggctac tgccccccag
    3961 caggtgctga gcaatggggt gcctgtgagc aacttcacct atagccctga caccaaggtg
```

[0961]

```
4021 ctggacatct gtgtgagcct gctgatgggg gagcagttcc tggtgagctg gtgctaattt
4081 aaatctcgag ccgggcggag tgtgttagtc tctccagagg gaggctggtt ccccagggaa
4141 gcagagcctg tgtgcgggca gcagctgtgt gcgggcctgg gggttgttaa gtgcaattat
4201 ttttaataaa aggggcattt ggaaaaaaaa aaaaaaggta gcagtcgaca gatgaattct
4261 gcagatctgt ggcttctagc tgcccgggtg gcatccctgt gacccctccc cagtgcctct
4321 cctggccctg gaagttgcca ctccagtgcc caccagcctt gtcctaataa aattaagttg
4381 catcattttg tctgactagg tgtccttcta taatattatg gggtggaggg gggtggtatg
4441 gagcaagggg caagttggga agacaacctg tagggcctgc ggggtctatt gggaaccaag
4501 ctggagtgca gtggcacaat cttggctcac tgcaatctcc gcctcctggg ttcaagcgat
4561 tctcctgcct cagcctcccg agttgttggg attccaggca tgcatgacca ggctcagcta
4621 atttttgttt ttttggtaga gacggggttt caccatattg gccaggctgg tctccaactc
4681 ctaatctcag gtgatctacc caccttggcc tcccaaattg ctgggattac aggcgtgaac
4741 cactgctccc ttccctgtcc ttctgatttt aaaaaaaaga gaaatgttct ggcacctgca
4801 cttgcactgg ggacagccta ttttgctagt ttgttttgtt tcgttttgtt ttgatggaga
4861 gcgtatgttg tttaaacgcg gccgcgtaga taagtagcat ggcgggttaa tcattaacta
4921 caaggaaccc ctagtgatgg agttggccac tccctctctg cgcgctcgct cgctcactga
4981 ggccgggcga ccaaaggtcg cccgacgccc gggctttgcc cgggcggcct cagtgagcga
5041 gcgagcgcgc agttaattaa ggcgccctag gccgaccctt agactctgta ctcagttcta
5101 taaacgagcc attggatacg agatccgtag attgataagg gacacggaat atccccggac
5161 gcaatagaca ccggtggaca gcttggtatc ctgagcacag tcgcgcgtcc gaatctagct
5221 ctactttaga ggccccggat tctgatggtc gtagaccgca gaaccgattg gggggatgag
5281 atctactagt tatcagcaca caattgccca ttatacgcgc gtataatgga ctattgtgtg
5341 ctgatatagg gataacaggg taattctaga gctagcatat ggatccatcg atttgatgcg
5401 gtattttctc cttacgcatc tgtgcggtat ttcacaccgc atacgtcaaa gcaaccatag
5461 tacgcgccct gtagcggcgc attaagcgcg gcgggtgtgg tggttacgcg cagcgtgacc
5521 gctacacttg ccagcgccct agcgcccgct cctttcgctt tcttcccttc ctttctcgcc
5581 acgttcgccg gctttccccg tcaagctcta aatcgggggc tccctttagg gttccgattt
5641 agtgctttac ggcacctcga ccccaaaaaa cttgatttgg gtgatggttc acgtagtggg
5701 ccatcgccct gatagacggt ttttcgccct ttgacgttgg agtccacgtt ctttaatagt
5761 ggactcttgt tccaaactgg aacaacactc aactctatct cgggctattc ttttgattta
5821 taagggattt tgccgatttc ggtctattgg ttaaaaaatg agctgattta acaaaaattt
5881 aacgcgaatt ttaacaaaat attaacgttt acaattttat ggtgcactct cagtacaatc
5941 tgctctgatg ccgcatagtt aagccagccc cgacacccgc caacacccgc tgacgcgccc
6001 tgacgggctt gtctgctccc ggcatccgct tacagacaag ctgtgaccgt ctccgggagc
6061 tgcatgtgtc agaggttttc accgtcatca ccgaaacgcg cgagacgaaa gggcctcgtg
6121 atacgcctat ttttataggt taatgtcatg ataataatgg tttcttagac gtcaggtggc
6181 acttttcggg gaaatgtgcg cggaacccct atttgtttat ttttctaaat acattcaaat
6241 atgtatccgc tcatgagaca ataaccctga taaatgcttc aataatattg aaaaaggaag
6301 agtatgagcc atattcaacg ggaaacgtcg aggccgcgat taaattccaa catggatgct
6361 gatttatatg ggtataaatg ggctcgcgat aatgtcgggc aatcaggtgc gacaatctat
6421 cgcttgtatg ggaagcccga tgcgccagag ttgtttctga aacatggcaa aggtagcgtt
6481 gccaatgatg ttacagatga gatggtcaga ctaaactggc tgacggaatt tatgcctctt
6541 ccgaccatca agcattttat ccgtactcct gatgatgcat ggttactcac cactgcgatc
6601 cccggaaaaa cagcattcca ggtattagaa gaatatcctg attcaggtga aaatattgtt
6661 gatgcgctgg cagtgttcct gcgccggttg cattcgattc ctgtttgtaa ttgtcctttt
6721 aacagcgatc gcgtatttcg tctcgctcag gcgcaatcac gaatgaataa cggtttggtt
6781 gatgcgagtg attttgatga cgagcgtaat ggctggcctg ttgaacaagt ctggaaagaa
6841 atgcataaac ttttgccatt ctcaccggat tcagtcgtca ctcatggtga tttctcactt
6901 gataacctta tttttgacga ggggaaatta ataggttgta ttgatgttgg acgagtcgga
6961 atcgcagacc gataccagga tcttgccatc ctatggaact gcctcggtga gttttctcct
7021 tcattacaga aacggctttt tcaaaaatat ggtattgata atcctgatat gaataaattg
7081 cagtttcatt tgatgctcga tgagtttttc taagcgtata atggtctaga gctagcatat
7141 ggatccatcg attccattat acgcctgtca gaccaagttt actcatatat actttagatt
7201 gatttaaaac ttcattttta atttaaaagg atctaggtga agatcctttt tgataatctc
7261 atgaccaaaa tcccttaacg tgagttttcg ttccactgag cgtcagaccc cgtagaaaag
7321 atcaaaggat cttcttgaga tcctttttt ctgcgcgtaa tctgctgctt gcaaacaaaa
7381 aaaccaccgc taccagcggt ggtttgtttg ccggatcaag agctaccaac tctttttccg
7441 aaggtaactg gcttcagcag agcgcagata ccaaatactg ttcttctagt gtagccgtag
7501 ttaggccacc acttcaagaa ctctgtagca ccgcctacat acctcgctct gctaatcctg
7561 ttaccagtgg ctgctgccag tggcgataag tcgtgtctta ccgggttgga ctcaagacga
7621 tagttaccgg ataaggcgca gcggtcgggc tgaacggggg gttcgtgcac acagcccagc
7681 ttggagcgaa cgacctacac cgaactgaga tacctacagc gtgagctatg agaaagcgcc
7741 acgcttcccg aagggagaaa ggcggacagg tatccggtaa gcggcagggt cggaacagga
7801 gagcgcacga gggagcttcc agggggaaac gcctggtatc tttatagtcc tgtcgggttt
7861 cgccacctct gacttgagcg tcgatttttg tgatgctcgt caggggggcg gagcctatgg
7921 aaaaacgcca gcaacgcggc ctttttacgg ttcctggcct tttgctggcc ttttgctcac
7981 atgt (서열번호 : 473)
```

[0962]

pP069_seq3-IL2wt_2-27 및 32-56 결실 (서열 번호 : 474)

```
       1 tctagagcta gcatatggat ccatcgattt agggataaca gggtaattat cagcacacaa
      61 ttgcccatta tacgcgcgta taatggacta ttgtgtgctg atatctgtac acttaagggc
     121 tagatcttag cttacgtcac tagagggtcc acgtttagtt tttaagatcc attgatctcc
     181 taaacgctgc aagattcgca acctggtata cttagcctag gcgctaggtc ctagtgcagc
     241 gggacttttt ttctaaagtc gttgagagga ggagtcgtca gaccagatag ctttgatgtc
     301 ctgatcggaa ggatcgttgg ccccccctgca ggcagctgtt aattaactgc gcgctcgctc
     361 gctcactgag gccgcccggg caaagcccgg gcgtcgggcg acctttggtc gcccggcctc
     421 agtgagcgag cgagcgcgca gagagggagt ggccaactcc atcactaggg gttccttgta
     481 gttaatgatt aacccgccat gctacttatc tacggcgcgc cacgcgttct aggagttaat
     541 ttttaaaaag cagtcaaaag tccaagtgcc cttgcgagca tttactctct ctgtttgctc
     601 tggttaataa tctcaggagc acaaacattc cttactagtt ctaggagtta atttttaaaa
     661 agcagtcaaa agtccaagtg cccttgcgag catttactct ctctgtttgc tctggttaat
     721 aatctcagga gcacaaacat tccttactag ttctagagcg gccgccagtg tgctggaatt
     781 cggctttttt agggctggaa gctacctttg acatcatttc ctctgcgaat gcatgtataa
     841 tttctacaga acctattaga aaggatcacc cagcctctgc ttttgtacaa ctttccctta
     901 aaaaactgcc aatcccactg ctgtttggcc caatagtgag aacttttcc tgctgcctct
     961 tggtgctttt gcctatggcc cctattctgc ctgctgaaga cactcttgcc agcatggact
    1021 taaacccctc cagctctgac aatcctcttt ctcttttgtt ttacatgaag ggtctggcag
    1081 ccaaagcaat cactcaaagt tcaaacctta tcatttttg ctttgttcct cttggccttg
    1141 gttttgtaca tcagctttga aaataccatc ccagggttaa tgctggggtt aatttataac
    1201 tgagagtgct ctagttctgc aatacaggac atgctataaa aatggaaaga tgttgctttc
    1261 tgagagatca ggtggattct tgggcatttg cttaagcttg gtacctttt tatgggacat
    1321 attctcatgt acagaatgca gctgctgtcc tgcattgcac tgtcactggc actggttacc
    1381 aactcacagc agggagcttc tagacctgga cctagagatg ctcaggctca tcctggaaga
    1441 cctagagctg tgcctacaca gtgtgatgtg cctcctaatt ctagatttga ttgtgctcct
    1501 gataaggcta taacacagga gcagtgtgag gctagaggat gttgttatat tcctgctaag
    1561 cagggactgc agggagctca gatgggacag ccttggtgtt tttttcctcc ttcttatcct
    1621 tcttataagc tggagaatct gtcttcttct gagatgggat atacagctac actgacaaga
    1681 acaacaccta catttttcc taaggatatt ctgacactga gactggatgt gatgatggag
    1741 acagagaata gactgcattt tacaattaag gatcctgcta atagaagata tgaggtgcct
    1801 ctagagacac ctagagtgca ttctagagct ccttctcctc tgtattctgt ggagttttct
    1861 gaggagcctt ttggagtgat tgtgcataga cagctggatg gaagagtgct gctgaatata
    1921 acagtggctc ctctgttttt tgctgatcag tttctgcagc tgtctacatc tctgccttct
    1981 cagtatatta caggactggc tgagcatctg tctcctctga tgctgtctac atcttggaca
    2041 agaattacac tgtggaatag agatctggct cctacacctg gagctaatct gtatggatct
    2101 catccttttt atctggctct ggaggatgga ggatctgctc atggagtgtt tctgctgaat
    2161 tctaatgcta tggatgtagt gctgcagcct tctcctgctc tgtcttggag atctacagga
    2221 ggaattctgg atgtgtatat ttttctagga cctgagccta agtctgtggt gcagcagtat
    2281 ctggatgtag tgggatatcc ttttatgcct ccttattggg gactgggatt tcatctgtgt
    2341 agatggggat attcttctac agctattaca agacaggtgg ttgagaatat gacaagagct
    2401 cattttcctc tggatgtgca gtggaatgat ctagattata tggattctag aagagatttt
    2461 acatttaata aggatggatt tagagatttt cctgctatgg tgcaggagct gcatcaggga
    2521 ggaagaagat atatgatgat tgtggatcct gctatttctt cttctggacc tgctggatct
    2581 tatagacctt atgatgaggg actgagaaga ggagtgttta ttacaaatga gacaggacag
    2641 cctctgattg gaaaggtgtg gcctggatct acagcttttc ctgattttac aaatcctaca
    2701 gctctggctt ggtgggagga tatggtggct gagtttcatg atcaggtgcc ttttgatgga
    2761 atgtggattg atatgaatga gccttctaat tttataagag gatctgagga tggatgtcct
    2821 aataatgagc tagagaatcc tccttatgtg cctggagtag tgggaggaac actgcaggct
    2881 gctacaattt gtgcttcttc tcatcagttt ctgtctacac attataatct gcataatctg
    2941 tatggactga cagaggctat tgcttctcat agagctctgg tgaaggctag aggaacaaga
    3001 ccttttgtga tttctagatc tacatttgct ggacatggaa gatatgctgg acattggaca
    3061 ggagatgtat ggtcttcttg ggagcagcta gcttcttctg tgcctgagat tctgcagttt
    3121 aatctgctag gagtgcctct ggtgggagct gatgtgtgtg gatttctggg aaatacatct
    3181 gaggagctgt gtgtgagatg gacacagctg ggagcttttt atccttttat gagaaatcat
    3241 aattctctgc tgtctctgcc tcaggagcct tattcttttt ctgagcctgc tcagcaggct
    3301 atgagaaagg ctctgacact gagatatgct ctgctgcctc atctgtatac actgtttcat
    3361 caggctcatg tggctggaga gacagtagct agacctctgt ttctggagtt tcctaaggat
    3421 tcttctacat ggacagttga tcatcagctg ctgtggggag aggctctgct gattacacct
    3481 gtgctgcagg ctggaaaggc tgaggtgaca ggatattttc ctctgggaac atggtatgat
    3541 ctgcagacag tgcctataga ggctctggga tctctgcctc ctcctcctgc tgctcctaga
    3601 gagcctgcta ttcattctga gggacagtgg gtgacactgc ctgctcctct ggatacaatt
    3661 aatgtgcatc tgagagctgg atatattatt cctctgcagg gacctggact gacaacaaca
    3721 gagtctagac agcagcctat ggctctggct gtggctctga caaagggagg agaggctaga
    3781 ggagagctgt tttgggatga tggagagtct ctggaggtgc tggagagagg agcttataca
    3841 caggtgattt ttctggctag aaataataca attgtgaatg agctggtgag agtgacatct
    3901 gagggagctg gactgcagct gcagaaggtg acagtgctgg gagtggctac agctcctcag
    3961 caggtgctgt ctaatggagt gcctgtgtct aattttacat attctcctga tacaaaggtg
```

[0963]

```
4021 ctggatattt gtgtgtctct gctgatggga gagcagtttc tggtgtcttg gtgttaatga
4081 tttaaatctc gagccgggcg gagtgtgtta gtctctccag agggaggctg gttccccagg
4141 gaagcagagc ctgtgtgcgg gcagcagctg tgtgcgggcc tgggggttgt taagtgcaat
4201 tatttttaat aaaaggggca tttggaaaaa aaaaaaaaag gtagcagtcg acagatgaat
4261 tctgcagatc tgtggcttct agctgcccgg gtggcatccc tgtgacccct ccccagtgcc
4321 tctcctggcc ctggaagttg ccactccagt gcccaccagc cttgtcctaa taaaattaag
4381 ttgcatcatt ttgtctgact aggtgtcctt ctataatatt atggggtgga ggggggtggt
4441 atggagcaag gggcaagttg ggaagacaac ctgtagggcc tgcggggtct attgggaacc
4501 aagctggagt gcagtggcac aatcttggct cactgcaatc tccgcctcct gggttcaagc
4561 gattctcctg cctcagcctc ccgagttgtt gggattccag gcatgcatga ccaggctcag
4621 ctaatttttg ttttttggt agagacgggg tttcaccata ttggccaggc tggtctccaa
4681 ctcctaatct caggtgatct acccaccttg gcctcccaaa ttgctgggat tacaggcgtg
4741 aaccactgct cccttccctg tccttctgat tttaaaaaaa agagaaatgt tctggcacct
4801 gcacttgcac tggggacagc ctattttgct agtttgtttt gtttcgtttt gttttgatgg
4861 agagcgtatg ttgtttaaac gcggccgcgt agataagtag catggcgggt taatcattaa
4921 ctacaaggaa cccctagtga tggagttggc cactccctct ctgcgcgctc gctcgctcac
4981 tgaggccggg cgaccaaagg tcgcccgacg cccgggcttt gcccgggcgg cctcagtgag
5041 cgagcgagcg cgcagttaat taaggcgccc taggccgacc cttagactct gtactcagtt
5101 ctataaacga gccattggat acgagatccg tagattgata agggacacgg aatatccccg
5161 gacgcaatag acaccggtgg acagcttggt atcctgagca cagtcgcgcg tccgaatcta
5221 gctctacttt agaggccccg gattctgatg gtcgtagacc gcagaaccga ttgggggat
5281 gagatctact agttatcagc acacaattgc ccattatacg cgcgtataat ggactattgt
5341 gtgctgatat agggataaca gggtaattct agagctagca tatggatcca tcgatttgat
5401 gcggtatttt ctccttacgc atctgtgcgg tatttcacac cgcatacgtc aaagcaacca
5461 tagtacgcgc cctgtagcgg cgcattaagc gcggcgggtg tggtggttac gcgcagcgtg
5521 accgctacac ttgccagcgc cctagcgccc gctcctttcg ctttcttccc ttcctttctc
5581 gccacgttcg ccggctttcc ccgtcaagct ctaaatcggg ggctcccttt agggttccga
5641 tttagtgctt tacggcacct cgaccccaaa aaacttgatt tgggtgatgg ttcacgtagt
5701 gggccatcgc cctgatagac ggtttttcgc cctttgacgt tggagtccac gttctttaat
5761 agtggactct tgttccaaac tggaacaaca ctcaactcta tctcgggcta ttcttttgat
5821 ttataaggga ttttgccgat ttcggtctat tggttaaaaa atgagctgat ttaacaaaaa
5881 tttaacgcga attttaacaa aatattaacg tttacaattt tatggtgcac tctcagtaca
5941 atctgctctg atgccgcata gttaagccag ccccgacacc cgccaacacc cgctgacgcg
6001 ccctgacggg cttgtctgct cccggcatcc gcttacagac aagctgtgac cgtctccggg
6061 agctgcatgt gtcagaggtt ttcaccgtca tcaccgaaac gcgcgagacg aaagggcctc
6121 gtgatacgcc tatttttata ggttaatgtc atgataataa tggtttctta gacgtcaggt
6181 ggcacttttc ggggaaatgt gcgcggaacc cctatttgtt tatttttcta aatacattca
6241 aatatgtatc cgctcatgag acaataaccc tgataaatgc ttcaataata ttgaaaaagg
6301 aagagtatga gccatattca acgggaaacg tcgaggccgc gattaaattc caacatggat
6361 gctgatttat atgggtataa atgggctcgc gataatgtcg ggcaatcagg tgcgacaatc
6421 tatcgcttgt atgggaagcc cgatgcgcca gagttgtttc tgaaacatgg caaaggtagc
6481 gttgccaatg atgttacaga tgagatggtc agactaaact ggctgacgga atttatgcct
6541 cttccgacca tcaagcattt tatccgtact cctgatgatg catggttact caccactgcg
6601 atccccggaa aaacagcatt ccaggtatta gaagaatatc ctgattcagg tgaaaatatt
6661 gttgatgcgc tggcagtgtt cctgcgccgg ttgcattcga ttcctgtttg taattgtcct
6721 tttaacagcg atcgcgtatt tcgtctcgct caggcgcaat cacgaatgaa taacggtttg
6781 gttgatgcga gtgattttga tgacgagcgt aatggctggc ctgttgaaca agtctggaaa
6841 gaaatgcata aacttttgcc attctcaccg gattcagtcg tcactcatgg tgatttctca
6901 cttgataacc ttatttttga cgaggggaaa ttaataggtt gtattgatgt tggacgagtc
6961 ggaatcgcag accgatacca ggatcttgcc atcctatgga actgcctcgg tgagttttct
7021 ccttcattac agaaacggct ttttcaaaaa tatggtattg ataatcctga tatgaataaa
7081 ttgcagtttc atttgatgct cgatgagttt ttctaagcgt ataatggtct agagctagca
7141 tatggatcca tcgattccat tatacgcctg tcagaccaag tttactcata tatactttag
7201 attgatttaa aacttcattt ttaatttaaa aggatctagg tgaagatcct ttttgataat
7261 ctcatgacca aaatccctta acgtgagttt tcgttccact gagcgtcaga ccccgtagaa
7321 aagatcaaag gatcttcttg agatcctttt tttctgcgcg taatctgctg cttgcaaaca
7381 aaaaaaccac cgctaccagc ggtggtttgt ttgccggatc aagagctacc aactcttttt
7441 ccgaaggtaa ctggcttcag cagagcgcag ataccaaata ctgttcttct agtgtagccg
7501 tagttaggcc accacttcaa gaactctgta gcaccgccta catacctcgc tctgctaatc
7561 ctgttaccag tggctgctgc cagtggcgat aagtcgtgtc ttaccgggtt ggactcaaga
7621 cgatagttac cggataaggc gcagcggtcg ggctgaacgg ggggttcgtg cacacagccc
7681 agcttggagc gaacgaccta caccgaactg agatacctac agcgtgagct atgagaaagc
7741 gccacgcttc ccgaagggag aaaggcggac aggtatccgg taagcggcag ggtcggaaca
7801 ggagagcgca cgagggagct tccagggggа aacgcctggt atctttatag tcctgtcggg
7861 tttcgccacc tctgacttga gcgtcgattt ttgtgatgct cgtcaggggg gcggagccta
7921 tggaaaaacg ccagcaacgc ggccttttta cggttcctgg ccttttgctg gccttttgct
7981 cacatgt (서열번호: 474)
```

[0964]

pP070_seq3-201Ig_2-27 및 32-56 결실(서열번호 : 475)

```
       1 tctagagcta gcatatggat ccatcgattt agggataaca gggtaattat cagcacacaa
      61 ttgcccatta tacgcgcgta taatggacta ttgtgtgctg atatctgtac acttaagggc
     121 tagatcttag cttacgtcac tagagggtcc acgtttagtt tttaagatcc attgatctcc
     181 taaacgctgc aagattcgca acctggtata cttagcctag gcgctaggtc ctagtgcagc
     241 gggacttttt ttctaaagtc gttgagagga ggagtcgtca gaccagatag ctttgatgtc
     301 ctgatcggaa ggatcgttgg ccccccctgca ggcagctgtt aattaactgc gcgctcgctc
     361 gctcactgag gccgcccggg caaagcccgg gcgtcgggcg acctttggtc gcccggcctc
     421 agtgagcgag cgagcgcgca gagagggagt ggccaactcc atcactaggg gttccttgta
     481 gttaatgatt aacccgccat gctacttatc tacggcgcgc cacgcgttct aggagttaat
     541 ttttaaaaag cagtcaaaag tccaagtgcc cttgcgagca tttactctct ctgtttgctc
     601 tggttaataa tctcaggagc acaaacattc cttactagtt ctaggagtta atttttaaaa
     661 agcagtcaaa agtccaagtg cccttgcgag catttactct ctctgtttgc tctggttaat
     721 aatctcagga gcacaaacat tccttactag ttctagagcg gccgccagtg tgctggaatt
     781 cggctttttt agggctggaa gctacctttg acatcatttc ctctgcgaat gcatgtataa
     841 tttctacaga acctattaga aaggatcacc cagcctctgc ttttgtacaa ctttccctta
     901 aaaaactgcc aatcccactg ctgtttggcc caatagtgag aacttttcc tgctgcctct
     961 tggtgctttt gcctatggcc cctattctgc ctgctgaaga cactcttgcc agcatggact
    1021 taaacccctc cagctctgac aatcctcttt ctcttttgtt ttacatgaag ggtctggcag
    1081 ccaaagcaat cactcaaagt tcaaacctta tcatttttg ctttgttcct cttggccttg
    1141 gttttgtaca tcagctttga aaataccatc ccagggttaa tgctggggtt aatttataac
    1201 tgagagtgct ctagttctgc aatacaggac atgctataaa aatggaaaga tgttgctttc
    1261 tgagagatca ggtggattct tgggcatttg cttaagcttg gtacctttt tatgggacat
    1321 attctcatgg agtttgggct gagctgggtc tttctggtgg ccctgctgaa gggagtccag
    1381 tgtgagcagc agggagcttc tagacctgga cctagagatg ctcaggctca tcctggaaga
    1441 cctagagctg tgcctacaca gtgtgatgtg cctcctaatt ctagatttga ttgtgctcct
    1501 gataaggcta taacacagga gcagtgtgag gctagaggat gttgttatat tcctgctaag
    1561 cagggactgc agggagctca gatgggacag ccttggtgtt tttttcctcc ttcttatcct
    1621 tcttataagc tggagaatct gtcttcttct gagatgggat atacagctac actgacaaga
    1681 acaacaccta catttttcc taaggatatt ctgacactga gactggatgt gatgatggag
    1741 acagagaata gactgcattt tacaattaag gatcctgcta atagaagata tgaggtgcct
    1801 ctagagacac ctagagtgca ttctagagct ccttctcctc tgtattctgt ggagttttct
    1861 gaggagcctt ttggagtgat tgtgcataga cagctggatg gaagagtgct gctgaataca
    1921 acagtggctc ctctgttttt tgctgatcag tttctgcagc tgtctacatc tctgccttct
    1981 cagtatatta caggactggc tgagcatctg tctcctctga tgctgtctac atcttggaca
    2041 agaattacac tgtggaatag agatctggct cctacacctg gagctaatct gtatggatct
    2101 catccttttt atctggctct ggaggatgga ggatctgctc atggagtgtt tctgctgaat
    2161 tctaatgcta tggatgtagt gctgcagcct tctcctgctc tgtcttggag atctacagga
    2221 ggaattctgg atgtgtatat ttttctagga cctgagccta agtctgtggt gcagcagtat
    2281 ctggatgtag tgggatatcc ttttatgcct ccttattggg gactgggatt tcatctgtgt
    2341 agatggggat attcttctac agctattaca agacaggtgg ttgagaatat gacaagagct
    2401 cattttcctc tggatgtgca gtggaatgat ctagattata tggattctag aagagatttt
    2461 acatttaata aggatggatt tagagatttt cctgctatgg tgcaggagct gcatcaggga
    2521 ggaagaagat atatgatgat tgtggatcct gctatttctt cttctggacc tgctggatct
    2581 tatagacctt atgatgaggg actgagaaga ggagtgttta ttacaaatga gacaggacag
    2641 cctctgattg gaaaggtgtg gcctggatct acagcttttc ctgattttac aaatcctaca
    2701 gctctggctt ggtgggagga tatggtggct gagtttcatg atcaggtgcc ttttgatgga
    2761 atgtggattg atatgaatga gccttctaat tttataagag gatctgagga tggatgtcct
    2821 aataatgagc tagagaatcc tccttatgtg cctggagtag tgggaggaac actgcaggct
    2881 gctacaattt gtgcttcttc tcatcagttt ctgtctacac attataatct gcataatctg
    2941 tatggactga cagaggctat tgcttctcat agagctctgg tgaaggctag aggaacaaga
    3001 ccttttgtga tttctagatc tacatttgct ggacatggaa gatatgctgg acattggaca
    3061 ggagatgtat ggtcttcttg ggagcagcta gcttcttctg tgcctgagat tctgcagttt
    3121 aatctgctag gagtgcctct ggtgggagct gatgtgtgtg gatttctggg aaatacatct
    3181 gaggagctgt gtgtgagatg gacacagctg ggagcttttt atcctttat gagaaatcat
    3241 aattctctgc tgtctctgcc tcaggagcct tattcttttt ctgagcctgc tcagcaggct
    3301 atgagaaagg ctctgacact gagatatgct ctgctgcctc atctgtatac actgtttcat
    3361 caggctcatg tggctggaga gacagtagct agacctctgt ttctggagtt tcctaaggat
    3421 tcttctacat ggacagttga tcatcagctg ctgtggggag aggctctgct gattacacct
    3481 gtgctgcagg ctggaaaggc tgaggtgaca ggatattttc ctctgggaac atggtatgat
    3541 ctgcagacag tgcctataga ggctctggga tctctgcctc ctcctcctgc tgctcctaga
    3601 gagcctgcta ttcattctga gggacagtgg gtgacactgc ctgctcctct ggatacaatt
    3661 aatgtgcatc tgagagctgg atatattatt cctctgcagg gacctggact gacaacaaca
    3721 gagtctagac agcagcctat ggctctggct gtggctctga caaagggagg agaggctaga
    3781 ggagagctgt tttgggatga tggagagtct ctggaggtgc tggagagagg agcttataca
    3841 caggtgattt ttctggctag aaataataca attgtgaatg agctggtgag agtgacatct
    3901 gagggagctg gactgcagct gcagaaggtg acagtgctgg gagtggctac agctcctcag
    3961 caggtgctgt ctaatggagt gcctgtgtct aattttacat attctcctga tacaaaggtg
```

[0965]

```
4021 ctggatattt gtgtgtctct gctgatggga gagcagtttc tggtgtcttg gtgttaatga
4081 tttaaatctc gagccgggcg gagtgtgtta gtctctccag agggaggctg gttccccagg
4141 gaagcagagc ctgtgtgcgg gcagcagctg tgtgcgggcc tgggggttgt taagtgcaat
4201 tatttttaat aaaaggggca tttggaaaaa aaaaaaaaag gtagcagtcg acagatgaat
4261 tctgcagatc tgtggcttct agctgcccgg gtggcatccc tgtgacccct ccccagtgcc
4321 tctcctggcc ctggaagttg ccactccagt gcccaccagc cttgtcctaa taaaattaag
4381 ttgcatcatt ttgtctgact aggtgtcctt ctataatatt atggggtgga ggggggtggt
4441 atggagcaag gggcaagttg ggaagacaac ctgtagggcc tgcggggtct attgggaacc
4501 aagctggagt gcagtggcac aatcttggct cactgcaatc tccgcctcct gggttcaagc
4561 gattctcctg cctcagcctc ccgagttgtt gggattccag gcatgcatga ccaggctcag
4621 ctaatttttg ttttttggt agagacgggg tttcaccata ttggccaggc tggtctccaa
4681 ctcctaatct caggtgatct acccaccttg gcctcccaaa ttgctgggat tacaggcgtg
4741 aaccactgct cccttccctg tccttctgat tttaaaaaaa agagaaatgt tctggcacct
4801 gcacttgcac tggggacagc ctattttgct agtttgtttt gtttcgtttt gttttgatgg
4861 agagcgtatg ttgtttaaac gcggccgcgt agataagtag catggcgggt taatcattaa
4921 ctacaaggaa cccctagtga tggagttggc cactccctct ctgcgcgctc gctcgctcac
4981 tgaggccggg cgaccaaagg tcgcccgacg cccgggcttt gcccgggcgg cctcagtgag
5041 cgagcgagcg cgcagttaat taaggcgccc taggccgacc cttagactct gtactcagtt
5101 ctataaacga gccattggat acgagatccg tagattgata agggacacgg aatatccccg
5161 gacgcaatag acaccggtgg acagcttggt atcctgagca cagtcgcgcg tccgaatcta
5221 gctctacttt agaggccccg gattctgatg gtcgtagacc gcagaaccga ttgggggat
5281 gagatctact agttatcagc acacaattgc ccattatacg cgcgtataat ggactattgt
5341 gtgctgatat agggataaca gggtaattct agagctagca tatggatcca tcgatttgat
5401 gcggtatttt ctccttacgc atctgtgcgg tatttcacac cgcatacgtc aaagcaacca
5461 tagtacgcgc cctgtagcgg cgcattaagc gcggcgggtg tggtggttac gcgcagcgtg
5521 accgctacac ttgccagcgc cctagcgccc gctcctttcg ctttcttccc ttcctttctc
5581 gccacgttcg ccggctttcc ccgtcaagct ctaaatcggg ggctcccttt agggttccga
5641 tttagtgctt tacggcacct cgaccccaaa aaacttgatt tgggtgatgg ttcacgtagt
5701 gggccatcgc cctgatagac ggtttttcgc cctttgacgt tggagtccac gttctttaat
5761 agtggactct tgttccaaac tggaacaaca ctcaactcta tctcgggcta ttcttttgat
5821 ttataaggga ttttgccgat ttcggtctat tggttaaaaa atgagctgat ttaacaaaaa
5881 tttaacgcga attttaacaa aatattaacg tttacaattt tatggtgcac tctcagtaca
5941 atctgctctg atgccgcata gttaagccag ccccgacacc cgccaacacc cgctgacgcg
6001 ccctgacggg cttgtctgct cccggcatcc gcttacagac aagctgtgac cgtctccggg
6061 agctgcatgt gtcagaggtt ttcaccgtca tcaccgaaac gcgcgagacg aaagggcctc
6121 gtgatacgcc tatttttata ggttaatgtc atgataataa tggtttctta gacgtcaggt
6181 ggcacttttc ggggaaatgt gcgcggaacc cctatttgtt tatttttcta aatacattca
6241 aatatgtatc cgctcatgag acaataaccc tgataaatgc ttcaataata ttgaaaaagg
6301 aagagtatga gccatattca acgggaaacg tcgaggccgc gattaaattc caacatggat
6361 gctgatttat atgggtataa atgggctcgc gataatgtcg ggcaatcagg tgcgacaatc
6421 tatcgcttgt atgggaagcc cgatgcgcca gagttgtttc tgaaacatgg caaaggtagc
6481 gttgccaatg atgttacaga tgagatggtc agactaaact ggctgacgga atttatgcct
6541 cttccgacca tcaagcattt tatccgtact cctgatgatg catggttact caccactgcg
6601 atccccggaa aaacagcatt ccaggtatta gaagaatatc ctgattcagg tgaaaatatt
6661 gttgatgcgc tggcagtgtt cctgcgccgg ttgcattcga ttcctgtttg taattgtcct
6721 tttaacagcg atcgcgtatt tcgtctcgct caggcgcaat cacgaatgaa taacggtttg
6781 gttgatgcga gtgattttga tgacgagcgt aatggctggc ctgttgaaca agtctggaaa
6841 gaaatgcata aacttttgcc attctcaccg gattcagtcg tcactcatgg tgatttctca
6901 cttgataacc ttatttttga cgaggggaaa ttaataggtt gtattgatgt tggacgagtc
6961 ggaatcgcag accgatacca ggatcttgcc atcctatgga actgcctcgg tgagttttct
7021 ccttcattac agaaacggct ttttcaaaaa tatggtattg ataatcctga tatgaataaa
7081 ttgcagtttc atttgatgct cgatgagttt ttctaagcgt ataatggtct agagctagca
7141 tatggatcca tcgattccat tatacgcctg tcagaccaag tttactcata tatactttag
7201 attgatttaa aacttcattt ttaatttaaa aggatctagg tgaagatcct ttttgataat
7261 ctcatgacca aaatccctta acgtgagttt tcgttccact gagcgtcaga ccccgtagaa
7321 aagatcaaag gatcttcttg agatcctttt tttctgcgcg taatctgctg cttgcaaaca
7381 aaaaaaccac cgctaccagc ggtggtttgt ttgccggatc aagagctacc aactcttttt
7441 ccgaaggtaa ctggcttcag cagagcgcag ataccaaata ctgttcttct agtgtagccg
7501 tagttaggcc accacttcaa gaactctgta gcaccgccta catacctcgc tctgctaatc
7561 ctgttaccag tggctgctgc cagtggcgat aagtcgtgtc ttaccgggtt ggactcaaga
7621 cgatagttac cggataaggc gcagcggtcg ggctgaacgg ggggttcgtg cacacagccc
7681 agcttggagc gaacgaccta caccgaactg agatacctac agcgtgagct atgagaaagc
7741 gccacgcttc ccgaagggag aaaggcggac aggtatccgg taagcggcag ggtcggaaca
7801 ggagagcgca cgagggagct tccagggggа aacgcctggt atctttatag tcctgtcggg
7861 tttcgccacc tctgacttga gcgtcgattt ttgtgatgct cgtcaggggg gcggagccta
7921 tggaaaaacg ccagcaacgc ggcctttttа cggttcctgg ccttttgctg gccttttgct
7981 cacatgt (서열번호 : 475)
```

[0966]

pP071_seq100-IL2wt_25-56 결실 (서열번호 : 476)

```
   1 tctagagcta gcatatggat ccatcgattt agggataaca gggtaattat cagcacacaa
  61 ttgcccatta tacgcgcgta taatggacta ttgtgtgctg atatctgtac acttaagggc
 121 tagatcttag cttacgtcac tagagggtcc acgtttagtt tttaagatcc attgatctcc
 181 taaacgctgc aagattcgca acctggtata cttagcctag gcgctaggtc ctagtgcagc
 241 gggacttttt ttctaaagtc gttgagagga ggagtcgtca gaccagatag ctttgatgtc
 301 ctgatcggaa ggatcgttgg ccccccgca ggcagctgtt aattaactgc gcgctcgctc
 361 gctcactgag gccgcccggg caaagcccgg gcgtcgggcg acctttggtc gcccggcctc
 421 agtgagcgag cgagcgcgca gagagggagt ggccaactcc atcactaggg gttccttgta
 481 gttaatgatt aacccgccat gctacttatc tacggcgcgc cacgcgttct aggagttaat
 541 ttttaaaaag cagtcaaaag tccaagtgcc cttgcgagca tttactctct ctgtttgctc
 601 tggttaataa tctcaggagc acaaacattc cttactagtt ctaggagtta atttttaaaa
 661 agcagtcaaa agtccaagtg cccttgcgag catttactct ctctgtttgc tctggttaat
 721 aatctcagga gcacaaacat tccttactag ttctagagcg gccgccagtg tgctggaatt
 781 cggctttttt agggctggaa gctacctttg acatcatttc ctctgcgaat gcatgtataa
 841 tttctacaga acctattaga aaggatcacc cagcctctgc ttttgtacaa ctttccctta
 901 aaaaactgcc aatcccactg ctgtttggcc caatagtgag aacttttcc tgctgcctct
 961 tggtgctttt gcctatggcc cctattctgc ctgctgaaga cactcttgcc agcatggact
1021 taaacccctc cagctctgac aatcctcttt ctcttttgtt ttacatgaag ggtctggcag
1081 ccaaagcaat cactcaaagt tcaaacctta tcatttttg ctttgttcct cttggccttg
1141 gttttgtaca tcagctttga aaataccatc ccagggttaa tgctggggtt aatttataac
1201 tgagagtgct ctagttctgc aatacaggac atgctataaa aatggaaaga tgttgctttc
1261 tgagagatca ggtggattct tgggcatttg cttaagcttg gtacctttt tatgggggtg
1321 aggcaccctc cctgttctca caggctgctg gctgtgtgtg ctctggtgtc tctggccact
1381 gccatgtaca gaatgcagct gctgtcctgc attgcactgt cactggcact ggttaccaac
1441 tcacagcagg gggccagcag gccaggcccc agggatgccc aggcccaccc tggcagaccc
1501 agggctgtgc ccacccagtg tgatgtgcct cccaacagca gatttgactg tgcccctgat
1561 aaggccatta ctcaggaaca gtgtgaggcc aggggctgct gctatatccc tgccaagcag
1621 ggcctgcagg gggcccagat ggggcagccc tggtgcttct tccccccag ctacccctct
1681 tataagctgg agaatctgag cagctctgaa atgggctaca ctgccactct gaccaggact
1741 acccccacct tcttccccaa ggatattctg actctgaggc tggatgtgat gatggagact
1801 gagaacaggc tgcacttcac catcaaggac cctgccaaca ggaggtatga ggtgcccctg
1861 gaaactccca gggtgcactc tagggccccc agccccctgt attctgtgga gttctctgag
1921 gagccttttg gggtcattgt ccacaggcag ctggatggca gggtgctgct gaatactact
1981 gtggcccctc tgttctttgc tgaccagttc ctgcagctga gcaccagcct gccttctcag
2041 tacattactg gcctggctga gcatctgagc cccctgatgc tgagcacctc ttggaccaga
2101 atcaccctgt ggaacaggga cctggctccc actcctgggg ccaacctgta tggcagccac
2161 cccttctacc tggccctgga ggatgggggc tctgcccatg gggtgttcct gctgaacagc
2221 aatgccatgg atgtggtgct gcagccctct cctgccctgt cttggagatc tactgggggc
2281 atcctggatg tgtatatctt cctggggcct gagcccaagt ctgtggtgca gcagtacctg
2341 gatgtggtgg gctacccctt catgcccccc tactggggcc tgggcttcca cctgtgcagg
2401 tggggctact cttctactgc tatcaccagg caggtggtgg agaacatgac cagggctcac
2461 ttccctctgg atgtgcagtg gaatgacctg gactacatgg actctaggag agacttcact
2521 tttaataagg atgggttcag ggactttcct gccatggtgc aggagctgca tcaggggggc
2581 aggagatata tgatgattgt ggaccctgct atttctagct ctggccctgc tggcagctat
2641 aggccctatg atgaggggct gaggaggggg gtgttcatca ctaatgagac tggccagccc
2701 ctgattggca aggtgtggcc tggctctact gccttccctg atttcaccaa ccccactgcc
2761 ctggcctggt gggaggatat ggtggctgag tttcatgacc aggtgcccct tgatggcatg
2821 tggattgaca tgaatgagcc cagcaacttt atcaggggct ctgaagatgg ctgccccaac
2881 aatgagctgg agaaccccc ctatgtgcct ggggtggtgg ggggcaccct gcaggctgcc
2941 accatctgtg ccagcagcca ccagttcctg agcacccact ataacctgca caacctgtat
3001 ggcctgactg aggccattgc ctctcacagg gccctggtga aggctagggg gactaggccc
3061 tttgtgatca gcaggtctac ttttgctggc catggcaggt atgctgggca ctggactggg
3121 gatgtgtggt ctagctggga gcagctggcc agctctgtgc ctgagatcct gcagtttaat
3181 ctgctggggg tgcccctggt gggggctgat gtgtgtggct tcctgggcaa tacctctgag
3241 gagctgtgtg tgaggtggac tcagctgggg gctttctacc ccttcatgag aaaccacaac
3301 tctctgctga gcctgcccca ggagccctat tctttttctg agcctgccca gcaggctatg
3361 aggaaggccc tgactctgag gtatgccctg ctgccccacc tgtataccct gttccatcag
3421 gcccatgtgg ctggggagac tgtggccaga cctctgttcc tggagttccc caaggatagc
3481 tctacttgga ctgtggacca ccagctgctg tgggggggagg ctctgctgat caccctgtg
3541 ctgcaggctg ggaaggctga ggtgactggc tatttccccc tgggcacctg gtatgatctg
3601 cagactgtgc ccattgaggc cctgggctct ctgccccctc cccctgctgc ccccagggag
3661 cctgccatcc actctgaggg ccagtgggtg accctgcctg cccctctgga cactatcaat
3721 gtgcacctga gggctggcta catcatcccc ctgcagggcc ctggcctgac taccactgag
3781 tctaggcagc agcccatggc cctggctgtg gctctgacca agggggggga ggccaggggg
3841 gagctgttct gggatgatgg ggagtctctg gaggtgctgg agaggggggc ctacacccag
3901 gtgatcttcc tggctaggaa taacaccatt gtcaatgagc tggtgagggt gacctctgag
3961 ggggctggcc tgcagctgca gaaggtgact gtgctggggg tggctactgc cccccagcag
```

[0967]

```
4021 gtgctgagca atggggtgcc tgtgagcaac ttcacctata gccctgacac caaggtgctg
4081 gacatctgtg tgagcctgct gatgggggag cagttcctgg tgagctggtg ctaatttaaa
4141 tctcgagccg ggcggagtgt gttagtctct ccagagggag gctggttccc cagggaagca
4201 gagcctgtgt gcgggcagca gctgtgtgcg ggcctggggg ttgttaagtg caattatttt
4261 taataaaagg ggcatttgga aaaaaaaaaa aaaggtagca gtcgacagat gaattctgca
4321 gatctgtggc ttctagctgc ccgggtggca tccctgtgac ccctccccag tgcctctcct
4381 ggccctggaa gttgccactc cagtgcccac cagccttgtc ctaataaaat taagttgcat
4441 cattttgtct gactaggtgt ccttctataa tattatgggg tggaggggag tggtatggag
4501 caaggggcaa gttgggaaga caacctgtag ggcctgcggg gtctattggg aaccaagctg
4561 gagtgcagtg gcacaatctt ggctcactgc aatctccgcc tcctgggttc aagcgattct
4621 cctgcctcag cctcccgagt tgttgggatt ccaggcatgc atgaccaggc tcagctaatt
4681 tttgtttttt tggtagagac ggggtttcac catattggcc aggctggtct ccaactccta
4741 atctcaggtg atctacccac cttggcctcc caaattgctg ggattacagg cgtgaaccac
4801 tgctcccttc cctgtccttc tgattttaaa aaaaagagaa atgttctggc acctgcactt
4861 gcactgggga cagcctattt tgctagtttg ttttgtttcg ttttgttttg atggagagcg
4921 tatgttgttt aaacgcggcc gcgtagataa gtagcatggc gggttaatca ttaactacaa
4981 ggaaccccta gtgatggagt tggccactcc ctctctgcgc gctcgctcgc tcactgaggc
5041 cgggcgacca aaggtcgccc gacgcccggg ctttgcccgg gcggcctcag tgagcgagcg
5101 agcgcgcagt taattaaggc gccctaggcc gacccttaga ctctgtactc agttctataa
5161 acgagccatt ggatacgaga tccgtagatt gataagggac acggaatatc cccggacgca
5221 atagacaccg gtggacagct tggtatcctg agcacagtcg cgcgtccgaa tctagctcta
5281 ctttagaggc cccggattct gatggtcgta gaccgcagaa ccgattgggg ggatgagatc
5341 tactagttat cagcacacaa ttgcccatta tacgcgcgta taatggacta ttgtgtgctg
5401 atatagggat aacagggtaa ttctagagct agcatatgga tccatcgatt tgatgcggta
5461 ttttctcctt acgcatctgt gcggtatttc acaccgcata cgtcaaagca accatagtac
5521 gcgccctgta gcggcgcatt aagcgcggcg ggtgtggtgg ttacgcgcag cgtgaccgct
5581 acacttgcca gcgccctagc gcccgctcct ttcgctttct tcccttcctt tctcgccacg
5641 ttcgccggct ttccccgtca agctctaaat cgggggctcc ctttagggtt ccgatttagt
5701 gctttacggc acctcgaccc caaaaaactt gatttgggtg atggttcacg tagtgggcca
5761 tcgccctgat agacggtttt tcgccctttg acgttggagt ccacgttctt taatagtgga
5821 ctcttgttcc aaactggaac aacactcaac tctatctcgg gctattcttt tgatttataa
5881 gggattttgc cgatttcggt ctattggtta aaaaatgagc tgatttaaca aaaatttaac
5941 gcgaatttta acaaaatatt aacgtttaca attttatggt gcactctcag tacaatctgc
6001 tctgatgccg catagttaag ccagccccga cacccgccaa cacccgctga cgcgccctga
6061 cgggcttgtc tgctcccggc atccgcttac agacaagctg tgaccgtctc cgggagctgc
6121 atgtgtcaga ggttttcacc gtcatcaccg aaacgcgcga gacgaaaggg cctcgtgata
6181 cgcctatttt tataggttaa tgtcatgata ataatggttt cttagacgtc aggtggcact
6241 tttcggggaa atgtgcgcgg aacccctatt tgtttatttt tctaaataca ttcaaatatg
6301 tatccgctca tgagacaata accctgataa atgcttcaat aatattgaaa aaggaagagt
6361 atgagccata ttcaacggga aacgtcgagg ccgcgattaa attccaacat ggatgctgat
6421 ttatatgggt ataaatgggc tcgcgataat gtcgggcaat caggtgcgac aatctatcgc
6481 ttgtatggga agcccgatgc gccagagttg tttctgaaac atggcaaagg tagcgttgcc
6541 aatgatgtta cagatgagat ggtcagacta aactggctga cggaatttat gcctcttccg
6601 accatcaagc attttatccg tactcctgat gatgcatggt tactcaccac tgcgatcccc
6661 ggaaaaacag cattccaggt attagaagaa tatcctgatt caggtgaaaa tattgttgat
6721 gcgctggcag tgttcctgcg ccggttgcat tcgattcctg tttgtaattg tccttttaac
6781 agcgatcgcg tatttcgtct cgctcaggcg caatcacgaa tgaataacgg tttggttgat
6841 gcgagtgatt ttgatgacga gcgtaatggc tggcctgttg aacaagtctg gaaagaaatg
6901 cataaacttt tgccattctc accggattca gtcgtcactc atggtgattt ctcacttgat
6961 aaccttattt ttgacgaggg gaaattaata ggttgtattg atgttggacg agtcggaatc
7021 gcagaccgat accaggatct tgccatccta tggaactgcc tcggtgagtt ttctccttca
7081 ttacagaaac ggctttttca aaaatatggt attgataatc ctgatatgaa taaattgcag
7141 tttcatttga tgctcgatga gtttttctaa gcgtataatg gtctagagct agcatatgga
7201 tccatcgatt ccattatacg cctgtcagac caagtttact catatatact ttagattgat
7261 ttaaaacttc atttttaatt taaaaggatc taggtgaaga tccttttga taatctcatg
7321 accaaaatcc cttaacgtga gttttcgttc cactgagcgt cagaccccgt agaaaagatc
7381 aaaggatctt cttgagatcc ttttttctg cgcgtaatct gctgcttgca aacaaaaaaa
7441 ccaccgctac cagcggtggt ttgtttgccg gatcaagagc taccaactct ttttccgaag
7501 gtaactggct tcagcagagc gcagatacca aatactgttc ttctagtgta gccgtagtta
7561 ggccaccact tcaagaactc tgtagcaccg cctacatacc tcgctctgct aatcctgtta
7621 ccagtggctg ctgccagtgg cgataagtcg tgtcttaccg ggttggactc aagacgatag
7681 ttaccggata aggcgcagcg gtcgggctga acggggggtt cgtgcacaca gcccagcttg
7741 gagcgaacga cctacaccga actgagatac ctacagcgtg agctatgaga aagcgccacg
7801 cttcccgaag ggagaaaggc ggacaggtat ccggtaagcg gcagggtcgg aacaggagag
7861 cgcacgaggg agcttccagg gggaaacgcc tggtatcttt atagtcctgt cgggtttcgc
7921 cacctctgac ttgagcgtcg atttttgtga tgctcgtcag gggggcggag cctatggaaa
7981 aacgccagca acgcggcctt tttacggttc ctggcctttt gctggccttt tgctcacatg
8041 t (서열 번호 : 476)
```

[0968]

pP072_seq100-201Ig_25-56 결실 (서열번호: 477)

```
       1 tctagagcta gcatatggat ccatcgattt agggataaca gggtaattat cagcacacaa
      61 ttgcccatta tacgcgcgta taatggacta ttgtgtgctg atatctgtac acttaagggc
     121 tagatcttag cttacgtcac tagagggtcc acgtttagtt tttaagatcc attgatctcc
     181 taaacgctgc aagattcgca acctggtata cttagcctag gcgctaggtc ctagtgcagc
     241 gggacttttt ttctaaagtc gttgagagga ggagtcgtca gaccagatag ctttgatgtc
     301 ctgatcggaa ggatcgttgg ccccccctgca ggcagctgtt aattaactgc gcgctcgctc
     361 gctcactgag gccgcccggg caaagcccgg gcgtcgggcg acctttggtc gcccggcctc
     421 agtgagcgag cgagcgcgca gagagggagt ggccaactcc atcactaggg gttccttgta
     481 gttaatgatt aacccgccat gctacttatc tacggcgcgc cacgcgttct aggagttaat
     541 ttttaaaaag cagtcaaaag tccaagtgcc cttgcgagca tttactctct ctgtttgctc
     601 tggttaataa tctcaggagc acaaacattc cttactagtt ctaggagtta atttttaaaa
     661 agcagtcaaa agtccaagtg cccttgcgag catttactct ctctgtttgc tctggttaat
     721 aatctcagga gcacaaacat tccttactag ttctagagcg gccgccagtg tgctggaatt
     781 cggctttttt agggctggaa gctacctttg acatcatttc ctctgcgaat gcatgtataa
     841 tttctacaga acctattaga aaggatcacc cagcctctgc ttttgtacaa ctttccctta
     901 aaaaactgcc aatcccactg ctgtttggcc caatagtgag aacttttcc tgctgcctct
     961 tggtgctttt gcctatggcc cctattctgc ctgctgaaga cactcttgcc agcatggact
    1021 taaacccctc cagctctgac aatcctcttt ctcttttgtt ttacatgaag ggtctggcag
    1081 ccaaagcaat cactcaaagt tcaaacctta tcatttttg ctttgttcct cttggccttg
    1141 gttttgtaca tcagctttga aaataccatc ccagggttaa tgctggggtt aatttataac
    1201 tgagagtgct ctagttctgc aatacaggac atgctataaa aatggaaaga tgttgctttc
    1261 tgagagatca ggtggattct tgggcatttg cttaagcttg gtacctttt tatgggggtg
    1321 aggcaccctc cctgttctca caggctgctg gctgtgtgtg ctctggtgtc tctggccact
    1381 gccatggagt ttgggctgag ctgggtcttt ctggtggccc tgctgaaggg agtccagtgt
    1441 gagcagcagg gggccagcag gccaggcccc agggatgccc aggcccaccc tggcagaccc
    1501 agggctgtgc ccacccagtg tgatgtgcct cccaacagca gatttgactg tgcccctgat
    1561 aaggccatta ctcaggaaca gtgtgaggcc aggggctgct gctatatccc tgccaagcag
    1621 ggcctgcagg gggcccagat ggggcagccc tggtgcttct tccccccag ctacccctct
    1681 tataagctgg agaatctgag cagctctgaa atgggctaca ctgccactct gaccaggact
    1741 acccccacct tcttccccaa ggatattctg actctgaggc tggatgtgat gatggagact
    1801 gagaacaggc tgcacttcac catcaaggac cctgccaaca ggaggtatga ggtgcccctg
    1861 gaaactccca gggtgcactc tagggccccc agccccctgt attctgtgga gttctctgag
    1921 gagccttttg gggtcattgt ccacaggcag ctggatggca gggtgctgct gaatactact
    1981 gtggcccctc tgttctttgc tgaccagttc ctgcagctga gcaccagcct gccttctcag
    2041 tacattactg gcctggctga gcatctgagc cccctgatgc tgagcacctc ttggaccaga
    2101 atcaccctgt ggaacaggga cctggctccc actcctgggg ccaacctgta tggcagccac
    2161 cccttctacc tggccctgga ggatgggggc tctgcccatg gggtgttcct gctgaacagc
    2221 aatgccatgg atgtggtgct gcagccctct cctgccctgt cttggagatc tactgggggc
    2281 atcctggatg tgtatatctt cctggggcct gagcccaagt ctgtggtgca gcagtacctg
    2341 gatgtggtgg gctacccctt catgccccca tactggggcc tgggcttcca cctgtgcagg
    2401 tggggctact cttctactgc tatcaccagg caggtggtgg agaacatgac cagggctcac
    2461 ttccctctgg atgtgcagtg gaatgacctg gactacatgg actctaggag agacttcact
    2521 tttaataagg atgggttcag ggactttcct gccatggtgc aggagctgca tcaggggggc
    2581 aggagatata tgatgattgt ggaccctgct atttctagct ctggccctgc tggcagctat
    2641 aggccctatg atgaggggct gaggaggggg gtgttcatca ctaatgagac tggccagccc
    2701 ctgattggca aggtgtggcc tggctctact gccttccctg atttcaccaa ccccactgcc
    2761 ctggcctggt gggaggatat ggtggctgag tttcatgacc aggtgccctt tgatggcatg
    2821 tggattgaca tgaatgagcc cagcaacttt atcaggggct ctgaagatgg ctgccccaac
    2881 aatgagctgg agaaccccca ctatgtgcct ggggtggtgg ggggcaccct gcaggctgcc
    2941 accatctgtg ccagcagcca ccagttcctg agcacccact ataacctgca caacctgtat
    3001 ggcctgactg aggccattgc ctctcacagg gccctggtga aggctagggg gactaggccc
    3061 tttgtgatca gcaggtctac ttttgctggc catggcaggt atgctgggca ctggactggg
    3121 gatgtgtggt ctagctggga gcagctggcc agctctgtgc ctgagatcct gcagtttaat
    3181 ctgctggggg tgcccctggt gggggctgat gtgtgtggct tcctgggcaa tacctctgag
    3241 gagctgtgtg tgaggtggac tcagctgggg gctttctacc ccttcatgag aaaccacaac
    3301 tctctgctga gcctgcccca ggagccctat tctttttctg agcctgccca gcaggctatg
    3361 aggaaggccc tgactctgag gtatgccctg ctgccccacc tgtataccct gttccatcag
    3421 gcccatgtgg ctggggagac tgtggccaga cctctgttcc tggagttccc caaggatagc
    3481 tctacttgga ctgtggacca ccagctgctg tgggggggagg ctctgctgat caccctgtg
    3541 ctgcaggctg ggaaggctga ggtgactggc tatttccccc tgggcacctg gtatgatctg
    3601 cagactgtgc ccattgaggc cctgggctct ctgccccctc cccctgctgc ccccagggag
    3661 cctgccatcc actctgaggg ccagtgggtg accctgcctg cccctctgga cactatcaat
    3721 gtgcacctga gggctggcta catcatcccc ctgcagggcc ctggcctgac taccactgag
    3781 tctaggcagc agcccatggc cctggctgtg gctctgacca agggggggga ggccaggggg
    3841 gagctgttct gggatgatgg ggagtctctg gaggtgctgg agaggggggc ctacacccag
    3901 gtgatcttcc tggctaggaa taacaccatt gtcaatgagc tggtgagggt gacctctgag
```

[0969]

```
3961 ggggctggcc tgcagctgca gaaggtgact gtgctggggg tggctactgc cccccagcag
4021 gtgctgagca atggggtgcc tgtgagcaac ttcacctata gccctgacac caaggtgctg
4081 gacatctgtg tgagcctgct gatgggggag cagttcctgg tgagctggtg ctaatttaaa
4141 tctcgagccg ggcggagtgt gttagtctct ccagagggag gctggttccc cagggaagca
4201 gagcctgtgt gcgggcagca gctgtgtgcg ggcctggggg ttgttaagtg caattatttt
4261 taataaaagg ggcatttgga aaaaaaaaaa aaaggtagca gtcgacagat gaattctgca
4321 gatctgtggc ttctagctgc ccgggtggca tccctgtgac ccctccccag tgcctctcct
4381 ggccctggaa gttgccactc cagtgcccac cagccttgtc ctaataaaat taagttgcat
4441 cattttgtct gactaggtgt ccttctataa tattatgggg tggaggggag tggtatggag
4501 caaggggcaa gttgggaaga caacctgtag ggcctgcggg gtctattggg aaccaagctg
4561 gagtgcagtg gcacaatctt ggctcactgc aatctccgcc tcctgggttc aagcgattct
4621 cctgcctcag cctcccgagt tgttgggatt ccaggcatgc atgaccaggc tcagctaatt
4681 tttgtttttt tggtagagac ggggtttcac catattggcc aggctggtct ccaactccta
4741 atctcaggtg atctacccac cttggcctcc caaattgctg ggattacagg cgtgaaccac
4801 tgctcccttc cctgtccttc tgattttaaa aaaaagagaa atgttctggc acctgcactt
4861 gcactgggga cagcctattt tgctagtttg ttttgtttcg ttttgttttg atggagagcg
4921 tatgttgttt aaacgcggcc gcgtagataa gtagcatggc gggttaatca ttaactacaa
4981 ggaaccccta gtgatggagt tggccactcc ctctctgcgc gctcgctcgc tcactgaggc
5041 cgggcgacca aaggtcgccc gacgcccggg ctttgcccgg gcggcctcag tgagcgagcg
5101 agcgcgcagt taattaaggc gccctaggcc gacccttaga ctctgtactc agttctataa
5161 acgagccatt ggatacgaga tccgtagatt gataagggac acggaatatc cccggacgca
5221 atagacaccg gtggacagct tggtatcctg agcacagtcg cgcgtccgaa tctagctcta
5281 ctttagaggc cccggattct gatggtcgta gaccgcagaa ccgattgggg ggatgagatc
5341 tactagttat cagcacacaa ttgcccatta tacgcgcgta taatggacta ttgtgtgctg
5401 atatagggat aacagggtaa ttctagagct agcatatgga tccatcgatt tgatgcggta
5461 ttttctcctt acgcatctgt gcggtatttc acaccgcata cgtcaaagca accatagtac
5521 gcgccctgta gcggcgcatt aagcgcggcg ggtgtggtgg ttacgcgcag cgtgaccgct
5581 acacttgcca gcgccctagc gcccgctcct ttcgctttct tcccttcctt tctcgccacg
5641 ttcgccggct ttccccgtca agctctaaat cgggggctcc ctttagggtt ccgatttagt
5701 gctttacggc acctcgaccc caaaaaactt gatttgggtg atggttcacg tagtgggcca
5761 tcgccctgat agacggtttt tcgccctttg acgttggagt ccacgttctt taatagtgga
5821 ctcttgttcc aaactggaac aacactcaac tctatctcgg gctattcttt tgatttataa
5881 gggattttgc cgatttcggt ctattggtta aaaaatgagc tgatttaaca aaaatttaac
5941 gcgaatttta acaaaatatt aacgtttaca attttatggt gcactctcag tacaatctgc
6001 tctgatgccg catagttaag ccagccccga cacccgccaa cacccgctga cgcgccctga
6061 cgggcttgtc tgctcccggc atccgcttac agacaagctg tgaccgtctc cgggagctgc
6121 atgtgtcaga ggttttcacc gtcatcaccg aaacgcgcga gacgaaaggg cctcgtgata
6181 cgcctatttt tataggttaa tgtcatgata ataatggttt cttagacgtc aggtggcact
6241 tttcggggaa atgtgcgcgg aacccctatt tgtttatttt tctaaataca ttcaaatatg
6301 tatccgctca tgagacaata accctgataa atgcttcaat aatattgaaa aaggaagagt
6361 atgagccata ttcaacggga aacgtcgagg ccgcgattaa attccaacat ggatgctgat
6421 ttatatgggt ataaatgggc tcgcgataat gtcgggcaat caggtgcgac aatctatcgc
6481 ttgtatggga agcccgatgc gccagagttg tttctgaaac atggcaaagg tagcgttgcc
6541 aatgatgtta cagatgagat ggtcagacta aactggctga cggaatttat gcctcttccg
6601 accatcaagc attttatccg tactcctgat gatgcatggt tactcaccac tgcgatcccc
6661 ggaaaaacag cattccaggt attagaagaa tatcctgatt caggtgaaaa tattgttgat
6721 gcgctggcag tgttcctgcg ccggttgcat tcgattcctg tttgtaattg tccttttaac
6781 agcgatcgcg tatttcgtct cgctcaggcg caatcacgaa tgaataacgg tttggttgat
6841 gcgagtgatt ttgatgacga gcgtaatggc tggcctgttg aacaagtctg gaaagaaatg
6901 cataaacttt tgccattctc accggattca gtcgtcactc atggtgattt ctcacttgat
6961 aaccttattt ttgacgaggg gaaattaata ggttgtattg atgttggacg agtcggaatc
7021 gcagaccgat accaggatct tgccatccta tggaactgcc tcggtgagtt ttctccttca
7081 ttacagaaac ggctttttca aaaatatggt attgataatc ctgatatgaa taaattgcag
7141 tttcatttga tgctcgatga gtttttctaa gcgtataatg gtctagagct agcatatgga
7201 tccatcgatt ccattatacg cctgtcagac caagtttact catatatact ttagattgat
7261 ttaaaacttc atttttaatt taaaaggatc taggtgaaga tccttttttga taatctcatg
7321 accaaaatcc cttaacgtga gttttcgttc cactgagcgt cagaccccgt agaaaagatc
7381 aaaggatctt cttgagatcc ttttttttctg cgcgtaatct gctgcttgca aacaaaaaaa
7441 ccaccgctac cagcggtggt ttgtttgccg gatcaagagc taccaactct ttttccgaag
7501 gtaactggct tcagcagagc gcagatacca aatactgttc ttctagtgta gccgtagtta
7561 ggccaccact tcaagaactc tgtagcaccg cctacatacc tcgctctgct aatcctgtta
7621 ccagtggctg ctgccagtgg cgataagtcg tgtcttaccg ggttggactc aagacgatag
7681 ttaccggata aggcgcagcg gtcgggctga acgggggttt cgtgcacaca gcccagcttg
7741 gagcgaacga cctacaccga actgagatac ctacagcgtg agctatgaga aagcgccacg
7801 cttcccgaag ggagaaaggc ggacaggtat ccggtaagcg gcagggtcgg aacaggagag
7861 cgcacgaggg agcttccagg gggaaacgcc tggtatcttt atagtcctgt cgggtttcgc
7921 cacctctgac ttgagcgtcg atttttgtga tgctcgtcag gggggcggag cctatggaaa
7981 aacgccagca acgcggcctt tttacggttc ctggcctttt gctggccttt tgctcacatg
```

[0970]

```
     8041 t (서열번호: 477)

pP073_seq3-IL2wt_25-56 결실 (서열번호: 478)
        1 tctagagcta gcatatggat ccatcgattt agggataaca gggtaattat cagcacacaa
       61 ttgcccatta tacgcgcgta taatggacta ttgtgtgctg atatctgtac acttaagggc
      121 tagatcttag cttacgtcac tagagggtcc acgtttagtt tttaagatcc attgatctcc
      181 taaacgctgc aagattcgca acctggtata cttagcctag gcgctaggtc ctagtgcagc
      241 gggacttttt ttctaaagtc gttgagagga ggagtcgtca gaccagatag ctttgatgtc
      301 ctgatcggaa ggatcgttgg ccccccgca ggcagctgtt aattaactgc gcgctcgctc
      361 gctcactgag gccgcccggg caaagcccgg gcgtcgggcg acctttggtc gcccggcctc
      421 agtgagcgag cgagcgcgca gagagggagt ggccaactcc atcactaggg gttccttgta
      481 gttaatgatt aacccgccat gctacttatc tacggcgcgc cacgcgttct aggagttaat
      541 ttttaaaaag cagtcaaaag tccaagtgcc cttgcgagca tttactctct ctgtttgctc
      601 tggttaataa tctcaggagc acaaacattc cttactagtt ctaggagtta atttttaaaa
      661 agcagtcaaa agtccaagtg cccttgcgag catttactct ctctgtttgc tctggttaat
      721 aatctcagga gcacaaacat tccttactag ttctagagcg gccgccagtg tgctggaatt
      781 cggctttttt agggctggaa gctacctttg acatcatttc ctctgcgaat gcatgtataa
      841 tttctacaga acctattaga aaggatcacc cagcctctgc ttttgtacaa ctttccctta
      901 aaaaactgcc aatcccactg ctgtttggcc caatagtgag aacttttcc tgctgcctct
      961 tggtgctttt gcctatggcc cctattctgc ctgctgaaga cactcttgcc agcatggact
     1021 taaacccctc cagctctgac aatcctcttt ctcttttgtt ttacatgaag ggtctggcag
     1081 ccaaagcaat cactcaaagt tcaaacctta tcatttttg ctttgttcct cttggccttg
     1141 gttttgtaca tcagctttga aaataccatc ccagggttaa tgctggggtt aatttataac
     1201 tgagagtgct ctagttctgc aatacaggac atgctataaa aatggaaaga tgttgctttc
     1261 tgagagatca ggtggattct tgggcatttg cttaagcttg gtacctttt tatgggagtg
     1321 agacatcctc cttgttctca tagactgctg gctgtgtgtg ctctggtgtc tctggctaca
     1381 gccatgtaca gaatgcagct gctgtcctgc attgcactgt cactggcact ggttaccaac
     1441 tcacagcagg gagcttctag acctggacct agagatgctc aggctcatcc tggaagacct
     1501 agagctgtgc ctacacagtg tgatgtgcct cctaattcta gatttgattg tgctcctgat
     1561 aaggctataa cacaggagca gtgtgaggct agaggatgtt gttatattcc tgctaagcag
     1621 ggactgcagg gagctcagat gggacagcct tggtgttttt ttcctccttc ttatccttct
     1681 tataagctgg agaatctgtc ttcttctgag atgggatata cagctacact gacaagaaca
     1741 acacctacat tttttcctaa ggatattctg acactgagac tggatgtgat gatggagaca
     1801 gagaatagac tgcattttac aattaaggat cctgctaata gaagatatga ggtgcctcta
     1861 gagacaccta gagtgcattc tagagctcct tctcctctgt attctgtgga gttttctgag
     1921 gagccttttg gagtgattgt gcatagacag ctggatggaa gagtgctgct gaatacaaca
     1981 gtggctcctc tgtttttttgc tgatcagttt ctgcagctgt ctacatctct gccttctcag
     2041 tatattacag gactggctga gcatctgtct cctctgatgc tgtctacatc ttggacaaga
     2101 attacactgt ggaatagaga tctggctcct acacctggag ctaatctgta tggatctcat
     2161 ccttttatc tggctctgga ggatggagga tctgctcatg gagtgtttct gctgaattct
     2221 aatgctatgg atgtagtgct gcagccttct cctgctctgt cttggagatc tacaggagga
     2281 attctggatg tgtatatttt tctaggacct gagcctaagt ctgtggtgca gcagtatctg
     2341 gatgtagtgg gatatccttt tatgcctcct tattggggac tgggatttca tctgtgtaga
     2401 tggggatatt cttctacagc tattacaaga caggtggttg agaatatgac aagagctcat
     2461 tttcctctgg atgtgcagtg gaatgatcta gattatatgg attctagaag agattttaca
     2521 tttaataagg atggatttag agattttcct gctatggtgc aggagctgca tcagggagga
     2581 agaagatata tgatgattgt ggatcctgct atttcttctt ctggacctgc tggatcttat
     2641 agaccttatg atgagggact gagaagagga gtgtttatta caaatgagac aggacagcct
     2701 ctgattggaa aggtgtggcc tggatctaca gcttttcctg attttacaaa tcctacagct
     2761 ctggcttggt gggaggatat ggtggctgag tttcatgatc aggtgccttt tgatggaatg
     2821 tggattgata tgaatgagcc ttctaatttt ataagaggat ctgaggatgg atgtcctaat
     2881 aatgagctag agaatcctcc ttatgtgcct ggagtagtgg gaggaacact gcaggctgct
     2941 acaatttgtg cttcttctca tcagtttctg tctacacatt ataatctgca taatctgtat
     3001 ggactgacag aggctattgc ttctcataga gctctggtga aggctagagg aacaagacct
     3061 tttgtgattt ctagatctac atttgctgga catggaagat atgctggaca ttggacagga
     3121 gatgtatggt cttcttggga gcagctagct tcttctgtgc ctgagattct gcagtttaat
     3181 ctgctaggag tgcctctggt gggagctgat gtgtgtggat ttctgggaaa tacatctgag
     3241 gagctgtgtg tgagatggac acagctggga gctttttatc cttttatgag aaatcataat
     3301 tctctgctgt ctctgcctca ggagccttat tctttttctg agcctgctca gcaggctatg
     3361 agaaaggctc tgacactgag atatgctctg ctgcctcatc tgtatacact gtttcatcag
     3421 gctcatgtgg ctggagagac agtagctaga cctctgtttc tggagtttcc taaggattct
     3481 tctacatgga cagttgatca tcagctgctg tggggagagg ctctgctgat tacacctgtg
     3541 ctgcaggctg gaaaggctga ggtgacagga tattttcctc tgggaacatg gtatgatctg
     3601 cagacagtgc ctatagaggc tctgggatct ctgcctcctc ctcctgctgc tcctagagag
     3661 cctgctattc attctgaggg acagtgggtg acactgcctg ctcctctgga tacaattaat
     3721 gtgcatctga gagctggata tattattcct ctgcagggac ctggactgac aacaacagag
     3781 tctagacagc agcctatggc tctggctgtg gctctgacaa agggaggaga ggctagagga
     3841 gagctgtttt gggatgatgg agagtctctg gaggtgctgg agagaggagc ttatacacag
```

[0971]

```
3901 gtgatttttc tggctagaaa taatacaatt gtgaatgagc tggtgagagt gacatctgag
3961 ggagctggac tgcagctgca gaaggtgaca gtgctgggag tggctacagc tcctcagcag
4021 gtgctgtcta atggagtgcc tgtgtctaat tttacatatt ctcctgatac aaaggtgctg
4081 gatatttgtg tgtctctgct gatgggagag cagtttctgg tgtcttggtg ttaatgattt
4141 aaatctcgag ccgggcggag tgtgttagtc tctccagagg gaggctggtt ccccagggaa
4201 gcagagcctg tgtgcgggca gcagctgtgt gcgggcctgg gggttgttaa gtgcaattat
4261 ttttaataaa aggggcattt ggaaaaaaaa aaaaaaggta gcagtcgaca gatgaattct
4321 gcagatctgt ggcttctagc tgcccgggtg gcatccctgt gacccctccc cagtgcctct
4381 cctggccctg gaagttgcca ctccagtgcc caccagcctt gtcctaataa aattaagttg
4441 catcattttg tctgactagg tgtccttcta taatattatg gggtggaggg gggtggtatg
4501 gagcaagggg caagttggga agacaacctg tagggcctgc ggggtctatt gggaaccaag
4561 ctggagtgca gtggcacaat cttggctcac tgcaatctcc gcctcctggg ttcaagcgat
4621 tctcctgcct cagcctcccg agttgttggg attccaggca tgcatgacca ggctcagcta
4681 atttttgttt ttttggtaga gacggggttt caccatattg gccaggctgg tctccaactc
4741 ctaatctcag gtgatctacc caccttggcc tcccaaattg ctgggattac aggcgtgaac
4801 cactgctccc ttccctgtcc ttctgatttt aaaaaaaaga gaaatgttct ggcacctgca
4861 cttgcactgg ggacagccta ttttgctagt ttgttttgtt tcgttttgtt ttgatggaga
4921 gcgtatgttg tttaaacgcg gccgcgtaga taagtagcat ggcgggttaa tcattaacta
4981 caaggaaccc ctagtgatgg agttggccac tccctctctg cgcgctcgct cgctcactga
5041 ggccgggcga ccaaaggtcg cccgacgccc gggctttgcc cgggcggcct cagtgagcga
5101 gcgagcgcgc agttaattaa ggcgccctag gccgaccctt agactctgta ctcagttcta
5161 taaacgagcc attggatacg agatccgtag attgataagg gacacggaat atccccggac
5221 gcaatagaca ccggtggaca gcttggtatc ctgagcacag tcgcgcgtcc gaatctagct
5281 ctactttaga ggccccggat tctgatggtc gtagaccgca gaaccgattg gggggatgag
5341 atctactagt tatcagcaca caattgccca ttatacgcgc gtataatgga ctattgtgtg
5401 ctgatatagg gataacaggg taattctaga gctagcatat ggatccatcg atttgatgcg
5461 gtattttctc cttacgcatc tgtgcggtat ttcacaccgc atacgtcaaa gcaaccatag
5521 tacgcgccct gtagcggcgc attaagcgcg gcgggtgtgg tggttacgcg cagcgtgacc
5581 gctacacttg ccagcgccct agcgcccgct cctttcgctt tcttcccttc ctttctcgcc
5641 acgttcgccg gctttccccg tcaagctcta aatcgggggc tccctttagg gttccgattt
5701 agtgctttac ggcacctcga ccccaaaaaa cttgatttgg gtgatggttc acgtagtggg
5761 ccatcgccct gatagacggt ttttcgccct ttgacgttgg agtccacgtt ctttaatagt
5821 ggactcttgt tccaaactgg aacaacactc aactctatct cgggctattc ttttgattta
5881 taagggattt tgccgatttc ggtctattgg ttaaaaaatg agctgattta acaaaaattt
5941 aacgcgaatt ttaacaaaat attaacgttt acaattttat ggtgcactct cagtacaatc
6001 tgctctgatg ccgcatagtt aagccagccc cgacacccgc caacacccgc tgacgcgccc
6061 tgacgggctt gtctgctccc ggcatccgct tacagacaag ctgtgaccgt ctccgggagc
6121 tgcatgtgtc agaggttttc accgtcatca ccgaaacgcg cgagacgaaa gggcctcgtg
6181 atacgcctat ttttataggt taatgtcatg ataataatgg tttcttagac gtcaggtggc
6241 acttttcggg gaaatgtgcg cggaacccct atttgtttat ttttctaaat acattcaaat
6301 atgtatccgc tcatgagaca ataaccctga taaatgcttc aataatattg aaaaaggaag
6361 agtatgagcc atattcaacg ggaaacgtcg aggccgcgat taaattccaa catggatgct
6421 gatttatatg ggtataaatg ggctcgcgat aatgtcgggc aatcaggtgc gacaatctat
6481 cgcttgtatg ggaagcccga tgcgccagag ttgtttctga aacatggcaa aggtagcgtt
6541 gccaatgatg ttacagatga gatggtcaga ctaaactggc tgacggaatt tatgcctctt
6601 ccgaccatca agcattttat ccgtactcct gatgatgcat ggttactcac cactgcgatc
6661 cccggaaaaa cagcattcca ggtattagaa gaatatcctg attcaggtga aaatattgtt
6721 gatgcgctgg cagtgttcct gcgccggttg cattcgattc ctgtttgtaa ttgtccttt
6781 aacagcgatc gcgtatttcg tctcgctcag gcgcaatcac gaatgaataa cggtttggtt
6841 gatgcgagtg attttgatga cgagcgtaat ggctggcctg ttgaacaagt ctggaaagaa
6901 atgcataaac ttttgccatt ctcaccggat tcagtcgtca ctcatggtga tttctcactt
6961 gataacctta tttttgacga ggggaaatta ataggttgta ttgatgttgg acgagtcgga
7021 atcgcagacc gataccagga tcttgccatc ctatggaact gcctcggtga gttttctcct
7081 tcattacaga aacggctttt tcaaaaatat ggtattgata atcctgatat gaataaattg
7141 cagtttcatt tgatgctcga tgagtttttc taagcgtata atggtctaga gctagcatat
7201 ggatccatcg attccattat acgcctgtca gaccaagttt actcatatat actttagatt
7261 gatttaaaac ttcattttta atttaaaagg atctaggtga agatcctttt tgataatctc
7321 atgaccaaaa tcccttaacg tgagtttcg ttccactgag cgtcagaccc cgtagaaaag
7381 atcaaaggat cttcttgaga tccttttttt ctgcgcgtaa tctgctgctt gcaaacaaaa
7441 aaaccaccgc taccagcggt ggtttgtttg ccggatcaag agctaccaac tctttttccg
7501 aaggtaactg gcttcagcag agcgcagata ccaaatactg ttcttctagt gtagccgtag
7561 ttaggccacc acttcaagaa ctctgtagca ccgcctacat acctcgctct gctaatcctg
7621 ttaccagtgg ctgctgccag tggcgataag tcgtgtctta ccgggttgga ctcaagacga
7681 tagttaccgg ataaggcgca gcggtcgggc tgaacggggg gttcgtgcac acagcccagc
7741 ttggagcgaa cgacctacac cgaactgaga tacctacagc gtgagctatg agaaagcgcc
7801 acgcttcccg aagggagaaa ggcggacagg tatccggtaa gcggcagggt cggaacagga
7861 gagcgcacga gggagcttcc agggggaaac gcctggtatc tttatagtcc tgtcgggttt
7921 cgccacctct gacttgagcg tcgatttttg tgatgctcgt caggggggcg gagcctatgg
```

[0972]

```
     7981 aaaaacgcca gcaacgcggc ctttttacgg ttcctggcct tttgctggcc ttttgctcac
     8041 atgt (서열번호: 478)

pP074_seq3-201Ig_25-56 결실 (서열번호: 479)
        1 tctagagcta gcatatggat ccatcgattt agggataaca gggtaattat cagcacacaa
       61 ttgcccatta tacgcgcgta taatggacta ttgtgtgctg atatctgtac acttaagggc
      121 tagatcttag cttacgtcac tagagggtcc acgtttagtt tttaagatcc attgatctcc
      181 taaacgctgc aagattcgca acctggtata cttagcctag gcgctaggtc ctagtgcagc
      241 gggacttttt ttctaaagtc gttgagagga ggagtcgtca gaccagatag ctttgatgtc
      301 ctgatcggaa ggatcgttgg ccccccctgca ggcagctgtt aattaactgc gcgctcgctc
      361 gctcactgag gccgcccggg caaagcccgg gcgtcgggcg acctttggtc gcccggcctc
      421 agtgagcgag cgagcgcgca gagagggagt ggccaactcc atcactaggg gttccttgta
      481 gttaatgatt aacccgccat gctacttatc tacggcgcgc cacgcgttct aggagttaat
      541 ttttaaaaag cagtcaaaag tccaagtgcc cttgcgagca tttactctct ctgtttgctc
      601 tggttaataa tctcaggagc acaaacattc cttactagtt ctaggagtta atttttaaaa
      661 agcagtcaaa agtccaagtg cccttgcgag catttactct ctctgtttgc tctggttaat
      721 aatctcagga gcacaaacat tccttactag ttctagagcg gccgccagtg tgctggaatt
      781 cggctttttt agggctggaa gctacctttg acatcatttc ctctgcgaat gcatgtataa
      841 tttctacaga acctattaga aaggatcacc cagcctctgc ttttgtacaa ctttccctta
      901 aaaaactgcc aatcccactg ctgtttggcc caatagtgag aacttttcc tgctgcctct
      961 tggtgctttt gcctatggcc cctattctgc ctgctgaaga cactcttgcc agcatggact
     1021 taaacccctc cagctctgac aatcctcttt ctcttttgtt ttacatgaag ggtctggcag
     1081 ccaaagcaat cactcaaagt tcaaacctta tcatttttg ctttgttcct cttggccttg
     1141 gttttgtaca tcagctttga aaataccatc ccagggttaa tgctggggtt aatttataac
     1201 tgagagtgct ctagttctgc aatacaggac atgctataaa aatggaaaga tgttgctttc
     1261 tgagagatca ggtggattct tgggcatttg cttaagcttg gtacctttt tatgggagtg
     1321 agacatcctc cttgttctca tagactgctg gctgtgtgtg ctctggtgtc tctggctaca
     1381 gccatggagt ttgggctgag ctgggtcttt ctggtggccc tgctgaaggg agtccagtgt
     1441 gagcagcagg gagcttctag acctggacct agagatgctc aggctcatcc tggaagacct
     1501 agagctgtgc ctacacagtg tgatgtgcct cctaattcta gatttgattg tgctcctgat
     1561 aaggctataa cacaggagca gtgtgaggct agaggatgtt gttatattcc tgctaagcag
     1621 ggactgcagg gagctcagat gggacagcct tggtgttttt ttcctccttc ttatccttct
     1681 tataagctgg agaatctgtc ttcttctgag atgggatata cagctacact gacaagaaca
     1741 acacctacat tttttcctaa ggatattctg acactgagac tggatgtgat gatggagaca
     1801 gagaatagac tgcattttac aattaaggat cctgctaata gaagatatga ggtgcctcta
     1861 gagacaccta gagtgcattc tagagctcct tctcctctgt attctgtgga gttttctgag
     1921 gagccttttg gagtgattgt gcatagacag ctggatggaa gagtgctgct gaatacaaca
     1981 gtggctcctc tgttttttgc tgatcagttt ctgcagctgt ctacatctct gccttctcag
     2041 tatattacag gactggctga gcatctgtct cctctgatgc tgtctacatc ttggacaaga
     2101 attacactgt ggaatagaga tctggctcct acacctggag ctaatctgta tggatctcat
     2161 ccttttatc tggctctgga ggatggagga tctgctcatg gagtgtttct gctgaattct
     2221 aatgctatgg atgtagtgct gcagccttct cctgctctgt cttggagatc tacaggagga
     2281 attctggatg tgtatatttt tctaggacct gagcctaagt ctgtggtgca gcagtatctg
     2341 gatgtagtgg gatatccttt tatgcctcct tattggggac tgggatttca tctgtgtaga
     2401 tggggatatt cttctacagc tattacaaga caggtggttg agaatatgac aagagctcat
     2461 tttcctctgg atgtgcagtg gaatgatcta gattatatgg attctagaag agattttaca
     2521 tttaataagg atggatttag agattttcct gctatggtgc aggagctgca tcagggagga
     2581 agaagatata tgatgattgt ggatcctgct atttcttctt ctggacctgc tggatcttat
     2641 agaccttatg atgagggact gagaagagga gtgtttatta caaatgagac aggacagcct
     2701 ctgattggaa aggtgtggcc tggatctaca gcttttcctg attttacaaa tcctacagct
     2761 ctggcttggt gggaggatat ggtggctgag tttcatgatc aggtgccttt tgatggaatg
     2821 tggattgata tgaatgagcc ttctaatttt ataagaggat ctgaggatgg atgtcctaat
     2881 aatgagctag agaatcctcc ttatgtgcct ggagtagtgg gaggaacact gcaggctgct
     2941 acaatttgtg cttcttctca tcagtttctg tctacacatt ataatctgca taatctgtat
     3001 ggactgacag aggctattgc ttctcataga gctctggtga aggctagagg aacaagacct
     3061 tttgtgattt ctagatctac atttgctgga catggaagat atgctggaca ttggacagga
     3121 gatgtatggt cttcttggga gcagctagct tcttctgtgc ctgagattct gcagtttaat
     3181 ctgctaggag tgcctctggt gggagctgat gtgtgtggat ttctgggaaa tacatctgag
     3241 gagctgtgtg tgagatggac acagctggga gctttttatc cttttatgag aaatcataat
     3301 tctctgctgt ctctgcctca ggagccttat tctttttctg agcctgctca gcaggctatg
     3361 agaaaggctc tgacactgag atatgctctg ctgcctcatc tgtatacact gtttcatcag
     3421 gctcatgtgg ctggagagac agtagctaga cctctgtttc tggagtttcc taaggattct
     3481 tctacatgga cagttgatca tcagctgctg tggggagagg ctctgctgat tacacctgtg
     3541 ctgcaggctg gaaaggctga ggtgacagga tattttcctc tgggaacatg gtatgatctg
     3601 cagacagtgc ctatagaggc tctgggatct ctgcctcctc ctcctgctgc tcctagagag
     3661 cctgctattc attctgaggg acagtgggtg acactgcctg ctcctctgga tacaattaat
     3721 gtgcatctga gagctggata tattattcct ctgcagggac ctggactgac aacaacagag
     3781 tctagacagc agcctatggc tctggctgtg gctctgacaa agggaggaga ggctagagga
```

[0973]

```
3841 gagctgtttt gggatgatgg agagtctctg gaggtgctgg agagaggagc ttatacacag
3901 gtgatttttc tggctagaaa taatacaatt gtgaatgagc tggtgagagt gacatctgag
3961 ggagctggac tgcagctgca gaaggtgaca gtgctgggag tggctacagc tcctcagcag
4021 gtgctgtcta atggagtgcc tgtgtctaat tttacatatt ctcctgatac aaaggtgctg
4081 gatatttgtg tgtctctgct gatgggagag cagtttctgg tgtcttggtg ttaatgattt
4141 aaatctcgag ccgggcggag tgtgttagtc tctccagagg gaggctggtt ccccagggaa
4201 gcagagcctg tgtgcgggca gcagctgtgt gcgggcctgg gggttgttaa gtgcaattat
4261 ttttaataaa aggggcattt ggaaaaaaaa aaaaaaggta gcagtcgaca gatgaattct
4321 gcagatctgt ggcttctagc tgcccgggtg gcatccctgt gacccctccc cagtgcctct
4381 cctggccctg gaagttgcca ctccagtgcc caccagcctt gtcctaataa aattaagttg
4441 catcattttg tctgactagg tgtccttcta taatattatg gggtggaggg gggtggtatg
4501 gagcaagggg caagttggga agacaacctg tagggcctgc ggggtctatt gggaaccaag
4561 ctggagtgca gtggcacaat cttggctcac tgcaatctcc gcctcctggg ttcaagcgat
4621 tctcctgcct cagcctcccg agttgttggg attccaggca tgcatgacca ggctcagcta
4681 atttttgttt ttttggtaga gacggggttt caccatattg gccaggctgg tctccaactc
4741 ctaatctcag gtgatctacc caccttggcc tcccaaattg ctgggattac aggcgtgaac
4801 cactgctccc ttccctgtcc ttctgatttt aaaaaaaaga gaaatgttct ggcacctgca
4861 cttgcactgg ggacagccta ttttgctagt ttgttttgtt tcgttttgtt ttgatggaga
4921 gcgtatgttg tttaaacgcg gccgcgtaga taagtagcat ggcgggttaa tcattaacta
4981 caaggaaccc ctagtgatgg agttggccac tccctctctg cgcgctcgct cgctcactga
5041 ggccgggcga ccaaaggtcg cccgacgccc gggctttgcc cgggcggcct cagtgagcga
5101 gcgagcgcgc agttaattaa ggcgccctag gccgaccctt agactctgta ctcagttcta
5161 taaacgagcc attggatacg agatccgtag attgataagg gacacggaat atccccggac
5221 gcaatagaca ccggtggaca gcttggtatc ctgagcacag tcgcgcgtcc gaatctagct
5281 ctactttaga ggccccggat tctgatggtc gtagaccgca gaaccgattg gggggatgag
5341 atctactagt tatcagcaca caattgccca ttatacgcgc gtataatgga ctattgtgtg
5401 ctgatatagg gataacaggg taattctaga gctagcatat ggatccatcg atttgatgcg
5461 gtattttctc cttacgcatc tgtgcggtat ttcacaccgc atacgtcaaa gcaaccatag
5521 tacgcgccct gtagcggcgc attaagcgcg gcgggtgtgg tggttacgcg cagcgtgacc
5581 gctacacttg ccagcgccct agcgcccgct cctttcgctt tcttcccttc ctttctcgcc
5641 acgttcgccg gctttccccg tcaagctcta aatcgggggc tcccttttagg gttccgattt
5701 agtgctttac ggcacctcga ccccaaaaaa cttgatttgg gtgatggttc acgtagtggg
5761 ccatcgccct gatagacggt ttttcgccct ttgacgttgg agtccacgtt ctttaatagt
5821 ggactcttgt tccaaactgg aacaacactc aactctatct cgggctattc ttttgattta
5881 taagggattt tgccgatttc ggtctattgg ttaaaaaatg agctgattta acaaaaattt
5941 aacgcgaatt ttaacaaaat attaacgttt acaattttat ggtgcactct cagtacaatc
6001 tgctctgatg ccgcatagtt aagccagccc cgacacccgc caacacccgc tgacgcgccc
6061 tgacgggctt gtctgctccc ggcatccgct tacagacaag ctgtgaccgt ctccgggagc
6121 tgcatgtgtc agaggttttc accgtcatca ccgaaacgcg cgagacgaaa gggcctcgtg
6181 atacgcctat ttttataggt taatgtcatg ataataatgg tttcttagac gtcaggtggc
6241 acttttcggg gaaatgtgcg cggaacccct atttgtttat ttttctaaat acattcaaat
6301 atgtatccgc tcatgagaca ataaccctga taaatgcttc aataatattg aaaaaggaag
6361 agtatgagcc atattcaacg ggaaacgtcg aggccgcgat taaattccaa catggatgct
6421 gatttatatg ggtataaatg ggctcgcgat aatgtcgggc aatcaggtgc gacaatctat
6481 cgcttgtatg ggaagcccga tgcgccagag ttgtttctga aacatggcaa aggtagcgtt
6541 gccaatgatg ttacagatga gatggtcaga ctaaactggc tgacggaatt tatgcctctt
6601 ccgaccatca agcattttat ccgtactcct gatgatgcat ggttactcac cactgcgatc
6661 cccggaaaaa cagcattcca ggtattagaa gaatatcctg attcaggtga aaatattgtt
6721 gatgcgctgg cagtgttcct gcgccggttg cattcgattc ctgtttgtaa ttgtcctttt
6781 aacagcgatc gcgtatttcg tctcgctcag gcgcaatcac gaatgaataa cggtttggtt
6841 gatgcgagtg attttgatga cgagcgtaat ggctggcctg ttgaacaagt ctggaaagaa
6901 atgcataaac ttttgccatt ctcaccggat tcagtcgtca ctcatggtga tttctcactt
6961 gataacctta tttttgacga ggggaaatta ataggttgta ttgatgttgg acgagtcgga
7021 atcgcagacc gataccagga tcttgccatc ctatggaact gcctcggtga gttttctcct
7081 tcattacaga aacggctttt tcaaaaatat ggtattgata atcctgatat gaataaattg
7141 cagtttcatt tgatgctcga tgagtttttc taagcgtata atggtctaga gctagcatat
7201 ggatccatcg attccattat acgcctgtca gaccaagttt actcatatat actttagatt
7261 gatttaaaac ttcattttta atttaaaagg atctaggtga agatcctttt tgataatctc
7321 atgaccaaaa tcccttaacg tgagttttcg ttccactgag cgtcagaccc cgtagaaaag
7381 atcaaaggat cttcttgaga tccttttttt ctgcgcgtaa tctgctgctt gcaaacaaaa
7441 aaaccaccgc taccagcggt ggtttgtttg ccggatcaag agctaccaac tctttttccg
7501 aaggtaactg gcttcagcag agcgcagata ccaaatactg ttcttctagt gtagccgtag
7561 ttaggccacc acttcaagaa ctctgtagca ccgcctacat acctcgctct gctaatcctg
7621 ttaccagtgg ctgctgccag tggcgataag tcgtgtctta ccgggttgga ctcaagacga
7681 tagttaccgg ataaggcgca gcggtcgggc tgaacggggg gttcgtgcac acagcccagc
7741 ttggagcgaa cgacctacac cgaactgaga tacctacagc gtgagctatg agaaagcgcc
7801 acgcttcccg aagggagaaa ggcggacagg tatccggtaa gcggcagggt cggaacagga
7861 gagcgcacga gggagcttcc agggggaaac gcctggtatc tttatagtcc tgtcgggttt
```

[0974]

```
     7921 cgccacctct gacttgagcg tcgatttttg tgatgctcgt cagggggggcg gagcctatgg
     7981 aaaaacgcca gcaacgcggc ctttttacgg ttcctggcct tttgctggcc ttttgctcac
     8041 atgt (서열번호: 479)

pP075_seq100-IL2wt_뉴스타트 (서열번호: 480)
        1 tctagagcta gcatatggat ccatcgattt agggataaca gggtaattat cagcacacaa
       61 ttgcccatta tacgcgcgta taatggacta ttgtgtgctg atatctgtac acttaagggc
      121 tagatcttag cttacgtcac tagagggtcc acgtttagtt tttaagatcc attgatctcc
      181 taaacgctgc aagattcgca acctggtata cttagcctag gcgctaggtc ctagtgcagc
      241 gggacttttt ttctaaagtc gttgagagga ggagtcgtca gaccagatag ctttgatgtc
      301 ctgatcggaa ggatcgttgg ccccctgca ggcagctgtt aattaactgc gcgctcgctc
      361 gctcactgag gccgcccggg caaagcccgg gcgtcgggcg acctttggtc gcccggcctc
      421 agtgagcgag cgagcgcgca gagagggagt ggccaactcc atcactaggg gttccttgta
      481 gttaatgatt aacccgccat gctacttatc tacggcgcgc cacgcgttct aggagttaat
      541 ttttaaaaag cagtcaaaag tccaagtgcc cttgcgagca tttactctct ctgtttgctc
      601 tggttaataa tctcaggagc acaaacattc cttactagtt ctaggagtta atttttaaaa
      661 agcagtcaaa agtccaagtg cccttgcgag catttactct ctctgtttgc tctggttaat
      721 aatctcagga gcacaaacat tccttactag ttctagagcg gccgccagtg tgctggaatt
      781 cggctttttt agggctggaa gctacctttg acatcatttc ctctgcgaat gcatgtataa
      841 tttctacaga acctattaga aaggatcacc cagcctctgc ttttgtacaa ctttccctta
      901 aaaaactgcc aatcccactg ctgtttggcc caatagtgag aacttttcc tgctgcctct
      961 tggtgctttt gcctatggcc cctattctgc ctgctgaaga cactcttgcc agcatggact
     1021 taaacccctc cagctctgac aatcctcttt ctcttttgtt ttacatgaag ggtctggcag
     1081 ccaaagcaat cactcaaagt tcaaacctta tcatttttg ctttgttcct cttggccttg
     1141 gttttgtaca tcagctttga aaataccatc ccagggttaa tgctggggtt aatttataac
     1201 tgagagtgct ctagttctgc aatacaggac atgctataaa aatggaaaga tgttgctttc
     1261 tgagagatca ggtggattct tgggcatttg cttaagcttg gtacctttt tatgggggtg
     1321 aggcaccctc cctgttctca caggctgctg gctgtgtgtg ctctggtgtc tctggccacc
     1381 atgtacagaa tgcagctgct gtcctgcatt gcactgtcac tggcactggt taccaactca
     1441 cagcaggggg ccagcaggcc aggccccagg gatgcccagg cccaccctgg cagacccagg
     1501 gctgtgccca cccagtgtga tgtgcctccc aacagcagat ttgactgtgc ccctgataag
     1561 gccattactc aggaacagtg tgaggccagg ggctgctgct atatccctgc caagcagggc
     1621 ctgcaggggg cccagatggg gcagccctgg tgcttcttcc cccccagcta cccctcttat
     1681 aagctggaga atctgagcag ctctgaaatg ggctacactg ccactctgac caggactacc
     1741 cccaccttct tccccaagga tattctgact ctgaggctgg atgtgatgat ggagactgag
     1801 aacaggctgc acttcaccat caaggaccct gccaacagga ggtatgaggt gcccctggaa
     1861 actcccaggg tgcactctag ggcccccagc cccctgtatt ctgtggagtt ctctgaggag
     1921 ccttttgggg tcattgtcca caggcagctg gatggcaggg tgctgctgaa tactactgtg
     1981 gcccctctgt tctttgctga ccagttcctg cagctgagca ccagcctgcc ttctcagtac
     2041 attactggcc tggctgagca tctgagcccc ctgatgctga gcacctcttg gaccagaatc
     2101 accctgtgga acagggacct ggctcccact cctggggcca acctgtatgg cagccacccc
     2161 ttctacctgg ccctggagga tgggggctct gcccatgggg tgttcctgct gaacagcaat
     2221 gccatggatg tggtgctgca gccctctcct gccctgtctt ggagatctac tgggggcatc
     2281 ctggatgtgt atatcttcct ggggcctgag cccaagtctg tggtgcagca gtacctggat
     2341 gtggtgggct accccttcat gccccctac tggggcctgg gcttccacct gtgcaggtgg
     2401 ggctactctt ctactgctat caccaggcag gtggtggaga acatgaccag ggctcacttc
     2461 cctctggatg tgcagtggaa tgacctggac tacatggact ctaggagaga cttcactttt
     2521 aataaggatg ggttcaggga ctttcctgcc atggtgcagg agctgcatca gggggcagg
     2581 agatatatga tgattgtgga ccctgctatt tctagctctg gccctgctgg cagctatagg
     2641 ccctatgatg aggggctgag gaggggggtg ttcatcacta atgagactgg ccagcccctg
     2701 attggcaagg tgtggcctgg ctctactgcc ttccctgatt tcaccaaccc cactgccctg
     2761 gcctggtggg aggatatggt ggctgagttt catgaccagg tgccctttga tggcatgtgg
     2821 attgacatga atgagcccag caactttatc aggggctctg aagatggctg ccccaacaat
     2881 gagctggaga acccccccta tgtgcctggg gtggtggggg gcaccctgca ggctgccacc
     2941 atctgtgcca gcagccacca gttcctgagc acccactata acctgcacaa cctgtatggc
     3001 ctgactgagg ccattgcctc tcacagggcc ctggtgaagg ctaggggggac taggcccttt
     3061 gtgatcagca ggtctacttt tgctggccat ggcaggtatg ctgggcactg gactggggat
     3121 gtgtggtcta gctgggagca gctggccagc tctgtgcctg agatcctgca gtttaatctg
     3181 ctgggggtgc ccctggtggg ggctgatgtg tgtggcttcc tgggcaatac ctctgaggag
     3241 ctgtgtgtga ggtggactca gctgggggct ttctaccccct tcatgagaaa ccacaactct
     3301 ctgctgagcc tgccccagga gccctattct ttttctgagc ctgcccagca ggctatgagg
     3361 aaggccctga ctctgaggta tgccctgctg ccccacctgt ataccctgtt ccatcaggcc
     3421 catgtggctg gggagactgt ggccagacct ctgttcctgg agttccccaa ggatagctct
     3481 acttggactg tggaccacca gctgctgtgg ggggaggctc tgctgatcac ccctgtgctg
     3541 caggctggga aggctgaggt gactggctat ttccccctgg gcacctggta tgatctgcag
     3601 actgtgccca ttgaggccct gggctctctg ccccctcccc ctgctgcccc cagggagcct
     3661 gccatccact ctgagggcca gtgggtgacc ctgcctgccc ctctggacac tatcaatgtg
     3721 cacctgaggg ctggctacat catccccctg cagggccctg gcctgactac cactgagtct
```

[0975]

```
3781 aggcagcagc ccatggccct ggctgtggct ctgaccaagg ggggggaggc caggggggag
3841 ctgttctggg atgatgggga gtctctggag gtgctggaga ggggggccta cacccaggtg
3901 atcttcctgg ctaggaataa caccattgtc aatgagctgg tgagggtgac ctctgagggg
3961 gctggcctgc agctgcagaa ggtgactgtg ctgggggtgg ctactgcccc ccagcaggtg
4021 ctgagcaatg gggtgcctgt gagcaacttc acctatagcc ctgacaccaa ggtgctggac
4081 atctgtgtga gcctgctgat gggggagcag ttcctggtga gctggtgcta atttaaatct
4141 cgagccgggc ggagtgtgtt agtctctcca gagggaggct ggttccccag ggaagcagag
4201 cctgtgtgcg ggcagcagct gtgtgcgggc ctgggggttg ttaagtgcaa ttatttttaa
4261 taaaaggggc atttggaaaa aaaaaaaaaa ggtagcagtc gacagatgaa ttctgcagat
4321 ctgtggcttc tagctgcccg ggtggcatcc ctgtgacccc tccccagtgc ctctcctggc
4381 cctggaagtt gccactccag tgcccaccag ccttgtccta ataaaattaa gttgcatcat
4441 tttgtctgac taggtgtcct tctataatat tatggggtgg agggggggtgg tatggagcaa
4501 ggggcaagtt gggaagacaa cctgtagggc ctgcggggtc tattgggaac caagctggag
4561 tgcagtggca caatcttggc tcactgcaat ctccgcctcc tgggttcaag cgattctcct
4621 gcctcagcct cccgagttgt tgggattcca ggcatgcatg accaggctca gctaattttt
4681 gtttttttgg tagagacggg gtttcaccat attggccagg ctggtctcca actcctaatc
4741 tcaggtgatc tacccacctt ggcctcccaa attgctggga ttacaggcgt gaaccactgc
4801 tcccttccct gtccttctga ttttaaaaaa aagagaaatg ttctggcacc tgcacttgca
4861 ctggggacag cctattttgc tagtttgttt tgtttcgttt tgttttgatg gagagcgtat
4921 gttgtttaaa cgcggccgcg tagataagta gcatggcggg ttaatcatta actacaagga
4981 acccctagtg atggagttgg ccactccctc tctgcgcgct cgctcgctca ctgaggccgg
5041 gcgaccaaag gtcgcccgac gcccgggctt tgcccgggcg gcctcagtga gcgagcgagc
5101 gcgcagttaa ttaaggcgcc ctaggccgac ccttagactc tgtactcagt tctataaacg
5161 agccattgga tacgagatcc gtagattgat aagggacacg gaatatcccc ggacgcaata
5221 gacaccggtg gacagcttgg tatcctgagc acagtcgcgc gtccgaatct agctctactt
5281 tagaggcccc ggattctgat ggtcgtagac cgcagaaccg attgggggga tgagatctac
5341 tagttatcag cacacaattg cccattatac gcgcgtataa tggactattg tgtgctgata
5401 tagggataac agggtaattc tagagctagc atatggatcc atcgatttga tgcggtattt
5461 tctccttacg catctgtgcg gtatttcaca ccgcatacgt caaagcaacc atagtacgcg
5521 ccctgtagcg gcgcattaag cgcggcgggt gtggtggtta cgcgcagcgt gaccgctaca
5581 cttgccagcg ccctagcgcc cgctcctttc gctttcttcc cttcctttct cgccacgttc
5641 gccggctttc cccgtcaagc tctaaatcgg gggctccctt tagggttccg atttagtgct
5701 ttacggcacc tcgaccccaa aaaacttgat ttgggtgatg gttcacgtag tgggccatcg
5761 ccctgataga cggtttttcg ccctttgacg ttggagtcca cgttctttaa tagtggactc
5821 ttgttccaaa ctggaacaac actcaactct atctcgggct attcttttga tttataaggg
5881 attttgccga tttcggtcta ttggttaaaa aatgagctga tttaacaaaa atttaacgcg
5941 aattttaaca aaatattaac gtttacaatt ttatggtgca ctctcagtac aatctgctct
6001 gatgccgcat agttaagcca gccccgacac ccgccaacac ccgctgacgc gccctgacgg
6061 gcttgtctgc tcccggcatc cgcttacaga caagctgtga ccgtctccgg gagctgcatg
6121 tgtcagaggt tttcaccgtc atcaccgaaa cgcgcgagac gaaagggcct cgtgatacgc
6181 ctatttttat aggttaatgt catgataata atggtttctt agacgtcagg tggcactttt
6241 cggggaaatg tgcgcggaac ccctatttgt ttatttttct aaatacattc aaatatgtat
6301 ccgctcatga gacaataacc ctgataaatg cttcaataat attgaaaaag gaagagtatg
6361 agccatattc aacgggaaac gtcgaggccg cgattaaatt ccaacatgga tgctgattta
6421 tatgggtata aatgggctcg cgataatgtc gggcaatcag gtgcgacaat ctatcgcttg
6481 tatgggaagc ccgatgcgcc agagttgttt ctgaaacatg gcaaaggtag cgttgccaat
6541 gatgttacag atgagatggt cagactaaac tggctgacgg aatttatgcc tcttccgacc
6601 atcaagcatt ttatccgtac tcctgatgat gcatggttac tcaccactgc gatccccgga
6661 aaaacagcat tccaggtatt agaagaatat cctgattcag gtgaaaatat tgttgatgcg
6721 ctggcagtgt tcctgcgccg gttgcattcg attcctgttt gtaattgtcc ttttaacagc
6781 gatcgcgtat ttcgtctcgc tcaggcgcaa tcacgaatga ataacggttt ggttgatgcg
6841 agtgattttg atgacgagcg taatggctgg cctgttgaac aagtctggaa agaaatgcat
6901 aaacttttgc cattctcacc ggattcagtc gtcactcatg gtgatttctc acttgataac
6961 cttatttttg acgaggggaa attaataggt tgtattgatg ttggacgagt cggaatcgca
7021 gaccgatacc aggatcttgc catcctatgg aactgcctcg gtgagttttc tccttcatta
7081 cagaaacggc tttttcaaaa atatggtatt gataatcctg atatgaataa attgcagttt
7141 catttgatgc tcgatgagtt tttctaagcg tataatggtc tagagctagc atatggatcc
7201 atcgattcca ttatacgcct gtcagaccaa gtttactcat atatacttta gattgattta
7261 aaacttcatt tttaatttaa aaggatctag gtgaagatcc tttttgataa tctcatgacc
7321 aaaatccctt aacgtgagtt ttcgttccac tgagcgtcag accccgtaga aaagatcaaa
7381 ggatcttctt gagatccttt ttttctgcgc gtaatctgct gcttgcaaac aaaaaaacca
7441 ccgctaccag cggtggtttg tttgccggat caagagctac caactctttt tccgaaggta
7501 actggcttca gcagagcgca gataccaaat actgttcttc tagtgtagcc gtagttaggc
7561 caccacttca agaactctgt agcaccgcct acatacctcg ctctgctaat cctgttacca
7621 gtggctgctg ccagtggcga taagtcgtgt cttaccgggt tggactcaag acgatagtta
7681 ccggataagg cgcagcggtc gggctgaacg gggggttcgt gcacacagcc cagcttggag
7741 cgaacgacct acaccgaact gagataccta cagcgtgagc tatgagaaag cgccacgctt
7801 cccgaaggga gaaaggcgga caggtatccg gtaagcggca gggtcggaac aggagagcgc
```

[0976]

```
      7861 acgagggagc ttccaggggg aaacgcctgg tatctttata gtcctgtcgg gtttcgccac
      7921 ctctgacttg agcgtcgatt tttgtgatgc tcgtcagggg ggcggagcct atggaaaaac
      7981 gccagcaacg cggccttttt acggttcctg gccttttgct ggccttttgc tcacatgt
        (서열 번호 : 480)

pP076_seq100-201Ig_뉴스타트 (서열 번호 : 481)
         1 tctagagcta gcatatggat ccatcgattt agggataaca gggtaattat cagcacacaa
        61 ttgcccatta tacgcgcgta taatggacta ttgtgtgctg atatctgtac acttaagggc
       121 tagatcttag cttacgtcac tagagggtcc acgtttagtt tttaagatcc attgatctcc
       181 taaacgctgc aagattcgca acctggtata cttagcctag gcgctaggtc ctagtgcagc
       241 gggacttttt ttctaaagtc gttgagagga ggagtcgtca gaccagatag ctttgatgtc
       301 ctgatcggaa ggatcgttgg ccccccTgca ggcagctgtt aattaactgc gcgctcgctc
       361 gctcactgag gccgcccggg caaagcccgg gcgtcgggcg acctttggtc gcccggcctc
       421 agtgagcgag cgagcgcgca gagagggagt ggccaactcc atcactaggg gttccttgta
       481 gttaatgatt aacccgccat gctacttatc tacggcgcgc cacgcgttct aggagttaat
       541 ttttaaaaag cagtcaaaag tccaagtgcc cttgcgagca tttactctct ctgtttgctc
       601 tggttaataa tctcaggagc acaaacattc cttactagtt ctaggagtta atttttaaaa
       661 agcagtcaaa agtccaagtg cccttgcgag catttactct ctctgtttgc tctggttaat
       721 aatctcagga gcacaaacat tccttactag ttctagagcg gccgccagtg tgctggaatt
       781 cggctttttt agggctggaa gctacctttg acatcatttc ctctgcgaat gcatgtataa
       841 tttctacaga acctattaga aaggatcacc cagcctctgc ttttgtacaa ctttccctta
       901 aaaaactgcc aatcccactg ctgtttggcc caatagtgag aacttttcc tgctgcctct
       961 tggtgctttt gcctatggcc cctattctgc ctgctgaaga cactcttgcc agcatggact
      1021 taaacccctc cagctctgac aatcctcttt ctcttttgtt ttacatgaag ggtctggcag
      1081 ccaaagcaat cactcaaagt tcaaacctta tcatttttg ctttgttcct cttggccttg
      1141 gttttgtaca tcagctttga aaataccatc ccagggttaa tgctggggtt aatttataac
      1201 tgagagtgct ctagttctgc aatacaggac atgctataaa aatggaaaga tgttgctttc
      1261 tgagagatca ggtggattct tgggcatttg cttaagcttg gtacctttt tatgggggtg
      1321 aggcaccctc cctgttctca caggctgctg gctgtgtgtg ctctggtgtc tctggccacc
      1381 atggagtttg ggctgagctg ggtctttctg gtggccctgc tgaagggagt ccagtgtgag
      1441 cagcaggggg ccagcaggcc aggccccagg gatgcccagg cccaccctgg cagacccagg
      1501 gctgtgccca cccagtgtga tgtgcctccc aacagcagat ttgactgtgc ccctgataag
      1561 gccattactc aggaacagtg tgaggccagg ggctgctgct atatccctgc caagcagggc
      1621 ctgcaggggg cccagatggg gcagccctgg tgcttcttcc cccccagcta cccctcttat
      1681 aagctggaga atctgagcag ctctgaaatg ggctacactg ccactctgac caggactacc
      1741 cccaccttct tccccaagga tattctgact ctgaggctgg atgtgatgat ggagactgag
      1801 aacaggctgc acttcaccat caaggaccct gccaacagga ggtatgaggt gcccctggaa
      1861 actcccaggg tgcactctag ggccccccagc cccctgtatt ctgtggagtt ctctgaggag
      1921 ccttttgggg tcattgtcca caggcagctg gatggcaggg tgctgctgaa tactactgtg
      1981 gcccctctgt tctttgctga ccagttcctg cagctgagca ccagcctgcc ttctcagtac
      2041 attactggcc tggctgagca tctgagcccc ctgatgctga gcacctcttg gaccagaatc
      2101 accctgtgga acagggacct ggctcccact cctggggcca acctgtatgg cagccacccc
      2161 ttctacctgg ccctggagga tgggggctct gcccatgggg tgttcctgct gaacagcaat
      2221 gccatggatg tggtgctgca gccctctcct gccctgtctt ggagatctac tgggggcatc
      2281 ctggatgtgt atatcttcct ggggcctgag cccaagtctg tggtgcagca gtacctggat
      2341 gtggtgggct acccccttcat gccccccctac tggggcctgg gcttccacct gtgcaggtgg
      2401 ggctactctt ctactgctat caccaggcag gtggtggaga acatgaccag ggctcacttc
      2461 cctctggatg tgcagtggaa tgacctggac tacatggact ctaggagaga cttcactttt
      2521 aataaggatg ggttcaggga ctttcctgcc atggtgcagg agctgcatca gggggggcagg
      2581 agatatatga tgattgtgga ccctgctatt tctagctctg gccctgctgg cagctatagg
      2641 ccctatgatg aggggctgag gaggggggtg ttcatcacta atgagactgg ccagcccctg
      2701 attggcaagg tgtggcctgg ctctactgcc ttccctgatt tcaccaaccc cactgccctg
      2761 gcctggtggg aggatatggt ggctgagttt catgaccagg tgccctttga tggcatgtgg
      2821 attgacatga atgagcccag caactttatc aggggctctg aagatggctg ccccaacaat
      2881 gagctggaga acccccccta tgtgcctggg gtggtggggg gcaccctgca ggctgccacc
      2941 atctgtgcca gcagccacca gttcctgagc acccactata acctgcacaa cctgtatggc
      3001 ctgactgagg ccattgcctc tcacagggcc ctggtgaagg ctagggggac taggcccttt
      3061 gtgatcagca ggtctacttt tgctggccat ggcaggtatg ctgggcactg gactggggat
      3121 gtgtggtcta gctgggagca gctggccagc tctgtgcctg agatcctgca gtttaatctg
      3181 ctgggggtgc ccctggtggg ggctgatgtg tgtggcttcc tgggcaatac ctctgaggag
      3241 ctgtgtgtga ggtggactca gctgggggct ttctacccct tcatgagaaa ccacaactct
      3301 ctgctgagcc tgccccagga gccctattct ttttctgagc ctgcccagca ggctatgagg
      3361 aaggccctga ctctgaggta tgccctgctg ccccacctgt ataccctgtt ccatcaggcc
      3421 catgtggctg gggagactgt ggccagacct ctgttcctgg agttccccaa ggatagctct
      3481 acttggactg tggaccacca gctgctgtgg ggggaggctc tgctgatcac ccctgtgctg
      3541 caggctggga aggctgaggt gactggctat ttccccctgg gcacctggta tgatctgcag
      3601 actgtgccca ttgaggccct gggctctctg ccccctcccc ctgctgcccc cagggagcct
      3661 gccatccact ctgagggcca gtgggtgacc ctgcctgccc ctctggacac tatcaatgtg
```

[0977]

```
3721 cacctgaggg ctggctacat catccccctg cagggccctg gcctgactac cactgagtct
3781 aggcagcagc ccatggccct ggctgtggct ctgaccaagg ggggggaggc caggggggag
3841 ctgttctggg atgatgggga gtctctggag gtgctggaga ggggggccta cacccaggtg
3901 atcttcctgg ctaggaataa caccattgtc aatgagctgg tgagggtgac ctctgagggg
3961 gctggcctgc agctgcagaa ggtgactgtg ctgggggtgg ctactgcccc ccagcaggtg
4021 ctgagcaatg gggtgcctgt gagcaacttc acctatagcc ctgacaccaa ggtgctggac
4081 atctgtgtga gcctgctgat gggggagcag ttcctggtga gctggtgcta atttaaatct
4141 cgagccgggc ggagtgtgtt agtctctcca gagggaggct ggttccccag ggaagcagag
4201 cctgtgtgcg ggcagcagct gtgtgcgggc ctgggggttg ttaagtgcaa ttatttttaa
4261 taaaaggggc atttggaaaa aaaaaaaaaa ggtagcagtc gacagatgaa ttctgcagat
4321 ctgtggcttc tagctgcccg ggtggcatcc ctgtgacccc tccccagtgc ctctcctggc
4381 cctggaagtt gccactccag tgcccaccag ccttgtccta ataaaattaa gttgcatcat
4441 tttgtctgac taggtgtcct tctataatat tatggggtgg agggggtgg tatggagcaa
4501 ggggcaagtt gggaagacaa cctgtagggc ctgcggggtc tattgggaac caagctggag
4561 tgcagtggca caatcttggc tcactgcaat ctccgcctcc tgggttcaag cgattctcct
4621 gcctcagcct cccgagttgt tgggattcca ggcatgcatg accaggctca gctaattttt
4681 gtttttttgg tagagacggg gtttcaccat attggccagg ctggtctcca actcctaatc
4741 tcaggtgatc tacccacctt ggcctcccaa attgctggga ttacaggcgt gaaccactgc
4801 tcccttccct gtccttctga ttttaaaaaa aagagaaatg ttctggcacc tgcacttgca
4861 ctggggacag cctattttgc tagtttgttt tgtttcgttt tgttttgatg gagagcgtat
4921 gttgtttaaa cgcggccgcg tagataagta gcatggcggg ttaatcatta actacaagga
4981 acccctagtg atggagttgg ccactccctc tctgcgcgct cgctcgctca ctgaggccgg
5041 gcgaccaaag gtcgcccgac gcccgggctt tgcccgggcg gcctcagtga gcgagcgagc
5101 gcgcagttaa ttaaggcgcc ctaggccgac ccttagactc tgtactcagt tctataaacg
5161 agccattgga tacgagatcc gtagattgat aagggacacg gaatatcccc ggacgcaata
5221 gacaccggtg gacagcttgg tatcctgagc acagtcgcgc gtccgaatct agctctactt
5281 tagaggcccc ggattctgat ggtcgtagac cgcagaaccg attgggggga tgagatctac
5341 tagttatcag cacacaattg cccattatac gcgcgtataa tggactattg tgtgctgata
5401 tagggataac agggtaattc tagagctagc atatggatcc atcgatttga tgcggtattt
5461 tctccttacg catctgtgcg gtatttcaca ccgcatacgt caaagcaacc atagtacgcg
5521 ccctgtagcg gcgcattaag cgcggcgggt gtggtggtta cgcgcagcgt gaccgctaca
5581 cttgccagcg ccctagcgcc cgctcctttc gctttcttcc cttcctttct cgccacgttc
5641 gccggctttc cccgtcaagc tctaaatcgg gggctccctt tagggttccg atttagtgct
5701 ttacggcacc tcgaccccaa aaaacttgat ttgggtgatg gttcacgtag tgggccatcg
5761 ccctgataga cggtttttcg ccctttgacg ttggagtcca cgttctttaa tagtggactc
5821 ttgttccaaa ctggaacaac actcaactct atctcgggct attctttga tttataaggg
5881 attttgccga tttcggtcta ttggttaaaa aatgagctga tttaacaaaa atttaacgcg
5941 aattttaaca aaatattaac gtttacaatt ttatggtgca ctctcagtac aatctgctct
6001 gatgccgcat agttaagcca gccccgacac ccgccaacac ccgctgacgc gccctgacgg
6061 gcttgtctgc tcccggcatc cgcttacaga caagctgtga ccgtctccgg gagctgcatg
6121 tgtcagaggt tttcaccgtc atcaccgaaa cgcgcgagac gaaagggcct cgtgatacgc
6181 ctatttttat aggttaatgt catgataata atggtttctt agacgtcagg tggcactttt
6241 cggggaaatg tgcgcggaac ccctatttgt ttatttttct aaatacattc aaatatgtat
6301 ccgctcatga gacaataacc ctgataaatg cttcaataat attgaaaaag gaagagtatg
6361 agccatattc aacgggaaac gtcgaggccg cgattaaatt ccaacatgga tgctgattta
6421 tatgggtata aatgggctcg cgataatgtc gggcaatcag gtgcgacaat ctatcgcttg
6481 tatgggaagc ccgatgcgcc agagttgttt ctgaaacatg gcaaaggtag cgttgccaat
6541 gatgttacag atgagatggt cagactaaac tggctgacgg aatttatgcc tcttccgacc
6601 atcaagcatt ttatccgtac tcctgatgat gcatggttac tcaccactgc gatccccgga
6661 aaaacagcat tccaggtatt agaagaatat cctgattcag gtgaaaatat tgttgatgcg
6721 ctggcagtgt tcctgcgccg gttgcattcg attcctgttt gtaattgtcc ttttaacagc
6781 gatcgcgtat ttcgtctcgc tcaggcgcaa tcacgaatga ataacggttt ggttgatgcg
6841 agtgattttg atgacgagcg taatggctgg cctgttgaac aagtctggaa agaaatgcat
6901 aaacttttgc cattctcacc ggattcagtc gtcactcatg gtgatttctc acttgataac
6961 cttatttttg acgaggggaa attaataggt tgtattgatg ttggacgagt cggaatcgca
7021 gaccgatacc aggatcttgc catcctatgg aactgcctcg gtgagttttc tccttcatta
7081 cagaaacggc tttttcaaaa atatggtatt gataatcctg atatgaataa attgcagttt
7141 catttgatgc tcgatgagtt tttctaagcg tataatggtc tagagctagc atatggatcc
7201 atcgattcca ttatacgcct gtcagaccaa gtttactcat atatacttta gattgattta
7261 aaacttcatt tttaatttaa aaggatctag gtgaagatcc tttttgataa tctcatgacc
7321 aaaatccctt aacgtgagtt ttcgttccac tgagcgtcag accccgtaga aaagatcaaa
7381 ggatcttctt gagatccttt ttttctgcgc gtaatctgct gcttgcaaac aaaaaaacca
7441 ccgctaccag cggtggtttg tttgccggat caagagctac caactctttt tccgaaggta
7501 actggcttca gcagagcgca gataccaaat actgttcttc tagtgtagcc gtagttaggc
7561 caccacttca agaactctgt agcaccgcct acatacctcg ctctgctaat cctgttacca
7621 gtggctgctg ccagtggcga taagtcgtgt cttaccgggt tggactcaag acgatagtta
7681 ccggataagg cgcagcggtc gggctgaacg gggggttcgt gcacacagcc cagcttggag
7741 cgaacgacct acaccgaact gagataccta cagcgtgagc tatgagaaag cgccacgctt
```

[0978]

```
     7801 cccgaaggga gaaaggcgga caggtatccg gtaagcggca gggtcggaac aggagagcgc
     7861 acgagggagc ttccaggggg aaacgcctgg tatctttata gtcctgtcgg gtttcgccac
     7921 ctctgacttg agcgtcgatt tttgtgatgc tcgtcagggg ggcggagcct atggaaaaac
     7981 gccagcaacg cggccttttt acggttcctg gcctttgct ggcctttgc tcacatgt
       (서열 번호: 481)

pP077_seq3-IL2wt_뉴스타트(서열 번호: 482)
        1 tctagagcta gcatatggat ccatcgattt agggataaca gggtaattat cagcacacaa
       61 ttgcccatta tacgcgcgta taatggacta ttgtgtgctg atatctgtac acttaagggc
      121 tagatcttag cttacgtcac tagagggtcc acgtttagtt tttaagatcc attgatctcc
      181 taaacgctgc aagattcgca acctggtata cttagcctag gcgctaggtc ctagtgcagc
      241 gggacttttt ttctaaagtc gttgagagga ggagtcgtca gaccagatag ctttgatgtc
      301 ctgatcggaa ggatcgttgg ccccctgca ggcagctgtt aattaactgc gcgctcgctc
      361 gctcactgag gccgcccggg caaagcccgg gcgtcgggcg acctttggtc gcccggcctc
      421 agtgagcgag cgagcgcgca gagagggagt ggccaactcc atcactaggg gttccttgta
      481 gttaatgatt aacccgccat gctacttatc tacggcgcgc cacgcgttct aggagttaat
      541 ttttaaaaag cagtcaaaag tccaagtgcc cttgcgagca tttactctct ctgtttgctc
      601 tggttaataa tctcaggagc acaaacattc cttactagtt ctaggagtta atttttaaaa
      661 agcagtcaaa agtccaagtg cccttgcgag catttactct ctctgtttgc tctggttaat
      721 aatctcagga gcacaaacat tccttactag ttctagagcg gccgccagtg tgctggaatt
      781 cggctttttt agggctggaa gctacctttg acatcatttc ctctgcgaat gcatgtataa
      841 tttctacaga acctattaga aaggatcacc cagcctctgc ttttgtacaa ctttccctta
      901 aaaaactgcc aatcccactg ctgtttggcc caatagtgag aacttttcc tgctgcctct
      961 tggtgctttt gcctatggcc cctattctgc ctgctgaaga cactcttgcc agcatggact
     1021 taaacccctc cagctctgac aatcctcttt ctcttttgtt ttacatgaag ggtctggcag
     1081 ccaaagcaat cactcaaagt tcaaacctta tcatttttg ctttgttcct cttggccttg
     1141 gttttgtaca tcagctttga aaataccatc ccagggttaa tgctggggtt aatttataac
     1201 tgagagtgct ctagttctgc aatacaggac atgctataaa aatggaaaga tgttgctttc
     1261 tgagagatca ggtggattct tgggcatttg cttaagcttg gtacctttt tatgggagtg
     1321 agacatcctc cttgttctca tagactgctg gctgtgtgtg ctctggtgtc tctggccacc
     1381 atgtacagaa tgcagctgct gtcctgcatt gcactgtcac tggcactggt taccaactca
     1441 cagcagggag cttctagacc tggacctaga gatgctcagg ctcatcctgg aagacctaga
     1501 gctgtgccta cacagtgtga tgtgcctcct aattctagat ttgattgtgc tcctgataag
     1561 gctataacac aggagcagtg tgaggctaga ggatgttgtt atattcctgc taagcaggga
     1621 ctgcagggag ctcagatggg acagccttgg tgtttttttc ctccttctta tccttcttat
     1681 aagctggaga atctgtcttc ttctgagatg ggatatacag ctacactgac aagaacaaca
     1741 cctacatttt ttcctaagga tattctgaca ctgagactgg atgtgatgat ggagacagag
     1801 aatagactgc attttacaat taaggatcct gctaatagaa gatatgaggt gcctctagag
     1861 acacctagag tgcattctag agctccttct cctctgtatt ctgtggagtt ttctgaggag
     1921 ccttttggag tgattgtgca tagacagctg gatggaagag tgctgctgaa tacaacagtg
     1981 gctcctctgt tttttgctga tcagtttctg cagctgtcta catctctgcc ttctcagtat
     2041 attacaggac tggctgagca tctgtctcct ctgatgctgt ctacatcttg gacaagaatt
     2101 acactgtgga atagagatct ggctcctaca cctggagcta atctgtatgg atctcatcct
     2161 ttttatctgg ctctggagga tggaggatct gctcatggag tgtttctgct gaattctaat
     2221 gctatggatg tagtgctgca gccttctcct gctctgtctt ggagatctac aggaggaatt
     2281 ctggatgtgt atatttttct aggacctgag cctaagtctg tggtgcagca gtatctggat
     2341 gtagtgggat atccttttat gcctccttat tggggactgg gatttcatct gtgtagatgg
     2401 ggatattctt ctacagctat tacaagacag gtggttgaga atatgacaag agctcatttt
     2461 cctctggatg tgcagtggaa tgatctagat tatatggatt ctagaagaga ttttacattt
     2521 aataaggatg gatttagaga ttttcctgct atggtgcagg agctgcatca gggaggaaga
     2581 agatatatga tgattgtgga tcctgctatt tcttcttctg gacctgctgg atcttataga
     2641 ccttatgatg agggactgag aagaggagtg tttattacaa atgagacagg acagcctctg
     2701 attggaaagg tgtggcctgg atctacagct tttcctgatt ttacaaatcc tacagctctg
     2761 gcttggtggg aggatatggt ggctgagttt catgatcagg tgccttttga tggaatgtgg
     2821 attgatatga atgagccttc taattttata agaggatctg aggatggatg tcctaataat
     2881 gagctagaga atcctcctta tgtgcctgga gtagtgggag gaacactgca ggctgctaca
     2941 atttgtgctt cttctcatca gtttctgtct acacattata atctgcataa tctgtatgga
     3001 ctgacagagg ctattgcttc tcatagagct ctggtgaagg ctagaggaac aagacctttt
     3061 gtgatttcta gatctacatt tgctggacat ggaagatatg ctggacattg gacaggagat
     3121 gtatggtctt cttgggagca gctagcttct tctgtgcctg agattctgca gtttaatctg
     3181 ctaggagtgc ctctggtggg agctgatgtg tgtggatttc tgggaaatac atctgaggag
     3241 ctgtgtgtga gatggacaca gctgggagct ttttatcctt ttatgagaaa tcataattct
     3301 ctgctgtctc tgcctcagga gccttattct ttttctgagc ctgctcagca ggctatgaga
     3361 aaggctctga cactgagata tgctctgctg cctcatctgt atacactgtt tcatcaggct
     3421 catgtggctg gagagacagt agctagacct ctgtttctgg agtttcctaa ggattcttct
     3481 acatggacag ttgatcatca gctgctgtgg ggagaggctc tgctgattac acctgtgctg
     3541 caggctggaa aggctgaggt gacaggatat tttcctctgg gaacatggta tgatctgcag
     3601 acagtgccta tagaggctct gggatctctg cctcctcctc ctgctgctcc tagagagcct
```

[0979]

```
3661 gctattcatt ctgagggaca gtgggtgaca ctgcctgctc ctctggatac aattaatgtg
3721 catctgagag ctggatatat tattcctctg cagggacctg gactgacaac aacagagtct
3781 agacagcagc ctatggctct ggctgtggct ctgacaaagg gaggagaggc tagaggagag
3841 ctgttttggg atgatggaga gtctctggag gtgctggaga gaggagctta tacacaggtg
3901 atttttctgg ctagaaataa tacaattgtg aatgagctgg tgagagtgac atctgaggga
3961 gctggactgc agctgcagaa ggtgacagtg ctgggagtgg ctacagctcc tcagcaggtg
4021 ctgtctaatg gagtgcctgt gtctaatttt acatattctc ctgatacaaa ggtgctggat
4081 atttgtgtgt ctctgctgat gggagagcag tttctggtgt cttggtgtta atgatttaaa
4141 tctcgagccg ggcggagtgt gttagtctct ccagagggag gctggttccc cagggaagca
4201 gagcctgtgt gcgggcagca gctgtgtgcg ggcctggggg ttgttaagtg caattatttt
4261 taataaaagg ggcatttgga aaaaaaaaaa aaaggtagca gtcgacagat gaattctgca
4321 gatctgtggc ttctagctgc ccgggtggca tccctgtgac ccctccccag tgcctctcct
4381 ggccctggaa gttgccactc cagtgcccac cagccttgtc ctaataaaat taagttgcat
4441 cattttgtct gactaggtgt ccttctataa tattatgggg tggaggggag tggtatggag
4501 caaggggcaa gttgggaaga caacctgtag ggcctgcggg gtctattggg aaccaagctg
4561 gagtgcagtg gcacaatctt ggctcactgc aatctccgcc tcctgggttc aagcgattct
4621 cctgcctcag cctcccgagt tgttgggatt ccaggcatgc atgaccaggc tcagctaatt
4681 tttgtttttt tggtagagac ggggtttcac catattggcc aggctggtct ccaactccta
4741 atctcaggtg atctacccac cttggcctcc caaattgctg ggattacagg cgtgaaccac
4801 tgctcccttc cctgtccttc tgattttaaa aaaaagagaa atgttctggc acctgcactt
4861 gcactgggga cagcctattt tgctagtttg ttttgtttcg ttttgttttg atggagagcg
4921 tatgttgttt aaacgcggcc gcgtagataa gtagcatggc gggttaatca ttaactacaa
4981 ggaaccccta gtgatggagt tggccactcc ctctctgcgc gctcgctcgc tcactgaggc
5041 cgggcgacca aaggtcgccc gacgcccggg ctttgcccgg gcggcctcag tgagcgagcg
5101 agcgcgcagt taattaaggc gccctaggcc gacccttaga ctctgtactc agttctataa
5161 acgagccatt ggatacgaga tccgtagatt gataagggac acggaatatc cccggacgca
5221 atagacaccg gtggacagct tggtatcctg agcacagtcg cgcgtccgaa tctagctcta
5281 ctttagaggc cccggattct gatggtcgta gaccgcagaa ccgattgggg ggatgagatc
5341 tactagttat cagcacacaa ttgcccatta tacgcgcgta taatggacta ttgtgtgctg
5401 atatagggat aacagggtaa ttctagagct agcatatgga tccatcgatt tgatgcggta
5461 ttttctcctt acgcatctgt gcggtatttc acaccgcata cgtcaaagca accatagtac
5521 gcgccctgta gcggcgcatt aagcgcggcg ggtgtggtgg ttacgcgcag cgtgaccgct
5581 acacttgcca gcgccctagc gcccgctcct ttcgctttct tcccttcctt tctcgccacg
5641 ttcgccggct ttccccgtca agctctaaat cgggggctcc ctttagggtt ccgatttagt
5701 gctttacggc acctcgaccc caaaaaactt gatttgggtg atggttcacg tagtgggcca
5761 tcgccctgat agacggtttt tcgccctttg acgttggagt ccacgttctt taatagtgga
5821 ctcttgttcc aaactggaac aacactcaac tctatctcgg gctattcttt tgatttataa
5881 gggattttgc cgatttcggt ctattggtta aaaaatgagc tgatttaaca aaaatttaac
5941 gcgaatttta acaaaatatt aacgtttaca attttatggt gcactctcag tacaatctgc
6001 tctgatgccg catagttaag ccagccccga cacccgccaa cacccgctga cgcgccctga
6061 cgggcttgtc tgctcccggc atccgcttac agacaagctg tgaccgtctc cgggagctgc
6121 atgtgtcaga ggttttcacc gtcatcaccg aaacgcgcga gacgaaaggg cctcgtgata
6181 cgcctatttt tataggttaa tgtcatgata ataatggttt cttagacgtc aggtggcact
6241 tttcggggaa atgtgcgcgg aacccctatt tgtttatttt tctaaataca ttcaaatatg
6301 tatccgctca tgagacaata accctgataa atgcttcaat aatattgaaa aaggaagagt
6361 atgagccata ttcaacggga aacgtcgagg ccgcgattaa attccaacat ggatgctgat
6421 ttatatgggt ataaatgggc tcgcgataat gtcgggcaat caggtgcgac aatctatcgc
6481 ttgtatggga agcccgatgc gccagagttg tttctgaaac atggcaaagg tagcgttgcc
6541 aatgatgtta cagatgagat ggtcagacta aactggctga cggaatttat gcctcttccg
6601 accatcaagc attttatccg tactcctgat gatgcatggt tactcaccac tgcgatcccc
6661 ggaaaaacag cattccaggt attagaagaa tatcctgatt caggtgaaaa tattgttgat
6721 gcgctggcag tgttcctgcg ccggttgcat tcgattcctg tttgtaattg tccttttaac
6781 agcgatcgcg tatttcgtct cgctcaggcg caatcacgaa tgaataacgg tttggttgat
6841 gcgagtgatt ttgatgacga gcgtaatggc tggcctgttg aacaagtctg gaaagaaatg
6901 cataaacttt tgccattctc accggattca gtcgtcactc atggtgattt ctcacttgat
6961 aaccttattt ttgacgaggg gaaattaata ggttgtattg atgttggacg agtcggaatc
7021 gcagaccgat accaggatct tgccatccta tggaactgcc tcggtgagtt ttctccttca
7081 ttacagaaac ggctttttca aaaatatggt attgataatc ctgatatgaa taaattgcag
7141 tttcatttga tgctcgatga gtttttctaa gcgtataatg gtctagagct agcatatgga
7201 tccatcgatt ccattatacg cctgtcagac caagtttact catatatact ttagattgat
7261 ttaaaacttc atttttaatt taaaaggatc taggtgaaga tccttttga taatctcatg
7321 accaaaatcc cttaacgtga gttttcgttc cactgagcgt cagaccccgt agaaaagatc
7381 aaaggatctt cttgagatcc ttttttctg cgcgtaatct gctgcttgca aacaaaaaaa
7441 ccaccgctac cagcggtggt ttgtttgccg gatcaagagc taccaactct ttttccgaag
7501 gtaactggct tcagcagagc gcagatacca aatactgttc ttctagtgta gccgtagtta
7561 ggccaccact tcaagaactc tgtagcaccg cctacatacc tcgctctgct aatcctgtta
7621 ccagtggctg ctgccagtgg cgataagtcg tgtcttaccg ggttggactc aagacgatag
7681 ttaccggata aggcgcagcg gtcgggctga acgggggttt cgtgcacaca gcccagcttg
```

[0980]

```
     7741 gagcgaacga cctacaccga actgagatac ctacagcgtg agctatgaga aagcgccacg
     7801 cttcccgaag ggagaaaggc ggacaggtat ccggtaagcg gcagggtcgg aacaggagag
     7861 cgcacgaggg agcttccagg gggaaacgcc tggtatcttt atagtcctgt cgggtttcgc
     7921 cacctctgac ttgagcgtcg atttttgtga tgctcgtcag gggggcggag cctatggaaa
     7981 aacgccagca acgcggcctt tttacggttc ctggcctttt gctggccttt tgctcacatg
     8041 t (서열 번호 : 482)

pP078_seq3-201Ig_뉴스타트 (서열 번호 : 483)
        1 tctagagcta gcatatggat ccatcgattt agggataaca gggtaattat cagcacacaa
       61 ttgcccatta tacgcgcgta taatggacta ttgtgtgctg atatctgtac acttaagggc
      121 tagatcttag cttacgtcac tagagggtcc acgtttagtt tttaagatcc attgatctcc
      181 taaacgctgc aagattcgca acctggtata cttagcctag gcgctaggtc ctagtgcagc
      241 gggacttttt ttctaaagtc gttgagagga ggagtcgtca gaccagatag ctttgatgtc
      301 ctgatcggaa ggatcgttgg ccccccctgca ggcagctgtt aattaactgc gcgctcgctc
      361 gctcactgag gccgcccggg caaagcccgg gcgtcgggcg acctttggtc gcccggcctc
      421 agtgagcgag cgagcgcgca gagagggagt ggccaactcc atcactaggg gttccttgta
      481 gttaatgatt aacccgccat gctacttatc tacggcgcgc cacgcgttct aggagttaat
      541 ttttaaaaag cagtcaaaag tccaagtgcc cttgcgagca tttactctct ctgtttgctc
      601 tggttaataa tctcaggagc acaaacattc cttactagtt ctaggagtta atttttaaaa
      661 agcagtcaaa agtccaagtg cccttgcgag catttactct ctctgtttgc tctggttaat
      721 aatctcagga gcacaaacat tccttactag ttctagagcg gccgccagtg tgctggaatt
      781 cggctttttt agggctggaa gctacctttg acatcatttc ctctgcgaat gcatgtataa
      841 tttctacaga acctattaga aaggatcacc cagcctctgc ttttgtacaa ctttccctta
      901 aaaaactgcc aatcccactg ctgtttggcc caatagtgag aacttttcc tgctgcctct
      961 tggtgctttt gcctatggcc cctattctgc ctgctgaaga cactcttgcc agcatggact
     1021 taaacccctc cagctctgac aatcctcttt ctcttttgtt ttacatgaag ggtctggcag
     1081 ccaaagcaat cactcaaagt tcaaacctta tcatttttg ctttgttcct cttggccttg
     1141 gttttgtaca tcagctttga aaataccatc ccagggttaa tgctggggtt aatttataac
     1201 tgagagtgct ctagttctgc aatacaggac atgctataaa aatggaaaga tgttgctttc
     1261 tgagagatca ggtggattct tgggcatttg cttaagcttg gtacctttt tatgggagtg
     1321 agacatcctc cttgttctca tagactgctg gctgtgtgtg ctctggtgtc tctggccacc
     1381 atggagtttg ggctgagctg ggtctttctg gtggccctgc tgaagggagt ccagtgtgag
     1441 cagcagggag cttctagacc tggacctaga gatgctcagg ctcatcctgg aagacctaga
     1501 gctgtgccta cacagtgtga tgtgcctcct aattctagat ttgattgtgc tcctgataag
     1561 gctataacac aggagcagtg tgaggctaga ggatgttgtt atattcctgc taagcaggga
     1621 ctgcagggag ctcagatggg acagccttgg tgtttttttc ctccttctta tccttcttat
     1681 aagctggaga atctgtcttc ttctgagatg ggatatacag ctacactgac aagaacaaca
     1741 cctacatttt ttcctaagga tattctgaca ctgagactgg atgtgatgat ggagacagag
     1801 aatagactgc attttacaat taaggatcct gctaatagaa gatatgaggt gcctctagag
     1861 acacctagag tgcattctag agctccttct cctctgtatt ctgtggagtt ttctgaggag
     1921 ccttttggag tgattgtgca tagacagctg gatggaagag tgctgctgaa tacaacagtg
     1981 gctcctctgt tttttgctga tcagtttctg cagctgtcta catctctgcc ttctcagtat
     2041 attacaggac tggctgagca tctgtctcct ctgatgctgt ctacatcttg gacaagaatt
     2101 acactgtgga atagagatct ggctcctaca cctggagcta atctgtatgg atctcatcct
     2161 ttttatctgg ctctggagga tggaggatct gctcatggag tgtttctgct gaattctaat
     2221 gctatggatg tagtgctgca gccttctcct gctctgtctt ggagatctac aggaggaatt
     2281 ctggatgtgt atatttttct aggacctgag cctaagtctg tggtgcagca gtatctggat
     2341 gtagtgggat atccttttat gcctccttat tggggactgg gatttcatct gtgtagatgg
     2401 ggatattctt ctacagctat tacaagacag gtggttgaga atatgacaag agctcatttt
     2461 cctctggatg tgcagtggaa tgatctagat tatatggatt ctagaagaga ttttacattt
     2521 aataaggatg gatttagaga ttttcctgct atggtgcagg agctgcatca gggaggaaga
     2581 agatatatga tgattgtgga tcctgctatt tcttcttctg gacctgctgg atcttataga
     2641 ccttatgatg agggactgag aagaggagtg tttattacaa atgagacagg acagcctctg
     2701 attggaaagg tgtggcctgg atctacagct tttcctgatt ttacaaatcc tacagctctg
     2761 gcttggtggg aggatatggt ggctgagttt catgatcagg tgccttttga tggaatgtgg
     2821 attgatatga atgagccttc taattttata agaggatctg aggatggatg tcctaataat
     2881 gagctagaga atcctcctta tgtgcctgga gtagtgggag gaacactgca ggctgctaca
     2941 atttgtgctt cttctcatca gtttctgtct acacattata atctgcataa tctgtatgga
     3001 ctgacagagg ctattgcttc tcatagagct ctggtgaagg ctagaggaac aagacctttt
     3061 gtgatttcta gatctacatt tgctggacat ggaagatatg ctggacattg gacaggagat
     3121 gtatggtctt cttgggagca gctagcttct tctgtgcctg agattctgca gtttaatctg
     3181 ctaggagtgc ctctggtggg agctgatgtg tgtggatttc tgggaaatac atctgaggag
     3241 ctgtgtgtga gatggacaca gctgggagct ttttatcctt ttatgagaaa tcataattct
     3301 ctgctgtctc tgcctcagga gccttattct ttttctgagc ctgctcagca ggctatgaga
     3361 aaggctctga cactgagata tgctctgctg cctcatctgt atacactgtt tcatcaggct
     3421 catgtggctg gagagacagt agctagacct ctgtttctgg agtttcctaa ggattcttct
     3481 acatggacag ttgatcatca gctgctgtgg ggagaggctc tgctgattac acctgtgctg
     3541 caggctggaa aggctgaggt gacaggatat ttcctctgg gaacatggta tgatctgcag
```

[0981]

```
3601 acagtgccta tagaggctct gggatctctg cctcctcctc ctgctgctcc tagagagcct
3661 gctattcatt ctgagggaca gtgggtgaca ctgcctgctc ctctggatac aattaatgtg
3721 catctgagag ctggatatat tattcctctg cagggacctg gactgacaac aacagagtct
3781 agacagcagc ctatggctct ggctgtggct ctgacaaagg gaggagaggc tagaggagag
3841 ctgttttggg atgatggaga gtctctggag gtgctggaga gaggagctta tacacaggtg
3901 atttttctgg ctagaaataa tacaattgtg aatgagctgg tgagagtgac atctgaggga
3961 gctggactgc agctgcagaa ggtgacagtg ctgggagtgg ctacagctcc tcagcaggtg
4021 ctgtctaatg gagtgcctgt gtctaatttt acatattctc ctgatacaaa ggtgctggat
4081 atttgtgtgt ctctgctgat gggagagcag tttctggtgt cttggtgtta atgatttaaa
4141 tctcgagccg ggcggagtgt gttagtctct ccagagggag gctggttccc cagggaagca
4201 gagcctgtgt gcgggcagca gctgtgtgcg ggcctggggg ttgttaagtg caattatttt
4261 taataaaagg ggcatttgga aaaaaaaaaa aaaggtagca gtcgacagat gaattctgca
4321 gatctgtggc ttctagctgc ccgggtggca tccctgtgac ccctccccag tgcctctcct
4381 ggccctggaa gttgccactc cagtgcccac cagccttgtc ctaataaaat taagttgcat
4441 cattttgtct gactaggtgt ccttctataa tattatgggg tggaggggggg tggtatggag
4501 caaggggcaa gttgggaaga caacctgtag ggcctgcggg gtctattggg aaccaagctg
4561 gagtgcagtg gcacaatctt ggctcactgc aatctccgcc tcctgggttc aagcgattct
4621 cctgcctcag cctcccgagt tgttgggatt ccaggcatgc atgaccaggc tcagctaatt
4681 tttgtttttt tggtagagac ggggtttcac catattggcc aggctggtct ccaactccta
4741 atctcaggtg atctacccac cttggcctcc caaattgctg ggattacagg cgtgaaccac
4801 tgctcccttc cctgtccttc tgattttaaa aaaaagagaa atgttctggc acctgcactt
4861 gcactgggga cagcctattt tgctagtttg ttttgtttcg ttttgttttg atggagagcg
4921 tatgttgttt aaacgcggcc gcgtagataa gtagcatggc gggttaatca ttaactacaa
4981 ggaacccctа gtgatggagt tggccactcc ctctctgcgc gctcgctcgc tcactgaggc
5041 cgggcgacca aaggtcgccc gacgcccggg ctttgcccgg gcggcctcag tgagcgagcg
5101 agcgcgcagt taattaaggc gccctaggcc gacccttaga ctctgtactc agttctataa
5161 acgagccatt ggatacgaga tccgtagatt gataagggac acggaatatc cccggacgca
5221 atagacaccg gtggacagct tggtatcctg agcacagtcg cgcgtccgaa tctagctcta
5281 ctttagaggc cccggattct gatggtcgta gaccgcagaa ccgattgggg ggatgagatc
5341 tactagttat cagcacacaa ttgcccatta tacgcgcgta taatggacta ttgtgtgctg
5401 atatagggat aacagggtaa ttctagagct agcatatgga tccatcgatt tgatgcggta
5461 ttttctcctt acgcatctgt gcggtatttc acaccgcata cgtcaaagca accatagtac
5521 gcgccctgta gcggcgcatt aagcgcggcg ggtgtggtgg ttacgcgcag cgtgaccgct
5581 acacttgcca gcgccctagc gcccgctcct ttcgctttct tcccttcctt tctcgccacg
5641 ttcgccggct ttccccgtca agctctaaat cgggggctcc ctttagggtt ccgatttagt
5701 gctttacggc acctcgaccc caaaaaactt gatttgggtg atggttcacg tagtgggcca
5761 tcgccctgat agacggtttt tcgccctttg acgttggagt ccacgttctt taatagtgga
5821 ctcttgttcc aaactggaac aacactcaac tctatctcgg gctattcttt tgatttataa
5881 gggattttgc cgatttcggt ctattggtta aaaaatgagc tgatttaaca aaaatttaac
5941 gcgaatttta acaaaatatt aacgtttaca attttatggt gcactctcag tacaatctgc
6001 tctgatgccg catagttaag ccagccccga cacccgccaa cacccgctga cgcgccctga
6061 cgggcttgtc tgctcccggc atccgcttac agacaagctg tgaccgtctc cgggagctgc
6121 atgtgtcaga ggttttcacc gtcatcaccg aaacgcgcga gacgaaaggg cctcgtgata
6181 cgcctatttt tataggttaa tgtcatgata ataatggttt cttagacgtc aggtggcact
6241 tttcggggaa atgtgcgcgg aacccctatt tgtttatttt tctaaataca ttcaaatatg
6301 tatccgctca tgagacaata accctgataa atgcttcaat aatattgaaa aaggaagagt
6361 atgagccata ttcaacggga aacgtcgagg ccgcgattaa attccaacat ggatgctgat
6421 ttatatgggt ataaatgggc tcgcgataat gtcgggcaat caggtgcgac aatctatcgc
6481 ttgtatggga agcccgatgc gccagagttg tttctgaaac atggcaaagg tagcgttgcc
6541 aatgatgtta cagatgagat ggtcagacta aactggctga cggaatttat gcctcttccg
6601 accatcaagc attttatccg tactcctgat gatgcatggt tactcaccac tgcgatcccc
6661 ggaaaaacag cattccaggt attagaagaa tatcctgatt caggtgaaaa tattgttgat
6721 gcgctggcag tgttcctgcg ccggttgcat tcgattcctg tttgtaattg tccttttaac
6781 agcgatcgcg tatttcgtct cgctcaggcg caatcacgaa tgaataacgg tttggttgat
6841 gcgagtgatt ttgatgacga gcgtaatggc tggcctgttg aacaagtctg gaaagaaatg
6901 cataaacttt tgccattctc accggattca gtcgtcactc atggtgattt ctcacttgat
6961 aaccttattt ttgacgaggg gaaattaata ggttgtattg atgttggacg agtcggaatc
7021 gcagaccgat accaggatct tgccatccta tggaactgcc tcggtgagtt ttctccttca
7081 ttacagaaac ggctttttca aaaatatggt attgataatc ctgatatgaa taaattgcag
7141 tttcatttga tgctcgatga gtttttctaa gcgtataatg gtctagagct agcatatgga
7201 tccatcgatt ccattatacg cctgtcagac caagtttact catatatact ttagattgat
7261 ttaaaacttc atttttaatt taaaaggatc taggtgaaga tccttttttga taatctcatg
7321 accaaaatcc cttaacgtga gttttcgttc cactgagcgt cagaccccgt agaaaagatc
7381 aaaggatctt cttgagatcc ttttttttctg cgcgtaatct gctgcttgca aacaaaaaaa
7441 ccaccgctac cagcggtggt ttgtttgccg gatcaagagc taccaactct ttttccgaag
7501 gtaactggct tcagcagagc gcagatacca aatactgttc ttctagtgta gccgtagtta
7561 ggccaccact tcaagaactc tgtagcaccg cctacatacc tcgctctgct aatcctgtta
7621 ccagtggctg ctgccagtgg cgataagtcg tgtcttaccg ggttggactc aagacgatag
```

[0982]

```
      7681 ttaccggata aggcgcagcg gtcgggctga acgggggttt cgtgcacaca gcccagcttg
      7741 gagcgaacga cctacaccga actgagatac ctacagcgtg agctatgaga aagcgccacg
      7801 cttcccgaag ggagaaaggc ggacaggtat ccggtaagcg gcagggtcgg aacaggagag
      7861 cgcacgaggg agcttccagg gggaaacgcc tggtatcttt atagtcctgt cgggtttcgc
      7921 cacctctgac ttgagcgtcg atttttgtga tgctcgtcag gggggcggag cctatggaaa
      7981 aacgccagca acgcggcctt tttacggttc ctggcctttt gctggccttt tgctcacatg
      8041 t (서열번호: 483)

pP079_seq100-IL2wt_3-56 결실 (서열번호: 484)
         1 tctagagcta gcatatggat ccatcgattt agggataaca gggtaattat cagcacacaa
        61 ttgcccatta tacgcgcgta taatggacta ttgtgtgctg atatctgtac acttaagggc
       121 tagatcttag cttacgtcac tagagggtcc acgtttagtt tttaagatcc attgatctcc
       181 taaacgctgc aagattcgca acctggtata cttagcctag gcgctaggtc ctagtgcagc
       241 gggacttttt ttctaaagtc gttgagagga ggagtcgtca gaccagatag ctttgatgtc
       301 ctgatcggaa ggatcgttgg ccccccctgca ggcagctgtt aattaactgc gcgctcgctc
       361 gctcactgag gccgcccggg caaagcccgg gcgtcgggcg acctttggtc gcccggcctc
       421 agtgagcgag cgagcgcgca gagagggagt ggccaactcc atcactaggg gttccttgta
       481 gttaatgatt aacccgccat gctacttatc tacggcgcgc cacgcgttct aggagttaat
       541 ttttaaaaag cagtcaaaag tccaagtgcc cttgcgagca tttactctct ctgtttgctc
       601 tggttaataa tctcaggagc acaaacattc cttactagtt ctaggagtta atttttaaaa
       661 agcagtcaaa agtccaagtg cccttgcgag catttactct ctctgtttgc tctggttaat
       721 aatctcagga gcacaaacat tccttactag ttctagagcg gccgccagtg tgctggaatt
       781 cggctttttt agggctggaa gctacctttg acatcatttc ctctgcgaat gcatgtataa
       841 tttctacaga acctattaga aaggatcacc cagcctctgc ttttgtacaa ctttccctta
       901 aaaaactgcc aatcccactg ctgtttggcc caatagtgag aacttttcc tgctgcctct
       961 tggtgctttt gcctatggcc cctattctgc ctgctgaaga cactcttgcc agcatggact
      1021 taaacccctc cagctctgac aatcctcttt ctcttttgtt ttacatgaag ggtctggcag
      1081 ccaaagcaat cactcaaagt tcaaacctta tcatttttg ctttgttcct cttggccttg
      1141 gttttgtaca tcagctttga aaataccatc ccagggttaa tgctggggtt aatttataac
      1201 tgagagtgct ctagttctgc aatacaggac atgctataaa aatggaaaga tgttgctttc
      1261 tgagagatca ggtggattct tgggcatttg cttaagcttg gtaccgccac catggggtac
      1321 agaatgcagc tgctgtcctg cattgcactg tcactggcac tggttaccaa ctcacagcag
      1381 ggggccagca ggccaggccc cagggatgcc caggcccacc ctggcagacc cagggctgtg
      1441 cccacccagt gtgatgtgcc tcccaacagc agatttgact gtgcccctga taaggccatt
      1501 actcaggaac agtgtgaggc caggggctgc tgctatatcc ctgccaagca gggcctgcag
      1561 ggggcccaga tggggcagcc ctggtgcttc ttccccccca gctacccctc ttataagctg
      1621 gagaatctga gcagctctga aatgggctac actgccactc tgaccaggac tacccccacc
      1681 ttcttcccca aggatattct gactctgagg ctggatgtga tgatggagac tgagaacagg
      1741 ctgcacttca ccatcaagga ccctgccaac aggaggtatg aggtgcccct ggaaactccc
      1801 agggtgcact ctagggcccc cagccccctg tattctgtgg agttctctga ggagcctttt
      1861 ggggtcattg tccacaggca gctggatggc agggtgctgc tgaatactac tgtggcccct
      1921 ctgttctttg ctgaccagtt cctgcagctg agcaccagcc tgccttctca gtacattact
      1981 ggcctggctg agcatctgag ccccctgatg ctgagcacct cttggaccag aatcaccctg
      2041 tggaacaggg acctggctcc cactcctggg gccaacctgt atggcagcca ccccttctac
      2101 ctggccctgg aggatggggg ctctgcccat ggggtgttcc tgctgaacag caatgccatg
      2161 gatgtggtgc tgcagccctc tcctgccctg tcttggagat ctactggggg catcctggat
      2221 gtgtatatct tcctggggcc tgagcccaag tctgtggtgc agcagtacct ggatgtggtg
      2281 ggctaccct tcatgccccc ctactggggc ctgggcttcc acctgtgcag gtggggctac
      2341 tcttctactg ctatcaccag gcaggtggtg gagaacatga ccagggctca cttccctctg
      2401 gatgtgcagt ggaatgacct ggactacatg gactctagga gagacttcac ttttaataag
      2461 gatgggttca gggactttcc tgccatggtg caggagctgc atcaggggg caggagatat
      2521 atgatgattg tggaccctgc tatttctagc tctggccctg ctggcagcta taggccctat
      2581 gatgaggggc tgaggagggg ggtgttcatc actaatgaga ctggccagcc cctgattggc
      2641 aaggtgtggc ctggctctac tgccttccct gatttcacca accccactgc cctggcctgg
      2701 tgggaggata tggtggctga gtttcatgac caggtgccct ttgatggcat gtggattgac
      2761 atgaatgagc ccagcaactt tatcaggggc tctgaagatg gctgccccaa caatgagctg
      2821 gagaacccca cctatgtgcc tggggtggtg gggggcaccc tgcaggctgc caccatctgt
      2881 gccagcagcc accagttcct gagcacccac tataacctgc acaacctgta tggcctgact
      2941 gaggccattg cctctcacag ggccctggtg aaggctaggg ggactaggcc ctttgtgatc
      3001 agcaggtcta cttttgctgg ccatggcagg tatgctgggc actggactgg ggatgtgtgg
      3061 tctagctggg agcagctggc cagctctgtg cctgagatcc tgcagtttaa tctgctgggg
      3121 gtgcccctgg tgggggctga tgtgtgtggc ttcctgggca atacctctga ggagctgtgt
      3181 gtgaggtgga ctcagctggg ggctttctac cccttcatga gaaaccacaa ctctctgctg
      3241 agcctgcccc aggagcccta ttctttttct gagcctgccc agcaggctat gaggaaggcc
      3301 ctgactctga ggtatgccct gctgccccac ctgtataccc tgttccatca ggcccatgtg
      3361 gctggggaga ctgtggccag acctctgttc ctggagttcc ccaaggatag ctctacttgg
      3421 actgtggacc accagctgct gtgggggggag gctctgctga tcacccctgt gctgcaggct
      3481 gggaaggctg aggtgactgg ctatttcccc ctgggcacct ggtatgatct gcagactgtg
```

[0983]

```
3541 cccattgagg ccctgggctc tctgccccct ccccctgctg cccccaggga gcctgccatc
3601 cactctgagg gccagtgggt gaccctgcct gcccctctgg acactatcaa tgtgcacctg
3661 agggctggct acatcatccc cctgcagggc cctggcctga ctaccactga gtctaggcag
3721 cagcccatgg ccctggctgt ggctctgacc aaggggggggg aggccagggg ggagctgttc
3781 tgggatgatg gggagtctct ggaggtgctg gagaggggggg cctacaccca ggtgatcttc
3841 ctggctagga ataacaccat tgtcaatgag ctggtgaggg tgacctctga gggggctggc
3901 ctgcagctgc agaaggtgac tgtgctgggg gtggctactg ccccccagca ggtgctgagc
3961 aatggggtgc ctgtgagcaa cttcacctat agccctgaca ccaaggtgct ggacatctgt
4021 gtgagcctgc tgatgggggа gcagttcctg gtgagctggt gctaatttaa atctcgagcc
4081 gggcggagtg tgttagtctc tccagaggga ggctggttcc ccagggaagc agagcctgtg
4141 tgcgggcagc agctgtgtgc gggcctgggg gttgttaagt gcaattattt ttaataaaag
4201 gggcatttgg aaaaaaaaaa aaaaggtagc agtcgacaga tgaattctgc agatctgtgg
4261 cttctagctg cccgggtggc atccctgtga cccctcccca gtgcctctcc tggccctgga
4321 agttgccact ccagtgccca ccagccttgt cctaataaaa ttaagttgca tcattttgtc
4381 tgactaggtg tccttctata atattatggg gtggaggggg gtggtatgga gcaaggggca
4441 agttgggaag acaacctgta gggcctgcgg ggtctattgg gaaccaagct ggagtgcagt
4501 ggcacaatct tggctcactg caatctccgc ctcctgggtt caagcgattc tcctgcctca
4561 gcctcccgag ttgttgggat tccaggcatg catgaccagg ctcagctaat ttttgttttt
4621 ttggtagaga cggggtttca ccatattggc caggctggtc tccaactcct aatctcaggt
4681 gatctaccca ccttggcctc ccaaattgct gggattacag gcgtgaacca ctgctccctt
4741 ccctgtcctt ctgattttaa aaaaaagaga aatgttctgg cacctgcact tgcactgggg
4801 acagcctatt ttgctagttt gttttgtttc gttttgtttt gatggagagc gtatgttgtt
4861 taaacgcggc cgcgtagata agtagcatgg cgggttaatc attaactaca aggaacccct
4921 agtgatggag ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctcactgagg ccgggcgacc
4981 aaaggtcgcc cgacgcccgg gctttgcccg ggcggcctca gtgagcgagc gagcgcgcag
5041 ttaattaagg cgccctaggc cgacccttag actctgtact cagttctata aacgagccat
5101 tggatacgag atccgtagat tgataaggga cacggaatat ccccggacgc aatagacacc
5161 ggtggacagc ttggtatcct gagcacagtc gcgcgtccga atctagctct actttagagg
5221 ccccggattc tgatggtcgt agaccgcaga accgattggg gggatgagat ctactagtta
5281 tcagcacaca attgcccatt atacgcgcgt ataatggact attgtgtgct gatataggga
5341 taacagggta attctagagc tagcatatgg atccatcgat ttgatgcggt attttctcct
5401 tacgcatctg tgcggtattt cacaccgcat acgtcaaagc aaccatagta cgcgccctgt
5461 agcggcgcat taagcgcggc gggtgtggtg gttacgcgca gcgtgaccgc tacacttgcc
5521 agcgccctag cgcccgctcc tttcgctttc ttcccttcct ttctcgccac gttcgccggc
5581 tttccccgtc aagctctaaa tcgggggctc cctttagggt tccgatttag tgctttacgg
5641 cacctcgacc ccaaaaaact tgatttgggt gatggttcac gtagtgggcc atcgccctga
5701 tagacggttt ttcgcccttt gacgttggag tccacgttct ttaatagtgg actcttgttc
5761 caaactggaa caacactcaa ctctatctcg ggctattctt ttgatttata agggattttg
5821 ccgatttcgg tctattggtt aaaaaatgag ctgatttaac aaaaatttaa cgcgaatttt
5881 aacaaaatat taacgtttac aattttatgg tgcactctca gtacaatctg ctctgatgcc
5941 gcatagttaa gccagccccg acacccgcca acacccgctg acgcgccctg acgggcttgt
6001 ctgctcccgg catccgctta cagacaagct gtgaccgtct ccgggagctg catgtgtcag
6061 aggttttcac cgtcatcacc gaaacgcgcg agacgaaagg gcctcgtgat acgcctattt
6121 ttataggtta atgtcatgat aataatggtt tcttagacgt caggtggcac ttttcgggga
6181 aatgtgcgcg gaacccctat ttgtttattt ttctaaatac attcaaatat gtatccgctc
6241 atgagacaat aaccctgata aatgcttcaa taatattgaa aaaggaagag tatgagccat
6301 attcaacggg aaacgtcgag gccgcgatta aattccaaca tggatgctga tttatatggg
6361 tataaatggg ctcgcgataa tgtcgggcaa tcaggtgcga caatctatcg cttgtatggg
6421 aagcccgatg cgccagagtt gtttctgaaa catggcaaag gtagcgttgc caatgatgtt
6481 acagatgaga tggtcagact aaactggctg acggaattta tgcctcttcc gaccatcaag
6541 cattttatcc gtactcctga tgatgcatgg ttactcacca ctgcgatccc cggaaaaaca
6601 gcattccagg tattagaaga atatcctgat tcaggtgaaa atattgttga tgcgctggca
6661 gtgttcctgc gccggttgca ttcgattcct gtttgtaatt gtccttttaa cagcgatcgc
6721 gtatttcgtc tcgctcaggc gcaatcacga atgaataacg gtttggttga tgcgagtgat
6781 tttgatgacg agcgtaatgg ctggcctgtt gaacaagtct ggaaagaaat gcataaactt
6841 ttgccattct caccggattc agtcgtcact catggtgatt tctcacttga taaccttatt
6901 tttgacgagg ggaaattaat aggttgtatt gatgttggac gagtcggaat cgcagaccga
6961 taccaggatc ttgccatcct atggaactgc ctcggtgagt tttctccttc attacagaaa
7021 cggctttttc aaaaatatgg tattgataat cctgatatga ataaattgca gtttcatttg
7081 atgctcgatg agtttttcta agcgtataat ggtctagagc tagcatatgg atccatcgat
7141 tccattatac gcctgtcaga ccaagtttac tcatatatac tttagattga tttaaaactt
7201 catttttaat ttaaaaggat ctaggtgaag atccttttтg ataatctcat gaccaaaatc
7261 ccttaacgtg agttttcgtt ccactgagcg tcagaccccg tagaaaagat caaaggatct
7321 tcttgagatc ctttttttct gcgcgtaatc tgctgcttgc aaacaaaaaa accaccgcta
7381 ccagcggtgg tttgtttgcc ggatcaagag ctaccaactc tttttccgaa ggtaactggc
7441 ttcagcagag cgcagatacc aaatactgtt cttctagtgt agccgtagtt aggccaccac
7501 ttcaagaact ctgtagcacc gcctacatac ctcgctctgc taatcctgtt accagtggct
7561 gctgccagtg gcgataagtc gtgtcttacc gggttggact caagacgata gttaccggat
```

[0984]

```
     7621 aaggcgcagc ggtcgggctg aacggggggt tcgtgcacac agcccagctt ggagcgaacg
     7681 acctacaccg aactgagata cctacagcgt gagctatgag aaagcgccac gcttcccgaa
     7741 gggagaaagg cggacaggta tccggtaagc ggcagggtcg gaacaggaga gcgcacgagg
     7801 gagcttccag ggggaaacgc ctggtatctt tatagtcctg tcgggtttcg ccacctctga
     7861 cttgagcgtc gatttttgtg atgctcgtca gggggggcgga gcctatggaa aaacgccagc
     7921 aacgcggcct ttttacggtt cctggccttt tgctggcctt ttgctcacat gt (서열번호: 484)

pP080_seq100-201Ig_3-56 결실 (서열번호: 485)
        1 tctagagcta gcatatggat ccatcgattt agggataaca gggtaattat cagcacacaa
       61 ttgcccatta tacgcgcgta taatggacta ttgtgtgctg atatctgtac acttaagggc
      121 tagatcttag cttacgtcac tagagggtcc acgtttagtt tttaagatcc attgatctcc
      181 taaacgctgc aagattcgca acctggtata cttagcctag gcgctaggtc ctagtgcagc
      241 gggacttttt ttctaaagtc gttgagagga ggagtcgtca gaccagatag ctttgatgtc
      301 ctgatcggaa ggatcgttgg ccccccctgca ggcagctgtt aattaactgc gcgctcgctc
      361 gctcactgag gccgcccggg caaagcccgg gcgtcgggcg acctttggtc gcccggcctc
      421 agtgagcgag cgagcgcgca gagagggagt ggccaactcc atcactaggg gttccttgta
      481 gttaatgatt aacccgccat gctacttatc tacggcgcgc cacgcgttct aggagttaat
      541 ttttaaaaag cagtcaaaag tccaagtgcc cttgcgagca tttactctct ctgtttgctc
      601 tggttaataa tctcaggagc acaaacattc cttactagtt ctaggagtta atttttaaaa
      661 agcagtcaaa agtccaagtg cccttgcgag catttactct ctctgtttgc tctggttaat
      721 aatctcagga gcacaaacat tccttactag ttctagagcg gccgccagtg tgctggaatt
      781 cggctttttt agggctggaa gctacctttg acatcatttc ctctgcgaat gcatgtataa
      841 tttctacaga acctattaga aaggatcacc cagcctctgc ttttgtacaa ctttccctta
      901 aaaaactgcc aatcccactg ctgtttggcc caatagtgag aacttttcc tgctgcctct
      961 tggtgctttt gcctatggcc cctattctgc ctgctgaaga cactcttgcc agcatggact
     1021 taaacccctc cagctctgac aatcctcttt ctcttttgtt ttacatgaag ggtctggcag
     1081 ccaaagcaat cactcaaagt tcaaacctta tcatttttg ctttgttcct cttggccttg
     1141 gttttgtaca tcagctttga aaataccatc ccagggttaa tgctggggtt aatttataac
     1201 tgagagtgct ctagttctgc aatacaggac atgctataaa aatggaaaga tgttgctttc
     1261 tgagagatca ggtggattct tgggcatttg cttaagcttg gtaccgccac catgggggag
     1321 tttgggctga gctgggtctt tctggtggcc ctgctgaagg gagtccagtg tgagcagcag
     1381 ggggccagca ggccaggccc cagggatgcc caggcccacc ctggcagacc cagggctgtg
     1441 cccacccagt gtgatgtgcc tcccaacagc agatttgact gtgcccctga taaggccatt
     1501 actcaggaac agtgtgaggc cagggggctgc tgctatatcc ctgccaagca gggcctgcag
     1561 ggggcccaga tggggcagcc ctggtgcttc ttccccccca gctacccctc ttataagctg
     1621 gagaatctga gcagctctga aatgggctac actgccactc tgaccaggac tacccccacc
     1681 ttcttcccca aggatattct gactctgagg ctggatgtga tgatggagac tgagaacagg
     1741 ctgcacttca ccatcaagga ccctgccaac aggaggtatg aggtgcccct ggaaactccc
     1801 agggtgcact ctagggcccc cagccccctg tattctgtgg agttctctga ggagcctttt
     1861 ggggtcattg tccacaggca gctggatggc agggtgctgc tgaatactac tgtggcccct
     1921 ctgttctttg ctgaccagtt cctgcagctg agcaccagcc tgccttctca gtacattact
     1981 ggcctggctg agcatctgag ccccctgatg ctgagcacct cttggaccag aatcaccctg
     2041 tggaacaggg acctggctcc cactcctggg gccaacctgt atggcagcca ccccttctac
     2101 ctggccctgg aggatggggg ctctgcccat ggggtgttcc tgctgaacag caatgccatg
     2161 gatgtggtgc tgcagccctc tcctgccctg tcttggagat ctactggggg catcctggat
     2221 gtgtatatct tcctggggcc tgagcccaag tctgtggtgc agcagtacct ggatgtggtg
     2281 ggctacccct tcatgccccc ctactggggc ctgggcttcc acctgtgcag gtggggctac
     2341 tcttctactg ctatcaccag gcaggtggtg gagaacatga ccagggctca cttccctctg
     2401 gatgtgcagt ggaatgacct ggactacatg gactctagga gagacttcac ttttaataag
     2461 gatgggttca gggactttcc tgccatggtg caggagctgc atcaggggg caggagatat
     2521 atgatgattg tggaccctgc tatttctagc tctggccctg ctggcagcta taggccctat
     2581 gatgaggggc tgaggagggg ggtgttcatc actaatgaga ctggccagcc cctgattggc
     2641 aaggtgtggc ctggctctac tgccttccct gatttcacca accccactgc cctggcctgg
     2701 tgggaggata tggtggctga gtttcatgac caggtgccct ttgatggcat gtggattgac
     2761 atgaatgagc ccagcaactt tatcaggggc tctgaagatg gctgccccaa caatgagctg
     2821 gagaaccccc cctatgtgcc tggggtggtg gggggcaccc tgcaggctgc caccatctgt
     2881 gccagcagcc accagttcct gagcacccac tataacctgc acaacctgta tggcctgact
     2941 gaggccattg cctctcacag ggccctggtg aaggctaggg ggactaggcc ctttgtgatc
     3001 agcaggtcta cttttgctgg ccatggcagg tatgctgggc actggactgg ggatgtgtgg
     3061 tctagctggg agcagctggc cagctctgtg cctgagatcc tgcagtttaa tctgctgggg
     3121 gtgcccctgg tgggggctga tgtgtgtggc ttcctgggca atacctctga ggagctgtgt
     3181 gtgaggtgga ctcagctggg ggctttctac cccttcatga gaaaccacaa ctctctgctg
     3241 agcctgcccc aggagcccta ttctttttct gagcctgccc agcaggctat gaggaaggcc
     3301 ctgactctga ggtatgccct gctgccccac ctgtataccc tgttccatca ggcccatgtg
     3361 gctggggaga ctgtggccag acctctgttc ctggagttcc ccaaggatag ctctacttgg
     3421 actgtggacc accagctgct gtgggggggag gctctgctga tcacccctgt gctgcaggct
     3481 gggaaggctg aggtgactgg ctatttcccc ctgggcacct ggtatgatct gcagactgtg
     3541 cccattgagg ccctgggctc tctgcccccct ccccctgctg cccccaggga gcctgccatc
```

[0985]

```
3601 cactctgagg gccagtgggt gaccctgcct gcccctctgg acactatcaa tgtgcacctg
3661 agggctggct acatcatccc cctgcagggc cctggcctga ctaccactga gtctaggcag
3721 cagcccatgg ccctggctgt ggctctgacc aaggggggggg aggccagggg ggagctgttc
3781 tgggatgatg gggagtctct ggaggtgctg gagaggggggg cctacaccca ggtgatcttc
3841 ctggctagga ataacaccat tgtcaatgag ctggtgaggg tgacctctga gggggctggc
3901 ctgcagctgc agaaggtgac tgtgctgggg gtggctactg ccccccagca ggtgctgagc
3961 aatggggtgc ctgtgagcaa cttcacctat agccctgaca ccaaggtgct ggacatctgt
4021 gtgagcctgc tgatgggggga gcagttcctg gtgagctggt gctaatttaa atctcgagcc
4081 gggcggagtg tgttagtctc tccagaggga ggctggttcc ccagggaagc agagcctgtg
4141 tgcgggcagc agctgtgtgc gggcctgggg gttgttaagt gcaattattt ttaataaaag
4201 gggcatttgg aaaaaaaaaa aaaaggtagc agtcgacaga tgaattctgc agatctgtgg
4261 cttctagctg cccgggtggc atccctgtga cccctcccca gtgcctctcc tggccctgga
4321 agttgccact ccagtgccca ccagccttgt cctaataaaa ttaagttgca tcattttgtc
4381 tgactaggtg tccttctata atattatggg gtggaggggg gtggtatgga gcaaggggca
4441 agttgggaag acaacctgta gggcctgcgg ggtctattgg gaaccaagct ggagtgcagt
4501 ggcacaatct tggctcactg caatctccgc ctcctgggtt caagcgattc tcctgcctca
4561 gcctcccgag ttgttgggat tccaggcatg catgaccagg ctcagctaat ttttgttttt
4621 ttggtagaga cggggtttca ccatattggc caggctggtc tccaactcct aatctcaggt
4681 gatctaccca ccttggcctc ccaaattgct gggattacag gcgtgaacca ctgctccctt
4741 ccctgtcctt ctgattttaa aaaaaagaga aatgttctgg cacctgcact tgcactgggg
4801 acagcctatt ttgctagttt gttttgtttc gttttgtttt gatggagagc gtatgttgtt
4861 taaacgcggc cgcgtagata agtagcatgg cgggttaatc attaactaca aggaacccct
4921 agtgatggag ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctcactgagg ccgggcgacc
4981 aaaggtcgcc cgacgcccgg gctttgcccg ggcggcctca gtgagcgagc gagcgcgcag
5041 ttaattaagg cgccctaggc cgacccttag actctgtact cagttctata aacgagccat
5101 tggatacgag atccgtagat tgataaggga cacggaatat ccccggacgc aatagacacc
5161 ggtggacagc ttggtatcct gagcacagtc gcgcgtccga atctagctct actttagagg
5221 ccccggattc tgatggtcgt agaccgcaga accgattggg gggatgagat ctactagtta
5281 tcagcacaca attgcccatt atacgcgcgt ataatggact attgtgtgct gatataggga
5341 taacagggta attctagagc tagcatatgg atccatcgat ttgatgcggt attttctcct
5401 tacgcatctg tgcggtattt cacaccgcat acgtcaaagc aaccatagta cgcgccctgt
5461 agcggcgcat taagcgcggc gggtgtggtg gttacgcgca gcgtgaccgc tacacttgcc
5521 agcgccctag cgcccgctcc tttcgctttc ttcccttcct ttctcgccac gttcgccggc
5581 tttccccgtc aagctctaaa tcgggggctc cctttagggt tccgatttag tgctttacgg
5641 cacctcgacc ccaaaaaact tgatttgggt gatggttcac gtagtgggcc atcgccctga
5701 tagacggttt ttcgcccttt gacgttggag tccacgttct ttaatagtgg actcttgttc
5761 caaactggaa caacactcaa ctctatctcg ggctattctt ttgatttata agggattttg
5821 ccgatttcgg tctattggtt aaaaaatgag ctgatttaac aaaaatttaa cgcgaatttt
5881 aacaaaatat taacgtttac aattttatgg tgcactctca gtacaatctg ctctgatgcc
5941 gcatagttaa gccagccccg acacccgcca acacccgctg acgcgccctg acgggcttgt
6001 ctgctcccgg catccgctta cagacaagct gtgaccgtct ccgggagctg catgtgtcag
6061 aggttttcac cgtcatcacc gaaacgcgcg agacgaaagg gcctcgtgat acgcctattt
6121 ttataggtta atgtcatgat aataatggtt tcttagacgt caggtggcac ttttcgggga
6181 aatgtgcgcg gaacccctat ttgtttattt ttctaaatac attcaaatat gtatccgctc
6241 atgagacaat aaccctgata aatgcttcaa taatattgaa aaaggaagag tatgagccat
6301 attcaacggg aaacgtcgag gccgcgatta aattccaaca tggatgctga tttatatggg
6361 tataaatggg ctcgcgataa tgtcgggcaa tcaggtgcga caatctatcg cttgtatggg
6421 aagcccgatg cgccagagtt gtttctgaaa catggcaaag gtagcgttgc caatgatgtt
6481 acagatgaga tggtcagact aaactggctg acggaattta tgcctcttcc gaccatcaag
6541 cattttatcc gtactcctga tgatgcatgg ttactcacca ctgcgatccc cggaaaaaca
6601 gcattccagg tattagaaga atatcctgat tcaggtgaaa atattgttga tgcgctggca
6661 gtgttcctgc gccggttgca ttcgattcct gtttgtaatt gtccttttaa cagcgatcgc
6721 gtatttcgtc tcgctcaggc gcaatcacga atgaataacg gtttggttga tgcgagtgat
6781 tttgatgacg agcgtaatgg ctggcctgtt gaacaagtct ggaaagaaat gcataaactt
6841 ttgccattct caccggattc agtcgtcact catggtgatt tctcacttga taaccttatt
6901 tttgacgagg ggaaattaat aggttgtatt gatgttggac gagtcggaat cgcagaccga
6961 taccaggatc ttgccatcct atggaactgc ctcggtgagt tttctccttc attacagaaa
7021 cggctttttc aaaaatatgg tattgataat cctgatatga ataaattgca gtttcatttg
7081 atgctcgatg agtttttcta agcgtataat ggtctagagc tagcatatgg atccatcgat
7141 tccattatac gcctgtcaga ccaagtttac tcatatatac tttagattga tttaaaactt
7201 cattttaat ttaaaaggat ctaggtgaag atccttttg ataatctcat gaccaaaatc
7261 ccttaacgtg agttttcgtt ccactgagcg tcagaccccg tagaaaagat caaaggatct
7321 tcttgagatc ctttttttct gcgcgtaatc tgctgcttgc aaacaaaaaa accaccgcta
7381 ccagcggtgg tttgtttgcc ggatcaagag ctaccaactc tttttccgaa ggtaactggc
7441 ttcagcagag cgcagatacc aaatactgtt cttctagtgt agccgtagtt aggccaccac
7501 ttcaagaact ctgtagcacc gcctacatac ctcgctctgc taatcctgtt accagtggct
7561 gctgccagtg gcgataagtc gtgtcttacc gggttggact caagacgata gttaccggat
7621 aaggcgcagc ggtcgggctg aacggggggt tcgtgcacac agcccagctt ggagcgaacg
```

[0986]

```
      7681 acctacaccg aactgagata cctacagcgt gagctatgag aaagcgccac gcttcccgaa
      7741 gggagaaagg cggacaggta tccggtaagc ggcagggtcg gaacaggaga gcgcacgagg
      7801 gagcttccag ggggaaacgc ctggtatctt tatagtcctg tcgggtttcg ccacctctga
      7861 cttgagcgtc gatttttgtg atgctcgtca ggggggcgga gcctatggaa aaacgccagc
      7921 aacgcggcct ttttacggtt cctggccttt tgctggcctt ttgctcacat gt (서열번호: 485)

pP081_seq3-IL2wt_3-56 결실 (서열번호: 486)
         1 tctagagcta gcatatggat ccatcgattt agggataaca gggtaattat cagcacacaa
        61 ttgcccatta tacgcgcgta taatggacta ttgtgtgctg atatctgtac acttaagggc
       121 tagatcttag cttacgtcac tagagggtcc acgtttagtt tttaagatcc attgatctcc
       181 taaacgctgc aagattcgca acctggtata cttagcctag gcgctaggtc ctagtgcagc
       241 gggacttttt ttctaaagtc gttgagagga ggagtcgtca gaccagatag ctttgatgtc
       301 ctgatcggaa ggatcgttgg ccccctgca ggcagctgtt aattaactgc gcgctcgctc
       361 gctcactgag gccgcccggg caaagcccgg gcgtcgggcg acctttggtc gcccggcctc
       421 agtgagcgag cgagcgcgca gagagggagt ggccaactcc atcactaggg gttccttgta
       481 gttaatgatt aacccgccat gctacttatc tacggcgcgc cacgcgttct aggagttaat
       541 ttttaaaaag cagtcaaaag tccaagtgcc cttgcgagca tttactctct ctgtttgctc
       601 tggttaataa tctcaggagc acaaacattc cttactagtt ctaggagtta atttttaaaa
       661 agcagtcaaa agtccaagtg cccttgcgag catttactct ctctgtttgc tctggttaat
       721 aatctcagga gcacaaacat tccttactag ttctagagcg gccgccagtg tgctggaatt
       781 cggctttttt agggctggaa gctacctttg acatcatttc ctctgcgaat gcatgtataa
       841 tttctacaga acctattaga aaggatcacc cagcctctgc ttttgtacaa ctttccctta
       901 aaaaactgcc aatcccactg ctgtttggcc caatagtgag aacttttcc tgctgcctct
       961 tggtgctttt gcctatggcc cctattctgc ctgctgaaga cactcttgcc agcatggact
      1021 taaacccctc cagctctgac aatcctcttt ctcttttgtt ttacatgaag ggtctggcag
      1081 ccaaagcaat cactcaaagt tcaaacctta tcatttttg ctttgttcct cttggccttg
      1141 gttttgtaca tcagctttga aaataccatc ccagggttaa tgctggggtt aatttataac
      1201 tgagagtgct ctagttctgc aatacaggac atgctataaa aatggaaaga tgttgctttc
      1261 tgagagatca ggtggattct tgggcatttg cttaagcttg gtaccgccac catggggtac
      1321 agaatgcagc tgctgtcctg cattgcactg tcactggcac tggttaccaa ctcacagcag
      1381 ggagcttcta gacctggacc tagagatgct caggctcatc ctggaagacc tagagctgtg
      1441 cctacacagt gtgatgtgcc tcctaattct agatttgatt gtgctcctga taaggctata
      1501 acacaggagc agtgtgaggc tagaggatgt tgttatattc ctgctaagca gggactgcag
      1561 ggagctcaga tgggacagcc ttggtgtttt tttcctcctt cttatccttc ttataagctg
      1621 gagaatctgt cttcttctga gatgggatat acagctacac tgacaagaac aacacctaca
      1681 ttttttccta aggatattct gacactgaga ctggatgtga tgatggagac agagaataga
      1741 ctgcatttta caattaagga tcctgctaat agaagatatg aggtgcctct agagacacct
      1801 agagtgcatt ctagagctcc ttctcctctg tattctgtgg agttttctga ggagcctttt
      1861 ggagtgattg tgcatagaca gctggatgga agagtgctgc tgaatacaac agtggctcct
      1921 ctgtttttg ctgatcagtt tctgcagctg tctacatctc tgccttctca gtatattaca
      1981 ggactggctg agcatctgtc tcctctgatg ctgtctacat cttggacaag aattacactg
      2041 tggaatagag atctggctcc tacacctgga gctaatctgt atggatctca tccttttat
      2101 ctggctctgg aggatggagg atctgctcat ggagtgtttc tgctgaattc taatgctatg
      2161 gatgtagtgc tgcagccttc tcctgctctg tcttggagat ctacaggagg aattctggat
      2221 gtgtatattt ttctaggacc tgagcctaag tctgtggtgc agcagtatct ggatgtagtg
      2281 ggatatcctt ttatgcctcc ttattgggga ctgggatttc atctgtgtag atggggatat
      2341 tcttctacag ctattacaag acaggtggtt gagaatatga caagagctca ttttcctctg
      2401 gatgtgcagt ggaatgatct agattatatg gattctagaa gagattttac atttaataag
      2461 gatggattta gagattttcc tgctatggtg caggagctgc atcagggagg aagaagatat
      2521 atgatgattg tggatcctgc tatttcttct tctggacctg ctggatctta tagaccttat
      2581 gatgagggac tgagaagagg agtgtttatt acaaatgaga caggacagcc tctgattgga
      2641 aaggtgtggc ctggatctac agcttttcct gattttacaa atcctacagc tctggcttgg
      2701 tgggaggata tggtggctga gtttcatgat caggtgcctt ttgatggaat gtggattgat
      2761 atgaatgagc cttctaattt tataagagga tctgaggatg gatgtcctaa taatgagcta
      2821 gagaatcctc cttatgtgcc tggagtagtg ggaggaacac tgcaggctgc tacaatttgt
      2881 gcttcttctc atcagtttct gtctacacat tataatctgc ataatctgta tggactgaca
      2941 gaggctattg cttctcatag agctctggtg aaggctagag gaacaagacc ttttgtgatt
      3001 tctagatcta catttgctgg acatggaaga tatgctggac attggacagg agatgtatgg
      3061 tcttcttggg agcagctagc ttcttctgtg cctgagattc tgcagtttaa tctgctagga
      3121 gtgcctctgg tgggagctga tgtgtgtgga tttctgggaa atacatctga ggagctgtgt
      3181 gtgagatgga cacagctggg agctttttat ccttttatga gaaatcataa ttctctgctg
      3241 tctctgcctc aggagcctta ttctttttct gagcctgctc agcaggctat gagaaaggct
      3301 ctgacactga gatatgctct gctgcctcat ctgtatacac tgtttcatca ggctcatgtg
      3361 gctggagaga cagtagctag acctctgttt ctggagtttc ctaaggattc ttctacatgg
      3421 acagttgatc atcagctgct gtggggagag gctctgctga ttacacctgt gctgcaggct
      3481 ggaaaggctg aggtgacagg atattttcct ctgggaacat ggtatgatct gcagacagtg
      3541 cctatagagg ctctgggatc tctgcctcct cctcctgctg ctcctagaga gcctgctatt
      3601 cattctgagg gacagtgggt gacactgcct gctcctctgg atacaattaa tgtgcatctg
```

[0987]

```
3661 agagctggat atattattcc tctgcaggga cctggactga caacaacaga gtctagacag
3721 cagcctatgg ctctggctgt ggctctgaca aagggaggag aggctagagg agagctgttt
3781 tgggatgatg gagagtctct ggaggtgctg gagagaggag cttatacaca ggtgattttt
3841 ctggctagaa ataatacaat tgtgaatgag ctggtgagag tgacatctga gggagctgga
3901 ctgcagctgc agaaggtgac agtgctggga gtggctacag ctcctcagca ggtgctgtct
3961 aatggagtgc ctgtgtctaa ttttacatat tctcctgata caaaggtgct ggatatttgt
4021 gtgtctctgc tgatgggaga gcagtttctg gtgtcttggt gttaatgatt taaatctcga
4081 gccgggcgga gtgtgttagt ctctccagag ggaggctggt tccccaggga agcagagcct
4141 gtgtgcgggc agcagctgtg tgcgggcctg ggggttgtta agtgcaatta tttttaataa
4201 aaggggcatt tggaaaaaaa aaaaaaaggt agcagtcgac agatgaattc tgcagatctg
4261 tggcttctag ctgcccgggt ggcatccctg tgacccctcc ccagtgcctc tcctggccct
4321 ggaagttgcc actccagtgc ccaccagcct tgtcctaata aaattaagtt gcatcatttt
4381 gtctgactag gtgtccttct ataatattat ggggtggagg ggggtggtat ggagcaaggg
4441 gcaagttggg aagacaacct gtagggcctg cggggtctat tgggaaccaa gctggagtgc
4501 agtggcacaa tcttggctca ctgcaatctc cgcctcctgg gttcaagcga ttctcctgcc
4561 tcagcctccc gagttgttgg gattccaggc atgcatgacc aggctcagct aatttttgtt
4621 tttttggtag agacggggtt tcaccatatt ggccaggctg gtctccaact cctaatctca
4681 ggtgatctac ccaccttggc ctcccaaatt gctgggatta caggcgtgaa ccactgctcc
4741 cttccctgtc cttctgattt taaaaaaaag agaaatgttc tggcacctgc acttgcactg
4801 gggacagcct attttgctag tttgttttgt ttcgttttgt tttgatggag agcgtatgtt
4861 gtttaaacgc ggccgcgtag ataagtagca tggcgggtta atcattaact acaaggaacc
4921 cctagtgatg gagttggcca ctccctctct gcgcgctcgc tcgctcactg aggccgggcg
4981 accaaaggtc gcccgacgcc cgggctttgc ccgggcggcc tcagtgagcg agcgagcgcg
5041 cagttaatta aggcgcccta ggccgaccct tagactctgt actcagttct ataaacgagc
5101 cattggatac gagatccgta gattgataag ggacacggaa tatccccgga cgcaatagac
5161 accggtggac agcttggtat cctgagcaca gtcgcgcgtc cgaatctagc tctactttag
5221 aggccccgga ttctgatggt cgtagaccgc agaaccgatt ggggggatga gatctactag
5281 ttatcagcac acaattgccc attatacgcg cgtataatgg actattgtgt gctgatatag
5341 ggataacagg gtaattctag agctagcata tggatccatc gatttgatgc ggtattttct
5401 ccttacgcat ctgtgcggta tttcacaccg catacgtcaa agcaaccata gtacgcgccc
5461 tgtagcggcg cattaagcgc ggcgggtgtg gtggttacgc gcagcgtgac cgctacactt
5521 gccagcgccc tagcgcccgc tcctttcgct ttcttccctt cctttctcgc cacgttcgcc
5581 ggctttcccc gtcaagctct aaatcggggg ctccctttag ggttccgatt tagtgcttta
5641 cggcacctcg accccaaaaa acttgatttg ggtgatggtt cacgtagtgg gccatcgccc
5701 tgatagacgg tttttcgccc tttgacgttg gagtccacgt tctttaatag tggactcttg
5761 ttccaaactg gaacaacact caactctatc tcgggctatt cttttgattt ataagggatt
5821 ttgccgattt cggtctattg gttaaaaaat gagctgattt aacaaaaatt taacgcgaat
5881 tttaacaaaa tattaacgtt tacaatttta tggtgcactc tcagtacaat ctgctctgat
5941 gccgcatagt taagccagcc ccgacacccg ccaacacccg ctgacgcgcc ctgacgggct
6001 tgtctgctcc cggcatccgc ttacagacaa gctgtgaccg tctccgggag ctgcatgtgt
6061 cagaggtttt caccgtcatc accgaaacgc gcgagacgaa agggcctcgt gatacgccta
6121 tttttatagg ttaatgtcat gataataatg gtttcttaga cgtcaggtgg cacttttcgg
6181 ggaaatgtgc gcggaacccc tatttgttta tttttctaaa tacattcaaa tatgtatccg
6241 ctcatgagac aataaccctg ataaatgctt caataatatt gaaaaaggaa gagtatgagc
6301 catattcaac gggaaacgtc gaggccgcga ttaaattcca acatggatgc tgatttatat
6361 gggtataaat gggctcgcga taatgtcggg caatcaggtg cgacaatcta tcgcttgtat
6421 gggaagcccg atgcgccaga gttgtttctg aaacatggca aaggtagcgt tgccaatgat
6481 gttacagatg agatggtcag actaaactgg ctgacggaat ttatgcctct tccgaccatc
6541 aagcatttta tccgtactcc tgatgatgca tggttactca ccactgcgat ccccggaaaa
6601 acagcattcc aggtattaga agaatatcct gattcaggtg aaaatattgt tgatgcgctg
6661 gcagtgttcc tgcgccggtt gcattcgatt cctgtttgta attgtccttt taacagcgat
6721 cgcgtatttc gtctcgctca ggcgcaatca cgaatgaata acggtttggt tgatgcgagt
6781 gattttgatg acgagcgtaa tggctggcct gttgaacaag tctggaaaga aatgcataaa
6841 cttttgccat tctcaccgga ttcagtcgtc actcatggtg atttctcact tgataacctt
6901 atttttgacg aggggaaatt aataggttgt attgatgttg gacgagtcgg aatcgcagac
6961 cgataccagg atcttgccat cctatggaac tgcctcggtg agttttctcc ttcattacag
7021 aaacggcttt ttcaaaaata tggtattgat aatcctgata tgaataaatt gcagtttcat
7081 ttgatgctcg atgagttttt ctaagcgtat aatggtctag agctagcata tggatccatc
7141 gattccatta tacgcctgtc agaccaagtt tactcatata tactttagat tgatttaaaa
7201 cttcattttt aatttaaaag gatctaggtg aagatccttt ttgataatct catgaccaaa
7261 atcccttaac gtgagttttc gttccactga gcgtcagacc ccgtagaaaa gatcaaagga
7321 tcttcttgag atccttttttt tctgcgcgta atctgctgct tgcaaacaaa aaaaccaccg
7381 ctaccagcgg tggtttgttt gccggatcaa gagctaccaa ctcttttttcc gaaggtaact
7441 ggcttcagca gagcgcagat accaaatact gttcttctag tgtagccgta gttaggccac
7501 cacttcaaga actctgtagc accgcctaca tacctcgctc tgctaatcct gttaccagtg
7561 gctgctgcca gtggcgataa gtcgtgtctt accgggttgg actcaagacg atagttaccg
7621 gataaggcgc agcggtcggg ctgaacgggg ggttcgtgca cacagcccag cttggagcga
7681 acgacctaca ccgaactgag atacctacag cgtgagctat gagaaagcgc cacgcttccc
```

[0988]

```
      7741 gaagggagaa aggcggacag gtatccggta agcggcaggg tcggaacagg agagcgcacg
      7801 agggagcttc caggggaaa cgcctggtat ctttatagtc ctgtcgggtt tcgccacctc
      7861 tgacttgagc gtcgattttt gtgatgctcg tcaggggggc ggagcctatg gaaaaacgcc
      7921 agcaacgcgg cctttttacg gttcctggcc ttttgctggc cttttgctca catgt
        (서열 번호 : 486)

pP082_seq3-201Ig_3-56 결실 (서열 번호 : 487)
         1 tctagagcta gcatatggat ccatcgattt agggataaca gggtaattat cagcacacaa
        61 ttgcccatta tacgcgcgta taatggacta ttgtgtgctg atatctgtac acttaagggc
       121 tagatcttag cttacgtcac tagagggtcc acgtttagtt tttaagatcc attgatctcc
       181 taaacgctgc aagattcgca acctggtata cttagcctag gcgctaggtc ctagtgcagc
       241 gggacttttt ttctaaagtc gttgagagga ggagtcgtca gaccagatag ctttgatgtc
       301 ctgatcggaa ggatcgttgg ccccccctgca ggcagctgtt aattaactgc gcgctcgctc
       361 gctcactgag gccgcccggg caaagcccgg gcgtcgggcg acctttggtc gcccggcctc
       421 agtgagcgag cgagcgcgca gagagggagt ggccaactcc atcactaggg gttccttgta
       481 gttaatgatt aacccgccat gctacttatc tacggcgcgc cacgcgttct aggagttaat
       541 ttttaaaaag cagtcaaaag tccaagtgcc cttgcgagca tttactctct ctgtttgctc
       601 tggttaataa tctcaggagc acaaacattc cttactagtt ctaggagtta atttttaaaa
       661 agcagtcaaa agtccaagtg cccttgcgag catttactct ctctgtttgc tctggttaat
       721 aatctcagga gcacaaacat tccttactag ttctagagcg gccgccagtg tgctggaatt
       781 cggctttttt agggctggaa gctacctttg acatcatttc ctctgcgaat gcatgtataa
       841 tttctacaga acctattaga aaggatcacc cagcctctgc ttttgtacaa ctttccctta
       901 aaaaactgcc aatcccactg ctgtttggcc caatagtgag aacttttcc tgctgcctct
       961 tggtgctttt gcctatggcc cctattctgc ctgctgaaga cactcttgcc agcatggact
      1021 taaacccctc cagctctgac aatcctcttt ctcttttgtt ttacatgaag ggtctggcag
      1081 ccaaagcaat cactcaaagt tcaaacctta tcatttttg ctttgttcct cttggccttg
      1141 gttttgtaca tcagctttga aaataccatc ccagggttaa tgctggggtt aatttataac
      1201 tgagagtgct ctagttctgc aatacaggac atgctataaa aatggaaaga tgttgctttc
      1261 tgagagatca ggtggattct tgggcatttg cttaagcttg gtaccgccac catgggggag
      1321 tttgggctga gctgggtctt tctggtggcc ctgctgaagg gagtccagtg tgagcagcag
      1381 ggagcttcta gacctggacc tagagatgct caggctcatc ctggaagacc tagagctgtg
      1441 cctacacagt gtgatgtgcc tcctaattct agatttgatt gtgctcctga taaggctata
      1501 acacaggagc agtgtgaggc tagaggatgt tgttatattc ctgctaagca gggactgcag
      1561 ggagctcaga tgggacagcc ttggtgtttt tttcctcctt cttatccttc ttataagctg
      1621 gagaatctgt cttcttctga gatgggatat acagctacac tgacaagaac aacacctaca
      1681 ttttttccta aggatattct gacactgaga ctggatgtga tgatggagac agagaataga
      1741 ctgcatttta caattaagga tcctgctaat agaagatatg aggtgcctct agagacacct
      1801 agagtgcatt ctagagctcc ttctcctctg tattctgtgg agttttctga ggagcctttt
      1861 ggagtgattg tgcatagaca gctggatgga agagtgctgc tgaatacaac agtggctcct
      1921 ctgtttttg ctgatcagtt tctgcagctg tctacatctc tgccttctca gtatattaca
      1981 ggactggctg agcatctgtc tcctctgatg ctgtctacat cttggacaag aattacactg
      2041 tggaatagag atctggctcc tacacctgga gctaatctgt atggatctca tccttttat
      2101 ctggctctgg aggatggagg atctgctcat ggagtgtttc tgctgaattc taatgctatg
      2161 gatgtagtgc tgcagccttc tcctgctctg tcttggagat ctacaggagg aattctggat
      2221 gtgtatattt ttctaggacc tgagcctaag tctgtggtgc agcagtatct ggatgtagtg
      2281 ggatatcctt ttatgcctcc ttattgggga ctgggatttc atctgtgtag atggggatat
      2341 tcttctacag ctattacaag acaggtggtt gagaatatga caagagctca ttttcctctg
      2401 gatgtgcagt ggaatgatct agattatatg gattctagaa gagattttac atttaataag
      2461 gatggattta gagattttcc tgctatggtg caggagctgc atcagggagg aagaagatat
      2521 atgatgattg tggatcctgc tatttcttct tctggacctg ctggatctta tagaccttat
      2581 gatgagggac tgagaagagg agtgtttatt acaaatgaga caggacagcc tctgattgga
      2641 aaggtgtggc ctggatctac agcttttcct gattttacaa atcctacagc tctggcttgg
      2701 tgggaggata tggtggctga gtttcatgat caggtgcctt ttgatggaat gtggattgat
      2761 atgaatgagc cttctaattt tataagagga tctgaggatg gatgtcctaa taatgagcta
      2821 gagaatcctc cttatgtgcc tggagtagtg ggaggaacac tgcaggctgc tacaatttgt
      2881 gcttcttctc atcagtttct gtctacacat tataatctgc ataatctgta tggactgaca
      2941 gaggctattg cttctcatag agctctggtg aaggctagag gaacaagacc ttttgtgatt
      3001 tctagatcta catttgctgg acatggaaga tatgctggac attggacagg agatgtatgg
      3061 tcttcttggg agcagctagc ttcttctgtg cctgagattc tgcagtttaa tctgctagga
      3121 gtgcctctgg tgggagctga tgtgtgtgga tttctgggaa atacatctga ggagctgtgt
      3181 gtgagatgga cacagctggg agctttttat ccttttatga gaaatcataa ttctctgctg
      3241 tctctgcctc aggagcctta ttctttttct gagcctgctc agcaggctat gagaaaggct
      3301 ctgacactga gatatgctct gctgcctcat ctgtatacac tgtttcatca ggctcatgtg
      3361 gctggagaga cagtagctag acctctgttt ctggagtttc ctaaggattc ttctacatgg
      3421 acagttgatc atcagctgct gtggggagag gctctgctga ttacacctgt gctgcaggct
      3481 ggaaaggctg aggtgacagg atattttcct ctgggaacat ggtatgatct gcagacagtg
      3541 cctatagagg ctctgggatc tctgcctcct cctcctgctg ctcctagaga gcctgctatt
      3601 cattctgagg gacagtgggt gacactgcct gctcctctgg atacaattaa tgtgcatctg
```

[0989]

```
3661 agagctggat atattattcc tctgcaggga cctggactga caacaacaga gtctagacag
3721 cagcctatgg ctctggctgt ggctctgaca aagggaggag aggctagagg agagctgttt
3781 tgggatgatg gagagtctct ggaggtgctg gagagaggag cttatacaca ggtgattttt
3841 ctggctagaa ataatacaat tgtgaatgag ctggtgagag tgacatctga gggagctgga
3901 ctgcagctgc agaaggtgac agtgctggga gtggctacag ctcctcagca ggtgctgtct
3961 aatggagtgc ctgtgtctaa ttttacatat tctcctgata caaaggtgct ggatatttgt
4021 gtgtctctgc tgatgggaga gcagtttctg gtgtcttggt gttaatgatt taaatctcga
4081 gccgggcgga gtgtgttagt ctctccagag ggaggctggt tccccaggga agcagagcct
4141 gtgtgcgggc agcagctgtg tgcgggcctg ggggttgtta agtgcaatta tttttaataa
4201 aaggggcatt tggaaaaaaa aaaaaaaggt agcagtcgac agatgaattc tgcagatctg
4261 tggcttctag ctgcccgggt ggcatccctg tgacccctcc ccagtgcctc tcctggccct
4321 ggaagttgcc actccagtgc ccaccagcct tgtcctaata aaattaagtt gcatcatttt
4381 gtctgactag gtgtccttct ataatattat ggggtggagg ggggtggtat ggagcaaggg
4441 gcaagttggg aagacaacct gtagggcctg cggggtctat tgggaaccaa gctggagtgc
4501 agtggcacaa tcttggctca ctgcaatctc cgcctcctgg gttcaagcga ttctcctgcc
4561 tcagcctccc gagttgttgg gattccaggc atgcatgacc aggctcagct aatttttgtt
4621 tttttggtag agacggggtt tcaccatatt ggccaggctg gtctccaact cctaatctca
4681 ggtgatctac ccaccttggc ctcccaaatt gctgggatta caggcgtgaa ccactgctcc
4741 cttccctgtc cttctgattt taaaaaaaag agaaatgttc tggcacctgc acttgcactg
4801 gggacagcct attttgctag tttgttttgt ttcgttttgt tttgatggag agcgtatgtt
4861 gtttaaacgc ggccgcgtag ataagtagca tggcgggtta atcattaact acaaggaacc
4921 cctagtgatg gagttggcca ctccctctct gcgcgctcgc tcgctcactg aggccgggcg
4981 accaaaggtc gcccgacgcc cgggctttgc ccgggcggcc tcagtgagcg agcgagcgcg
5041 cagttaatta aggcgcccta ggccgaccct tagactctgt actcagttct ataaacgagc
5101 cattggatac gagatccgta gattgataag ggacacggaa tatccccgga cgcaatagac
5161 accggtggac agcttggtat cctgagcaca gtcgcgcgtc cgaatctagc tctactttag
5221 aggccccgga ttctgatggt cgtagaccgc agaaccgatt ggggggatga gatctactag
5281 ttatcagcac acaattgccc attatacgcg cgtataatgg actattgtgt gctgatatag
5341 ggataacagg gtaattctag agctagcata tggatccatc gatttgatgc ggtattttct
5401 ccttacgcat ctgtgcggta tttcacaccg catacgtcaa agcaaccata gtacgcgccc
5461 tgtagcggcg cattaagcgc ggcgggtgtg gtggttacgc gcagcgtgac cgctacactt
5521 gccagcgccc tagcgcccgc tcctttcgct ttcttccctt cctttctcgc cacgttcgcc
5581 ggctttcccc gtcaagctct aaatcggggg ctccctttag ggttccgatt tagtgcttta
5641 cggcacctcg accccaaaaa acttgatttg ggtgatggtt cacgtagtgg gccatcgccc
5701 tgatagacgg tttttcgccc tttgacgttg gagtccacgt tctttaatag tggactcttg
5761 ttccaaactg gaacaacact caactctatc tcgggctatt cttttgattt ataagggatt
5821 ttgccgattt cggtctattg gttaaaaaat gagctgattt aacaaaaatt taacgcgaat
5881 tttaacaaaa tattaacgtt tacaatttta tggtgcactc tcagtacaat ctgctctgat
5941 gccgcatagt taagccagcc ccgacacccg ccaacacccg ctgacgcgcc ctgacgggct
6001 tgtctgctcc cggcatccgc ttacagacaa gctgtgaccg tctccgggag ctgcatgtgt
6061 cagaggtttt caccgtcatc accgaaacgc gcgagacgaa agggcctcgt gatacgccta
6121 tttttatagg ttaatgtcat gataataatg gtttcttaga cgtcaggtgg cacttttcgg
6181 ggaaatgtgc gcggaacccc tatttgttta tttttctaaa tacattcaaa tatgtatccg
6241 ctcatgagac aataaccctg ataaatgctt caataatatt gaaaaaggaa gagtatgagc
6301 catattcaac gggaaacgtc gaggccgcga ttaaattcca acatggatgc tgatttatat
6361 gggtataaat gggctcgcga taatgtcggg caatcaggtg cgacaatcta tcgcttgtat
6421 gggaagcccg atgcgccaga gttgtttctg aaacatggca aaggtagcgt tgccaatgat
6481 gttacagatg agatggtcag actaaactgg ctgacggaat ttatgcctct tccgaccatc
6541 aagcatttta tccgtactcc tgatgatgca tggttactca ccactgcgat ccccggaaaa
6601 acagcattcc aggtattaga agaatatcct gattcaggtg aaaatattgt tgatgcgctg
6661 gcagtgttcc tgcgccggtt gcattcgatt cctgtttgta attgtccttt taacagcgat
6721 cgcgtatttc gtctcgctca ggcgcaatca cgaatgaata acggtttggt tgatgcgagt
6781 gattttgatg acgagcgtaa tggctggcct gttgaacaag tctggaaaga aatgcataaa
6841 cttttgccat tctcaccgga ttcagtcgtc actcatggtg atttctcact tgataacctt
6901 atttttgacg aggggaaatt aataggttgt attgatgttg gacgagtcgg aatcgcagac
6961 cgataccagg atcttgccat cctatggaac tgcctcggtg agttttctcc ttcattacag
7021 aaacggcttt ttcaaaaata tggtattgat aatcctgata tgaataaatt gcagtttcat
7081 ttgatgctcg atgagttttt ctaagcgtat aatggtctag agctagcata tggatccatc
7141 gattccatta tacgcctgtc agaccaagtt tactcatata tactttagat tgatttaaaa
7201 cttcatttt aatttaaaag gatctaggtg aagatccttt ttgataatct catgaccaaa
7261 atcccttaac gtgagtttc gttccactga gcgtcagacc ccgtagaaaa gatcaaagga
7321 tcttcttgag atccttttt tctgcgcgta atctgctgct tgcaaacaaa aaaaccaccg
7381 ctaccagcgg tggtttgttt gccggatcaa gagctaccaa ctctttttcc gaaggtaact
7441 ggcttcagca gagcgcagat accaaatact gttcttctag tgtagccgta gttaggccac
7501 cacttcaaga actctgtagc accgcctaca tacctcgctc tgctaatcct gttaccagtg
7561 gctgctgcca gtggcgataa gtcgtgtctt accgggttgg actcaagacg atagttaccg
7621 gataaggcgc agcggtcggg ctgaacgggg ggttcgtgca cacagcccag cttggagcga
7681 acgacctaca ccgaactgag atacctacag cgtgagctat gagaaagcgc cacgcttccc
```

[0990]

```
      7741 gaagggagaa aggcggacag gtatccggta agcggcaggg tcggaacagg agagcgcacg
      7801 agggagcttc cagggggaaa cgcctggtat ctttatagtc ctgtcgggtt tcgccacctc
      7861 tgacttgagc gtcgattttt gtgatgctcg tcaggggggc ggagcctatg gaaaaacgcc
      7921 agcaacgcgg cctttttacg gttcctggcc ttttgctggc cttttgctca catgt
        (서열 번호 : 487)

pP083_seq100-IL2wt_5-56 결실 (서열 번호 : 488)
         1 tctagagcta gcatatggat ccatcgattt agggataaca gggtaattat cagcacacaa
        61 ttgcccatta tacgcgcgta taatggacta ttgtgtgctg atatctgtac acttaagggc
       121 tagatcttag cttacgtcac tagagggtcc acgtttagtt tttaagatcc attgatctcc
       181 taaacgctgc aagattcgca acctggtata cttagcctag gcgctaggtc ctagtgcagc
       241 gggacttttt ttctaaagtc gttgagagga ggagtcgtca gaccagatag ctttgatgtc
       301 ctgatcggaa ggatcgttgg ccccccctgca ggcagctgtt aattaactgc gcgctcgctc
       361 gctcactgag gccgcccggg caaagcccgg gcgtcgggcg acctttggtc gcccggcctc
       421 agtgagcgag cgagcgcgca gagagggagt ggccaactcc atcactaggg gttccttgta
       481 gttaatgatt aacccgccat gctacttatc tacggcgcgc cacgcgttct aggagttaat
       541 ttttaaaaag cagtcaaaag tccaagtgcc cttgcgagca tttactctct ctgtttgctc
       601 tggttaataa tctcaggagc acaaacattc cttactagtt ctaggagtta atttttaaaa
       661 agcagtcaaa agtccaagtg cccttgcgag catttactct ctctgtttgc tctggttaat
       721 aatctcagga gcacaaacat tccttactag ttctagagcg gccgccagtg tgctggaatt
       781 cggctttttt agggctggaa gctacctttg acatcatttc ctctgcgaat gcatgtataa
       841 tttctacaga acctattaga aaggatcacc cagcctctgc ttttgtacaa ctttccctta
       901 aaaaactgcc aatcccactg ctgtttggcc caatagtgag aacttttcc tgctgcctct
       961 tggtgctttt gcctatggcc cctattctgc ctgctgaaga cactcttgcc agcatggact
      1021 taaacccctc cagctctgac aatcctcttt ctcttttgtt ttacatgaag ggtctggcag
      1081 ccaaagcaat cactcaaagt tcaaacctta tcatttttg ctttgttcct cttggccttg
      1141 gttttgtaca tcagctttga aaataccatc ccagggttaa tgctggggtt aatttataac
      1201 tgagagtgct ctagttctgc aatacaggac atgctataaa aatggaaaga tgttgctttc
      1261 tgagagatca ggtggattct tgggcatttg cttaagcttg gtaccgccac catgggggtg
      1321 aggtacagaa tgcagctgct gtcctgcatt gcactgtcac tggcactggt taccaactca
      1381 cagcaggggg ccagcaggcc aggccccagg gatgcccagg cccaccctgg cagacccagg
      1441 gctgtgccca cccagtgtga tgtgcctccc aacagcagat ttgactgtgc ccctgataag
      1501 gccattactc aggaacagtg tgaggccagg ggctgctgct atatccctgc caagcagggc
      1561 ctgcaggggg cccagatggg gcagccctgg tgcttcttcc cccccagcta cccctcttat
      1621 aagctggaga atctgagcag ctctgaaatg ggctacactg ccactctgac caggactacc
      1681 cccaccttct tccccaagga tattctgact ctgaggctgg atgtgatgat ggagactgag
      1741 aacaggctgc acttcaccat caaggaccct gccaacagga ggtatgaggt gcccctggaa
      1801 actcccaggg tgcactctag ggcccccagc cccctgtatt ctgtggagtt ctctgaggag
      1861 ccttttgggg tcattgtcca caggcagctg gatggcaggg tgctgctgaa tactactgtg
      1921 gcccctctgt tctttgctga ccagttcctg cagctgagca ccagcctgcc ttctcagtac
      1981 attactggcc tggctgagca tctgagcccc ctgatgctga gcacctcttg gaccagaatc
      2041 accctgtgga acagggacct ggctcccact cctggggcca acctgtatgg cagccacccc
      2101 ttctacctgg ccctggagga tgggggctct gcccatgggg tgttcctgct gaacagcaat
      2161 gccatggatg tggtgctgca gccctctcct gccctgtctt ggagatctac tgggggcatc
      2221 ctggatgtgt atatcttcct ggggcctgag cccaagtctg tggtgcagca gtacctggat
      2281 gtggtgggct acccccttcat gccccccctac tggggcctgg gcttccacct gtgcaggtgg
      2341 ggctactctt ctactgctat caccaggcag gtggtggaga acatgaccag ggctcacttc
      2401 cctctggatg tgcagtggaa tgacctggac tacatggact ctaggagaga cttcactttt
      2461 aataaggatg ggttcaggga ctttcctgcc atggtgcagg agctgcatca ggggggcagg
      2521 agatatatga tgattgtgga ccctgctatt tctagctctg gccctgctgg cagctatagg
      2581 ccctatgatg aggggctgag gaggggggtg ttcatcacta atgagactgg ccagcccctg
      2641 attggcaagg tgtggcctgg ctctactgcc ttccctgatt tcaccaaccc cactgccctg
      2701 gcctggtggg aggatatggt ggctgagttt catgaccagg tgccctttga tggcatgtgg
      2761 attgacatga atgagcccag caactttatc aggggctctg aagatggctg ccccaacaat
      2821 gagctggaga acccccccta tgtgcctggg gtggtggggg gcaccctgca ggctgccacc
      2881 atctgtgcca gcagccacca gttcctgagc acccactata acctgcacaa cctgtatggc
      2941 ctgactgagg ccattgcctc tcacagggcc ctggtgaagg ctagggggac taggcccttt
      3001 gtgatcagca ggtctacttt tgctggccat ggcaggtatg ctgggcactg gactggggat
      3061 gtgtggtcta gctgggagca gctggccagc tctgtgcctg agatcctgca gtttaatctg
      3121 ctgggggtgc ccctggtggg ggctgatgtg tgtggcttcc tgggcaatac ctctgaggag
      3181 ctgtgtgtga ggtggactca gctgggggct ttctacccct tcatgagaaa ccacaactct
      3241 ctgctgagcc tgccccagga gccctattct ttttctgagc ctgcccagca ggctatgagg
      3301 aaggccctga ctctgaggta tgccctgctg ccccacctgt ataccctgtt ccatcaggcc
      3361 catgtggctg gggagactgt ggccagacct ctgttcctgg agttccccaa ggatagctct
      3421 acttggactg tggaccacca gctgctgtgg ggggaggctc tgctgatcac ccctgtgctg
      3481 caggctggga aggctgaggt gactggctat ttccccctgg gcacctggta tgatctgcag
      3541 actgtgccca ttgaggccct gggctctctg ccccctcccc ctgctgcccc cagggagcct
      3601 gccatccact ctgagggcca gtgggtgacc ctgcctgccc ctctggacac tatcaatgtg
```

[0991]

```
3661 cacctgaggg ctggctacat catccccctg cagggccctg gcctgactac cactgagtct
3721 aggcagcagc ccatggccct ggctgtggct ctgaccaagg ggggggaggc caggggggag
3781 ctgttctggg atgatgggga gtctctggag gtgctggaga ggggggccta cacccaggtg
3841 atcttcctgg ctaggaataa caccattgtc aatgagctgg tgagggtgac ctctgagggg
3901 gctggcctgc agctgcagaa ggtgactgtg ctgggggtgg ctactgcccc ccagcaggtg
3961 ctgagcaatg gggtgcctgt gagcaacttc acctatagcc ctgacaccaa ggtgctggac
4021 atctgtgtga gcctgctgat gggggagcag ttcctggtga gctggtgcta atttaaatct
4081 cgagccgggc ggagtgtgtt agtctctcca gagggaggct ggttccccag ggaagcagag
4141 cctgtgtgcg ggcagcagct gtgtgcgggc ctgggggttg ttaagtgcaa ttatttttaa
4201 taaaaggggc atttggaaaa aaaaaaaaaa ggtagcagtc gacagatgaa ttctgcagat
4261 ctgtggcttc tagctgcccg ggtggcatcc ctgtgacccc tccccagtgc ctctcctggc
4321 cctggaagtt gccactccag tgcccaccag ccttgtccta ataaaattaa gttgcatcat
4381 tttgtctgac taggtgtcct tctataatat tatggggtgg agggggggtgg tatggagcaa
4441 ggggcaagtt gggaagacaa cctgtagggc ctgcggggtc tattgggaac caagctggag
4501 tgcagtggca caatcttggc tcactgcaat ctccgcctcc tgggttcaag cgattctcct
4561 gcctcagcct cccgagttgt tgggattcca ggcatgcatg accaggctca gctaattttt
4621 gtttttttgg tagagacggg gtttcaccat attggccagg ctggtctcca actcctaatc
4681 tcaggtgatc tacccacctt ggcctcccaa attgctggga ttacaggcgt gaaccactgc
4741 tcccttccct gtccttctga ttttaaaaaa aagagaaatg ttctggcacc tgcacttgca
4801 ctggggacag cctattttgc tagtttgttt tgtttcgttt tgttttgatg gagagcgtat
4861 gttgtttaaa cgcggccgcg tagataagta gcatggcggg ttaatcatta actacaagga
4921 acccctagtg atggagttgg ccactccctc tctgcgcgct cgctcgctca ctgaggccgg
4981 gcgaccaaag gtcgcccgac gcccgggctt tgcccgggcg gcctcagtga gcgagcgagc
5041 gcgcagttaa ttaaggcgcc ctaggccgac ccttagactc tgtactcagt tctataaacg
5101 agccattgga tacgagatcc gtagattgat aagggacacg gaatatcccc ggacgcaata
5161 gacaccggtg gacagcttgg tatcctgagc acagtcgcgc gtccgaatct agctctactt
5221 tagaggcccc ggattctgat ggtcgtagac cgcagaaccg attgggggga tgagatctac
5281 tagttatcag cacacaattg cccattatac gcgcgtataa tggactattg tgtgctgata
5341 tagggataac agggtaattc tagagctagc atatggatcc atcgatttga tgcggtattt
5401 tctccttacg catctgtgcg gtatttcaca ccgcatacgt caaagcaacc atagtacgcg
5461 ccctgtagcg gcgcattaag cgcggcgggt gtggtggtta cgcgcagcgt gaccgctaca
5521 cttgccagcg ccctagcgcc cgctcctttc gctttcttcc cttcctttct cgccacgttc
5581 gccggctttc cccgtcaagc tctaaatcgg gggctccctt tagggttccg atttagtgct
5641 ttacggcacc tcgaccccaa aaaacttgat ttgggtgatg gttcacgtag tgggccatcg
5701 ccctgataga cggtttttcg ccctttgacg ttggagtcca cgttctttaa tagtggactc
5761 ttgttccaaa ctggaacaac actcaactct atctcgggct attcttttga tttataaggg
5821 attttgccga tttcggtcta ttggttaaaa aatgagctga tttaacaaaa atttaacgcg
5881 aattttaaca aaatattaac gtttacaatt ttatggtgca ctctcagtac aatctgctct
5941 gatgccgcat agttaagcca gccccgacac ccgccaacac ccgctgacgc gccctgacgg
6001 gcttgtctgc tcccggcatc cgcttacaga caagctgtga ccgtctccgg gagctgcatg
6061 tgtcagaggt tttcaccgtc atcaccgaaa cgcgcgagac gaaagggcct cgtgatacgc
6121 ctatttttat aggttaatgt catgataata atggtttctt agacgtcagg tggcacttttt
6181 cggggaaatg tgcgcggaac ccctatttgt ttatttttct aaatacattc aaatatgtat
6241 ccgctcatga gacaataacc ctgataaatg cttcaataat attgaaaaag gaagagtatg
6301 agccatattc aacgggaaac gtcgaggccg cgattaaatt ccaacatgga tgctgattta
6361 tatgggtata aatgggctcg cgataatgtc gggcaatcag gtgcgacaat ctatcgcttg
6421 tatgggaagc ccgatgcgcc agagttgttt ctgaaacatg gcaaaggtag cgttgccaat
6481 gatgttacag atgagatggt cagactaaac tggctgacgg aatttatgcc tcttccgacc
6541 atcaagcatt ttatccgtac tcctgatgat gcatggttac tcaccactgc gatccccgga
6601 aaaacagcat tccaggtatt agaagaatat cctgattcag gtgaaaatat tgttgatgcg
6661 ctggcagtgt tcctgcgccg gttgcattcg attcctgttt gtaattgtcc ttttaacagc
6721 gatcgcgtat ttcgtctcgc tcaggcgcaa tcacgaatga ataacggttt ggttgatgcg
6781 agtgattttg atgacgagcg taatggctgg cctgttgaac aagtctggaa agaaatgcat
6841 aaacttttgc cattctcacc ggattcagtc gtcactcatg gtgatttctc acttgataac
6901 cttatttttg acgaggggaa attaataggt tgtattgatg ttggacgagt cggaatcgca
6961 gaccgatacc aggatcttgc catcctatgg aactgcctcg gtgagttttc tccttcatta
7021 cagaaacggc tttttcaaaa atatggtatt gataatcctg atatgaataa attgcagttt
7081 catttgatgc tcgatgagtt tttctaagcg tataatggtc tagagctagc atatggatcc
7141 atcgattcca ttatacgcct gtcagaccaa gtttactcat atatacttta gattgattta
7201 aaacttcatt tttaatttaa aaggatctag gtgaagatcc tttttgataa tctcatgacc
7261 aaaatccctt aacgtgagtt ttcgttccac tgagcgtcag accccgtaga aaagatcaaa
7321 ggatcttctt gagatccttt ttttctgcgc gtaatctgct gcttgcaaac aaaaaaacca
7381 ccgctaccag cggtggtttg tttgccggat caagagctac caactctttt tccgaaggta
7441 actggcttca gcagagcgca gataccaaat actgttcttc tagtgtagcc gtagttaggc
7501 caccacttca agaactctgt agcaccgcct acatacctcg ctctgctaat cctgttacca
7561 gtggctgctg ccagtggcga taagtcgtgt cttaccgggt tggactcaag acgatagtta
7621 ccggataagg cgcagcggtc gggctgaacg gggggttcgt gcacacagcc cagcttggag
7681 cgaacgacct acaccgaact gagataccta cagcgtgagc tatgagaaag cgccacgctt
```

[0992]

```
      7741 cccgaaggga gaaaggcgga caggtatccg gtaagcggca gggtcggaac aggagagcgc
      7801 acgagggagc ttccaggggg aaacgcctgg tatctttata gtcctgtcgg gtttcgccac
      7861 ctctgacttg agcgtcgatt tttgtgatgc tcgtcagggg ggcggagcct atggaaaaac
      7921 gccagcaacg cggccttttt acggttcctg gccttttgct ggccttttgc tcacatgt
        (서열번호 : 488)

pP084_seq100-201Ig_5-56 결실 (서열번호 : 489)
         1 tctagagcta gcatatggat ccatcgattt agggataaca gggtaattat cagcacacaa
        61 ttgcccatta tacgcgcgta taatggacta ttgtgtgctg atatctgtac acttaagggc
       121 tagatcttag cttacgtcac tagagggtcc acgtttagtt tttaagatcc attgatctcc
       181 taaacgctgc aagattcgca acctggtata cttagcctag gcgctaggtc ctagtgcagc
       241 gggacttttt ttctaaagtc gttgagagga ggagtcgtca gaccagatag ctttgatgtc
       301 ctgatcggaa ggatcgttgg ccccctgca ggcagctgtt aattaactgc gcgctcgctc
       361 gctcactgag gccgcccggg caaagcccgg gcgtcgggcg acctttggtc gcccggcctc
       421 agtgagcgag cgagcgcgca gagagggagt ggccaactcc atcactaggg gttccttgta
       481 gttaatgatt aacccgccat gctacttatc tacggcgcgc cacgcgttct aggagttaat
       541 ttttaaaaag cagtcaaaag tccaagtgcc cttgcgagca tttactctct ctgtttgctc
       601 tggttaataa tctcaggagc acaaacattc cttactagtt ctaggagtta atttttaaaa
       661 agcagtcaaa agtccaagtg cccttgcgag catttactct ctctgtttgc tctggttaat
       721 aatctcagga gcacaaacat tccttactag ttctagagcg gccgccagtg tgctggaatt
       781 cggctttttt agggctggaa gctacctttg acatcatttc ctctgcgaat gcatgtataa
       841 tttctacaga acctattaga aaggatcacc cagcctctgc ttttgtacaa ctttccctta
       901 aaaaactgcc aatcccactg ctgtttggcc caatagtgag aacttttcc tgctgcctct
       961 tggtgctttt gcctatggcc cctattctgc ctgctgaaga cactcttgcc agcatggact
      1021 taaacccctc cagctctgac aatcctcttt ctcttttgtt ttacatgaag ggtctggcag
      1081 ccaaagcaat cactcaaagt tcaaacctta tcatttttg ctttgttcct cttggccttg
      1141 gttttgtaca tcagctttga aaataccatc ccagggttaa tgctggggtt aatttataac
      1201 tgagagtgct ctagttctgc aatacaggac atgctataaa aatggaaaga tgttgctttc
      1261 tgagagatca ggtggattct tgggcatttg cttaagcttg gtaccgccac catgggggtg
      1321 agggagtttg ggctgagctg ggtctttctg gtggccctgc tgaagggagt ccagtgtgag
      1381 cagcaggggg ccagcaggcc aggccccagg gatgcccagg cccaccctgg cagacccagg
      1441 gctgtgccca cccagtgtga tgtgcctccc aacagcagat ttgactgtgc ccctgataag
      1501 gccattactc aggaacagtg tgaggccagg ggctgctgct atatccctgc caagcagggc
      1561 ctgcaggggg cccagatggg gcagccctgg tgcttcttcc cccccagcta cccctcttat
      1621 aagctggaga atctgagcag ctctgaaatg ggctacactg ccactctgac caggactacc
      1681 cccaccttct tccccaagga tattctgact ctgaggctgg atgtgatgat ggagactgag
      1741 aacaggctgc acttcaccat caaggaccct gccaacagga ggtatgaggt gcccctggaa
      1801 actcccaggg tgcactctag ggccccccagc cccctgtatt ctgtggagtt ctctgaggag
      1861 ccttttgggg tcattgtcca caggcagctg gatggcaggg tgctgctgaa tactactgtg
      1921 gcccctctgt tctttgctga ccagttcctg cagctgagca ccagcctgcc ttctcagtac
      1981 attactggcc tggctgagca tctgagcccc ctgatgctga gcacctcttg gaccagaatc
      2041 accctgtgga acagggacct ggctcccact cctggggcca acctgtatgg cagccacccc
      2101 ttctacctgg ccctggagga tgggggctct gcccatgggg tgttcctgct gaacagcaat
      2161 gccatggatg tggtgctgca gccctctcct gccctgtctt ggagatctac tgggggcatc
      2221 ctggatgtgt atatcttcct ggggcctgag cccaagtctg tggtgcagca gtacctggat
      2281 gtggtgggct acccctcat gccccctac tggggcctgg gcttccacct gtgcaggtgg
      2341 ggctactctt ctactgctat caccaggcag gtggtggaga acatgaccag ggctcacttc
      2401 cctctggatg tgcagtggaa tgacctggac tacatggact ctaggagaga cttcactttt
      2461 aataaggatg ggttcaggga ctttcctgcc atggtgcagg agctgcatca gggggcagg
      2521 agatatatga tgattgtgga ccctgctatt tctagctctg gccctgctgg cagctatagg
      2581 ccctatgatg aggggctgag gaggggggtg ttcatcacta atgagactgg ccagcccctg
      2641 attggcaagg tgtggcctgg ctctactgcc ttccctgatt tcaccaaccc cactgccctg
      2701 gcctggtggg aggatatggt ggctgagttt catgaccagg tgccctttga tggcatgtgg
      2761 attgacatga atgagcccag caactttatc aggggctctg aagatggctg ccccaacaat
      2821 gagctggaga acccccccta tgtgcctggg gtggtggggg gcaccctgca ggctgccacc
      2881 atctgtgcca gcagccacca gttcctgagc acccactata acctgcacaa cctgtatggc
      2941 ctgactgagg ccattgcctc tcacagggcc ctggtgaagg ctaggggac taggcccttt
      3001 gtgatcagca ggtctacttt tgctggccat ggcaggtatg ctgggcactg gactggggat
      3061 gtgtggtcta gctgggagca gctggccagc tctgtgcctg agatcctgca gtttaatctg
      3121 ctgggggtgc ccctggtggg ggctgatgtg tgtggcttcc tgggcaatac ctctgaggag
      3181 ctgtgtgtga ggtggactca gctgggggct ttctacccct tcatgagaaa ccacaactct
      3241 ctgctgagcc tgccccagga gccctattct ttttctgagc ctgcccagca ggctatgagg
      3301 aaggccctga ctctgaggta tgccctgctg ccccacctgt ataccctgtt ccatcaggcc
      3361 catgtggctg gggagactgt ggccagacct ctgttcctgg agttccccaa ggatagctct
      3421 acttggactg tggaccacca gctgctgtgg ggggaggctc tgctgatcac ccctgtgctg
      3481 caggctggga aggctgaggt gactggctat ttccccctgg gcacctggta tgatctgcag
      3541 actgtgccca ttgaggccct gggctctctg ccccctcccc ctgctgcccc cagggagcct
      3601 gccatccact ctgagggcca gtgggtgacc ctgcctgccc ctctggacac tatcaatgtg
```

[0993]

```
3661 cacctgaggg ctggctacat catccccctg cagggccctg gcctgactac cactgagtct
3721 aggcagcagc ccatggccct ggctgtggct ctgaccaagg gggggggaggc caggggggag
3781 ctgttctggg atgatgggga gtctctggag gtgctggaga gggggggcta cacccaggtg
3841 atcttcctgg ctaggaataa caccattgtc aatgagctgg tgagggtgac ctctgagggg
3901 gctggcctgc agctgcagaa ggtgactgtg ctgggggtgg ctactgcccc ccagcaggtg
3961 ctgagcaatg gggtgcctgt gagcaacttc acctatagcc ctgacaccaa ggtgctggac
4021 atctgtgtga gcctgctgat gggggagcag ttcctggtga gctggtgcta atttaaatct
4081 cgagccgggc ggagtgtgtt agtctctcca gagggaggct ggttccccag ggaagcagag
4141 cctgtgtgcg ggcagcagct gtgtgcgggc ctgggggttg ttaagtgcaa ttatttttaa
4201 taaaaggggc atttggaaaa aaaaaaaaaa ggtagcagtc gacagatgaa ttctgcagat
4261 ctgtggcttc tagctgcccg ggtggcatcc ctgtgacccc tccccagtgc ctctcctggc
4321 cctggaagtt gccactccag tgcccaccag ccttgtccta ataaaattaa gttgcatcat
4381 tttgtctgac taggtgtcct tctataatat tatggggtgg agggggggtgg tatggagcaa
4441 ggggcaagtt gggaagacaa cctgtagggc ctgcggggtc tattgggaac caagctggag
4501 tgcagtggca caatcttggc tcactgcaat ctccgcctcc tgggttcaag cgattctcct
4561 gcctcagcct cccgagttgt tgggattcca ggcatgcatg accaggctca gctaatttttt
4621 gtttttttgg tagagacggg gtttcaccat attggccagg ctggtctcca actcctaatc
4681 tcaggtgatc tacccacctt ggcctcccaa attgctggga ttacaggcgt gaaccactgc
4741 tcccttccct gtccttctga ttttaaaaaa aagagaaatg ttctggcacc tgcacttgca
4801 ctggggacag cctattttgc tagtttgttt tgtttcgttt tgttttgatg gagagcgtat
4861 gttgtttaaa cgcggccgcg tagataagta gcatggcggg ttaatcatta actacaagga
4921 acccctagtg atggagttgg ccactccctc tctgcgcgct cgctcgctca ctgaggccgg
4981 gcgaccaaag gtcgcccgac gcccgggctt tgcccgggcg gcctcagtga gcgagcgagc
5041 gcgcagttaa ttaaggcgcc ctaggccgac ccttagactc tgtactcagt tctataaacg
5101 agccattgga tacgagatcc gtagattgat aagggacacg gaatatcccc ggacgcaata
5161 gacaccggtg gacagcttgg tatcctgagc acagtcgcgc gtccgaatct agctctactt
5221 tagaggcccc ggattctgat ggtcgtagac cgcagaaccg attgggggga tgagatctac
5281 tagttatcag cacacaattg cccattatac gcgcgtataa tggactattg tgtgctgata
5341 tagggataac agggtaattc tagagctagc atatggatcc atcgatttga tgcggtattt
5401 tctccttacg catctgtgcg gtatttcaca ccgcatacgt caaagcaacc atagtacgcg
5461 ccctgtagcg gcgcattaag cgcggcgggt gtggtggtta cgcgcagcgt gaccgctaca
5521 cttgccagcg ccctagcgcc cgctcctttc gctttcttcc cttcctttct cgccacgttc
5581 gccggctttc cccgtcaagc tctaaatcgg gggctccctt tagggttccg atttagtgct
5641 ttacggcacc tcgaccccaa aaaacttgat ttgggtgatg gttcacgtag tgggccatcg
5701 ccctgataga cggtttttcg ccctttgacg ttggagtcca cgttctttaa tagtggactc
5761 ttgttccaaa ctggaacaac actcaactct atctcgggct attctttga tttataaggg
5821 attttgccga tttcggtcta ttggttaaaa aatgagctga tttaacaaaa atttaacgcg
5881 aattttaaca aaatattaac gtttacaatt ttatggtgca ctctcagtac aatctgctct
5941 gatgccgcat agttaagcca gccccgacac ccgccaacac ccgctgacgc gccctgacgg
6001 gcttgtctgc tcccggcatc cgcttacaga caagctgtga ccgtctccgg gagctgcatg
6061 tgtcagaggt tttcaccgtc atcaccgaaa cgcgcgagac gaaagggcct cgtgatacgc
6121 ctatttttat aggttaatgt catgataata atggtttctt agacgtcagg tggcactttt
6181 cggggaaatg tgcgcggaac ccctatttgt ttatttttct aaatacattc aaatatgtat
6241 ccgctcatga gacaataacc ctgataaatg cttcaataat attgaaaaag gaagagtatg
6301 agccatattc aacgggaaac gtcgaggccg cgattaaatt ccaacatgga tgctgattta
6361 tatgggtata aatgggctcg cgataatgtc gggcaatcag gtgcgacaat ctatcgcttg
6421 tatgggaagc ccgatgcgcc agagttgttt ctgaaacatg gcaaaggtag cgttgccaat
6481 gatgttacag atgagatggt cagactaaac tggctgacgg aatttatgcc tcttccgacc
6541 atcaagcatt ttatccgtac tcctgatgat gcatggttac tcaccactgc gatccccgga
6601 aaaacagcat tccaggtatt agaagaatat cctgattcag gtgaaaatat tgttgatgcg
6661 ctggcagtgt tcctgcgccg gttgcattcg attcctgttt gtaattgtcc ttttaacagc
6721 gatcgcgtat ttcgtctcgc tcaggcgcaa tcacgaatga ataacggttt ggttgatgcg
6781 agtgattttg atgacgagcg taatggctgg cctgttgaac aagtctggaa agaaatgcat
6841 aaacttttgc cattctcacc ggattcagtc gtcactcatg gtgatttctc acttgataac
6901 cttatttttg acgaggggaa attaataggt tgtattgatg ttggacgagt cggaatcgca
6961 gaccgatacc aggatcttgc catcctatgg aactgcctcg gtgagttttc tccttcatta
7021 cagaaacggc tttttcaaaa atatggtatt gataatcctg atatgaataa attgcagttt
7081 catttgatgc tcgatgagtt tttctaagcg tataatggtc tagagctagc atatggatcc
7141 atcgattcca ttatacgcct gtcagaccaa gtttactcat atatacttta gattgattta
7201 aaacttcatt tttaatttaa aaggatctag gtgaagatcc tttttgataa tctcatgacc
7261 aaaatccctt aacgtgagtt ttcgttccac tgagcgtcag accccgtaga aaagatcaaa
7321 ggatcttctt gagatccttt ttttctgcgc gtaatctgct gcttgcaaac aaaaaaacca
7381 ccgctaccag cggtggtttg tttgccggat caagagctac caactctttt tccgaaggta
7441 actggcttca gcagagcgca gataccaaat actgttcttc tagtgtagcc gtagttaggc
7501 caccacttca agaactctgt agcaccgcct acatacctcg ctctgctaat cctgttacca
7561 gtggctgctg ccagtggcga taagtcgtgt cttaccgggt tggactcaag acgatagtta
7621 ccggataagg cgcagcggtc gggctgaacg gggggttcgt gcacacagcc cagcttggag
7681 cgaacgacct acaccgaact gagataccta cagcgtgagc tatgagaaag cgccacgctt
```

[0994]

```
      7741 cccgaaggga gaaaggcgga caggtatccg gtaagcggca gggtcggaac aggagagcgc
      7801 acgagggagc ttccaggggg aaacgcctgg tatctttata gtcctgtcgg gtttcgccac
      7861 ctctgacttg agcgtcgatt tttgtgatgc tcgtcagggg ggcggagcct atggaaaaac
      7921 gccagcaacg cggccttttt acggttcctg gccttttgct ggccttttgc tcacatgt
        (서열번호 : 489)

pP085_seq3-IL2wt_5-56 결실 (서열번호 : 490)
         1 tctagagcta gcatatggat ccatcgattt agggataaca gggtaattat cagcacacaa
        61 ttgcccatta tacgcgcgta taatggacta ttgtgtgctg atatctgtac acttaagggc
       121 tagatcttag cttacgtcac tagagggtcc acgtttagtt tttaagatcc attgatctcc
       181 taaacgctgc aagattcgca acctggtata cttagcctag gcgctaggtc ctagtgcagc
       241 gggacttttt ttctaaagtc gttgagagga ggagtcgtca gaccagatag ctttgatgtc
       301 ctgatcggaa ggatcgttgg ccccccctgca ggcagctgtt aattaactgc gcgctcgctc
       361 gctcactgag gccgcccggg caaagcccgg gcgtcgggcg acctttggtc gcccggcctc
       421 agtgagcgag cgagcgcgca gagagggagt ggccaactcc atcactaggg gttccttgta
       481 gttaatgatt aacccgccat gctacttatc tacggcgcgc cacgcgttct aggagttaat
       541 ttttaaaaag cagtcaaaag tccaagtgcc cttgcgagca tttactctct ctgtttgctc
       601 tggttaataa tctcaggagc acaaacattc cttactagtt ctaggagtta atttttaaaa
       661 agcagtcaaa agtccaagtg cccttgcgag catttactct ctctgtttgc tctggttaat
       721 aatctcagga gcacaaacat tccttactag ttctagagcg gccgccagtg tgctggaatt
       781 cggctttttt agggctggaa gctacctttg acatcatttc ctctgcgaat gcatgtataa
       841 tttctacaga acctattaga aaggatcacc cagcctctgc ttttgtacaa ctttccctta
       901 aaaaactgcc aatcccactg ctgtttggcc caatagtgag aacttttcc tgctgcctct
       961 tggtgctttt gcctatggcc cctattctgc ctgctgaaga cactcttgcc agcatggact
      1021 taaacccctc cagctctgac aatcctcttt ctcttttgtt ttacatgaag ggtctggcag
      1081 ccaaagcaat cactcaaagt tcaaacctta tcatttttg ctttgttcct cttggccttg
      1141 gttttgtaca tcagctttga aaataccatc ccagggttaa tgctggggtt aatttataac
      1201 tgagagtgct ctagttctgc aatacaggac atgctataaa aatggaaaga tgttgctttc
      1261 tgagagatca ggtggattct tgggcatttg cttaagcttg gtaccgccac catgggggtg
      1321 aggtacagaa tgcagctgct gtcctgcatt gcactgtcac tggcactggt taccaactca
      1381 cagcagggag cttctagacc tggacctaga gatgctcagg ctcatcctgg aagacctaga
      1441 gctgtgccta cacagtgtga tgtgcctcct aattctagat ttgattgtgc tcctgataag
      1501 gctataacac aggagcagtg tgaggctaga ggatgttgtt atattcctgc taagcaggga
      1561 ctgcagggag ctcagatggg acagccttgg tgtttttttc ctccttctta tccttcttat
      1621 aagctggaga atctgtcttc ttctgagatg ggatatacag ctacactgac aagaacaaca
      1681 cctacatttt ttcctaagga tattctgaca ctgagactgg atgtgatgat ggagacagag
      1741 aatagactgc attttacaat taaggatcct gctaatagaa gatatgaggt gcctctagag
      1801 acacctagag tgcattctag agctccttct cctctgtatt ctgtggagtt ttctgaggag
      1861 ccttttggag tgattgtgca tagacagctg gatggaagag tgctgctgaa tacaacagtg
      1921 gctcctctgt tttttgctga tcagtttctg cagctgtcta catctctgcc ttctcagtat
      1981 attacaggac tggctgagca tctgtctcct ctgatgctgt ctacatcttg gacaagaatt
      2041 acactgtgga atagagatct ggctcctaca cctggagcta atctgtatgg atctcatcct
      2101 ttttatctgg ctctggagga tggaggatct gctcatggag tgtttctgct gaattctaat
      2161 gctatggatg tagtgctgca gccttctcct gctctgtctt ggagatctac aggaggaatt
      2221 ctggatgtgt atatttttct aggacctgag cctaagtctg tggtgcagca gtatctggat
      2281 gtagtgggat atccttttat gcctccttat tggggactgg gatttcatct gtgtagatgg
      2341 ggatattctt ctacagctat tacaagacag gtggttgaga atatgacaag agctcatttt
      2401 cctctggatg tgcagtggaa tgatctagat tatatggatt ctagaagaga ttttacattt
      2461 aataaggatg gatttagaga ttttcctgct atggtgcagg agctgcatca gggaggaaga
      2521 agatatatga tgattgtgga tcctgctatt tcttcttctg gacctgctgg atcttataga
      2581 ccttatgatg agggactgag aagaggagtg tttattacaa atgagacagg acagcctctg
      2641 attggaaagg tgtggcctgg atctacagct tttcctgatt ttacaaatcc tacagctctg
      2701 gcttggtggg aggatatggt ggctgagttt catgatcagg tgcctttga tggaatgtgg
      2761 attgatatga atgagccttc taattttata agaggatctg aggatggatg tcctaataat
      2821 gagctagaga atcctcctta tgtgcctgga gtagtgggag gaacactgca ggctgctaca
      2881 atttgtgctt cttctcatca gtttctgtct acacattata atctgcataa tctgtatgga
      2941 ctgacagagg ctattgcttc tcatagagct ctggtgaagg ctagaggaac aagacctttt
      3001 gtgatttcta gatctacatt tgctggacat ggaagatatg ctggacattg gacaggagat
      3061 gtatggtctt cttgggagca gctagcttct tctgtgcctg agattctgca gtttaatctg
      3121 ctaggagtgc ctctggtggg agctgatgtg tgtggatttc tgggaaatac atctgaggag
      3181 ctgtgtgtga gatggacaca gctgggagct ttttatcctt ttatgagaaa tcataattct
      3241 ctgctgtctc tgcctcagga gccttattct ttttctgagc ctgctcagca ggctatgaga
      3301 aaggctctga cactgagata tgctctgctg cctcatctgt atacactgtt tcatcaggct
      3361 catgtggctg gagagacagt agctagacct ctgtttctgg agtttcctaa ggattcttct
      3421 acatggacag ttgatcatca gctgctgtgg ggagaggctc tgctgattac acctgtgctg
      3481 caggctggaa aggctgaggt gacaggatat tttcctctgg gaacatggta tgatctgcag
      3541 acagtgccta tagaggctct gggatctctg cctcctcctc ctgctgctcc tagagagcct
      3601 gctattcatt ctgagggaca gtgggtgaca ctgcctgctc ctctggatac aattaatgtg
```

[0995]

```
3661 catctgagag ctggatatat tattcctctg cagggacctg gactgacaac aacagagtct
3721 agacagcagc ctatggctct ggctgtggct ctgacaaagg gaggagaggc tagaggagag
3781 ctgttttggg atgatggaga gtctctggag gtgctggaga gaggagctta tacacaggtg
3841 atttttctgg ctagaaataa tacaattgtg aatgagctgg tgagagtgac atctgaggga
3901 gctggactgc agctgcagaa ggtgacagtg ctgggagtgg ctacagctcc tcagcaggtg
3961 ctgtctaatg gagtgcctgt gtctaatttt acatattctc ctgatacaaa ggtgctggat
4021 atttgtgtgt ctctgctgat gggagagcag tttctggtgt cttggtgtta atgatttaaa
4081 tctcgagccg ggcggagtgt gttagtctct ccagagggag gctggttccc cagggaagca
4141 gagcctgtgt gcgggcagca gctgtgtgcg ggcctggggg ttgttaagtg caattatttt
4201 taataaaagg ggcatttgga aaaaaaaaaa aaaggtagca gtcgacagat gaattctgca
4261 gatctgtggc ttctagctgc ccgggtggca tccctgtgac ccctccccag tgcctctcct
4321 ggccctggaa gttgccactc cagtgcccac cagccttgtc ctaataaaat taagttgcat
4381 cattttgtct gactaggtgt ccttctataa tattatgggg tggaggggag tggtatggag
4441 caaggggcaa gttgggaaga caacctgtag ggcctgcggg gtctattggg aaccaagctg
4501 gagtgcagtg gcacaatctt ggctcactgc aatctccgcc tcctgggttc aagcgattct
4561 cctgcctcag cctcccgagt tgttgggatt ccaggcatgc atgaccaggc tcagctaatt
4621 tttgtttttt tggtagagac ggggtttcac catattggcc aggctggtct ccaactccta
4681 atctcaggtg atctacccac cttggcctcc caaattgctg ggattacagg cgtgaaccac
4741 tgctcccttc cctgtccttc tgattttaaa aaaaagagaa atgttctggc acctgcactt
4801 gcactgggga cagcctattt tgctagtttg ttttgtttcg ttttgttttg atggagagcg
4861 tatgttgttt aaacgcggcc gcgtagataa gtagcatggc gggttaatca ttaactacaa
4921 ggaaccccta gtgatggagt tggccactcc ctctctgcgc gctcgctcgc tcactgaggc
4981 cgggcgacca aaggtcgccc gacgcccggg ctttgcccgg gcggcctcag tgagcgagcg
5041 agcgcgcagt taattaaggc gccctaggcc gacccttaga ctctgtactc agttctataa
5101 acgagccatt ggatacgaga tccgtagatt gataagggac acggaatatc cccggacgca
5161 atagacaccg gtggacagct tggtatcctg agcacagtcg cgcgtccgaa tctagctcta
5221 ctttagaggc cccggattct gatggtcgta gaccgcagaa ccgattgggg ggatgagatc
5281 tactagttat cagcacacaa ttgcccatta tacgcgcgta taatggacta ttgtgtgctg
5341 atatagggat aacagggtaa ttctagagct agcatatgga tccatcgatt tgatgcggta
5401 ttttctcctt acgcatctgt gcggtatttc acaccgcata cgtcaaagca accatagtac
5461 gcgccctgta gcggcgcatt aagcgcggcg ggtgtggtgg ttacgcgcag cgtgaccgct
5521 acacttgcca gcgccctagc gcccgctcct ttcgctttct tcccttcctt tctcgccacg
5581 ttcgccggct ttccccgtca agctctaaat cgggggctcc ctttagggtt ccgatttagt
5641 gctttacggc acctcgaccc caaaaaactt gatttgggtg atggttcacg tagtgggcca
5701 tcgccctgat agacggtttt tcgccctttg acgttggagt ccacgttctt taatagtgga
5761 ctcttgttcc aaactggaac aacactcaac tctatctcgg gctattcttt tgatttataa
5821 gggattttgc cgatttcggt ctattggtta aaaaatgagc tgatttaaca aaaatttaac
5881 gcgaatttta acaaaatatt aacgtttaca attttatggt gcactctcag tacaatctgc
5941 tctgatgccg catagttaag ccagccccga cacccgccaa cacccgctga cgcgccctga
6001 cgggcttgtc tgctcccggc atccgcttac agacaagctg tgaccgtctc cgggagctgc
6061 atgtgtcaga ggttttcacc gtcatcaccg aaacgcgcga gacgaaaggg cctcgtgata
6121 cgcctatttt tataggttaa tgtcatgata ataatggttt cttagacgtc aggtggcact
6181 tttcggggaa atgtgcgcgg aacccctatt tgtttatttt tctaaataca ttcaaatatg
6241 tatccgctca tgagacaata accctgataa atgcttcaat aatattgaaa aaggaagagt
6301 atgagccata ttcaacggga aacgtcgagg ccgcgattaa attccaacat ggatgctgat
6361 ttatatgggt ataaatgggc tcgcgataat gtcgggcaat caggtgcgac aatctatcgc
6421 ttgtatggga agcccgatgc gccagagttg tttctgaaac atggcaaagg tagcgttgcc
6481 aatgatgtta cagatgagat ggtcagacta aactggctga cggaatttat gcctcttccg
6541 accatcaagc attttatccg tactcctgat gatgcatggt tactcaccac tgcgatcccc
6601 ggaaaaacag cattccaggt attagaagaa tatcctgatt caggtgaaaa tattgttgat
6661 gcgctggcag tgttcctgcg ccggttgcat tcgattcctg tttgtaattg tccttttaac
6721 agcgatcgcg tatttcgtct cgctcaggcg caatcacgaa tgaataacgg tttggttgat
6781 gcgagtgatt ttgatgacga gcgtaatggc tggcctgttg aacaagtctg gaaagaaatg
6841 cataaacttt tgccattctc accggattca gtcgtcactc atggtgattt ctcacttgat
6901 aaccttattt ttgacgaggg gaaattaata ggttgtattg atgttggacg agtcggaatc
6961 gcagaccgat accaggatct tgccatccta tggaactgcc tcggtgagtt ttctccttca
7021 ttacagaaac ggctttttca aaaatatggt attgataatc ctgatatgaa taaattgcag
7081 tttcatttga tgctcgatga gtttttctaa gcgtataatg gtctagagct agcatatgga
7141 tccatcgatt ccattatacg cctgtcagac caagtttact catatatact ttagattgat
7201 ttaaaacttc atttttaatt taaaaggatc taggtgaaga tccttttttga taatctcatg
7261 accaaaatcc cttaacgtga gttttcgttc cactgagcgt cagaccccgt agaaaagatc
7321 aaaggatctt cttgagatcc ttttttttctg cgcgtaatct gctgcttgca aacaaaaaaa
7381 ccaccgctac cagcggtggt ttgtttgccg gatcaagagc taccaactct ttttccgaag
7441 gtaactggct tcagcagagc gcagatacca aatactgttc ttctagtgta gccgtagtta
7501 ggccaccact tcaagaactc tgtagcaccg cctacatacc tcgctctgct aatcctgtta
7561 ccagtggctg ctgccagtgg cgataagtcg tgtcttaccg ggttggactc aagacgatag
7621 ttaccggata aggcgcagcg gtcgggctga acgggggttt cgtgcacaca gcccagcttg
7681 gagcgaacga cctacaccga actgagatac ctacagcgtg agctatgaga aagcgccacg
```

[0996]

```
      7741 cttcccgaag ggagaaaggc ggacaggtat ccggtaagcg gcagggtcgg aacaggagag
      7801 cgcacgaggg agcttccagg gggaaacgcc tggtatcttt atagtcctgt cgggtttcgc
      7861 cacctctgac ttgagcgtcg atttttgtga tgctcgtcag gggggcggag cctatggaaa
      7921 aacgccagca acgcggcctt tttacggttc ctggcctttt gctggccttt tgctcacatg
      7981 t (서열 번호: 490)

pP086_seq3-201Ig_5-56 결실 (서열 번호: 491)
         1 tctagagcta gcatatggat ccatcgattt agggataaca gggtaattat cagcacacaa
        61 ttgcccatta tacgcgcgta taatggacta ttgtgtgctg atatctgtac acttaagggc
       121 tagatcttag cttacgtcac tagagggtcc acgtttagtt tttaagatcc attgatctcc
       181 taaacgctgc aagattcgca acctggtata cttagcctag gcgctaggtc ctagtgcagc
       241 gggacttttt ttctaaagtc gttgagagga ggagtcgtca gaccagatag ctttgatgtc
       301 ctgatcggaa ggatcgttgg ccccccctgca ggcagctgtt aattaactgc gcgctcgctc
       361 gctcactgag gccgcccggg caaagcccgg gcgtcgggcg acctttggtc gcccggcctc
       421 agtgagcgag cgagcgcgca gagagggagt ggccaactcc atcactaggg gttccttgta
       481 gttaatgatt aacccgccat gctacttatc tacggcgcgc cacgcgttct aggagttaat
       541 ttttaaaaag cagtcaaaag tccaagtgcc cttgcgagca tttactctct ctgtttgctc
       601 tggttaataa tctcaggagc acaaacattc cttactagtt ctaggagtta atttttaaaa
       661 agcagtcaaa agtccaagtg cccttgcgag catttactct ctctgtttgc tctggttaat
       721 aatctcagga gcacaaacat tccttactag ttctagagcg gccgccagtg tgctggaatt
       781 cggctttttt agggctggaa gctacctttg acatcatttc ctctgcgaat gcatgtataa
       841 tttctacaga acctattaga aaggatcacc cagcctctgc ttttgtacaa ctttccctta
       901 aaaaactgcc aatcccactg ctgtttggcc caatagtgag aacttttcc tgctgcctct
       961 tggtgctttt gcctatggcc cctattctgc ctgctgaaga cactcttgcc agcatggact
      1021 taaacccctc cagctctgac aatcctcttt ctcttttgtt ttacatgaag ggtctggcag
      1081 ccaaagcaat cactcaaagt tcaaacctta tcatttttg ctttgttcct cttggccttg
      1141 gttttgtaca tcagctttga aaataccatc ccagggttaa tgctggggtt aatttataac
      1201 tgagagtgct ctagttctgc aatacaggac atgctataaa aatggaaaga tgttgctttc
      1261 tgagagatca ggtggattct tgggcatttg cttaagcttg gtaccgccac catgggggtg
      1321 agggagtttg ggctgagctg ggtctttctg gtggccctgc tgaagggagt ccagtgtgag
      1381 cagcagggag cttctagacc tggacctaga gatgctcagg ctcatcctgg aagacctaga
      1441 gctgtgccta cacagtgtga tgtgcctcct aattctagat ttgattgtgc tcctgataag
      1501 gctataacac aggagcagtg tgaggctaga ggatgttgtt atattcctgc taagcaggga
      1561 ctgcagggag ctcagatggg acagccttgg tgtttttttc ctccttctta tccttcttat
      1621 aagctggaga atctgtcttc ttctgagatg ggatatacag ctacactgac aagaacaaca
      1681 cctacatttt ttcctaagga tattctgaca ctgagactgg atgtgatgat ggagacagag
      1741 aatagactgc attttacaat taaggatcct gctaatagaa gatatgaggt gcctctagag
      1801 acacctagag tgcattctag agctccttct cctctgtatt ctgtggagtt ttctgaggag
      1861 ccttttggag tgattgtgca tagacagctg gatggaagag tgctgctgaa tacaacagtg
      1921 gctcctctgt tttttgctga tcagtttctg cagctgtcta catctctgcc ttctcagtat
      1981 attacaggac tggctgagca tctgtctcct ctgatgctgt ctacatcttg gacaagaatt
      2041 acactgtgga atagagatct ggctcctaca cctggagcta atctgtatgg atctcatcct
      2101 ttttatctgg ctctggagga tggaggatct gctcatggag tgtttctgct gaattctaat
      2161 gctatggatg tagtgctgca gccttctcct gctctgtctt ggagatctac aggaggaatt
      2221 ctggatgtgt atatttttct aggacctgag cctaagtctg tggtgcagca gtatctggat
      2281 gtagtgggat atccttttat gcctccttat tggggactgg gatttcatct gtgtagatgg
      2341 ggatattctt ctacagctat tacaagacag gtggttgaga atatgacaag agctcatttt
      2401 cctctggatg tgcagtggaa tgatctagat tatatggatt ctagaagaga ttttacattt
      2461 aataaggatg gatttagaga ttttcctgct atggtgcagg agctgcatca gggaggaaga
      2521 agatatatga tgattgtgga tcctgctatt tcttcttctg gacctgctgg atcttataga
      2581 ccttatgatg agggactgag aagaggagtg tttattacaa atgagacagg acagcctctg
      2641 attggaaagg tgtggcctgg atctacagct tttcctgatt ttacaaatcc tacagctctg
      2701 gcttggtggg aggatatggt ggctgagttt catgatcagg tgccttttga tggaatgtgg
      2761 attgatatga atgagccttc taattttata agaggatctg aggatggatg tcctaataat
      2821 gagctagaga atcctcctta tgtgcctgga gtagtgggag gaacactgca ggctgctaca
      2881 atttgtgctt cttctcatca gtttctgtct acacattata atctgcataa tctgtatgga
      2941 ctgacagagg ctattgcttc tcatagagct ctggtgaagg ctagaggaac aagacctttt
      3001 gtgatttcta gatctacatt tgctggacat ggaagatatg ctggacattg gacaggagat
      3061 gtatggtctt cttgggagca gctagcttct tctgtgcctg agattctgca gtttaatctg
      3121 ctaggagtgc ctctggtggg agctgatgtg tgtggatttc tgggaaatac atctgaggag
      3181 ctgtgtgtga gatggacaca gctgggagct ttttatcctt ttatgagaaa tcataattct
      3241 ctgctgtctc tgcctcagga gccttattct ttttctgagc ctgctcagca ggctatgaga
      3301 aaggctctga cactgagata tgctctgctg cctcatctgt atacactgtt tcatcaggct
      3361 catgtggctg gagagacagt agctagacct ctgtttctgg agtttcctaa ggattcttct
      3421 acatggacag ttgatcatca gctgctgtgg ggagaggctc tgctgattac acctgtgctg
      3481 caggctggaa aggctgaggt gacaggatat tttcctctgg gaacatggta tgatctgcag
      3541 acagtgccta tagaggctct gggatctctg cctcctcctc ctgctgctcc tagagagcct
      3601 gctattcatt ctgagggaca gtgggtgaca ctgcctgctc ctctggatac aattaatgtg
```

[0997]

```
3661 catctgagag ctggatatat tattcctctg cagggacctg gactgacaac aacagagtct
3721 agacagcagc ctatggctct ggctgtggct ctgacaaagg gaggagaggc tagaggagag
3781 ctgttttggg atgatggaga gtctctggag gtgctggaga gaggagctta tacacaggtg
3841 atttttctgg ctagaaataa tacaattgtg aatgagctgg tgagagtgac atctgaggga
3901 gctggactgc agctgcagaa ggtgacagtg ctgggagtgg ctacagctcc tcagcaggtg
3961 ctgtctaatg gagtgcctgt gtctaatttt acatattctc ctgatacaaa ggtgctggat
4021 atttgtgtgt ctctgctgat gggagagcag tttctggtgt cttggtgtta atgatttaaa
4081 tctcgagccg ggcggagtgt gttagtctct ccagagggag gctggttccc cagggaagca
4141 gagcctgtgt gcgggcagca gctgtgtgcg ggcctggggg ttgttaagtg caattatttt
4201 taataaaagg ggcatttgga aaaaaaaaaa aaaggtagca gtcgacagat gaattctgca
4261 gatctgtggc ttctagctgc ccgggtggca tccctgtgac ccctccccag tgcctctcct
4321 ggccctggaa gttgccactc cagtgcccac cagccttgtc ctaataaaat taagttgcat
4381 cattttgtct gactaggtgt ccttctataa tattatgggg tggaggggag tggtatggag
4441 caaggggcaa gttgggaaga caacctgtag ggcctgcggg gtctattggg aaccaagctg
4501 gagtgcagtg gcacaatctt ggctcactgc aatctccgcc tcctgggttc aagcgattct
4561 cctgcctcag cctcccgagt tgttgggatt ccaggcatgc atgaccaggc tcagctaatt
4621 tttgtttttt tggtagagac ggggtttcac catattggcc aggctggtct ccaactccta
4681 atctcaggtg atctacccac cttggcctcc caaattgctg ggattacagg cgtgaaccac
4741 tgctcccttc cctgtccttc tgattttaaa aaaaagagaa atgttctggc acctgcactt
4801 gcactgggga cagcctattt tgctagtttg ttttgtttcg ttttgttttg atggagagcg
4861 tatgttgttt aaacgcggcc gcgtagataa gtagcatggc gggttaatca ttaactacaa
4921 ggaaccccta gtgatggagt tggccactcc ctctctgcgc gctcgctcgc tcactgaggc
4981 cgggcgacca aaggtcgccc gacgcccggg ctttgcccgg gcggcctcag tgagcgagcg
5041 agcgcgcagt taattaaggc gccctaggcc gacccttaga ctctgtactc agttctataa
5101 acgagccatt ggatacgaga tccgtagatt gataagggac acggaatatc cccggacgca
5161 atagacaccg gtggacagct tggtatcctg agcacagtcg cgcgtccgaa tctagctcta
5221 ctttagaggc cccggattct gatggtcgta gaccgcagaa ccgattgggg ggatgagatc
5281 tactagttat cagcacacaa ttgcccatta tacgcgcgta taatggacta ttgtgtgctg
5341 atatagggat aacagggtaa ttctagagct agcatatgga tccatcgatt tgatgcggta
5401 ttttctcctt acgcatctgt gcggtatttc acaccgcata cgtcaaagca accatagtac
5461 gcgccctgta gcggcgcatt aagcgcggcg ggtgtggtgg ttacgcgcag cgtgaccgct
5521 acacttgcca gcgccctagc gcccgctcct ttcgctttct tcccttcctt tctcgccacg
5581 ttcgccggct ttccccgtca agctctaaat cgggggctcc ctttagggtt ccgatttagt
5641 gctttacggc acctcgaccc caaaaaactt gatttgggtg atggttcacg tagtgggcca
5701 tcgccctgat agacggtttt tcgccctttg acgttggagt ccacgttctt taatagtgga
5761 ctcttgttcc aaactggaac aacactcaac tctatctcgg gctattcttt tgatttataa
5821 gggattttgc cgatttcggt ctattggtta aaaaatgagc tgatttaaca aaaatttaac
5881 gcgaatttta acaaaatatt aacgtttaca attttatggt gcactctcag tacaatctgc
5941 tctgatgccg catagttaag ccagccccga cacccgccaa cacccgctga cgcgccctga
6001 cgggcttgtc tgctcccggc atccgcttac agacaagctg tgaccgtctc cgggagctgc
6061 atgtgtcaga ggttttcacc gtcatcaccg aaacgcgcga gacgaaaggg cctcgtgata
6121 cgcctatttt tataggttaa tgtcatgata ataatggttt cttagacgtc aggtggcact
6181 tttcggggaa atgtgcgcgg aacccctatt tgtttatttt tctaaataca ttcaaatatg
6241 tatccgctca tgagacaata accctgataa atgcttcaat aatattgaaa aaggaagagt
6301 atgagccata ttcaacggga aacgtcgagg ccgcgattaa attccaacat ggatgctgat
6361 ttatatgggt ataaatgggc tcgcgataat gtcgggcaat caggtgcgac aatctatcgc
6421 ttgtatggga agcccgatgc gccagagttg tttctgaaac atggcaaagg tagcgttgcc
6481 aatgatgtta cagatgagat ggtcagacta aactggctga cggaatttat gcctcttccg
6541 accatcaagc attttatccg tactcctgat gatgcatggt tactcaccac tgcgatcccc
6601 ggaaaaacag cattccaggt attagaagaa tatcctgatt caggtgaaaa tattgttgat
6661 gcgctggcag tgttcctgcg ccggttgcat tcgattcctg tttgtaattg tccttttaac
6721 agcgatcgcg tatttcgtct cgctcaggcg caatcacgaa tgaataacgg tttggttgat
6781 gcgagtgatt ttgatgacga gcgtaatggc tggcctgttg aacaagtctg gaaagaaatg
6841 cataaacttt tgccattctc accggattca gtcgtcactc atggtgattt ctcacttgat
6901 aaccttattt ttgacgaggg gaaattaata ggttgtattg atgttggacg agtcggaatc
6961 gcagaccgat accaggatct tgccatccta tggaactgcc tcggtgagtt ttctccttca
7021 ttacagaaac ggctttttca aaaatatggt attgataatc ctgatatgaa taaattgcag
7081 tttcatttga tgctcgatga gtttttctaa gcgtataatg gtctagagct agcatatgga
7141 tccatcgatt ccattatacg cctgtcagac caagtttact catatatact ttagattgat
7201 ttaaaacttc atttttaatt taaaaggatc taggtgaaga tccttttga taatctcatg
7261 accaaaatcc cttaacgtga gttttcgttc cactgagcgt cagaccccgt agaaaagatc
7321 aaaggatctt cttgagatcc ttttttttctg cgcgtaatct gctgcttgca aacaaaaaaa
7381 ccaccgctac cagcggtggt ttgtttgccg gatcaagagc taccaactct ttttccgaag
7441 gtaactggct tcagcagagc gcagatacca aatactgttc ttctagtgta gccgtagtta
7501 ggccaccact tcaagaactc tgtagcaccg cctacatacc tcgctctgct aatcctgtta
7561 ccagtggctg ctgccagtgg cgataagtcg tgtcttaccg ggttggactc aagacgatag
7621 ttaccggata aggcgcagcg gtcgggctga acgggggttt cgtgcacaca gcccagcttg
7681 gagcgaacga cctacaccga actgagatac ctacagcgtg agctatgaga aagcgccacg
```

[0998]

```
      7741 cttcccgaag ggagaaaggc ggacaggtat ccggtaagcg gcagggtcgg aacaggagag
      7801 cgcacgaggg agcttccagg gggaaacgcc tggtatcttt atagtcctgt cgggtttcgc
      7861 cacctctgac ttgagcgtcg atttttgtga tgctcgtcag gggggcggag cctatggaaa
      7921 aacgccagca acgcggcctt tttacggttc ctggcctttt gctggccttt tgctcacatg
      7981 t (서열 번호: 491)

pP087_seq100-IL2wt_11-56 결실 (서열 번호: 492)
         1 tctagagcta gcatatggat ccatcgattt agggataaca gggtaattat cagcacacaa
        61 ttgcccatta tacgcgcgta taatggacta ttgtgtgctg atatctgtac acttaagggc
       121 tagatcttag cttacgtcac tagagggtcc acgtttagtt tttaagatcc attgatctcc
       181 taaacgctgc aagattcgca acctggtata cttagcctag gcgctaggtc ctagtgcagc
       241 gggacttttt ttctaaagtc gttgagagga ggagtcgtca gaccagatag ctttgatgtc
       301 ctgatcggaa ggatcgttgg cccccctgca ggcagctgtt aattaactgc gcgctcgctc
       361 gctcactgag gccgcccggg caaagcccgg gcgtcgggcg acctttggtc gcccggcctc
       421 agtgagcgag cgagcgcgca gagagggagt ggccaactcc atcactaggg gttccttgta
       481 gttaatgatt aacccgccat gctacttatc tacggcgcgc cacgcgttct aggagttaat
       541 ttttaaaaag cagtcaaaag tccaagtgcc cttgcgagca tttactctct ctgtttgctc
       601 tggttaataa tctcaggagc acaaacattc cttactagtt ctaggagtta atttttaaaa
       661 agcagtcaaa agtccaagtg cccttgcgag catttactct ctctgtttgc tctggttaat
       721 aatctcagga gcacaaacat tccttactag ttctagagcg gccgccagtg tgctggaatt
       781 cggctttttt agggctggaa gctacctttg acatcatttc ctctgcgaat gcatgtataa
       841 tttctacaga acctattaga aaggatcacc cagcctctgc ttttgtacaa ctttccctta
       901 aaaaactgcc aatcccactg ctgtttggcc caatagtgag aacttttcc tgctgcctct
       961 tggtgctttt gcctatggcc cctattctgc ctgctgaaga cactcttgcc agcatggact
      1021 taaacccctc cagctctgac aatcctcttt ctcttttgtt ttacatgaag ggtctggcag
      1081 ccaaagcaat cactcaaagt tcaaacctta tcatttttg ctttgttcct cttggccttg
      1141 gttttgtaca tcagctttga aaataccatc ccagggttaa tgctggggtt aatttataac
      1201 tgagagtgct ctagttctgc aatacaggac atgctataaa aatggaaaga tgttgctttc
      1261 tgagagatca ggtggattct tgggcatttg cttaagcttg gtaccgccac catgggggtg
      1321 aggcaccctc cctgttctca ctacagaatg cagctgctgt cctgcattgc actgtcactg
      1381 gcactggtta ccaactcaca gcagggggcc agcaggccag gccccaggga tgcccaggcc
      1441 caccctggca gacccagggc tgtgcccacc cagtgtgatg tgcctcccaa cagcagattt
      1501 gactgtgccc ctgataaggc cattactcag gaacagtgtg aggccagggg ctgctgctat
      1561 atccctgcca agcagggcct gcaggggggcc cagatggggc agccctggtg cttcttcccc
      1621 cccagctacc cctcttataa gctggagaat ctgagcagct ctgaaatggg ctacactgcc
      1681 actctgacca ggactacccc caccttcttc cccaaggata ttctgactct gaggctggat
      1741 gtgatgatgg agactgagaa caggctgcac ttcaccatca aggaccctgc caacaggagg
      1801 tatgaggtgc ccctggaaac tcccagggtg cactctaggg cccccagccc cctgtattct
      1861 gtggagttct ctgaggagcc ttttggggtc attgtccaca ggcagctgga tggcagggtg
      1921 ctgctgaata ctactgtggc ccctctgttc tttgctgacc agttcctgca gctgagcacc
      1981 agcctgcctt ctcagtacat tactggcctg gctgagcatc tgagcccccc gatgctgagc
      2041 acctcttgga ccagaatcac cctgtggaac agggacctgg ctcccactcc tggggccaac
      2101 ctgtatggca gccacccctt ctacctggcc ctggaggatg ggggctctgc ccatggggtg
      2161 ttcctgctga acagcaatgc catggatgtg gtgctgcagc cctctcctgc cctgtcttgg
      2221 agatctactg ggggcatcct ggatgtgtat atcttcctgg ggcctgagcc caagtctgtg
      2281 gtgcagcagt acctggatgt ggtgggctac cccttcatgc ccccctactg gggcctgggc
      2341 ttccacctgt gcaggtgggg ctactcttct actgctatca ccaggcaggt ggtggagaac
      2401 atgaccaggg ctcacttccc tctggatgtg cagtggaatg acctggacta catggactct
      2461 aggagagact tcacttttaa taaggatggg ttcagggact ttcctgccat ggtgcaggag
      2521 ctgcatcagg ggggcaggag atatatgatg attgtggacc ctgctatttc tagctctggc
      2581 cctgctggca gctataggcc ctatgatgag gggctgagga ggggggtgtt catcactaat
      2641 gagactggcc agcccctgat tggcaaggtg tggcctggct ctactgcctt ccctgatttc
      2701 accaacccca ctgccctggc ctggtgggag gatatggtgg ctgagtttca tgaccaggtg
      2761 ccctttgatg gcatgtggat tgacatgaat gagcccagca actttatcag gggctctgaa
      2821 gatggctgcc ccaacaatga gctggagaac ccccccctatg tgcctggggt ggtgggggggc
      2881 accctgcagg ctgccaccat ctgtgccagc agccaccagt tcctgagcac ccactataac
      2941 ctgcacaacc tgtatggcct gactgaggcc attgcctctc acagggccct ggtgaaggct
      3001 agggggacta ggccctttgt gatcagcagg tctacttttg ctggccatgg caggtatgct
      3061 gggcactgga ctggggatgt gtggtctagc tgggagcagc tggccagctc tgtgcctgag
      3121 atcctgcagt ttaatctgct gggggtgccc ctggtggggg ctgatgtgtg tggcttcctg
      3181 ggcaatacct ctgaggagct gtgtgtgagg tggactcagc tgggggcttt ctacccttc
      3241 atgagaaacc acaactctct gctgagcctg ccccaggagc cctattcttt ttctgagcct
      3301 gcccagcagg ctatgaggaa ggccctgact ctgaggtatg ccctgctgcc ccacctgtat
      3361 accctgttcc atcaggccca tgtggctggg gagactgtgg ccagacctct gttcctggag
      3421 ttccccaagg atagctctac ttggactgtg gaccaccagc tgctgtgggg ggaggctctg
      3481 ctgatcaccc ctgtgctgca ggctgggaag gctgaggtga ctggctattt ccccctgggc
      3541 acctggtatg atctgcagac tgtgcccatt gaggccctgg gctctctgcc ccctccccct
      3601 gctgccccca gggagcctgc catccactct gagggccagt gggtgaccct gcctgccccct
```

[0999]

```
3661 ctggacacta tcaatgtgca cctgagggct ggctacatca tccccctgca gggccctggc
3721 ctgactacca ctgagtctag gcagcagccc atggccctgg ctgtggctct gaccaagggg
3781 ggggaggcca ggggggagct gttctgggat gatggggagt ctctggaggt gctggagagg
3841 ggggcctaca cccaggtgat cttcctggct aggaataaca ccattgtcaa tgagctggtg
3901 agggtgacct ctgagggggc tggcctgcag ctgcagaagg tgactgtgct gggggtggct
3961 actgcccccc agcaggtgct gagcaatggg gtgcctgtga gcaacttcac ctatagccct
4021 gacaccaagg tgctggacat ctgtgtgagc ctgctgatgg gggagcagtt cctggtgagc
4081 tggtgctaat ttaaatctcg agccgggcgg agtgtgttag tctctccaga gggaggctgg
4141 ttccccaggg aagcagagcc tgtgtgcggg cagcagctgt gtgcgggcct gggggttgtt
4201 aagtgcaatt atttttaata aaaggggcat ttggaaaaaa aaaaaaaagg tagcagtcga
4261 cagatgaatt ctgcagatct gtggcttcta gctgcccggg tggcatccct gtgacccctc
4321 cccagtgcct ctcctggccc tggaagttgc cactccagtg cccaccagcc ttgtcctaat
4381 aaaattaagt tgcatcattt tgtctgacta ggtgtccttc tataatatta tggggtggag
4441 gggggtggta tggagcaagg ggcaagttgg gaagacaacc tgtagggcct gcggggtcta
4501 ttgggaacca agctggagtg cagtggcaca atcttggctc actgcaatct ccgcctcctg
4561 ggttcaagcg attctcctgc ctcagcctcc cgagttgttg ggattccagg catgcatgac
4621 caggctcagc taatttttgt ttttttggta gagacggggt ttcaccatat tggccaggct
4681 ggtctccaac tcctaatctc aggtgatcta cccaccttgg cctcccaaat tgctgggatt
4741 acaggcgtga accactgctc ccttccctgt ccttctgatt ttaaaaaaaa gagaaatgtt
4801 ctggcacctg cacttgcact ggggacagcc tattttgcta gtttgttttg tttcgttttg
4861 ttttgatgga gagcgtatgt tgtttaaacg cggccgcgta gataagtagc atggcgggtt
4921 aatcattaac tacaaggaac ccctagtgat ggagttggcc actccctctc tgcgcgctcg
4981 ctcgctcact gaggccgggc gaccaaaggt cgcccgacgc ccgggctttg cccgggcggc
5041 ctcagtgagc gagcgagcgc gcagttaatt aaggcgccct aggccgaccc ttagactctg
5101 tactcagttc tataaacgag ccattggata cgagatccgt agattgataa gggacacgga
5161 atatccccgg acgcaataga caccggtgga cagcttggta tcctgagcac agtcgcgcgt
5221 ccgaatctag ctctacttta gaggccccgg attctgatgg tcgtagaccg cagaaccgat
5281 tgggggggatg agatctacta gttatcagca cacaattgcc cattatacgc gcgtataatg
5341 gactattgtg tgctgatata gggataacag ggtaattcta gagctagcat atggatccat
5401 cgatttgatg cggtattttc tccttacgca tctgtgcggt atttcacacc gcatacgtca
5461 aagcaaccat agtacgcgcc ctgtagcggc gcattaagcg cggcgggtgt ggtggttacg
5521 cgcagcgtga ccgctacact tgccagcgcc ctagcgcccg ctcctttcgc tttcttccct
5581 tcctttctcg ccacgttcgc cggctttccc cgtcaagctc taaatcgggg gctcccttta
5641 gggttccgat ttagtgcttt acggcacctc gaccccaaaa aacttgattt gggtgatggt
5701 tcacgtagtg ggccatcgcc ctgatagacg gtttttcgcc ctttgacgtt ggagtccacg
5761 ttctttaata gtggactctt gttccaaact ggaacaacac tcaactctat ctcgggctat
5821 tcttttgatt tataagggat tttgccgatt tcggtctatt ggttaaaaaa tgagctgatt
5881 taacaaaaat ttaacgcgaa ttttaacaaa atattaacgt ttacaatttt atggtgcact
5941 ctcagtacaa tctgctctga tgccgcatag ttaagccagc cccgacaccc gccaacaccc
6001 gctgacgcgc cctgacgggc ttgtctgctc ccggcatccg cttacagaca agctgtgacc
6061 gtctccggga gctgcatgtg tcagaggttt tcaccgtcat caccgaaacg cgcgagacga
6121 aagggcctcg tgatacgcct atttttatag gttaatgtca tgataataat ggtttcttag
6181 acgtcaggtg gcacttttcg gggaaatgtg cgcggaaccc ctatttgttt atttttctaa
6241 atacattcaa atatgtatcc gctcatgaga caataaccct gataaatgct tcaataatat
6301 tgaaaaagga agagtatgag ccatattcaa cgggaaacgt cgaggccgcg attaaattcc
6361 aacatggatg ctgatttata tgggtataaa tgggctcgcg ataatgtcgg gcaatcaggt
6421 gcgacaatct atcgcttgta tgggaagccc gatgcgccag agttgtttct gaaacatggc
6481 aaaggtagcg ttgccaatga tgttacagat gagatggtca gactaaactg gctgacggaa
6541 tttatgcctc ttccgaccat caagcatttt atccgtactc ctgatgatgc atggttactc
6601 accactgcga tccccggaaa aacagcattc caggtattag aagaatatcc tgattcaggt
6661 gaaaatattg ttgatgcgct ggcagtgttc ctgcgccggt tgcattcgat tcctgtttgt
6721 aattgtcctt ttaacagcga tcgcgtattt cgtctcgctc aggcgcaatc acgaatgaat
6781 aacggtttgg ttgatgcgag tgattttgat gacgagcgta atggctggcc tgttgaacaa
6841 gtctggaaag aaatgcataa acttttgcca ttctcaccgg attcagtcgt cactcatggt
6901 gatttctcac ttgataacct tatttttgac gaggggaaat taataggttg tattgatgtt
6961 ggacgagtcg gaatcgcaga ccgataccag gatcttgcca tcctatggaa ctgcctcggt
7021 gagttttctc cttcattaca gaaacggctt tttcaaaaat atggtattga taatcctgat
7081 atgaataaat tgcagtttca tttgatgctc gatgagtttt tctaagcgta taatggtcta
7141 gagctagcat atggatccat cgattccatt atacgcctgt cagaccaagt ttactcatat
7201 atactttaga ttgatttaaa acttcatttt taatttaaaa ggatctaggt gaagatcctt
7261 tttgataatc tcatgaccaa aatcccttaa cgtgagtttt cgttccactg agcgtcagac
7321 cccgtagaaa agatcaaagg atcttcttga gatccttttt ttctgcgcgt aatctgctgc
7381 ttgcaaacaa aaaaaccacc gctaccagcg gtggtttgtt tgccggatca agagctacca
7441 actcttttte cgaaggtaac tggcttcagc agagcgcaga taccaaatac tgttcttcta
7501 gtgtagccgt agttaggcca ccacttcaag aactctgtag caccgcctac atacctcgct
7561 ctgctaatcc tgttaccagt ggctgctgcc agtggcgata agtcgtgtct taccgggttg
7621 gactcaagac gatagttacc ggataaggcg cagcggtcgg gctgaacggg gggttcgtgc
7681 acacagccca gcttggagcg aacgacctac accgaactga gatacctaca gcgtgagcta
```

[1000]

```
      7741 tgagaaagcg ccacgcttcc cgaagggaga aaggcggaca ggtatccggt aagcggcagg
      7801 gtcggaacag gagagcgcac gagggagctt ccaggggaa acgcctggta tctttatagt
      7861 cctgtcgggt ttcgccacct ctgacttgag cgtcgatttt tgtgatgctc gtcaggggg
      7921 cggagcctat ggaaaaacgc cagcaacgcg gccttttac ggttcctggc cttttgctgg
      7981 ccttttgctc acatgt (서열 번호 : 492)

pP088_seq100-201Ig_11-56 결실 (서열 번호 : 493)
         1 tctagagcta gcatatggat ccatcgattt agggataaca gggtaattat cagcacacaa
        61 ttgcccatta tacgcgcgta taatggacta ttgtgtgctg atatctgtac acttaagggc
       121 tagatcttag cttacgtcac tagagggtcc acgtttagtt tttaagatcc attgatctcc
       181 taaacgctgc aagattcgca acctggtata cttagcctag gcgctaggtc ctagtgcagc
       241 gggacttttt ttctaaagtc gttgagagga ggagtcgtca gaccagatag ctttgatgtc
       301 ctgatcggaa ggatcgttgg ccccccctgca ggcagctgtt aattaactgc gcgctcgctc
       361 gctcactgag gccgcccggg caaagcccgg gcgtcgggcg acctttggtc gcccggcctc
       421 agtgagcgag cgagcgcgca gagagggagt ggccaactcc atcactaggg gttccttgta
       481 gttaatgatt aacccgccat gctacttatc tacggcgcgc cacgcgttct aggagttaat
       541 ttttaaaaag cagtcaaaag tccaagtgcc cttgcgagca tttactctct ctgtttgctc
       601 tggttaataa tctcaggagc acaaacattc cttactagtt ctaggagtta atttttaaaa
       661 agcagtcaaa agtccaagtg cccttgcgag catttactct ctctgtttgc tctggttaat
       721 aatctcagga gcacaaacat tccttactag ttctagagcg gccgccagtg tgctggaatt
       781 cggcttttt agggctggaa gctacctttg acatcatttc ctctgcgaat gcatgtataa
       841 tttctacaga acctattaga aaggatcacc cagcctctgc ttttgtacaa ctttccctta
       901 aaaaactgcc aatcccactg ctgtttggcc caatagtgag aacttttcc tgctgcctct
       961 tggtgctttt gcctatggcc cctattctgc ctgctgaaga cactcttgcc agcatggact
      1021 taaacccctc cagctctgac aatcctcttt ctcttttgtt ttacatgaag ggtctggcag
      1081 ccaaagcaat cactcaaagt tcaaacctta tcatttttg ctttgttcct cttggccttg
      1141 gttttgtaca tcagctttga aaataccatc ccagggttaa tgctggggtt aatttataac
      1201 tgagagtgct ctagttctgc aatacaggac atgctataaa aatggaaaga tgttgctttc
      1261 tgagagatca ggtggattct tgggcatttg cttaagcttg gtaccgccac catgggggtg
      1321 aggcaccctc cctgttctca tgagtttggg ctgagctggg tctttctggt ggccctgctg
      1381 aagggagtcc agtgtgagca gcaggggccc agcaggccag gccccaggga tgcccaggcc
      1441 caccctggca gacccagggc tgtgcccacc cagtgtgatg tgcctcccaa cagcagattt
      1501 gactgtgccc ctgataaggc cattactcag gaacagtgtg aggccagggg ctgctgctat
      1561 atccctgcca agcagggcct gcaggggccc cagatggggc agccctggtg cttcttcccc
      1621 cccagctacc cctcttataa gctggagaat ctgagcagct ctgaaatggg ctacactgcc
      1681 actctgacca ggactacccc caccttcttc cccaaggata ttctgactct gaggctggat
      1741 gtgatgatgg agactgagaa caggctgcac ttcaccatca aggaccctgc caacaggagg
      1801 tatgaggtgc ccctggaaac tcccagggtg cactctaggg cccccagccc cctgtattct
      1861 gtggagttct ctgaggagcc ttttggggtc attgtccaca ggcagctgga tggcagggtg
      1921 ctgctgaata ctactgtggc ccctctgttc tttgctgacc agttcctgca gctgagcacc
      1981 agcctgcctt ctcagtacat tactggcctg gctgagcatc tgagcccccct gatgctgagc
      2041 acctcttgga ccagaatcac cctgtggaac agggacctgg ctcccactcc tggggccaac
      2101 ctgtatggca gccacccctt ctacctggcc ctggaggatg ggggctctgc ccatggggtg
      2161 ttcctgctga acagcaatgc catggatgtg gtgctgcagc cctctcctgc cctgtcttgg
      2221 agatctactg ggggcatcct ggatgtgtat atcttcctgg ggcctgagcc caagtctgtg
      2281 gtgcagcagt acctggatgt ggtgggctac cccttcatgc ccccctactg gggcctgggc
      2341 ttccacctgt gcaggtgggg ctactcttct actgctatca ccaggcaggt ggtggagaac
      2401 atgaccaggg ctcacttccc tctggatgtg cagtggaatg acctggacta catggactct
      2461 aggagagact tcacttttaa taaggatggg ttcagggact ttcctgccat ggtgcaggag
      2521 ctgcatcagg ggggcaggag atatatgatg attgtggacc ctgctatttc tagctctggc
      2581 cctgctggca gctataggcc ctatgatgag gggctgagga ggggggtgtt catcactaat
      2641 gagactggcc agcccctgat tggcaaggtg tggcctggct ctactgcctt ccctgatttc
      2701 accaacccca ctgccctggc ctggtgggag gatatggtgg ctgagtttca tgaccaggtg
      2761 ccctttgatg gcatgtggat tgacatgaat gagcccagca actttatcag gggctctgaa
      2821 gatggctgcc ccaacaatga gctggagaac ccccctatg tgcctggggt ggtgggggc
      2881 accctgcagg ctgccaccat ctgtgccagc agccaccagt tcctgagcac ccactataac
      2941 ctgcacaacc tgtatggcct gactgaggcc attgcctctc acagggccct ggtgaaggct
      3001 agggggacta ggccctttgt gatcagcagg tctacttttg ctggccatgg caggtatgct
      3061 gggcactgga ctggggatgt gtggtctagc tgggagcagc tggccagctc tgtgcctgag
      3121 atcctgcagt ttaatctgct gggggtgccc ctggtggggg ctgatgtgtg tggcttcctg
      3181 ggcaatacct ctgaggagct gtgtgtgagg tggactcagc tgggggcttt ctacccctc
      3241 atgagaaacc acaactctct gctgagcctg ccccaggagc cctattcttt ttctgagcct
      3301 gcccagcagg ctatgaggaa ggccctgact ctgaggtatg ccctgctgcc ccacctgtat
      3361 accctgttcc atcaggccca tgtggctggg gagactgtgg ccagacctct gttcctggag
      3421 ttccccaagg atagctctac ttggactgtg gaccaccagc tgctgtgggg ggaggctctg
      3481 ctgatcaccc ctgtgctgca ggctgggaag gctgaggtga ctggctattt ccccctgggc
      3541 acctggtatg atctgcagac tgtgcccatt gaggccctgg gctctctgcc ccctccccct
      3601 gctgccccca gggagcctgc catccactct gagggccagt gggtgaccct gcctgccccct
```

[1001]

```
3661 ctggacacta tcaatgtgca cctgagggct ggctacatca tccccctgca gggccctggc
3721 ctgactacca ctgagtctag gcagcagccc atggccctgg ctgtggctct gaccaagggg
3781 ggggaggcca ggggggagct gttctgggat gatggggagt ctctggaggt gctggagagg
3841 ggggcctaca cccaggtgat cttcctggct aggaataaca ccattgtcaa tgagctggtg
3901 agggtgacct ctgagggggc tggcctgcag ctgcagaagg tgactgtgct gggggtggct
3961 actgcccccc agcaggtgct gagcaatggg gtgcctgtga gcaacttcac ctatagccct
4021 gacaccaagg tgctggacat ctgtgtgagc ctgctgatgg gggagcagtt cctggtgagc
4081 tggtgctaat ttaaatctcg agccgggcgg agtgtgttag tctctccaga gggaggctgg
4141 ttccccaggg aagcagagcc tgtgtgcggg cagcagctgt gtgcgggcct gggggttgtt
4201 aagtgcaatt atttttaata aaaggggcat ttggaaaaaa aaaaaaaagg tagcagtcga
4261 cagatgaatt ctgcagatct gtggcttcta gctgcccggg tggcatccct gtgacccctc
4321 cccagtgcct ctcctggccc tggaagttgc cactccagtg cccaccagcc ttgtcctaat
4381 aaaattaagt tgcatcattt tgtctgacta ggtgtccttc tataatatta tggggtggag
4441 gggggtggta tggagcaagg ggcaagttgg gaagacaacc tgtagggcct gcggggtcta
4501 ttgggaacca agctggagtg cagtggcaca atcttggctc actgcaatct ccgcctcctg
4561 ggttcaagcg attctcctgc ctcagcctcc cgagttgttg ggattccagg catgcatgac
4621 caggctcagc taatttttgt ttttttggta gagacggggt ttcaccatat tggccaggct
4681 ggtctccaac tcctaatctc aggtgatcta cccaccttgg cctcccaaat tgctgggatt
4741 acaggcgtga accactgctc ccttccctgt ccttctgatt ttaaaaaaaa gagaaatgtt
4801 ctggcacctg cacttgcact ggggacagcc tattttgcta gtttgttttg tttcgttttg
4861 ttttgatgga gagcgtatgt tgtttaaacg cggccgcgta gataagtagc atggcgggtt
4921 aatcattaac tacaaggaac ccctagtgat ggagttggcc actccctctc tgcgcgctcg
4981 ctcgctcact gaggccgggc gaccaaaggt cgcccgacgc ccgggctttg cccgggcggc
5041 ctcagtgagc gagcgagcgc gcagttaatt aaggcgccct aggccgaccc ttagactctg
5101 tactcagttc tataaacgag ccattggata cgagatccgt agattgataa gggacacgga
5161 atatccccgg acgcaataga caccggtgga cagcttggta tcctgagcac agtcgcgcgt
5221 ccgaatctag ctctacttta gaggccccgg attctgatgg tcgtagaccg cagaaccgat
5281 tgggggggatg agatctacta gttatcagca cacaattgcc cattatacgc gcgtataatg
5341 gactattgtg tgctgatata gggataacag ggtaattcta gagctagcat atggatccat
5401 cgatttgatg cggtattttc tccttacgca tctgtgcggt atttcacacc gcatacgtca
5461 aagcaaccat agtacgcgcc ctgtagcggc gcattaagcg cggcgggtgt ggtggttacg
5521 cgcagcgtga ccgctacact tgccagcgcc ctagcgcccg ctcctttcgc tttcttccct
5581 tcctttctcg ccacgttcgc cggctttccc cgtcaagctc taaatcgggg gctcccttta
5641 gggttccgat ttagtgcttt acggcacctc gaccccaaaa aacttgattt gggtgatggt
5701 tcacgtagtg ggccatcgcc ctgatagacg gtttttcgcc ctttgacgtt ggagtccacg
5761 ttctttaata gtggactctt gttccaaact ggaacaacac tcaactctat ctcgggctat
5821 tcttttgatt tataagggat tttgccgatt tcggtctatt ggttaaaaaa tgagctgatt
5881 taacaaaaat ttaacgcgaa ttttaacaaa atattaacgt ttacaatttt atggtgcact
5941 ctcagtacaa tctgctctga tgccgcatag ttaagccagc cccgacaccc gccaacaccc
6001 gctgacgcgc cctgacgggc ttgtctgctc ccggcatccg cttacagaca agctgtgacc
6061 gtctccggga gctgcatgtg tcagaggttt tcaccgtcat caccgaaacg cgcgagacga
6121 aagggcctcg tgatacgcct atttttatag gttaatgtca tgataataat ggtttcttag
6181 acgtcaggtg gcacttttcg gggaaatgtg cgcggaaccc ctatttgttt atttttctaa
6241 atacattcaa atatgtatcc gctcatgaga caataaccct gataaatgct tcaataatat
6301 tgaaaaagga agagtatgag ccatattcaa cgggaaacgt cgaggccgcg attaaattcc
6361 aacatggatg ctgatttata tgggtataaa tgggctcgcg ataatgtcgg gcaatcaggt
6421 gcgacaatct atcgcttgta tgggaagccc gatgcgccag agttgtttct gaaacatggc
6481 aaaggtagcg ttgccaatga tgttacagat gagatggtca gactaaactg gctgacggaa
6541 tttatgcctc ttccgaccat caagcatttt atccgtactc ctgatgatgc atggttactc
6601 accactgcga tccccggaaa aacagcattc caggtattag aagaatatcc tgattcaggt
6661 gaaaatattg ttgatgcgct ggcagtgttc ctgcgccggt tgcattcgat tcctgtttgt
6721 aattgtcctt ttaacagcga tcgcgtattt cgtctcgctc aggcgcaatc acgaatgaat
6781 aacggtttgg ttgatgcgag tgattttgat gacgagcgta atggctggcc tgttgaacaa
6841 gtctggaaag aaatgcataa acttttgcca ttctcaccgg attcagtcgt cactcatggt
6901 gatttctcac ttgataacct tatttttgac gaggggaaat taataggttg tattgatgtt
6961 ggacgagtcg gaatcgcaga ccgataccag gatcttgcca tcctatggaa ctgcctcggt
7021 gagttttctc cttcattaca gaaacggctt tttcaaaaat atggtattga taatcctgat
7081 atgaataaat tgcagtttca tttgatgctc gatgagtttt tctaagcgta taatggtcta
7141 gagctagcat atggatccat cgattccatt atacgcctgt cagaccaagt ttactcatat
7201 atactttaga ttgatttaaa acttcatttt taatttaaaa ggatctaggt gaagatcctt
7261 tttgataatc tcatgaccaa aatcccttaa cgtgagtttt cgttccactg agcgtcagac
7321 cccgtagaaa agatcaaagg atcttcttga gatccttttt ttctgcgcgt aatctgctgc
7381 ttgcaaacaa aaaaaccacc gctaccagcg gtggtttgtt tgccggatca agagctacca
7441 actctttttc cgaaggtaac tggcttcagc agagcgcaga taccaaatac tgttcttcta
7501 gtgtagccgt agttaggcca ccacttcaag aactctgtag caccgcctac atacctcgct
7561 ctgctaatcc tgttaccagt ggctgctgcc agtggcgata agtcgtgtct taccgggttg
7621 gactcaagac gatagttacc ggataaggcg cagcggtcgg gctgaacggg gggttcgtgc
7681 acacagccca gcttggagcg aacgacctac accgaactga gatacctaca gcgtgagcta
```

[1002]

```
      7741 tgagaaagcg ccacgcttcc cgaagggaga aaggcggaca ggtatccggt aagcggcagg
      7801 gtcggaacag gagagcgcac gagggagctt ccagggggaa acgcctggta tctttatagt
      7861 cctgtcgggt ttcgccacct ctgacttgag cgtcgatttt tgtgatgctc gtcaggggggg
      7921 cggagcctat ggaaaaacgc cagcaacgcg gccttttac ggttcctggc cttttgctgg
      7981 ccttttgctc acatgt (서열번호: 493)

pP089_seq3-IL2wt_11-56 결실 (서열번호 : 494)
         1 tctagagcta gcatatggat ccatcgattt agggataaca gggtaattat cagcacacaa
        61 ttgcccatta tacgcgcgta taatggacta ttgtgtgctg atatctgtac acttaagggc
       121 tagatcttag cttacgtcac tagagggtcc acgtttagtt tttaagatcc attgatctcc
       181 taaacgctgc aagattcgca acctggtata cttagcctag gcgctaggtc ctagtgcagc
       241 gggacttttt ttctaaagtc gttgagagga ggagtcgtca gaccagatag ctttgatgtc
       301 ctgatcggaa ggatcgttgg ccccccctgca ggcagctgtt aattaactgc gcgctcgctc
       361 gctcactgag gccgcccggg caaagcccgg gcgtcgggcg acctttggtc gcccggcctc
       421 agtgagcgag cgagcgcgca gagagggagt ggccaactcc atcactaggg gttccttgta
       481 gttaatgatt aacccgccat gctacttatc tacggcgcgc cacgcgttct aggagttaat
       541 ttttaaaaag cagtcaaaag tccaagtgcc cttgcgagca tttactctct ctgtttgctc
       601 tggttaataa tctcaggagc acaaacattc cttactagtt ctaggagtta atttttaaaa
       661 agcagtcaaa agtccaagtg cccttgcgag catttactct ctctgtttgc tctggttaat
       721 aatctcagga gcacaaacat tccttactag ttctagagcg gccgccagtg tgctggaatt
       781 cggctttttt agggctggaa gctacctttg acatcatttc ctctgcgaat gcatgtataa
       841 tttctacaga acctattaga aaggatcacc cagcctctgc ttttgtacaa ctttccctta
       901 aaaaactgcc aatcccactg ctgtttggcc caatagtgag aacttttcc tgctgcctct
       961 tggtgctttt gcctatggcc cctattctgc ctgctgaaga cactcttgcc agcatggact
      1021 taaacccctc cagctctgac aatcctcttt ctcttttgtt ttacatgaag ggtctggcag
      1081 ccaaagcaat cactcaaagt tcaaacctta tcatttttg ctttgttcct cttggccttg
      1141 gttttgtaca tcagctttga aaataccatc ccagggttaa tgctggggtt aatttataac
      1201 tgagagtgct ctagttctgc aatacaggac atgctataaa aatggaaaga tgttgctttc
      1261 tgagagatca ggtggattct tgggcatttg cttaagcttg gtaccgccac catgggggtg
      1321 aggcaccctc cctgttctca ctacagaatg cagctgctgt cctgcattgc actgtcactg
      1381 gcactggtta ccaactcaca gcagggagct tctagacctg gacctagaga tgctcaggct
      1441 catcctggaa gacctagagc tgtgcctaca cagtgtgatg tgcctcctaa ttctagattt
      1501 gattgtgctc ctgataaggc tataacacag gagcagtgtg aggctagagg atgttgttat
      1561 attcctgcta agcagggact gcagggagct cagatgggac agccttggtg ttttttcct
      1621 ccttcttatc cttcttataa gctggagaat ctgtcttctt ctgagatggg atatacagct
      1681 acactgacaa gaacaacacc tacatttttt cctaaggata ttctgacact gagactggat
      1741 gtgatgatgg agacagagaa tagactgcat tttacaatta aggatcctgc taatagaaga
      1801 tatgaggtgc ctctagagac acctagagtg cattctagag ctccttctcc tctgtattct
      1861 gtggagtttt ctgaggagcc ttttggagtg attgtgcata gacagctgga tggaagagtg
      1921 ctgctgaata caacagtggc tcctctgttt tttgctgatc agtttctgca gctgtctaca
      1981 tctctgcctt ctcagtatat tacaggactg gctgagcatc tgtctcctct gatgctgtct
      2041 acatcttgga caagaattac actgtggaat agagatctgg ctcctacacc tggagctaat
      2101 ctgtatggat ctcatccttt ttatctggct ctggaggatg gaggatctgc tcatggagtg
      2161 tttctgctga attctaatgc tatggatgta gtgctgcagc cttctcctgc tctgtcttgg
      2221 agatctacag gaggaattct ggatgtgtat atttttctag gacctgagcc taagtctgtg
      2281 gtgcagcagt atctggatgt agtgggatat ccttttatgc ctccttattg gggactggga
      2341 tttcatctgt gtagatgggg atattcttct acagctatta caagacaggt ggttgagaat
      2401 atgacaagag ctcattttcc tctggatgtg cagtggaatg atctagatta tatggattct
      2461 agaagagatt ttacatttaa taaggatgga tttagagatt ttcctgctat ggtgcaggag
      2521 ctgcatcagg gaggaagaag atatatgatg attgtggatc ctgctatttc ttcttctgga
      2581 cctgctggat cttatagacc ttatgatgag ggactgagaa gaggagtgtt tattacaaat
      2641 gagacaggac agcctctgat tggaaaggtg tggcctggat ctacagcttt tcctgatttt
      2701 acaaatccta cagctctggc ttggtgggag gatatggtgg ctgagtttca tgatcaggtg
      2761 ccttttgatg gaatgtggat tgatatgaat gagccttcta attttataag aggatctgag
      2821 gatggatgtc ctaataatga gctagagaat cctccttatg tgcctggagt agtgggagga
      2881 acactgcagg ctgctacaat ttgtgcttct tctcatcagt ttctgtctac acattataat
      2941 ctgcataatc tgtatggact gacagaggct attgcttctc atagagctct ggtgaaggct
      3001 agaggaacaa gacctttgt gatttctaga tctacatttg ctggacatgg aagatatgct
      3061 ggacattgga caggagatgt atggtcttct tgggagcagc tagcttcttc tgtgcctgag
      3121 attctgcagt ttaatctgct aggagtgcct ctggtgggag ctgatgtgtg tggatttctg
      3181 ggaaatacat ctgaggagct gtgtgtgaga tggacacagc tgggagcttt ttatccttttt
      3241 atgagaaatc ataattctct gctgtctctg cctcaggagc cttattcttt ttctgagcct
      3301 gctcagcagg ctatgagaaa ggctctgaca ctgagatatg ctctgctgcc tcatctgtat
      3361 acactgtttc atcaggctca tgtggctgga gagacagtag ctagacctct gtttctggag
      3421 tttcctaagg attcttctac atggacagtt gatcatcagc tgctgtgggg agaggctctg
      3481 ctgattacac ctgtgctgca ggctggaaag gctgaggtga caggatattt tcctctggga
      3541 acatggtatg atctgcagac agtgcctata gaggctctgg gatctctgcc tcctcctcct
      3601 gctgctccta gagagcctgc tattcattct gagggacagt gggtgacact gcctgctcct
```

[1003]

```
3661 ctggatacaa ttaatgtgca tctgagagct ggatatatta ttcctctgca gggacctgga
3721 ctgacaacaa cagagtctag acagcagcct atggctctgg ctgtggctct gacaaaggga
3781 ggagaggcta gaggagagct gttttgggat gatggagagt ctctggaggt gctggagaga
3841 ggagcttata cacaggtgat ttttctggct agaaataata caattgtgaa tgagctggtg
3901 agagtgacat ctgagggagc tggactgcag ctgcagaagg tgacagtgct gggagtggct
3961 acagctcctc agcaggtgct gtctaatgga gtgcctgtgt ctaattttac atattctcct
4021 gatacaaagg tgctggatat ttgtgtgtct ctgctgatgg gagagcagtt tctggtgtct
4081 tggtgttaat gatttaaatc tcgagccggg cggagtgtgt tagtctctcc agagggaggc
4141 tggttcccca gggaagcaga gcctgtgtgc gggcagcagc tgtgtgcggg cctgggggtt
4201 gttaagtgca attatttttа ataaaagggg catttggaaa aaaaaaaaaa aggtagcagt
4261 cgacagatga attctgcaga tctgtggctt ctagctgccc gggtggcatc cctgtgaccc
4321 ctccccagtg cctctcctgg ccctggaagt tgccactcca gtgcccacca gccttgtcct
4381 aataaaatta agttgcatca ttttgtctga ctaggtgtcc ttctataata ttatggggtg
4441 gaggggggtg gtatggagca aggggcaagt tgggaagaca acctgtaggg cctgcggggt
4501 ctattgggaa ccaagctgga gtgcagtggc acaatcttgg ctcactgcaa tctccgcctc
4561 ctgggttcaa gcgattctcc tgcctcagcc tcccgagttg ttgggattcc aggcatgcat
4621 gaccaggctc agctaatttt tgtttttttg gtagagacgg ggtttcacca tattggccag
4681 gctggtctcc aactcctaat ctcaggtgat ctacccacct tggcctccca aattgctggg
4741 attacaggcg tgaaccactg ctcccttccc tgtccttctg attttaaaaa aaagagaaat
4801 gttctggcac ctgcacttgc actggggaca gcctattttg ctagtttgtt ttgtttcgtt
4861 ttgttttgat ggagagcgta tgttgtttaa acgcggccgc gtagataagt agcatggcgg
4921 gttaatcatt aactacaagg aacccctagt gatggagttg gccactccct ctctgcgcgc
4981 tcgctcgctc actgaggccg ggcgaccaaa ggtcgcccga cgcccgggct ttgcccgggc
5041 ggcctcagtg agcgagcgag cgcgcagtta attaaggcgc cctaggccga cccttagact
5101 ctgtactcag ttctataaac gagccattgg atacgagatc cgtagattga taagggacac
5161 ggaatatccc cggacgcaat agacaccggt ggacagcttg gtatcctgag cacagtcgcg
5221 cgtccgaatc tagctctact ttagaggccc cggattctga tggtcgtaga ccgcagaacc
5281 gattgggggg atgagatcta ctagttatca gcacacaatt gcccattata cgcgcgtata
5341 atggactatt gtgtgctgat atagggataa cagggtaatt ctagagctag catatggatc
5401 catcgatttg atgcggtatt ttctccttac gcatctgtgc ggtatttcac accgcatacg
5461 tcaaagcaac catagtacgc gccctgtagc ggcgcattaa gcgcggcggg tgtggtggtt
5521 acgcgcagcg tgaccgctac acttgccagc gccctagcgc ccgctccttt cgctttcttc
5581 ccttcctttc tcgccacgtt cgccggcttt ccccgtcaag ctctaaatcg ggggctccct
5641 ttagggttcc gatttagtgc tttacggcac ctcgacccca aaaaacttga tttgggtgat
5701 ggttcacgta gtgggccatc gccctgatag acggtttttc gccctttgac gttggagtcc
5761 acgttcttta atagtggact cttgttccaa actggaacaa cactcaactc tatctcgggc
5821 tattcttttg atttataagg gattttgccg atttcggtct attggttaaa aaatgagctg
5881 atttaacaaa aatttaacgc gaattttaac aaaatattaa cgtttacaat tttatggtgc
5941 actctcagta caatctgctc tgatgccgca tagttaagcc agccccgaca cccgccaaca
6001 cccgctgacg cgccctgacg ggcttgtctg ctcccggcat ccgcttacag acaagctgtg
6061 accgtctccg ggagctgcat gtgtcagagg ttttcaccgt catcaccgaa acgcgcgaga
6121 cgaaagggcc tcgtgatacg cctatttтta taggttaatg tcatgataat aatggtttct
6181 tagacgtcag gtggcacttt tcggggaaat gtgcgcggaa cccctatttg tttatttttc
6241 taaatacatt caaatatgta tccgctcatg agacaataac cctgataaat gcttcaataa
6301 tattgaaaaa ggaagagtat gagccatatt caacgggaaa cgtcgaggcc gcgattaaat
6361 tccaacatgg atgctgattt atatgggtat aaatgggctc gcgataatgt cgggcaatca
6421 ggtgcgacaa tctatcgctt gtatgggaag cccgatgcgc cagagttgtt tctgaaacat
6481 ggcaaaggta gcgttgccaa tgatgttaca gatgagatgg tcagactaaa ctggctgacg
6541 gaatttatgc ctcttccgac catcaagcat tttatccgta ctcctgatga tgcatggtta
6601 ctcaccactg cgatccccgg aaaaacagca ttccaggtat tagaagaata tcctgattca
6661 ggtgaaaata ttgttgatgc gctggcagtg ttcctgcgcc ggttgcattc gattcctgtt
6721 tgtaattgtc cttttaacag cgatcgcgta tttcgtctcg ctcaggcgca atcacgaatg
6781 aataacggtt tggttgatgc gagtgatttt gatgacgagc gtaatggctg gcctgttgaa
6841 caagtctgga aagaaatgca taaacttttg ccattctcac cggattcagt cgtcactcat
6901 ggtgatttct cacttgataa ccttatтttt gacgaggggа aattaatagg ttgtattgat
6961 gttggacgag tcggaatcgc agaccgatac caggatcttg ccatcctatg gaactgcctc
7021 ggtgagtttt ctccttcatt acagaaacgg ctttttcaaa aatatggtat tgataatcct
7081 gatatgaata aattgcagtt tcatttgatg ctcgatgagt ttttctaagc gtataatggt
7141 ctagagctag catatggatc catcgattcc attatacgcc tgtcagacca agtttactca
7201 tatatacttt agattgattt aaaacttcat ttttaattta aaaggatcta ggtgaagatc
7261 ctttttgata atctcatgac caaaatccct taacgtgagt tttcgttcca ctgagcgtca
7321 gaccccgtag aaaagatcaa aggatcttct tgagatcctt ttttctgcgc cgtaatctgc
7381 tgcttgcaaa caaaaaaacc accgctacca gcggtggttt gtttgccgga tcaagagcta
7441 ccaactcttt ttccgaaggt aactggcttc agcagagcgc agataccaaa tactgttctt
7501 ctagtgtagc cgtagttagg ccaccacttc aagaactctg tagcaccgcc tacatacctc
7561 gctctgctaa tcctgttacc agtggctgct gccagtggcg ataagtcgtg tcttaccggg
7621 ttggactcaa gacgatagtt accggataag gcgcagcggt cgggctgaac gggggttcg
7681 tgcacacagc ccagcttgga gcgaacgacc tacaccgaac tgagatacct acagcgtgag
```

[1004]

```
     7741 ctatgagaaa gcgccacgct tcccgaaggg agaaaggcgg acaggtatcc ggtaagcggc
     7801 agggtcggaa caggagagcg cacgagggag cttccagggg gaaacgcctg gtatctttat
     7861 agtcctgtcg ggtttcgcca cctctgactt gagcgtcgat ttttgtgatg ctcgtcaggg
     7921 gggcggagcc tatggaaaaa cgccagcaac gcggcctttt tacggttcct ggccttttgc
     7981 tggccttttg ctcacatgt (서열번호: 494)

pP090_seq3-201Ig_11-56 결실 (서열번호: 495)
        1 tctagagcta gcatatggat ccatcgattt agggataaca gggtaattat cagcacacaa
       61 ttgcccatta tacgcgcgta taatggacta ttgtgtgctg atatctgtac acttaagggc
      121 tagatcttag cttacgtcac tagagggtcc acgtttagtt tttaagatcc attgatctcc
      181 taaacgctgc aagattcgca acctggtata cttagcctag gcgctaggtc ctagtgcagc
      241 gggacttttt ttctaaagtc gttgagagga ggagtcgtca gaccagatag ctttgatgtc
      301 ctgatcggaa ggatcgttgg ccccctgca ggcagctgtt aattaactgc gcgctcgctc
      361 gctcactgag gccgcccggg caaagcccgg gcgtcgggcg acctttggtc gcccggcctc
      421 agtgagcgag cgagcgcgca gagagggagt ggccaactcc atcactaggg gttccttgta
      481 gttaatgatt aacccgccat gctacttatc tacggcgcgc cacgcgttct aggagttaat
      541 ttttaaaaag cagtcaaaag tccaagtgcc cttgcgagca tttactctct ctgtttgctc
      601 tggttaataa tctcaggagc acaaacattc cttactagtt ctaggagtta atttttaaaa
      661 agcagtcaaa agtccaagtg cccttgcgag catttactct ctctgtttgc tctggttaat
      721 aatctcagga gcacaaacat tccttactag ttctagagcg gccgccagtg tgctggaatt
      781 cggctttttt agggctggaa gctacctttg acatcatttc ctctgcgaat gcatgtataa
      841 tttctacaga acctattaga aaggatcacc cagcctctgc ttttgtacaa ctttccctta
      901 aaaaactgcc aatcccactg ctgtttggcc caatagtgag aacttttcc tgctgcctct
      961 tggtgctttt gcctatggcc cctattctgc ctgctgaaga cactcttgcc agcatggact
     1021 taaacccctc cagctctgac aatcctcttt ctcttttgtt ttacatgaag ggtctggcag
     1081 ccaaagcaat cactcaaagt tcaaacctta tcatttttg ctttgttcct cttggccttg
     1141 gttttgtaca tcagctttga aaataccatc ccagggttaa tgctggggtt aatttataac
     1201 tgagagtgct ctagttctgc aatacaggac atgctataaa aatggaaaga tgttgctttc
     1261 tgagagatca ggtggattct tgggcatttg cttaagcttg gtaccgccac catgggggtg
     1321 aggcaccctc cctgttctca tgagtttggg ctgagctggg tctttctggt ggccctgctg
     1381 aagggagtcc agtgtgagca gcagggagct tctagacctg gacctagaga tgctcaggct
     1441 catcctggaa gacctagagc tgtgcctaca cagtgtgatg tgcctcctaa ttctagattt
     1501 gattgtgctc ctgataaggc tataacacag gagcagtgtg aggctagagg atgttgttat
     1561 attcctgcta agcagggact gcagggagct cagatgggac agccttggtg ttttttcct
     1621 ccttcttatc cttcttataa gctggagaat ctgtcttctt ctgagatggg atatacagct
     1681 acactgacaa gaacaacacc tacatttttt cctaaggata ttctgacact gagactggat
     1741 gtgatgatgg agacagagaa tagactgcat tttacaatta aggatcctgc taatagaaga
     1801 tatgaggtgc ctctagagac acctagagtg cattctagag ctccttctcc tctgtattct
     1861 gtggagtttt ctgaggagcc ttttggagtg attgtgcata gacagctgga tggaagagtg
     1921 ctgctgaata caacagtggc tcctctgttt tttgctgatc agtttctgca gctgtctaca
     1981 tctctgcctt ctcagtatat tacaggactg gctgagcatc tgtctcctct gatgctgtct
     2041 acatcttgga caagaattac actgtggaat agagatctgg ctcctacacc tggagctaat
     2101 ctgtatggat ctcatccttt ttatctggct ctggaggatg gaggatctgc tcatggagtg
     2161 tttctgctga attctaatgc tatggatgta gtgctgcagc cttctcctgc tctgtcttgg
     2221 agatctacag gaggaattct ggatgtgtat atttttctag gacctgagcc taagtctgtg
     2281 gtgcagcagt atctggatgt agtgggatat ccttttatgc ctccttattg gggactggga
     2341 tttcatctgt gtagatgggg atattcttct acagctatta caagacaggt ggttgagaat
     2401 atgacaagag ctcattttcc tctggatgtg cagtggaatg atctagatta tatggattct
     2461 agaagagatt ttacatttaa taaggatgga tttagagatt ttcctgctat ggtgcaggag
     2521 ctgcatcagg gaggaagaag atatatgatg attgtggatc ctgctatttc ttcttctgga
     2581 cctgctggat cttatagacc ttatgatgag ggactgagaa gaggagtgtt tattacaaat
     2641 gagacaggac agcctctgat tggaaaggtg tggcctggat ctacagcttt tcctgatttt
     2701 acaaatccta cagctctggc ttggtgggag gatatggtgg ctgagtttca tgatcaggtg
     2761 ccttttgatg gaatgtggat tgatatgaat gagccttcta attttataag aggatctgag
     2821 gatggatgtc ctaataatga gctagagaat cctccttatg tgcctggagt agtgggagga
     2881 acactgcagg ctgctacaat ttgtgcttct tctcatcagt ttctgtctac acattataat
     2941 ctgcataatc tgtatggact gacagaggct attgcttctc atagagctct ggtgaaggct
     3001 agaggaacaa gacctttgt gatttctaga tctacatttg ctggacatgg aagatatgct
     3061 ggacattgga caggagatgt atggtcttct tgggagcagc tagcttcttc tgtgcctgag
     3121 attctgcagt ttaatctgct aggagtgcct ctggtgggag ctgatgtgtg tggatttctg
     3181 ggaaatacat ctgaggagct gtgtgtgaga tggacacagc tgggagcttt ttatcctttt
     3241 atgagaaatc ataattctct gctgtctctg cctcaggagc cttattcttt ttctgagcct
     3301 gctcagcagg ctatgagaaa ggctctgaca ctgagatatg ctctgctgcc tcatctgtat
     3361 acactgtttc atcaggctca tgtggctgga gagacagtag ctagacctct gtttctggag
     3421 tttcctaagg attcttctac atggacagtt gatcatcagc tgctgtgggg agaggctctg
     3481 ctgattacac ctgtgctgca ggctggaaag gctgaggtga caggatattt tcctctggga
     3541 acatggtatg atctgcagac agtgcctata gaggctctgg gatctctgcc tcctcctcct
     3601 gctgctccta gagagcctgc tattcattct gagggacagt gggtgacact gcctgctcct
```

[1005]

```
3661 ctggatacaa ttaatgtgca tctgagagct ggatatatta ttcctctgca gggacctgga
3721 ctgacaacaa cagagtctag acagcagcct atggctctgg ctgtggctct gacaaaggga
3781 ggagaggcta gaggagagct gttttgggat gatggagagt ctctggaggt gctggagaga
3841 ggagcttata cacaggtgat ttttctggct agaaataata caattgtgaa tgagctggtg
3901 agagtgacat ctgagggagc tggactgcag ctgcagaagg tgacagtgct gggagtggct
3961 acagctcctc agcaggtgct gtctaatgga gtgcctgtgt ctaattttac atattctcct
4021 gatacaaagg tgctggatat ttgtgtgtct ctgctgatgg gagagcagtt tctggtgtct
4081 tggtgttaat gatttaaatc tcgagccggg cggagtgtgt tagtctctcc agagggaggc
4141 tggttcccca gggaagcaga gcctgtgtgc gggcagcagc tgtgtgcggg cctgggggtt
4201 gttaagtgca attatttttа ataaaagggg catttggaaa aaaaaaaaaa aggtagcagt
4261 cgacagatga attctgcaga tctgtggctt ctagctgccc gggtggcatc cctgtgaccc
4321 ctccccagtg cctctcctgg ccctggaagt tgccactcca gtgcccacca gccttgtcct
4381 aataaaatta agttgcatca ttttgtctga ctaggtgtcc ttctataata ttatggggtg
4441 gaggggggtg gtatggagca aggggcaagt tgggaagaca acctgtaggg cctgcggggt
4501 ctattgggaa ccaagctgga gtgcagtggc acaatcttgg ctcactgcaa tctccgcctc
4561 ctgggttcaa gcgattctcc tgcctcagcc tcccgagttg ttgggattcc aggcatgcat
4621 gaccaggctc agctaatttt tgtttttttg gtagagacgg ggtttcacca tattggccag
4681 gctggtctcc aactcctaat ctcaggtgat ctacccacct tggcctccca aattgctggg
4741 attacaggcg tgaaccactg ctcccttccc tgtccttctg attttaaaaa aaagagaaat
4801 gttctggcac ctgcacttgc actggggaca gcctattttg ctagtttgtt ttgtttcgtt
4861 ttgttttgat ggagagcgta tgttgtttaa acgcggccgc gtagataagt agcatggcgg
4921 gttaatcatt aactacaagg aacccctagt gatggagttg gccactccct ctctgcgcgc
4981 tcgctcgctc actgaggccg ggcgaccaaa ggtcgcccga cgcccgggct ttgcccgggc
5041 ggcctcagtg agcgagcgag cgcgcagtta attaaggcgc cctaggccga cccttagact
5101 ctgtactcag ttctataaac gagccattgg atacgagatc cgtagattga taagggacac
5161 ggaatatccc cggacgcaat agacaccggt ggacagcttg gtatcctgag cacagtcgcg
5221 cgtccgaatc tagctctact ttagaggccc cggattctga tggtcgtaga ccgcagaacc
5281 gattgggggg atgagatcta ctagttatca gcacacaatt gcccattata cgcgcgtata
5341 atggactatt gtgtgctgat atagggataa cagggtaatt ctagagctag catatggatc
5401 catcgatttg atgcggtatt ttctccttac gcatctgtgc ggtatttcac accgcatacg
5461 tcaaagcaac catagtacgc gccctgtagc ggcgcattaa gcgcggcggg tgtggtggtt
5521 acgcgcagcg tgaccgctac acttgccagc gccctagcgc ccgctccttt cgctttcttc
5581 ccttcctttc tcgccacgtt cgccggcttt ccccgtcaag ctctaaatcg ggggctccct
5641 ttagggttcc gatttagtgc tttacggcac ctcgacccca aaaaacttga tttgggtgat
5701 ggttcacgta gtgggccatc gccctgatag acggtttttc gccctttgac gttggagtcc
5761 acgttcttta atagtggact cttgttccaa actggaacaa cactcaactc tatctcgggc
5821 tattcttttg atttataagg gattttgccg atttcggtct attggttaaa aaatgagctg
5881 atttaacaaa aatttaacgc gaattttaac aaaatattaa cgtttacaat tttatggtgc
5941 actctcagta caatctgctc tgatgccgca tagttaagcc agccccgaca cccgccaaca
6001 cccgctgacg cgccctgacg ggcttgtctg ctcccggcat ccgcttacag acaagctgtg
6061 accgtctccg ggagctgcat gtgtcagagg ttttcaccgt catcaccgaa acgcgcgaga
6121 cgaaagggcc tcgtgatacg cctatttttа taggttaatg tcatgataat aatggtttct
6181 tagacgtcag gtggcacttt tcggggaaat gtgcgcggaa cccctatttg tttatttttc
6241 taaatacatt caaatatgta tccgctcatg agacaataac cctgataaat gcttcaataa
6301 tattgaaaaa ggaagagtat gagccatatt caacgggaaa cgtcgaggcc gcgattaaat
6361 tccaacatgg atgctgattt atatgggtat aaatgggctc gcgataatgt cgggcaatca
6421 ggtgcgacaa tctatcgctt gtatgggaag cccgatgcgc cagagttgtt tctgaaacat
6481 ggcaaaggta gcgttgccaa tgatgttaca gatgagatgg tcagactaaa ctggctgacg
6541 gaatttatgc ctcttccgac catcaagcat tttatccgta ctcctgatga tgcatggtta
6601 ctcaccactg cgatccccgg aaaaacagca ttccaggtat tagaagaata tcctgattca
6661 ggtgaaaata ttgttgatgc gctggcagtg ttcctgcgcc ggttgcattc gattcctgtt
6721 tgtaattgtc cttttaacag cgatcgcgta tttcgtctcg ctcaggcgca atcacgaatg
6781 aataacggtt tggttgatgc gagtgatttt gatgacgagc gtaatggctg gcctgttgaa
6841 caagtctgga aagaaatgca taaacttttg ccattctcac cggattcagt cgtcactcat
6901 ggtgatttct cacttgataa ccttatttttt gacgaggggа aattaatagg ttgtattgat
6961 gttggacgag tcggaatcgc agaccgatac caggatcttg ccatcctatg gaactgcctc
7021 ggtgagtttt ctccttcatt acagaaacgg ctttttcaaa aatatggtat tgataatcct
7081 gatatgaata aattgcagtt tcatttgatg ctcgatgagt ttttctaagc gtataatggt
7141 ctagagctag catatggatc catcgattcc attatacgcc tgtcagacca agtttactca
7201 tatatacttt agattgattt aaaacttcat ttttaattta aaaggatcta ggtgaagatc
7261 ctttttgata atctcatgac caaaatccct taacgtgagt tttcgttcca ctgagcgtca
7321 gaccccgtag aaaagatcaa aggatcttct tgagatcctt ttttctgcg cgtaatctgc
7381 tgcttgcaaa caaaaaaacc accgctacca gcggtggttt gtttgccgga tcaagagcta
7441 ccaactcttt ttccgaaggt aactggcttc agcagagcgc agataccaaa tactgttctt
7501 ctagtgtagc cgtagttagg ccaccacttc aagaactctg tagcaccgcc tacatacctc
7561 gctctgctaa tcctgttacc agtggctgct gccagtggcg ataagtcgtg tcttaccggg
7621 ttggactcaa gacgatagtt accggataag gcgcagcggt cgggctgaac gggggttcg
7681 tgcacacagc ccagcttgga gcgaacgacc tacaccgaac tgagatacct acagcgtgag
```

[1006]

```
      7741 ctatgagaaa gcgccacgct tcccgaaggg agaaaggcgg acaggtatcc ggtaagcggc
      7801 agggtcggaa caggagagcg cacgagggag cttccagggg gaaacgcctg gtatctttat
      7861 agtcctgtcg ggtttcgcca cctctgactt gagcgtcgat ttttgtgatg ctcgtcaggg
      7921 gggcggagcc tatggaaaaa cgccagcaac gcggcctttt tacggttcct ggccttttgc
      7981 tggccttttg ctcacatgt (서열번호: 495)

pP091_seq100-IL2wt_28-56 결실(서열번호: 496)
         1 tctagagcta gcatatggat ccatcgattt agggataaca gggtaattat cagcacacaa
        61 ttgcccatta tacgcgcgta taatggacta ttgtgtgctg atatctgtac acttaagggc
       121 tagatcttag cttacgtcac tagagggtcc acgtttagtt tttaagatcc attgatctcc
       181 taaacgctgc aagattcgca acctggtata cttagcctag gcgctaggtc ctagtgcagc
       241 gggacttttt ttctaaagtc gttgagagga ggagtcgtca gaccagatag ctttgatgtc
       301 ctgatcggaa ggatcgttgg ccccccctgca ggcagctgtt aattaactgc gcgctcgctc
       361 gctcactgag gccgcccggg caaagcccgg gcgtcgggcg acctttggtc gcccggcctc
       421 agtgagcgag cgagcgcgca gagagggagt ggccaactcc atcactaggg gttccttgta
       481 gttaatgatt aacccgccat gctacttatc tacggcgcgc cacgcgttct aggagttaat
       541 ttttaaaaag cagtcaaaag tccaagtgcc cttgcgagca tttactctct ctgtttgctc
       601 tggttaataa tctcaggagc acaaacattc cttactagtt ctaggagtta atttttaaaa
       661 agcagtcaaa agtccaagtg cccttgcgag catttactct ctctgtttgc tctggttaat
       721 aatctcagga gcacaaacat tccttactag ttctagagcg gccgccagtg tgctggaatt
       781 cggctttttt agggctggaa gctacctttg acatcatttc ctctgcgaat gcatgtataa
       841 tttctacaga acctattaga aaggatcacc cagcctctgc ttttgtacaa ctttccctta
       901 aaaaactgcc aatcccactg ctgtttggcc caatagtgag aacttttcc tgctgcctct
       961 tggtgctttt gcctatggcc cctattctgc ctgctgaaga cactcttgcc agcatggact
      1021 taaacccctc cagctctgac aatcctcttt ctcttttgtt ttacatgaag ggtctggcag
      1081 ccaaagcaat cactcaaagt tcaaacctta tcatttttg ctttgttcct cttggccttg
      1141 gttttgtaca tcagctttga aaataccatc ccagggttaa tgctggggtt aatttataac
      1201 tgagagtgct ctagttctgc aatacaggac atgctataaa aatggaaaga tgttgctttc
      1261 tgagagatca ggtggattct tgggcatttg cttaagcttg gtaccgccac catgggggtg
      1321 aggcaccctc cctgttctca caggctgctg gctgtgtgtg ctctggtgtc tctggccact
      1381 gctgccctgc tgtacagaat gcagctgctg tcctgcattg cactgtcact ggcactggtt
      1441 accaactcac agcagggggc cagcaggcca ggccccaggg atgcccaggc ccaccctggc
      1501 agacccaggg ctgtgcccac ccagtgtgat gtgcctccca acagcagatt tgactgtgcc
      1561 cctgataagg ccattactca ggaacagtgt gaggccaggg gctgctgcta tatccctgcc
      1621 aagcagggcc tgcaggggggc ccagatgggg cagccctggt gcttcttccc ccccagctac
      1681 ccctcttata agctggagaa tctgagcagc tctgaaatgg gctacactgc cactctgacc
      1741 aggactaccc ccaccttctt ccccaaggat attctgactc tgaggctgga tgtgatgatg
      1801 gagactgaga acaggctgca cttcaccatc aaggaccctg ccaacaggag gtatgaggtg
      1861 cccctggaaa ctcccagggt gcactctagg gcccccagcc ccctgtattc tgtggagttc
      1921 tctgaggagc cttttggggt cattgtccac aggcagctgg atggcagggt gctgctgaat
      1981 actactgtgg cccctctgtt ctttgctgac cagttcctgc agctgagcac cagcctgcct
      2041 tctcagtaca ttactggcct ggctgagcat ctgagccccc tgatgctgag cacctcttgg
      2101 accagaatca ccctgtggaa cagggacctg gctcccactc ctggggccaa cctgtatggc
      2161 agccaccct tctacctggc cctggaggat gggggctctg cccatggggt gttcctgctg
      2221 aacagcaatg ccatggatgt ggtgctgcag ccctctcctg ccctgtcttg gagatctact
      2281 gggggcatcc tggatgtgta tatcttcctg gggcctgagc ccaagtctgt ggtgcagcag
      2341 tacctggatg tggtgggcta ccccttcatg ccccctact ggggcctggg cttccacctg
      2401 tgcaggtggg gctactcttc tactgctatc accaggcagg tggtggagaa catgaccagg
      2461 gctcacttcc ctctggatgt gcagtggaat gacctggact acatggactc taggagagac
      2521 ttcactttta ataaggatgg gttcagggac tttcctgcca tggtgcagga gctgcatcag
      2581 gggggcagga gatatatgat gattgtggac cctgctattt ctagctctgg ccctgctggc
      2641 agctataggc cctatgatga ggggctgagg agggggtgt tcatcactaa tgagactggc
      2701 cagcccctga ttggcaaggt gtggcctggc tctactgcct tccctgattt caccaacccc
      2761 actgccctgg cctggtggga ggatatggtg gctgagtttc atgaccaggt gccctttgat
      2821 ggcatgtgga ttgacatgaa tgagcccagc aactttatca ggggctctga agatggctgc
      2881 cccaacaatg agctggagaa ccccccctat gtgcctgggg tggtgggggg caccctgcag
      2941 gctgccacca tctgtgccag cagccaccag ttcctgagca cccactataa cctgcacaac
      3001 ctgtatggcc tgactgaggc cattgcctct cacagggccc tggtgaaggc taggggact
      3061 aggccctttg tgatcagcag gtctacttttt gctggccatg gcaggtatgc tgggcactgg
      3121 actggggatg tgtggtctag ctgggagcag ctggccagct ctgtgcctga gatcctgcag
      3181 tttaatctgc tgggggtgcc cctggtgggg gctgatgtgt gtggcttcct gggcaatacc
      3241 tctgaggagc tgtgtgtgag gtggactcag ctgggggctt tctacccctt catgagaaac
      3301 cacaactctc tgctgagcct gccccaggag ccctattctt tttctgagcc tgcccagcag
      3361 gctatgagga aggccctgac tctgaggtat gccctgctgc cccacctgta taccctgttc
      3421 catcaggccc atgtggctgg ggagactgtg gccagacctc tgttcctgga gttccccaag
      3481 gatagctcta cttggactgt ggaccaccag ctgctgtggg gggaggctct gctgatcacc
      3541 cctgtgctgc aggctgggaa ggctgaggtg actggctatt tccccctggg cacctggtat
      3601 gatctgcaga ctgtgcccat tgaggccctg ggctctctgc cccctccccc tgctgccccc
```

[1007]

```
3661 agggagcctg ccatccactc tgagggccag tgggtgaccc tgcctgcccc tctggacact
3721 atcaatgtgc acctgagggc tggctacatc atccccctgc agggccctgg cctgactacc
3781 actgagtcta ggcagcagcc catggccctg gctgtggctc tgaccaaggg gggggaggcc
3841 agggggggagc tgttctggga tgatggggag tctctggagg tgctggagag gggggcctac
3901 acccaggtga tcttcctggc taggaataac accattgtca atgagctggt gagggtgacc
3961 tctgaggggg ctggcctgca gctgcagaag gtgactgtgc tgggggtggc tactgccccc
4021 cagcaggtgc tgagcaatgg ggtgcctgtg agcaacttca cctatagccc tgacaccaag
4081 gtgctggaca tctgtgtgag cctgctgatg ggggagcagt tcctggtgag ctggtgctaa
4141 tttaaatctc gagccgggcg gagtgtgtta gtctctccag agggaggctg gttccccagg
4201 gaagcagagc ctgtgtgcgg gcagcagctg tgtgcgggcc tgggggttgt taagtgcaat
4261 tatttttaat aaaaggggca tttggaaaaa aaaaaaaaag gtagcagtcg acagatgaat
4321 tctgcagatc tgtggcttct agctgcccgg gtggcatccc tgtgacccct ccccagtgcc
4381 tctcctggcc ctggaagttg ccactccagt gcccaccagc cttgtcctaa taaaattaag
4441 ttgcatcatt ttgtctgact aggtgtcctt ctataatatt atggggtgga ggggggtggt
4501 atggagcaag gggcaagttg ggaagacaac ctgtagggcc tgcggggtct attgggaacc
4561 aagctggagt gcagtggcac aatcttggct cactgcaatc tccgcctcct gggttcaagc
4621 gattctcctg cctcagcctc ccgagttgtt gggattccag gcatgcatga ccaggctcag
4681 ctaatttttg ttttttggt agagacgggg tttcaccata ttggccaggc tggtctccaa
4741 ctcctaatct caggtgatct acccaccttg gcctcccaaa ttgctgggat tacaggcgtg
4801 aaccactgct cccttccctg tccttctgat tttaaaaaaa agagaaatgt tctggcacct
4861 gcacttgcac tggggacagc ctattttgct agtttgtttt gtttcgtttt gttttgatgg
4921 agagcgtatg ttgtttaaac gcggccgcgt agataagtag catggcgggt taatcattaa
4981 ctacaaggaa cccctagtga tggagttggc cactccctct ctgcgcgctc gctcgctcac
5041 tgaggccggg cgaccaaagg tcgcccgacg cccgggcttt gcccgggcgg cctcagtgag
5101 cgagcgagcg cgcagttaat taaggcgccc taggccgacc cttagactct gtactcagtt
5161 ctataaacga gccattggat acgagatccg tagattgata agggacacgg aatatccccg
5221 gacgcaatag acaccggtgg acagcttggt atcctgagca cagtcgcgcg tccgaatcta
5281 gctctacttt agaggccccg gattctgatg gtcgtagacc gcagaaccga ttgggggggat
5341 gagatctact agttatcagc acacaattgc ccattatacg cgcgtataat ggactattgt
5401 gtgctgatat agggataaca gggtaattct agagctagca tatggatcca tcgatttgat
5461 gcggtatttt ctccttacgc atctgtgcgg tatttcacac cgcatacgtc aaagcaacca
5521 tagtacgcgc cctgtagcgg cgcattaagc gcggcgggtg tggtggttac gcgcagcgtg
5581 accgctacac ttgccagcgc cctagcgccc gctcctttcg ctttcttccc ttcctttctc
5641 gccacgttcg ccggctttcc ccgtcaagct ctaaatcggg ggctcccttt agggttccga
5701 tttagtgctt tacggcacct cgaccccaaa aaacttgatt tgggtgatgg ttcacgtagt
5761 gggccatcgc cctgatagac ggtttttcgc cctttgacgt tggagtccac gttctttaat
5821 agtggactct tgttccaaac tggaacaaca ctcaactcta tctcgggcta ttcttttgat
5881 ttataaggga ttttgccgat ttcggtctat tggttaaaaa atgagctgat ttaacaaaaa
5941 tttaacgcga attttaacaa aatattaacg tttacaattt tatggtgcac tctcagtaca
6001 atctgctctg atgccgcata gttaagccag ccccgacacc cgccaacacc cgctgacgcg
6061 ccctgacggg cttgtctgct cccggcatcc gcttacagac aagctgtgac cgtctccggg
6121 agctgcatgt gtcagaggtt ttcaccgtca tcaccgaaac gcgcgagacg aaagggcctc
6181 gtgatacgcc tatttttata ggttaatgtc atgataataa tggtttctta gacgtcaggt
6241 ggcacttttc ggggaaatgt gcgcggaacc cctatttgtt tatttttcta aatacattca
6301 aatatgtatc cgctcatgag acaataaccc tgataaatgc ttcaataata ttgaaaaagg
6361 aagagtatga gccatattca acgggaaacg tcgaggccgc gattaaattc caacatggat
6421 gctgatttat atgggtataa atgggctcgc gataatgtcg ggcaatcagg tgcgacaatc
6481 tatcgcttgt atgggaagcc cgatgcgcca gagttgtttc tgaaacatgg caaaggtagc
6541 gttgccaatg atgttacaga tgagatggtc agactaaact ggctgacgga atttatgcct
6601 cttccgacca tcaagcattt tatccgtact cctgatgatg catggttact caccactgcg
6661 atccccggaa aaacagcatt ccaggtatta gaagaatatc ctgattcagg tgaaaatatt
6721 gttgatgcgc tggcagtgtt cctgcgccgg ttgcattcga ttcctgtttg taattgtcct
6781 tttaacagcg atcgcgtatt tcgtctcgct caggcgcaat cacgaatgaa taacggtttg
6841 gttgatgcga gtgattttga tgacgagcgt aatggctggc ctgttgaaca agtctggaaa
6901 gaaatgcata aacttttgcc attctcaccg gattcagtcg tcactcatgg tgatttctca
6961 cttgataacc ttatttttga cgaggggaaa ttaataggtt gtattgatgt tggacgagtc
7021 ggaatcgcag accgatacca ggatcttgcc atcctatgga actgcctcgg tgagttttct
7081 ccttcattac agaaacggct ttttcaaaaa tatggtattg ataatcctga tatgaataaa
7141 ttgcagtttc atttgatgct cgatgagttt ttctaagcgt ataatggtct agagctagca
7201 tatggatcca tcgattccat tatacgcctg tcagaccaag tttactcata tatactttag
7261 attgatttaa aacttcattt ttaatttaaa aggatctagg tgaagatcct ttttgataat
7321 ctcatgacca aaatccctta acgtgagttt tcgttccact gagcgtcaga ccccgtagaa
7381 aagatcaaag gatcttcttg agatcctttt tttctgcgcg taatctgctg cttgcaaaca
7441 aaaaaaccac cgctaccagc ggtggtttgt ttgccggatc aagagctacc aactcttttt
7501 ccgaaggtaa ctggcttcag cagagcgcag ataccaaata ctgttcttct agtgtagccg
7561 tagttaggcc accacttcaa gaactctgta gcaccgccta catacctcgc tctgctaatc
7621 ctgttaccag tggctgctgc cagtggcgat aagtcgtgtc ttaccgggtt ggactcaaga
7681 cgatagttac cggataaggc gcagcggtcg ggctgaacgg ggggttcgtg cacacagccc
```

[1008]

```
     7741 agcttggagc gaacgaccta caccgaactg agatacctac agcgtgagct atgagaaagc
     7801 gccacgcttc ccgaagggag aaaggcggac aggtatccgg taagcggcag ggtcggaaca
     7861 ggagagcgca cgagggagct tccagggga aacgcctggt atctttatag tcctgtcggg
     7921 tttcgccacc tctgacttga gcgtcgattt ttgtgatgct cgtcaggggg gcggagccta
     7981 tggaaaaacg ccagcaacgc ggccttttta cggttcctgg cctttgctg gccttttgct
     8041 cacatgt (서열번호: 496)

pP092_seq100-201Ig_28-56 결실 (서열번호: 497)
        1 tctagagcta gcatatggat ccatcgattt agggataaca gggtaattat cagcacacaa
       61 ttgcccatta tacgcgcgta taatggacta ttgtgtgctg atatctgtac acttaagggc
      121 tagatcttag cttacgtcac tagagggtcc acgtttagtt tttaagatcc attgatctcc
      181 taaacgctgc aagattcgca acctggtata cttagcctag gcgctaggtc ctagtgcagc
      241 gggacttttt ttctaaagtc gttgagagga ggagtcgtca gaccagatag ctttgatgtc
      301 ctgatcggaa ggatcgttgg ccccccctgca ggcagctgtt aattaactgc gcgctcgctc
      361 gctcactgag gccgcccggg caaagcccgg gcgtcgggcg acctttggtc gcccggcctc
      421 agtgagcgag cgagcgcgca gagagggagt ggccaactcc atcactaggg gttccttgta
      481 gttaatgatt aacccgccat gctacttatc tacggcgcgc cacgcgttct aggagttaat
      541 ttttaaaaag cagtcaaaag tccaagtgcc cttgcgagca tttactctct ctgtttgctc
      601 tggttaataa tctcaggagc acaaacattc cttactagtt ctaggagtta atttttaaaa
      661 agcagtcaaa agtccaagtg cccttgcgag catttactct ctctgtttgc tctggttaat
      721 aatctcagga gcacaaacat tccttactag ttctagagcg gccgccagtg tgctggaatt
      781 cggctttttt agggctggaa gctacctttg acatcatttc ctctgcgaat gcatgtataa
      841 tttctacaga acctattaga aaggatcacc cagcctctgc ttttgtacaa ctttccctta
      901 aaaaactgcc aatcccactg ctgtttggcc caatagtgag aacttttcc tgctgcctct
      961 tggtgctttt gcctatggcc cctattctgc ctgctgaaga cactcttgcc agcatggact
     1021 taaacccctc cagctctgac aatcctcttt ctcttttgtt ttacatgaag ggtctggcag
     1081 ccaaagcaat cactcaaagt tcaaacctta tcatttttg ctttgttcct cttggccttg
     1141 gttttgtaca tcagctttga aaataccatc ccagggttaa tgctggggtt aatttataac
     1201 tgagagtgct ctagttctgc aatacaggac atgctataaa aatggaaaga tgttgctttc
     1261 tgagagatca ggtggattct tgggcatttg cttaagcttg gtaccgccac catgggggtg
     1321 aggcaccctc cctgttctca caggctgctg gctgtgtgtg ctctggtgtc tctggccact
     1381 gctgccctgc tggagtttgg gctgagctgg gtctttctgg tggccctgct gaagggagtc
     1441 cagtgtgagc agcagggggc cagcaggcca ggccccaggg atgcccaggc ccaccctggc
     1501 agacccaggg ctgtgcccac ccagtgtgat gtgcctccca acagcagatt tgactgtgcc
     1561 cctgataagg ccattactca ggaacagtgt gaggccaggg gctgctgcta tatccctgcc
     1621 aagcagggcc tgcagggggc ccagatgggg cagccctggt gcttcttccc ccccagctac
     1681 ccctcttata agctggagaa tctgagcagc tctgaaatgg gctacactgc cactctgacc
     1741 aggactaccc ccaccttctt ccccaaggat attctgactc tgaggctgga tgtgatgatg
     1801 gagactgaga acaggctgca cttcaccatc aaggaccctg ccaacaggag gtatgaggtg
     1861 cccctggaaa ctcccagggt gcactctagg gcccccagcc ccctgtattc tgtggagttc
     1921 tctgaggagc cttttggggt cattgtccac aggcagctgg atggcagggt gctgctgaat
     1981 actactgtgg cccctctgtt ctttgctgac cagttcctgc agctgagcac cagcctgcct
     2041 tctcagtaca ttactggcct ggctgagcat ctgagccccc tgatgctgag cacctcttgg
     2101 accagaatca ccctgtggaa cagggacctg gctcccactc ctggggccaa cctgtatggc
     2161 agccacccct tctacctggc cctggaggat gggggctctg cccatggggt gttcctgctg
     2221 aacagcaatg ccatggatgt ggtgctgcag ccctctcctg ccctgtcttg gagatctact
     2281 gggggcatcc tggatgtgta tatcttcctg gggcctgagc ccaagtctgt ggtgcagcag
     2341 tacctggatg tggtgggcta ccccttcatg ccccctact ggggcctggg cttccacctg
     2401 tgcaggtggg gctactcttc tactgctatc accaggcagg tggtggagaa catgaccagg
     2461 gctcacttcc ctctggatgt gcagtggaat gacctggact acatggactc taggagagac
     2521 ttcacttta ataaggatgg gttcagggac tttcctgcca tggtgcagga gctgcatcag
     2581 gggggcagga gatatatgat gattgtggac cctgctattt ctagctctgg ccctgctggc
     2641 agctataggc cctatgatga ggggctgagg agggggtgt tcatcactaa tgagactggc
     2701 cagcccctga ttggcaaggt gtggcctggc tctactgcct tccctgattt caccaacccc
     2761 actgccctgg cctggtggga ggatatggtg gctgagtttc atgaccaggt gccctttgat
     2821 ggcatgtgga ttgacatgaa tgagcccagc aactttatca ggggctctga agatggctgc
     2881 cccaacaatg agctggagaa ccccccctat gtgcctgggg tggtgggggg caccctgcag
     2941 gctgccacca tctgtgccag cagccaccag ttcctgagca cccactataa cctgcacaac
     3001 ctgtatggcc tgactgaggc cattgcctct cacagggccc tggtgaaggc taggggact
     3061 aggccctttg tgatcagcag gtctactttt gctggccatg gcaggtatgc tgggcactgg
     3121 actggggatg tgtggtctag ctgggagcag ctggccagct ctgtgcctga gatcctgcag
     3181 tttaatctgc tgggggtgcc cctggtgggg gctgatgtgt gtggcttcct gggcaatacc
     3241 tctgaggagc tgtgtgtgag gtggactcag ctgggggctt tctacccctt catgagaaac
     3301 cacaactctc tgctgagcct gccccaggag ccctattctt tttctgagcc tgcccagcag
     3361 gctatgagga aggccctgac tctgaggtat gccctgctgc cccacctgta taccctgttc
     3421 catcaggccc atgtggctgg ggagactgtg gccagacctc tgttcctgga gttccccaag
     3481 gatagctcta cttggactgt ggaccaccag ctgctgtggg gggaggctct gctgatcacc
     3541 cctgtgctgc aggctgggaa ggctgaggtg actggctatt tccccctggg cacctggtat
```

[1009]

```
3601 gatctgcaga ctgtgcccat tgaggccctg ggctctctgc cccctccccc tgctgccccc
3661 agggagcctg ccatccactc tgagggccag tgggtgaccc tgcctgcccc tctggacact
3721 atcaatgtgc acctgagggc tggctacatc atccccctgc agggccctgg cctgactacc
3781 actgagtcta ggcagcagcc catggccctg gctgtggctc tgaccaaggg gggggaggcc
3841 agggggggagc tgttctggga tgatggggag tctctggagg tgctggagag gggggcctac
3901 acccaggtga tcttcctggc taggaataac accattgtca atgagctggt gagggtgacc
3961 tctgaggggg ctggcctgca gctgcagaag gtgactgtgc tgggggtggc tactgccccc
4021 cagcaggtgc tgagcaatgg ggtgcctgtg agcaacttca cctatagccc tgacaccaag
4081 gtgctggaca tctgtgtgag cctgctgatg ggggagcagt tcctggtgag ctggtgctaa
4141 tttaaatctc gagccgggcg gagtgtgtta gtctctccag agggaggctg gttccccagg
4201 gaagcagagc ctgtgtgcgg gcagcagctg tgtgcgggcc tgggggttgt taagtgcaat
4261 atttttaat aaaaggggca tttggaaaaa aaaaaaaaag gtagcagtcg acagatgaat
4321 tctgcagatc tgtggcttct agctgcccgg gtggcatccc tgtgacccct ccccagtgcc
4381 tctcctggcc ctggaagttg ccactccagt gcccaccagc cttgtcctaa taaaattaag
4441 ttgcatcatt ttgtctgact aggtgtcctt ctataatatt atggggtgga ggggggtggt
4501 atggagcaag gggcaagttg ggaagacaac ctgtagggcc tgcggggtct attgggaacc
4561 aagctggagt gcagtggcac aatcttggct cactgcaatc tccgcctcct gggttcaagc
4621 gattctcctg cctcagcctc ccgagttgtt gggattccag gcatgcatga ccaggctcag
4681 ctaatttttg ttttttggt agagacgggg tttcaccata ttggccaggc tggtctccaa
4741 ctcctaatct caggtgatct acccaccttg gcctcccaaa ttgctgggat tacaggcgtg
4801 aaccactgct cccttccctg tccttctgat tttaaaaaaa agagaaatgt tctggcacct
4861 gcacttgcac tggggacagc ctattttgct agtttgtttt gtttcgtttt gttttgatgg
4921 agagcgtatg ttgtttaaac gcggccgcgt agataagtag catggcgggt taatcattaa
4981 ctacaaggaa cccctagtga tggagttggc cactccctct ctgcgcgctc gctcgctcac
5041 tgaggccggg cgaccaaagg tcgcccgacg cccgggcttt gcccgggcgg cctcagtgag
5101 cgagcgagcg cgcagttaat taaggcgccc taggccgacc cttagactct gtactcagtt
5161 ctataaacga gccattggat acgagatccg tagattgata agggacacgg aatatccccg
5221 gacgcaatag acaccggtgg acagcttggt atcctgagca cagtcgcgcg tccgaatcta
5281 gctctacttt agaggccccg gattctgatg gtcgtagacc gcagaaccga ttgggggat
5341 gagatctact agttatcagc acacaattgc ccattatacg cgcgtataat ggactattgt
5401 gtgctgatat agggataaca gggtaattct agagctagca tatggatcca tcgatttgat
5461 gcggtatttt ctccttacgc atctgtgcgg tatttcacac cgcatacgtc aaagcaacca
5521 tagtacgcgc cctgtagcgg cgcattaagc gcggcgggtg tggtggttac gcgcagcgtg
5581 accgctacac ttgccagcgc cctagcgccc gctcctttcg ctttcttccc ttcctttctc
5641 gccacgttcg ccggctttcc ccgtcaagct ctaaatcggg ggctcccttt agggttccga
5701 tttagtgctt tacggcacct cgaccccaaa aaacttgatt tgggtgatgg ttcacgtagt
5761 gggccatcgc cctgatagac ggtttttcgc cctttgacgt tggagtccac gttctttaat
5821 agtggactct tgttccaaac tggaacaaca ctcaactcta tctcgggcta ttcttttgat
5881 ttataaggga ttttgccgat ttcggtctat tggttaaaaa atgagctgat ttaacaaaaa
5941 tttaacgcga attttaacaa aatattaacg tttacaattt tatggtgcac tctcagtaca
6001 atctgctctg atgccgcata gttaagccag ccccgacacc cgccaacacc cgctgacgcg
6061 ccctgacggg cttgtctgct cccggcatcc gcttacagac aagctgtgac cgtctccggg
6121 agctgcatgt gtcagaggtt ttcaccgtca tcaccgaaac gcgcgagacg aaagggcctc
6181 gtgatacgcc tatttttata ggttaatgtc atgataataa tggtttctta gacgtcaggt
6241 ggcacttttc ggggaaatgt gcgcggaacc cctatttgtt tatttttcta aatacattca
6301 aatatgtatc cgctcatgag acaataaccc tgataaatgc ttcaataata ttgaaaaagg
6361 aagagtatga gccatattca acgggaaacg tcgaggccgc gattaaattc caacatggat
6421 gctgatttat atgggtataa atgggctcgc gataatgtcg ggcaatcagg tgcgacaatc
6481 tatcgcttgt atgggaagcc cgatgcgcca gagttgtttc tgaaacatgg caaaggtagc
6541 gttgccaatg atgttacaga tgagatggtc agactaaact ggctgacgga atttatgcct
6601 cttccgacca tcaagcattt tatccgtact cctgatgatg catggttact caccactgcg
6661 atccccggaa aaacagcatt ccaggtatta gaagaatatc ctgattcagg tgaaaatatt
6721 gttgatgcgc tggcagtgtt cctgcgccgg ttgcattcga ttcctgtttg taattgtcct
6781 tttaacagcg atcgcgtatt tcgtctcgct caggcgcaat cacgaatgaa taacggtttg
6841 gttgatgcga gtgattttga tgacgagcgt aatggctggc ctgttgaaca agtctggaaa
6901 gaaatgcata aacttttgcc attctcaccg gattcagtcg tcactcatgg tgatttctca
6961 cttgataacc ttatttttga cgaggggaaa ttaataggtt gtattgatgt tggacgagtc
7021 ggaatcgcag accgatacca ggatcttgcc atcctatgga actgcctcgg tgagttttct
7081 ccttcattac agaaacggct ttttcaaaaa tatggtattg ataatcctga tatgaataaa
7141 ttgcagtttc atttgatgct cgatgagttt ttctaagcgt ataatggtct agagctagca
7201 tatggatcca tcgattccat tatacgcctg tcagaccaag tttactcata tatactttag
7261 attgatttaa aacttcattt ttaatttaaa aggatctagg tgaagatcct ttttgataat
7321 ctcatgacca aaatccctta acgtgagttt tcgttccact gagcgtcaga ccccgtagaa
7381 aagatcaaag gatcttcttg agatcctttt tttctgcgcg taatctgctg cttgcaaaca
7441 aaaaaaccac cgctaccagc ggtggtttgt ttgccggatc aagagctacc aactcttttt
7501 ccgaaggtaa ctggcttcag cagagcgcag ataccaaata ctgttcttct agtgtagccg
7561 tagttaggcc accacttcaa gaactctgta gcaccgccta catacctcgc tctgctaatc
7621 ctgttaccag tggctgctgc cagtggcgat aagtcgtgtc ttaccgggtt ggactcaaga
```

[1010]

```
      7681 cgatagttac cggataaggc gcagcggtcg ggctgaacgg ggggttcgtg cacacagccc
      7741 agcttggagc gaacgaccta caccgaactg agatacctac agcgtgagct atgagaaagc
      7801 gccacgcttc ccgaagggag aaaggcggac aggtatccgg taagcggcag ggtcggaaca
      7861 ggagagcgca cgagggagct tccagggggа aacgcctggt atctttatag tcctgtcggg
      7921 tttcgccacc tctgacttga gcgtcgattt ttgtgatgct cgtcaggggg gcggagccta
      7981 tggaaaaacg ccagcaacgc ggccttttta cggttcctgg ccttttgctg gccttttgct
      8041 cacatgt (서열번호: 497)

pP093_seq3-IL2wt_28-56 결실(서열번호: 498)
         1 tctagagcta gcatatggat ccatcgattt agggataaca gggtaattat cagcacacaa
        61 ttgcccatta tacgcgcgta taatggacta ttgtgtgctg atatctgtac acttaagggc
       121 tagatcttag cttacgtcac tagagggtcc acgtttagtt tttaagatcc attgatctcc
       181 taaacgctgc aagattcgca acctggtata cttagcctag gcgctaggtc ctagtgcagc
       241 gggacttttt ttctaaagtc gttgagagga ggagtcgtca gaccagatag ctttgatgtc
       301 ctgatcggaa ggatcgttgg ccccccctgca ggcagctgtt aattaactgc gcgctcgctc
       361 gctcactgag gccgcccggg caaagcccgg gcgtcgggcg acctttggtc gcccggcctc
       421 agtgagcgag cgagcgcgca gagagggagt ggccaactcc atcactaggg gttccttgta
       481 gttaatgatt aacccgccat gctacttatc tacggcgcgc cacgcgttct aggagttaat
       541 ttttaaaaag cagtcaaaag tccaagtgcc cttgcgagca tttactctct ctgtttgctc
       601 tggttaataa tctcaggagc acaaacattc cttactagtt ctaggagtta atttttaaaa
       661 agcagtcaaa agtccaagtg cccttgcgag catttactct ctctgtttgc tctggttaat
       721 aatctcagga gcacaaacat tccttactag ttctagagcg gccgccagtg tgctggaatt
       781 cggctttttt agggctggaa gctacctttg acatcatttc ctctgcgaat gcatgtataa
       841 tttctacaga acctattaga aaggatcacc cagcctctgc ttttgtacaa ctttccctta
       901 aaaaactgcc aatcccactg ctgtttggcc caatagtgag aacttttтcc tgctgcctct
       961 tggtgctttt gcctatggcc cctattctgc ctgctgaaga cactcttgcc agcatggact
      1021 taaacccctc cagctctgac aatcctcttt ctcttttgtt ttacatgaag ggtctggcag
      1081 ccaaagcaat cactcaaagt tcaaacctta tcatttttg ctttgttcct cttggccttg
      1141 gttttgtaca tcagctttga aaataccatc ccagggttaa tgctggggtt aatttataac
      1201 tgagagtgct ctagttctgc aatacaggac atgctataaa aatggaaaga tgttgctttc
      1261 tgagagatca ggtggattct tgggcatttg cttaagcttg gtaccgccac catgggggtg
      1321 aggcaccctc cctgttctca caggctgctg gctgtgtgtg ctctggtgtc tctggccact
      1381 gctgccctgc tgtacagaat gcagctgctg tcctgcattg cactgtcact ggcactggtt
      1441 accaactcac agcagggagc ttctagacct ggacctagag atgctcaggc tcatcctgga
      1501 agacctagag ctgtgcctac acagtgtgat gtgcctccta attctagatt tgattgtgct
      1561 cctgataagg ctataacaca ggagcagtgt gaggctagag gatgttgtta tattcctgct
      1621 aagcagggac tgcagggagc tcagatggga cagccttggt gtttttttcc tccttcttat
      1681 ccttcttata agctggagaa tctgtcttct tctgagatgg gatatacagc tacactgaca
      1741 agaacaacac ctacattttt tcctaaggat attctgacac tgagactgga tgtgatgatg
      1801 gagacagaga atagactgca ttttacaatt aaggatcctg ctaatagaag atatgaggtg
      1861 cctctagaga cacctagagt gcattctaga gctccttctc ctctgtattc tgtggagttt
      1921 tctgaggagc cttttggagt gattgtgcat agacagctgg atggaagagt gctgctgaat
      1981 acaacagtgg ctcctctgtt ttttgctgat cagtttctgc agctgtctac atctctgcct
      2041 tctcagtata ttacaggact ggctgagcat ctgtctcctc tgatgctgtc tacatcttgg
      2101 acaagaatta cactgtggaa tagagatctg gctcctacac ctggagctaa tctgtatgga
      2161 tctcatcctt tttatctggc tctggaggat ggaggatctg ctcatggagt gtttctgctg
      2221 aattctaatg ctatggatgt agtgctgcag ccttctcctg ctctgtcttg gagatctaca
      2281 ggaggaattc tggatgtgta tatttttcta ggacctgagc ctaagtctgt ggtgcagcag
      2341 tatctggatg tagtgggata tccttttatg cctccttatt ggggactggg atttcatctg
      2401 tgtagatggg gatattcttc tacagctatt acaagacagg tggttgagaa tatgacaaga
      2461 gctcattttc ctctggatgt gcagtggaat gatctagatt atatggattc tagaagagat
      2521 tttacattta ataaggatgg atttagagat tttcctgcta tggtgcagga gctgcatcag
      2581 ggaggaagaa gatatatgat gattgtggat cctgctattt cttcttctgg acctgctgga
      2641 tcttatagac cttatgatga gggactgaga agaggagtgt ttattacaaa tgagacagga
      2701 cagcctctga ttggaaaggt gtggcctgga tctacagctt ttcctgattt tacaaatcct
      2761 acagctctgg cttggtggga ggatatggtg gctgagtttc atgatcaggt gccttttgat
      2821 ggaatgtgga ttgatatgaa tgagccttct aattttataa gaggatctga ggatggatgt
      2881 cctaataatg agctagagaa tcctccttat gtgcctggag tagtgggagg aacactgcag
      2941 gctgctacaa tttgtgcttc ttctcatcag tttctgtcta cacattataa tctgcataat
      3001 ctgtatggac tgacagaggc tattgcttct catagagctc tggtgaaggc tagaggaaca
      3061 agacctttтg tgatttctag atctacattt gctggacatg gaagatatgc tggacattgg
      3121 acaggagatg tatggtcttc ttgggagcag ctagcttctt ctgtgcctga gattctgcag
      3181 tttaatctgc taggagtgcc tctggtggga gctgatgtgt gtggatttct gggaaataca
      3241 tctgaggagc tgtgtgtgag atggacacag ctgggagctt tttatccttt tatgagaaat
      3301 cataattctc tgctgtctct gcctcaggag ccttattctt tttctgagcc tgctcagcag
      3361 gctatgagaa aggctctgac actgagatat gctctgctgc ctcatctgta tacactgttt
      3421 catcaggctc atgtggctgg agagacagta gctagacctc tgtttctgga gtttcctaag
      3481 gattcttcta catggacagt tgatcatcag ctgctgtggg gagaggctct gctgattaca
```

[1011]

```
3541 cctgtgctgc aggctggaaa ggctgaggtg acaggatatt ttcctctggg aacatggtat
3601 gatctgcaga cagtgcctat agaggctctg ggatctctgc ctcctcctcc tgctgctcct
3661 agagagcctg ctattcattc tgagggacag tgggtgacac tgcctgctcc tctggataca
3721 attaatgtgc atctgagagc tggatatatt attcctctgc agggacctgg actgacaaca
3781 acagagtcta gacagcagcc tatggctctg gctgtggctc tgacaaaggg aggagaggct
3841 agaggagagc tgttttggga tgatggagag tctctggagg tgctggagag aggagcttat
3901 acacaggtga tttttctggc tagaaataat acaattgtga atgagctggt gagagtgaca
3961 tctgagggag ctggactgca gctgcagaag gtgacagtgc tgggagtggc tacagctcct
4021 cagcaggtgc tgtctaatgg agtgcctgtg tctaatttta catattctcc tgatacaaag
4081 gtgctggata tttgtgtgtc tctgctgatg ggagagcagt ttctggtgtc ttggtgttaa
4141 tgatttaaat ctcgagccgg gcggagtgtg ttagtctctc cagagggagg ctggttcccc
4201 agggaagcag agcctgtgtg cgggcagcag ctgtgtgcgg gcctgggggt tgttaagtgc
4261 aattattttt aataaaaggg gcatttggaa aaaaaaaaaa aaggtagcag tcgacagatg
4321 aattctgcag atctgtggct tctagctgcc cgggtggcat ccctgtgacc cctccccagt
4381 gcctctcctg gccctggaag ttgccactcc agtgcccacc agccttgtcc taataaaatt
4441 aagttgcatc attttgtctg actaggtgtc cttctataat attatggggt ggaggggggt
4501 ggtatggagc aaggggcaag ttgggaagac aacctgtagg gcctgcgggg tctattggga
4561 accaagctgg agtgcagtgg cacaatcttg gctcactgca atctccgcct cctgggttca
4621 agcgattctc ctgcctcagc ctcccgagtt gttgggattc caggcatgca tgaccaggct
4681 cagctaattt ttgtttttt ggtagagacg gggtttcacc atattggcca ggctggtctc
4741 caactcctaa tctcaggtga tctacccacc ttggcctccc aaattgctgg gattacaggc
4801 gtgaaccact gctcccttcc ctgtccttct gattttaaaa aaaagagaaa tgttctggca
4861 cctgcacttg cactggggac agcctatttt gctagtttgt tttgtttcgt tttgttttga
4921 tggagagcgt atgttgttta aacgcggccg cgtagataag tagcatggcg ggttaatcat
4981 taactacaag gaacccctag tgatggagtt ggccactccc tctctgcgcg ctcgctcgct
5041 cactgaggcc gggcgaccaa aggtcgcccg acgcccgggc tttgcccggg cggcctcagt
5101 gagcgagcga gcgcgcagtt aattaaggcg ccctaggccg acccttagac tctgtactca
5161 gttctataaa cgagccattg gatacgagat ccgtagattg ataagggaca cggaatatcc
5221 ccggacgcaa tagacaccgg tggacagctt ggtatcctga gcacagtcgc gcgtccgaat
5281 ctagctctac tttagaggcc ccggattctg atggtcgtag accgcagaac cgattggggg
5341 gatgagatct actagttatc agcacacaat tgcccattat acgcgcgtat aatggactat
5401 tgtgtgctga tatagggata acagggtaat tctagagcta gcatatggat ccatcgattt
5461 gatgcggtat tttctcctta cgcatctgtg cggtatttca caccgcatac gtcaaagcaa
5521 ccatagtacg cgccctgtag cggcgcatta agcgcggcgg gtgtggtggt tacgcgcagc
5581 gtgaccgcta cacttgccag cgccctagcg cccgctcctt tcgctttctt cccttccttt
5641 ctcgccacgt tcgccggctt tccccgtcaa gctctaaatc gggggctccc tttagggttc
5701 cgatttagtg ctttacggca cctcgacccc aaaaaacttg atttgggtga tggttcacgt
5761 agtgggccat cgccctgata gacggttttt cgcccttgga cgttggagtc cacgttcttt
5821 aatagtggac tcttgttcca aactggaaca acactcaact ctatctcggg ctattctttt
5881 gatttataag ggattttgcc gatttcggtc tattggttaa aaaatgagct gatttaacaa
5941 aaatttaacg cgaattttaa caaaatatta acgtttacaa ttttatggtg cactctcagt
6001 acaatctgct ctgatgccgc atagttaagc cagccccgac acccgccaac acccgctgac
6061 gcgccctgac gggcttgtct gctcccggca tccgcttaca gacaagctgt gaccgtctcc
6121 gggagctgca tgtgtcagag gttttcaccg tcatcaccga aacgcgcgag acgaaagggc
6181 ctcgtgatac gcctatttt ataggttaat gtcatgataa taatggtttc ttagacgtca
6241 ggtggcactt ttcggggaaa tgtgcgcgga acccctattt gtttattttt ctaaatacat
6301 tcaaatatgt atccgctcat gagacaataa ccctgataaa tgcttcaata atattgaaaa
6361 aggaagagta tgagccatat tcaacgggaa acgtcgaggc cgcgattaaa ttccaacatg
6421 gatgctgatt tatatgggta taaatgggct cgcgataatg tcgggcaatc aggtgcgaca
6481 atctatcgct tgtatgggaa gcccgatgcg ccagagttgt ttctgaaaca tggcaaaggt
6541 agcgttgcca atgatgttac agatgagatg gtcagactaa actggctgac ggaatttatg
6601 cctcttccga ccatcaagca ttttatccgt actcctgatg atgcatggtt actcaccact
6661 gcgatccccg gaaaaacagc attccaggta ttagaagaat atcctgattc aggtgaaaat
6721 attgttgatg cgctggcagt gttcctgcgc cggttgcatt cgattcctgt ttgtaattgt
6781 ccttttaaca gcgatcgcgt atttcgtctc gctcaggcgc aatcacgaat gaataacggt
6841 ttggttgatg cgagtgattt tgatgacgag cgtaatggct ggcctgttga acaagtctgg
6901 aaagaaatgc ataaacttttt gccattctca ccggattcag tcgtcactca tggtgatttc
6961 tcacttgata accttatttt tgacgagggg aaattaatag gttgtattga tgttggacga
7021 gtcggaatcg cagaccgata ccaggatctt gccatcctat ggaactgcct cggtgagttt
7081 tctccttcat tacagaaacg gctttttcaa aaatatggta ttgataatcc tgatatgaat
7141 aaattgcagt ttcatttgat gctcgatgag tttttctaag cgtataatgg tctagagcta
7201 gcatatggat ccatcgattc cattatacgc ctgtcagacc aagtttactc atatatactt
7261 tagattgatt taaaacttca tttttaattt aaaaggatct aggtgaagat ccttttgat
7321 aatctcatga ccaaaatccc ttaacgtgag ttttcgttcc actgagcgtc agaccccgta
7381 gaaaagatca aaggatcttc ttgagatcct ttttttctgc gcgtaatctg ctgcttgcaa
7441 acaaaaaaac caccgctacc agcggtggtt tgtttgccgg atcaagagct accaactctt
7501 tttccgaagg taactggctt cagcagagcg cagataccaa atactgttct tctagtgtag
7561 ccgtagttag gccaccactt caagaactct gtagcaccgc ctacatacct cgctctgcta
```

[1012]

```
      7621 atcctgttac cagtggctgc tgccagtggc gataagtcgt gtcttaccgg gttggactca
      7681 agacgatagt taccggataa ggcgcagcgg tcgggctgaa cgggggttc gtgcacacag
      7741 cccagcttgg agcgaacgac ctacaccgaa ctgagatacc tacagcgtga gctatgagaa
      7801 agcgccacgc ttcccgaagg gagaaaggcg gacaggtatc cggtaagcgg cagggtcgga
      7861 acaggagagc gcacgaggga gcttccaggg ggaaacgcct ggtatcttta tagtcctgtc
      7921 gggtttcgcc acctctgact tgagcgtcga tttttgtgat gctcgtcagg ggggcggagc
      7981 ctatggaaaa acgccagcaa cgcggccttt ttacggttcc tggccttttg ctggcctttt
      8041 gctcacatgt (서열번호: 498)

pP094_seq3-201Ig_28-56 결실 (서열번호: 499)
         1 tctagagcta gcatatggat ccatcgattt agggataaca gggtaattat cagcacacaa
        61 ttgcccatta tacgcgcgta taatggacta ttgtgtgctg atatctgtac acttaagggc
       121 tagatcttag cttacgtcac tagagggtcc acgtttagtt tttaagatcc attgatctcc
       181 taaacgctgc aagattcgca acctggtata cttagcctag gcgctaggtc ctagtgcagc
       241 gggacttttt ttctaaagtc gttgagagga ggagtcgtca gaccagatag ctttgatgtc
       301 ctgatcggaa ggatcgttgg ccccccgtca ggcagctgtt aattaactgc gcgctcgctc
       361 gctcactgag gccgcccggg caaagcccgg gcgtcgggcg acctttggtc gcccggcctc
       421 agtgagcgag cgagcgcgca gagagggagt ggccaactcc atcactaggg gttccttgta
       481 gttaatgatt aacccgccat gctacttatc tacggcgcgc cacgcgttct aggagttaat
       541 ttttaaaaag cagtcaaaag tccaagtgcc cttgcgagca tttactctct ctgtttgctc
       601 tggttaataa tctcaggagc acaaacattc cttactagtt ctaggagtta atttttaaaa
       661 agcagtcaaa agtccaagtg cccttgcgag catttactct ctctgtttgc tctggttaat
       721 aatctcagga gcacaaacat tccttactag ttctagagcg gccgccagtg tgctggaatt
       781 cggctttttt agggctggaa gctacctttg acatcatttc ctctgcgaat gcatgtataa
       841 tttctacaga acctattaga aaggatcacc cagcctctgc ttttgtacaa ctttccctta
       901 aaaaactgcc aatcccactg ctgtttggcc caatagtgag aacttttcc tgctgcctct
       961 tggtgctttt gcctatggcc cctattctgc ctgctgaaga cactcttgcc agcatggact
      1021 taaacccctc cagctctgac aatcctcttt ctcttttgtt ttacatgaag ggtctggcag
      1081 ccaaagcaat cactcaaagt tcaaacctta tcatttttg ctttgttcct cttggccttg
      1141 gttttgtaca tcagctttga aaataccatc ccagggttaa tgctggggtt aatttataac
      1201 tgagagtgct ctagttctgc aatacaggac atgctataaa aatggaaaga tgttgctttc
      1261 tgagagatca ggtggattct tgggcatttg cttaagcttg gtaccgccac catgggggtg
      1321 aggcaccctc cctgttctca caggctgctg gctgtgtgtg ctctggtgtc tctggccact
      1381 gctgccctgc tggagtttgg gctgagctgg gtctttctgg tggccctgct gaagggagtc
      1441 cagtgtgagc agcagggagc ttctagacct ggacctagag atgctcaggc tcatcctgga
      1501 agacctagag ctgtgcctac acagtgtgat gtgcctccta attctagatt tgattgtgct
      1561 cctgataagg ctataacaca ggagcagtgt gaggctagag gatgttgtta tattcctgct
      1621 aagcagggac tgcagggagc tcagatggga cagccttggt gttttttcc tccttcttat
      1681 ccttcttata agctggagaa tctgtcttct tctgagatgg gatatacagc tacactgaca
      1741 agaacaacac ctacattttt tcctaaggat attctgacac tgagactgga tgtgatgatg
      1801 gagacagaga atagactgca ttttacaatt aaggatcctg ctaatagaag atatgaggtg
      1861 cctctagaga cacctagagt gcattctaga gctccttctc ctctgtattc tgtggagttt
      1921 tctgaggagc cttttggagt gattgtgcat agacagctgg atggaagagt gctgctgaat
      1981 acaacagtgg ctcctctgtt ttttgctgat cagtttctgc agctgtctac atctctgcct
      2041 tctcagtata ttacaggact ggctgagcat ctgtctcctc tgatgctgtc tacatcttgg
      2101 acaagaatta cactgtggaa tagagatctg gctcctacac ctggagctaa tctgtatgga
      2161 tctcatcctt tttatctggc tctggaggat ggaggatctg ctcatggagt gtttctgctg
      2221 aattctaatg ctatggatgt agtgctgcag ccttctcctg ctctgtcttg gagatctaca
      2281 ggaggaattc tggatgtgta tatttttcta ggacctgagc ctaagtctgt ggtgcagcag
      2341 tatctggatg tagtgggata tccttttatg cctccttatt ggggactggg atttcatctg
      2401 tgtagatggg gatattcttc tacagctatt acaagacagg tggttgagaa tatgacaaga
      2461 gctcattttc ctctggatgt gcagtggaat gatctagatt atatggattc tagaagagat
      2521 tttacattta ataaggatgg atttagagat tttcctgcta tggtgcagga gctgcatcag
      2581 ggaggaagaa gatatatgat gattgtggat cctgctattt cttcttctgg acctgctgga
      2641 tcttatagac cttatgatga gggactgaga agaggagtgt ttattacaaa tgagacagga
      2701 cagcctctga ttggaaaggt gtggcctgga tctacagctt ttcctgattt tacaaatcct
      2761 acagctctgg cttggtggga ggatatggtg gctgagtttc atgatcaggt gccttttgat
      2821 ggaatgtgga ttgatatgaa tgagccttct aattttataa gaggatctga ggatggatgt
      2881 cctaataatg agctagagaa tcctccttat gtgcctggag tagtgggagg aacactgcag
      2941 gctgctacaa tttgtgcttc ttctcatcag tttctgtcta cacattataa tctgcataat
      3001 ctgtatggac tgacagaggc tattgcttct catagagctc tggtgaaggc tagaggaaca
      3061 agacctttg tgatttctag atctacattt gctggacatg gaagatatgc tggacattgg
      3121 acaggagatg tatggtcttc ttgggagcag ctagcttctt ctgtgcctga gattctgcag
      3181 tttaatctgc taggagtgcc tctggtggga gctgatgtgt gtggatttct gggaaataca
      3241 tctgaggagc tgtgtgtgag atggacacag ctgggagctt tttatccttt tatgagaaat
      3301 cataattctc tgctgtctct gcctcaggag ccttattctt tttctgagcc tgctcagcag
      3361 gctatgagaa aggctctgac actgagatat gctctgctgc ctcatctgta tacactgttt
      3421 catcaggctc atgtggctgg agagacagta gctagacctc tgtttctgga gtttcctaag
```

[1013]

```
3481 gattcttcta catggacagt tgatcatcag ctgctgtggg gagaggctct gctgattaca
3541 cctgtgctgc aggctggaaa ggctgaggtg acaggatatt ttcctctggg aacatggtat
3601 gatctgcaga cagtgcctat agaggctctg ggatctctgc ctcctcctcc tgctgctcct
3661 agagagcctg ctattcattc tgagggacag tgggtgacac tgcctgctcc tctggataca
3721 attaatgtgc atctgagagc tggatatatt attcctctgc agggacctgg actgacaaca
3781 acagagtcta gacagcagcc tatggctctg gctgtggctc tgacaaaggg aggagaggct
3841 agaggagagc tgttttggga tgatggagag tctctggagg tgctggagag aggagcttat
3901 acacaggtga tttttctggc tagaaataat acaattgtga atgagctggt gagagtgaca
3961 tctgagggag ctggactgca gctgcagaag gtgacagtgc tgggagtggc tacagctcct
4021 cagcaggtgc tgtctaatgg agtgcctgtg tctaatttta catattctcc tgatacaaag
4081 gtgctggata tttgtgtgtc tctgctgatg ggagagcagt ttctggtgtc ttggtgttaa
4141 tgatttaaat ctcgagccgg gcggagtgtg ttagtctctc cagagggagg ctggttcccc
4201 agggaagcag agcctgtgtg cgggcagcag ctgtgtgcgg gcctgggggt tgttaagtgc
4261 aattattttt aataaaaggg gcatttggaa aaaaaaaaaa aaggtagcag tcgacagatg
4321 aattctgcag atctgtggct tctagctgcc cgggtggcat ccctgtgacc cctccccagt
4381 gcctctcctg gccctggaag ttgccactcc agtgcccacc agccttgtcc taataaaatt
4441 aagttgcatc attttgtctg actaggtgtc cttctataat attatggggt ggaggggggt
4501 ggtatggagc aaggggcaag ttgggaagac aacctgtagg gcctgcgggg tctattggga
4561 accaagctgg agtgcagtgg cacaatcttg gctcactgca atctccgcct cctgggttca
4621 agcgattctc ctgcctcagc ctcccgagtt gttgggattc caggcatgca tgaccaggct
4681 cagctaattt ttgtttttt ggtagagacg gggtttcacc atattggcca ggctggtctc
4741 caactcctaa tctcaggtga tctacccacc ttggcctccc aaattgctgg gattacaggc
4801 gtgaaccact gctcccttcc ctgtccttct gattttaaaa aaaagagaaa tgttctggca
4861 cctgcacttg cactggggac agcctatttt gctagtttgt tttgtttcgt tttgttttga
4921 tggagagcgt atgttgttta aacgcggccg cgtagataag tagcatggcg ggttaatcat
4981 taactacaag gaacccctag tgatggagtt ggccactccc tctctgcgcg ctcgctcgct
5041 cactgaggcc gggcgaccaa aggtcgcccg acgcccgggc tttgcccggg cggcctcagt
5101 gagcgagcga gcgcgcagtt aattaaggcg ccctaggccg acccttagac tctgtactca
5161 gttctataaa cgagccattg gatacgagat ccgtagattg ataagggaca cggaatatcc
5221 ccggacgcaa tagacaccgg tggacagctt ggtatcctga gcacagtcgc gcgtccgaat
5281 ctagctctac tttagaggcc ccggattctg atggtcgtag accgcagaac cgattggggg
5341 gatgagatct actagttatc agcacacaat tgcccattat acgcgcgtat aatggactat
5401 tgtgtgctga tatagggata acagggtaat tctagagcta gcatatggat ccatcgattt
5461 gatgcggtat tttctcctta cgcatctgtg cggtatttca caccgcatac gtcaaagcaa
5521 ccatagtacg cgccctgtag cggcgcatta agcgcggcgg gtgtggtggt tacgcgcagc
5581 gtgaccgcta cacttgccag cgccctagcg cccgctcctt tcgctttctt cccttccttt
5641 ctcgccacgt tcgccggctt tccccgtcaa gctctaaatc gggggctccc tttagggttc
5701 cgatttagtg ctttacggca cctcgacccc aaaaaacttg atttgggtga tggttcacgt
5761 agtgggccat cgccctgata gacggttttt cgccctttga cgttggagtc cacgttcttt
5821 aatagtggac tcttgttcca aactggaaca acactcaact ctatctcggg ctattctttt
5881 gatttataag ggattttgcc gatttcggtc tattggttaa aaaatgagct gatttaacaa
5941 aaatttaacg cgaattttaa caaaatatta acgtttacaa ttttatggtg cactctcagt
6001 acaatctgct ctgatgccgc atagttaagc cagccccgac acccgccaac acccgctgac
6061 gcgccctgac gggcttgtct gctcccggca tccgcttaca gacaagctgt gaccgtctcc
6121 gggagctgca tgtgtcagag gttttcaccg tcatcaccga aacgcgcgag acgaaagggc
6181 ctcgtgatac gcctattttt ataggttaat gtcatgataa taatggtttc ttagacgtca
6241 ggtggcactt ttcggggaaa tgtgcgcgga acccctattt gtttattttt ctaaatacat
6301 tcaaatatgt atccgctcat gagacaataa ccctgataaa tgcttcaata atattgaaaa
6361 aggaagagta tgagccatat tcaacgggaa acgtcgaggc cgcgattaaa ttccaacatg
6421 gatgctgatt tatatgggta taaatgggct cgcgataatg tcgggcaatc aggtgcgaca
6481 atctatcgct tgtatgggaa gcccgatgcg ccagagttgt ttctgaaaca tggcaaaggt
6541 agcgttgcca atgatgttac agatgagatg gtcagactaa actggctgac ggaatttatg
6601 cctcttccga ccatcaagca ttttatccgt actcctgatg atgcatggtt actcaccact
6661 gcgatccccg gaaaaacagc attccaggta ttagaagaat atcctgattc aggtgaaaat
6721 attgttgatg cgctggcagt gttcctgcgc cggttgcatt cgattcctgt ttgtaattgt
6781 ccttttaaca gcgatcgcgt atttcgtctc gctcaggcgc aatcacgaat gaataacggt
6841 ttggttgatg cgagtgattt tgatgacgag cgtaatggct ggcctgttga acaagtctgg
6901 aaagaaatgc ataaacttt gccattctca ccggattcag tcgtcactca tggtgatttc
6961 tcacttgata accttatttt tgacgagggg aaattaatag gttgtattga tgttggacga
7021 gtcggaatcg cagaccgata ccaggatctt gccatcctat ggaactgcct cggtgagttt
7081 tctccttcat tacagaaacg gctttttcaa aaatatggta ttgataatcc tgatatgaat
7141 aaattgcagt ttcatttgat gctcgatgag tttttctaag cgtataatgg tctagagcta
7201 gcatatggat ccatcgattc cattatacgc ctgtcagacc aagtttactc atatatactt
7261 tagattgatt taaaacttca tttttaattt aaaaggatct aggtgaagat ccttttgat
7321 aatctcatga ccaaaatccc ttaacgtgag ttttcgttcc actgagcgtc agaccccgta
7381 gaaaagatca aaggatcttc ttgagatcct ttttttctgc gcgtaatctg ctgcttgcaa
7441 acaaaaaaac caccgctacc agcggtggtt tgtttgccgg atcaagagct accaactctt
7501 tttccgaagg taactggctt cagcagagcg cagataccaa atactgttct tctagtgtag
```

[1014]

```
      7561 ccgtagttag gccaccactt caagaactct gtagcaccgc ctacatacct cgctctgcta
      7621 atcctgttac cagtggctgc tgccagtggc gataagtcgt gtcttaccgg gttggactca
      7681 agacgatagt taccggataa ggcgcagcgg tcgggctgaa cgggggttc gtgcacacag
      7741 cccagcttgg agcgaacgac ctacaccgaa ctgagatacc tacagcgtga gctatgagaa
      7801 agcgccacgc ttcccgaagg gagaaaggcg gacaggtatc cggtaagcgg cagggtcgga
      7861 acaggagagc gcacgaggga gcttccaggg ggaaacgcct ggtatcttta tagtcctgtc
      7921 gggtttcgcc acctctgact tgagcgtcga tttttgtgat gctcgtcagg ggggcggagc
      7981 ctatggaaaa acgccagcaa cgcggccttt ttacggttcc tggccttttg ctggccttt
      8041 gctcacatgt (서열번호 : 499)

pP098_seq100_25-56 결실(서열번호: 500)
         1 tctagagcta gcatatggat ccatcgattt agggataaca gggtaattat cagcacacaa
        61 ttgcccatta tacgcgcgta taatggacta ttgtgtgctg atatctgtac acttaagggc
       121 tagatcttag cttacgtcac tagagggtcc acgtttagtt tttaagatcc attgatctcc
       181 taaacgctgc aagattcgca acctggtata cttagcctag gcgctaggtc ctagtgcagc
       241 gggacttttt ttctaaagtc gttgagagga ggagtcgtca gaccagatag ctttgatgtc
       301 ctgatcggaa ggatcgttgg ccccccctgca ggcagctgtt aattaactgc gcgctcgctc
       361 gctcactgag gccgcccggg caaagcccgg gcgtcgggcg acctttggtc gcccggcctc
       421 agtgagcgag cgagcgcgca gagagggagt ggccaactcc atcactaggg gttccttgta
       481 gttaatgatt aacccgccat gctacttatc tacggcgcgc cacgcgttct aggagttaat
       541 ttttaaaaag cagtcaaaag tccaagtgcc cttgcgagca tttactctct ctgtttgctc
       601 tggttaataa tctcaggagc acaaacattc cttactagtt ctaggagtta atttttaaaa
       661 agcagtcaaa agtccaagtg cccttgcgag catttactct ctctgtttgc tctggttaat
       721 aatctcagga gcacaaacat tccttactag ttctagagcg gccgccagtg tgctggaatt
       781 cggctttttt agggctggaa gctacctttg acatcatttc ctctgcgaat gcatgtataa
       841 tttctacaga acctattaga aaggatcacc cagcctctgc ttttgtacaa ctttccctta
       901 aaaaactgcc aatcccactg ctgtttggcc caatagtgag aacttttcc tgctgcctct
       961 tggtgctttt gcctatggcc cctattctgc ctgctgaaga cactcttgcc agcatggact
      1021 taaacccctc cagctctgac aatcctcttt ctcttttgtt ttacatgaag ggtctggcag
      1081 ccaaagcaat cactcaaagt tcaaacctta tcatttttg ctttgttcct cttggccttg
      1141 gttttgtaca tcagctttga aaataccatc ccagggttaa tgctggggtt aatttataac
      1201 tgagagtgct ctagttctgc aatacaggac atgctataaa aatggaaaga tgttgctttc
      1261 tgagagatca ggtggattct tgggcatttg cttaagcttg gtaccgccac catgggggtg
      1321 aggcaccctc cctgttctca caggctgctg gctgtgtgtg ctctggtgtc tctggccact
      1381 gctcagcagg gggccagcag gccaggcccc agggatgccc aggcccaccc tggcagaccc
      1441 agggctgtgc ccacccagtg tgatgtgcct cccaacagca gatttgactg tgcccctgat
      1501 aaggccatta ctcaggaaca gtgtgaggcc aggggctgct gctatatccc tgccaagcag
      1561 ggcctgcagg gggcccagat ggggcagccc tggtgcttct tccccccag ctacccctct
      1621 tataagctgg agaatctgag cagctctgaa atgggctaca ctgccactct gaccaggact
      1681 acccccacct tcttccccaa ggatattctg actctgaggc tggatgtgat gatggagact
      1741 gagaacaggc tgcacttcac catcaaggac cctgccaaca ggaggtatga ggtgcccctg
      1801 gaaactccca gggtgcactc tagggccccc agccccctgt attctgtgga gttctctgag
      1861 gagccttttg gggtcattgt ccacaggcag ctggatggca gggtgctgct gaatactact
      1921 gtggccctc tgttctttgc tgaccagttc ctgcagctga gcaccagcct gccttctcag
      1981 tacattactg gcctggctga gcatctgagc cccctgatgc tgagcacctc ttggaccaga
      2041 atcaccctgt ggaacaggga cctggctccc actcctgggg ccaacctgta tggcagccac
      2101 cccttctacc tggccctgga ggatgggggc tctgcccatg gggtgttcct gctgaacagc
      2161 aatgccatgg atgtggtgct gcagccctct cctgccctgt cttggagatc tactgggggc
      2221 atcctggatg tgtatatctt cctggggcct gagcccaagt ctgtggtgca gcagtacctg
      2281 gatgtggtgg gctacccctt catgccccca tactggggcc tgggcttcca cctgtgcagg
      2341 tggggctact cttctactgc tatcaccagg caggtggtgg agaacatgac cagggctcac
      2401 ttccctctgg atgtgcagtg gaatgacctg gactacatgg actctaggag agacttcact
      2461 tttaataagg atgggttcag ggactttcct gccatggtgc aggagctgca tcaggggggc
      2521 aggagatata tgatgattgt ggaccctgct atttctagct ctggccctgc tggcagctat
      2581 aggccctatg atgaggggct gaggaggggg gtgttcatca ctaatgagac tggccagccc
      2641 ctgattggca aggtgtggcc tggctctact gccttccctg atttcaccaa ccccactgcc
      2701 ctggcctggt gggaggatat ggtggctgag tttcatgacc aggtgccctt tgatggcatg
      2761 tggattgaca tgaatgagcc cagcaacttt atcaggggct ctgaagatgg ctgccccaac
      2821 aatgagctgg agaaccccca ctatgtgcct ggggtggtgg ggggcaccct gcaggctgcc
      2881 accatctgtg ccagcagcca ccagttcctg agcacccact ataacctgca caacctgtat
      2941 ggcctgactg aggccattgc ctctcacagg gccctggtga aggctagggg gactaggccc
      3001 tttgtgatca gcaggtctac ttttgctggc catggcaggt atgctgggca ctggactggg
      3061 gatgtgtggt ctagctggga gcagctggcc agctctgtgc ctgagatcct gcagtttaat
      3121 ctgctggggg tgcccctggt gggggctgat gtgtgtggct tcctgggcaa tacctctgag
      3181 gagctgtgtg tgaggtggac tcagctgggg gctttctacc ccttcatgag aaaccacaac
      3241 tctctgctga gcctgcccca ggagccctat tctttttctg agcctgccca gcaggctatg
      3301 aggaaggccc tgactctgag gtatgccctg ctgccccacc tgtataccct gttccatcag
      3361 gcccatgtgg ctggggagac tgtggccaga cctctgttcc tggagttccc caaggatagc
```

[1015]

```
3421 tctacttgga ctgtggacca ccagctgctg tgggggggagg ctctgctgat caccccctgtg
3481 ctgcaggctg ggaaggctga ggtgactggc tatttccccc tgggcacctg gtatgatctg
3541 cagactgtgc ccattgaggc cctgggctct ctgccccctc cccctgctgc ccccagggag
3601 cctgccatcc actctgaggg ccagtgggtg accctgcctg cccctctgga cactatcaat
3661 gtgcacctga gggctggcta catcatcccc ctgcagggcc ctggcctgac taccactgag
3721 tctaggcagc agcccatggc cctggctgtg gctctgacca agggggggga ggccaggggg
3781 gagctgttct gggatgatgg ggagtctctg gaggtgctgg agaggggggc ctacacccag
3841 gtgatcttcc tggctaggaa taacaccatt gtcaatgagc tggtgagggt gacctctgag
3901 ggggctggcc tgcagctgca gaaggtgact gtgctggggg tggctactgc cccccagcag
3961 gtgctgagca atggggtgcc tgtgagcaac ttcacctata gccctgacac caaggtgctg
4021 gacatctgtg tgagcctgct gatgggggag cagttcctgg tgagctggtg ctaatttaaa
4081 tctcgagccg ggcggagtgt gttagtctct ccagagggag gctggttccc cagggaagca
4141 gagcctgtgt gcgggcagca gctgtgtgcg ggcctggggg ttgttaagtg caattatttt
4201 taataaaagg ggcatttgga aaaaaaaaaa aaaggtagca gtcgacagat gaattctgca
4261 gatctgtggc ttctagctgc ccgggtggca tccctgtgac ccctccccag tgcctctcct
4321 ggccctggaa gttgccactc cagtgcccac cagccttgtc ctaataaaat taagttgcat
4381 cattttgtct gactaggtgt ccttctataa tattatgggg tggaggggggg tggtatggag
4441 caaggggcaa gttgggaaga caacctgtag ggcctgcggg gtctattggg aaccaagctg
4501 gagtgcagtg gcacaatctt ggctcactgc aatctccgcc tcctgggttc aagcgattct
4561 cctgcctcag cctcccgagt tgttgggatt ccaggcatgc atgaccaggc tcagctaatt
4621 tttgtttttt tggtagagac ggggtttcac catattggcc aggctggtct ccaactccta
4681 atctcaggtg atctacccac cttggcctcc caaattgctg ggattacagg cgtgaaccac
4741 tgctcccttc cctgtccttc tgattttaaa aaaaagagaa atgttctggc acctgcactt
4801 gcactgggga cagcctattt tgctagtttg ttttgtttcg ttttgttttg atggagagcg
4861 tatgttgttt aaacgcggcc gcgtagataa gtagcatggc gggttaatca ttaactacaa
4921 ggaaccccta gtgatggagt tggccactcc ctctctgcgc gctcgctcgc tcactgaggc
4981 cgggcgacca aaggtcgccc gacgcccggg ctttgcccgg gcggcctcag tgagcgagcg
5041 agcgcgcagt taattaaggc gccctaggcc gacccttaga ctctgtactc agttctataa
5101 acgagccatt ggatacgaga tccgtagatt gataagggac acggaatatc cccggacgca
5161 atagacaccg gtggacagct tggtatcctg agcacagtcg cgcgtccgaa tctagctcta
5221 ctttagaggc cccggattct gatggtcgta gaccgcagaa ccgattgggg ggatgagatc
5281 tactagttat cagcacacaa ttgcccatta tacgcgcgta taatggacta ttgtgtgctg
5341 atatagggat aacagggtaa ttctagagct agcatatgga tccatcgatt tgatgcggta
5401 ttttctcctt acgcatctgt gcggtatttc acaccgcata cgtcaaagca accatagtac
5461 gcgccctgta gcggcgcatt aagcgcggcg ggtgtggtgg ttacgcgcag cgtgaccgct
5521 acacttgcca gcgccctagc gcccgctcct ttcgctttct tcccttcctt tctcgccacg
5581 ttcgccggct ttccccgtca agctctaaat cgggggctcc ctttagggtt ccgatttagt
5641 gctttacggc acctcgaccc caaaaaactt gatttgggtg atggttcacg tagtgggcca
5701 tcgccctgat agacggtttt tcgccctttg acgttggagt ccacgttctt taatagtgga
5761 ctcttgttcc aaactggaac aacactcaac tctatctcgg gctattcttt tgatttataa
5821 gggattttgc cgatttcggt ctattggtta aaaaatgagc tgatttaaca aaaatttaac
5881 gcgaatttta acaaaatatt aacgtttaca attttatggt gcactctcag tacaatctgc
5941 tctgatgccg catagttaag ccagccccga cacccgccaa cacccgctga cgcgccctga
6001 cgggcttgtc tgctcccggc atccgcttac agacaagctg tgaccgtctc cgggagctgc
6061 atgtgtcaga ggttttcacc gtcatcaccg aaacgcgcga gacgaaaggg cctcgtgata
6121 cgcctatttt tataggttaa tgtcatgata ataatggttt cttagacgtc aggtggcact
6181 tttcggggaa atgtgcgcgg aacccctatt tgtttatttt tctaaataca ttcaaatatg
6241 tatccgctca tgagacaata accctgataa atgcttcaat aatattgaaa aaggaagagt
6301 atgagccata ttcaacggga aacgtcgagg ccgcgattaa attccaacat ggatgctgat
6361 ttatatgggt ataaatgggc tcgcgataat gtcgggcaat caggtgcgac aatctatcgc
6421 ttgtatggga agcccgatgc gccagagttg tttctgaaac atggcaaagg tagcgttgcc
6481 aatgatgtta cagatgagat ggtcagacta aactggctga cggaatttat gcctcttccg
6541 accatcaagc attttatccg tactcctgat gatgcatggt tactcaccac tgcgatcccc
6601 ggaaaaacag cattccaggt attagaagaa tatcctgatt caggtgaaaa tattgttgat
6661 gcgctggcag tgttcctgcg ccggttgcat tcgattcctg tttgtaattg tccttttaac
6721 agcgatcgcg tatttcgtct cgctcaggcg caatcacgaa tgaataacgg tttggttgat
6781 gcgagtgatt ttgatgacga gcgtaatggc tggcctgttg aacaagtctg gaaagaaatg
6841 cataaacttt tgccattctc accggattca gtcgtcactc atggtgattt ctcacttgat
6901 aaccttattt ttgacgaggg gaaattaata ggttgtattg atgttggacg agtcggaatc
6961 gcagaccgat accaggatct tgccatccta tggaactgcc tcggtgagtt ttctccttca
7021 ttacagaaac ggctttttca aaaatatggt attgataatc ctgatatgaa taaattgcag
7081 tttcatttga tgctcgatga gtttttctaa gcgtataatg gtctagagct agcatatgga
7141 tccatcgatt ccattatacg cctgtcagac caagtttact catatatact ttagattgat
7201 ttaaaacttc atttttaatt taaaaggatc taggtgaaga tccttttttga taatctcatg
7261 accaaaatcc cttaacgtga gttttcgttc cactgagcgt cagaccccgt agaaaagatc
7321 aaaggatctt cttgagatcc ttttttttctg cgcgtaatct gctgcttgca aacaaaaaaa
7381 ccaccgctac cagcggtggt ttgtttgccg gatcaagagc taccaactct ttttccgaag
7441 gtaactggct tcagcagagc gcagatacca aatactgttc ttctagtgta gccgtagtta
```

[1016]

```
      7501 ggccaccact tcaagaactc tgtagcaccg cctacatacc tcgctctgct aatcctgtta
      7561 ccagtggctg ctgccagtgg cgataagtcg tgtcttaccg ggttggactc aagacgatag
      7621 ttaccggata aggcgcagcg gtcgggctga acgggggttt cgtgcacaca gcccagcttg
      7681 gagcgaacga cctacaccga actgagatac ctacagcgtg agctatgaga aagcgccacg
      7741 cttcccgaag ggagaaaggc ggacaggtat ccggtaagcg gcagggtcgg aacaggagag
      7801 cgcacgaggg agcttccagg gggaaacgcc tggtatcttt atagtcctgt cgggtttcgc
      7861 cacctctgac ttgagcgtcg atttttgtga tgctcgtcag gggggcggag cctatggaaa
      7921 aacgccagca acgcggcctt tttacggttc ctggcctttt gctggccttt tgctcacatg
      7981 t (서열 번호: 500)

pP099_seq3_25-56 결실(서열 번호: 501)
         1 tctagagcta gcatatggat ccatcgattt agggataaca gggtaattat cagcacacaa
        61 ttgcccatta tacgcgcgta taatggacta ttgtgtgctg atatctgtac acttaagggc
       121 tagatcttag cttacgtcac tagagggtcc acgtttagtt tttaagatcc attgatctcc
       181 taaacgctgc aagattcgca acctggtata cttagcctag gcgctaggtc ctagtgcagc
       241 gggacttttt ttctaaagtc gttgagagga ggagtcgtca gaccagatag ctttgatgtc
       301 ctgatcggaa ggatcgttgg ccccccctgca ggcagctgtt aattaactgc gcgctcgctc
       361 gctcactgag gccgcccggg caaagcccgg gcgtcgggcg acctttggtc gcccggcctc
       421 agtgagcgag cgagcgcgca gagagggagt ggccaactcc atcactaggg gttccttgta
       481 gttaatgatt aacccgccat gctacttatc tacggcgcgc cacgcgttct aggagttaat
       541 ttttaaaaag cagtcaaaag tccaagtgcc cttgcgagca tttactctct ctgtttgctc
       601 tggttaataa tctcaggagc acaaacattc cttactagtt ctaggagtta atttttaaaa
       661 agcagtcaaa agtccaagtg cccttgcgag catttactct ctctgtttgc tctggttaat
       721 aatctcagga gcacaaacat tccttactag ttctagagcg gccgccagtg tgctggaatt
       781 cggctttttt agggctggaa gctacctttg acatcatttc ctctgcgaat gcatgtataa
       841 tttctacaga acctattaga aaggatcacc cagcctctgc ttttgtacaa ctttccctta
       901 aaaaactgcc aatcccactg ctgtttggcc caatagtgag aacttttttcc tgctgcctct
       961 tggtgctttt gcctatggcc cctattctgc ctgctgaaga cactcttgcc agcatggact
      1021 taaacccctc cagctctgac aatcctcttt ctcttttgtt ttacatgaag ggtctggcag
      1081 ccaaagcaat cactcaaagt tcaaacctta tcatttttg ctttgttcct cttggccttg
      1141 gttttgtaca tcagctttga aaataccatc ccagggttaa tgctggggtt aatttataac
      1201 tgagagtgct ctagttctgc aatacaggac atgctataaa aatggaaaga tgttgctttc
      1261 tgagagatca ggtggattct tgggcatttg cttaagcttg gtaccgccac catgggagtg
      1321 agacatcctc cttgttctca tagactgctg gctgtgtgtg ctctggtgtc tctggctaca
      1381 gctcagcagg gagcttctag acctggacct agagatgctc aggctcatcc tggaagacct
      1441 agagctgtgc ctacacagtg tgatgtgcct cctaattcta gatttgattg tgctcctgat
      1501 aaggctataa cacaggagca gtgtgaggct agaggatgtt gttatattcc tgctaagcag
      1561 ggactgcagg gagctcagat gggacagcct tggtgttttt ttcctccttc ttatccttct
      1621 tataagctgg agaatctgtc ttcttctgag atgggatata cagctacact gacaagaaca
      1681 acacctacat tttttcctaa ggatattctg acactgagac tggatgtgat gatggagaca
      1741 gagaatagac tgcattttac aattaaggat cctgctaata gaagatatga ggtgcctcta
      1801 gagacaccta gagtgcattc tagagctcct tctcctctgt attctgtgga gttttctgag
      1861 gagccttttg gagtgattgt gcatagacag ctggatggaa gagtgctgct gaatacaaca
      1921 gtggctcctc tgtttttgc tgatcagttt ctgcagctgt ctacatctct gccttctcag
      1981 tatattacag gactggctga gcatctgtct cctctgatgc tgtctacatc ttggacaaga
      2041 attacactgt ggaatagaga tctggctcct acacctggag ctaatctgta tggatctcat
      2101 ccttttatc tggctctgga ggatggagga tctgctcatg gagtgtttct gctgaattct
      2161 aatgctatgg atgtagtgct gcagccttct cctgctctgt cttggagatc tacaggagga
      2221 attctggatg tgtatatttt tctaggacct gagcctaagt ctgtggtgca gcagtatctg
      2281 gatgtagtgg gatatccttt tatgcctcct tattggggac tgggatttca tctgtgtaga
      2341 tggggatatt cttctacagc tattacaaga caggtggttg agaatatgac aagagctcat
      2401 tttcctctgg atgtgcagtg gaatgatcta gattatatgg attctagaag agattttaca
      2461 tttaataagg atggatttag agattttcct gctatggtgc aggagctgca tcagggagga
      2521 agaagatata tgatgattgt ggatcctgct atttcttctt ctggacctgc tggatcttat
      2581 agaccttatg atgagggact gagaagagga gtgtttatta caaatgagac aggacagcct
      2641 ctgattggaa aggtgtggcc tggatctaca gcttttcctg attttacaaa tcctacagct
      2701 ctggcttggt gggaggatat ggtggctgag tttcatgatc aggtgccttt tgatggaatg
      2761 tggattgata tgaatgagcc ttctaatttt ataagaggat ctgaggatgg atgtcctaat
      2821 aatgagctag agaatcctcc ttatgtgcct ggagtagtgg gaggaacact gcaggctgct
      2881 acaatttgtg cttcttctca tcagtttctg tctacacatt ataatctgca taatctgtat
      2941 ggactgacag aggctattgc ttctcataga gctctggtga aggctagagg aacaagacct
      3001 tttgtgattt ctagatctac atttgctgga catggaagat atgctggaca ttggacagga
      3061 gatgtatggt cttcttggga gcagctagct tcttctgtgc ctgagattct gcagtttaat
      3121 ctgctaggag tgcctctggt gggagctgat gtgtgtggat ttctgggaaa tacatctgag
      3181 gagctgtgtg tgagatggac acagctggga gctttttatc cttttatgag aaatcataat
      3241 tctctgctgt ctctgcctca ggagccttat tctttttctg agcctgctca gcaggctatg
      3301 agaaaggctc tgacactgag atatgctctg ctgcctcatc tgtatacact gtttcatcag
      3361 gctcatgtgg ctggagagac agtagctaga cctctgtttc tggagtttcc taaggattct
```

[1017]

```
3421 tctacatgga cagttgatca tcagctgctg tggggagagg ctctgctgat tacacctgtg
3481 ctgcaggctg gaaaggctga ggtgacagga tattttcctc tgggaacatg gtatgatctg
3541 cagacagtgc ctatagaggc tctgggatct ctgcctcctc ctcctgctgc tcctagagag
3601 cctgctattc attctgaggg acagtgggtg acactgcctg ctcctctgga tacaattaat
3661 gtgcatctga gagctggata tattattcct ctgcagggac ctggactgac aacaacagag
3721 tctagacagc agcctatggc tctggctgtg gctctgacaa agggaggaga ggctagagga
3781 gagctgtttt gggatgatgg agagtctctg gaggtgctgg agagaggagc ttatacacag
3841 gtgatttttc tggctagaaa taatacaatt gtgaatgagc tggtgagagt gacatctgag
3901 ggagctggac tgcagctgca gaaggtgaca gtgctgggag tggctacagc tcctcagcag
3961 gtgctgtcta atggagtgcc tgtgtctaat tttacatatt ctcctgatac aaaggtgctg
4021 gatatttgtg tgtctctgct gatgggagag cagtttctgg tgtcttggtg ttaatgattt
4081 aaatctcgag ccgggcggag tgtgttagtc tctccagagg gaggctggtt ccccagggaa
4141 gcagagcctg tgtgcgggca gcagctgtgt gcgggcctgg gggttgttaa gtgcaattat
4201 ttttaataaa aggggcattt ggaaaaaaaa aaaaaaggta gcagtcgaca gatgaattct
4261 gcagatctgt ggcttctagc tgcccgggtg gcatccctgt gacccctccc cagtgcctct
4321 cctggccctg gaagttgcca ctccagtgcc caccagcctt gtcctaataa aattaagttg
4381 catcattttg tctgactagg tgtccttcta taatattatg gggtggaggg gggtggtatg
4441 gagcaagggg caagttggga agacaacctg tagggcctgc ggggtctatt gggaaccaag
4501 ctggagtgca gtggcacaat cttggctcac tgcaatctcc gcctcctggg ttcaagcgat
4561 tctcctgcct cagcctcccg agttgttggg attccaggca tgcatgacca ggctcagcta
4621 atttttgttt ttttggtaga gacggggttt caccatattg gccaggctgg tctccaactc
4681 ctaatctcag gtgatctacc caccttggcc tcccaaattg ctgggattac aggcgtgaac
4741 cactgctccc ttccctgtcc ttctgatttt aaaaaaaaga gaaatgttct ggcacctgca
4801 cttgcactgg ggacagccta ttttgctagt ttgttttgtt tcgttttgtt ttgatggaga
4861 gcgtatgttg tttaaacgcg gccgcgtaga taagtagcat ggcgggttaa tcattaacta
4921 caaggaaccc ctagtgatgg agttggccac tccctctctg cgcgctcgct cgctcactga
4981 ggccgggcga ccaaaggtcg cccgacgccc gggctttgcc cgggcggcct cagtgagcga
5041 gcgagcgcgc agttaattaa ggcgccctag gccgaccctt agactctgta ctcagttcta
5101 taaacgagcc attggatacg agatccgtag attgataagg gacacggaat atccccggac
5161 gcaatagaca ccggtggaca gcttggtatc ctgagcacag tcgcgcgtcc gaatctagct
5221 ctactttaga ggccccggat tctgatggtc gtagaccgca gaaccgattg gggggatgag
5281 atctactagt tatcagcaca caattgccca ttatacgcgc gtataatgga ctattgtgtg
5341 ctgatatagg gataacaggg taattctaga gctagcatat ggatccatcg atttgatgcg
5401 gtattttctc cttacgcatc tgtgcggtat ttcacaccgc atacgtcaaa gcaaccatag
5461 tacgcgccct gtagcggcgc attaagcgcg gcgggtgtgg tggttacgcg cagcgtgacc
5521 gctacacttg ccagcgccct agcgcccgct cctttcgctt tcttcccttc ctttctcgcc
5581 acgttcgccg gctttccccg tcaagctcta aatcgggggc tcccttttagg gttccgattt
5641 agtgctttac ggcacctcga ccccaaaaaa cttgatttgg gtgatggttc acgtagtggg
5701 ccatcgccct gatagacggt ttttcgccct ttgacgttgg agtccacgtt ctttaatagt
5761 ggactcttgt tccaaactgg aacaacactc aactctatct cgggctattc ttttgattta
5821 taagggattt tgccgatttc ggtctattgg ttaaaaaatg agctgattta acaaaaattt
5881 aacgcgaatt ttaacaaaat attaacgttt acaattttat ggtgcactct cagtacaatc
5941 tgctctgatg ccgcatagtt aagccagccc cgacacccgc caacacccgc tgacgcgccc
6001 tgacgggctt gtctgctccc ggcatccgct tacagacaag ctgtgaccgt ctccgggagc
6061 tgcatgtgtc agaggttttc accgtcatca ccgaaacgcg cgagacgaaa gggcctcgtg
6121 atacgcctat ttttataggt taatgtcatg ataataatgg tttcttagac gtcaggtggc
6181 acttttcggg gaaatgtgcg cggaacccct atttgtttat ttttctaaat acattcaaat
6241 atgtatccgc tcatgagaca ataaccctga taaatgcttc aataatattg aaaaaggaag
6301 agtatgagcc atattcaacg ggaaacgtcg aggccgcgat taaattccaa catggatgct
6361 gatttatatg ggtataaatg ggctcgcgat aatgtcgggc aatcaggtgc gacaatctat
6421 cgcttgtatg ggaagcccga tgcgccagag ttgtttctga aacatggcaa aggtagcgtt
6481 gccaatgatg ttacagatga gatggtcaga ctaaactggc tgacggaatt tatgcctctt
6541 ccgaccatca agcattttat ccgtactcct gatgatgcat ggttactcac cactgcgatc
6601 cccggaaaaa cagcattcca ggtattagaa gaatatcctg attcaggtga aaatattgtt
6661 gatgcgctgg cagtgttcct gcgccggttg cattcgattc ctgtttgtaa ttgtccttt
6721 aacagcgatc gcgtatttcg tctcgctcag gcgcaatcac gaatgaataa cggtttggtt
6781 gatgcgagtg attttgatga cgagcgtaat ggctggcctg ttgaacaagt ctggaaagaa
6841 atgcataaac ttttgccatt ctcaccggat tcagtcgtca ctcatggtga tttctcactt
6901 gataacctta tttttgacga ggggaaatta ataggttgta ttgatgttgg acgagtcgga
6961 atcgcagacc gataccagga tcttgccatc ctatggaact gcctcggtga gttttctcct
7021 tcattacaga aacggctttt tcaaaaatat ggtattgata atcctgatat gaataaattg
7081 cagtttcatt tgatgctcga tgagtttttc taagcgtata atggtctaga gctagcatat
7141 ggatccatcg attccattat acgcctgtca gaccaagttt actcatatat actttagatt
7201 gatttaaaac ttcattttta atttaaaagg atctaggtga agatcctttt tgataatctc
7261 atgaccaaaa tcccttaacg tgagttttcg ttccactgag cgtcagaccc cgtagaaaag
7321 atcaaaggat cttcttgaga tccttttttt ctgcgcgtaa tctgctgctt gcaaacaaaa
7381 aaaccaccgc taccagcggt ggtttgtttg ccggatcaag agctaccaac tctttttccg
7441 aaggtaactg gcttcagcag agcgcagata ccaaatactg ttcttctagt gtagccgtag
```

[1018]

```
      7501 ttaggccacc acttcaagaa ctctgtagca ccgcctacat acctcgctct gctaatcctg
      7561 ttaccagtgg ctgctgccag tggcgataag tcgtgtctta ccgggttgga ctcaagacga
      7621 tagttaccgg ataaggcgca gcggtcgggc tgaacggggg gttcgtgcac acagcccagc
      7681 ttggagcgaa cgacctacac cgaactgaga tacctacagc gtgagctatg agaaagcgcc
      7741 acgcttcccg aagggagaaa ggcggacagg tatccggtaa gcggcagggt cggaacagga
      7801 gagcgcacga gggagcttcc agggggaaac gcctggtatc tttatagtcc tgtcgggttt
      7861 cgccacctct gacttgagcg tcgatttttg tgatgctcgt caggggggcg gagcctatgg
      7921 aaaaacgcca gcaacgcggc ctttttacgg ttcctggcct tttgctggcc ttttgctcac
      7981 atgt (서열번호: 501)

pP110 (서열번호: 502)
         1 ctgcgcgctc gctcgctcac tgaggccgcc cgggcaaagc ccgggcgtcg ggcgaccttt
        61 ggtcgcccgg cctcagtgag cgagcgagcg cgcagagagg gagtggccaa ctccatcact
       121 aggggttcct ggaggggtgg agtcgtgacg tgaattacgt cataggGtta gggaggtcgg
       181 ccgctctagg agttaatttt taaaaagcag tcaaaagtcc aagtgccctt gcgagcattt
       241 actctctctg tttgctctgg ttaataatct caggagcaca aacattcctt actagttcta
       301 ggagttaatt tttaaaaagc agtcaaaagt ccaagtgccc ttgcgagcat ttactctctc
       361 tgtttgctct ggttaataat ctcaggagca caaacattcc ttactagttc tagagcggcc
       421 gccagtgtgc tggaattcgg ctttttttagg gctggaagct acctttgaca tcatttcctc
       481 tgcgaatgca tgtataattt ctacagaacc tattagaaag gatcacccag cctctgcttt
       541 tgtacaactt tcccttaaaa aactgccaat cccactgctg tttggcccaa tagtgagaac
       601 tttttcctgc tgcctcttgg tgcttttgcc tatggccccc attctgcctg ctgaagacac
       661 tcttgccagc atggacttaa acccctccag ctctgacaat cctctttctc ttttgtttta
       721 catgaagggt ctggcagcca aagcaatcac tcaaagttca aaccttatca ttttttgctt
       781 tgttcctctt ggccttggtt ttgtacatca gctttgaaaa taccatccca gggttaatgc
       841 tggggttaat ttataactga gagtgctcta gttctgcaat acaggacatg ctataaaaat
       901 ggaaagatgt tgctttctga gagatcagct tacatgtggt accgagctcg gatccactag
       961 taacggccgc cagtgtgctg gaattcggct ttccaggcca tctccaacca tgggagtgag
      1021 gcacccgccc tgctcccacc ggctcctggc cgtctgcgcc ctcgtgtcct tggcaaccgc
      1081 tgcactcctg gggcagcagg gagccagcag accagggccc cgggatgccc aggcacaccc
      1141 cggccgtccc agagcagtgc ccacacagtg cgacgtcccc cccaacagcc gcttcgattg
      1201 cgcccctgac aaggccatca cccaggaaca gtgcgaggcc cgcggctgct gctacatccc
      1261 tgcaaagcag gggctgcagg gagcccagat ggggcagccc tggtgcttct tcccacccag
      1321 ctaccccagc tacaagctgg agaacctgag ctcctctgaa atgggctaca cggccaccct
      1381 gacccgtacc acccccacct tcttccccaa ggacatcctg accctgcggc tggacgtgat
      1441 gatggagact gagaaccgcc tccacttcac gatcaaagat ccagctaaca ggcgctacga
      1501 ggtgcccttg gagaccccgc gtgtccacag ccgggcaccg tccccactct acagcgtgga
      1561 gttctccgag gagcccttcg gggtgatcgt gcaccggcag ctggacggcc gcgtgctgct
      1621 gaacacgacg gtggcgcccc tgttctttgc ggaccagttc cttcagctgt ccacctcgct
      1681 gccctcgcag tatatcacag gcctcgccga gcacctcagt cccctgatgc tcagcaccag
      1741 ctggaccagg atcaccctgt ggaaccggga ccttgcgccc acgcccggtg cgaacctcta
      1801 cgggtctcac cctttctacc tggcgctgga ggacggcggg tcggcacacg gggtgttcct
      1861 gctaaacagc aatgccatgg atgtggtcct gcagccgagc cctgccctta gctggaggtc
      1921 gacaggtggg atcctggatg tctacatctt cctgggccca gagcccaaga gcgtggtgca
      1981 gcagtacctg gacgttgtgg gatacccgtt catgccgcca tactggggcc tgggcttcca
      2041 cctgtgccgc tggggctact cctccaccgc tatcacccgc caggtggtgg agaacatgac
      2101 cagggcccac ttccccctgg acgtccaatg gaacgacctg gactacatgg actcccggag
      2161 ggacttcacg ttcaacaagg atggcttccg ggacttcccg gccatggtgc aggagctgca
      2221 ccagggcggc cggcgctaca tgatgatcgt ggatcctgcc atcagcagct cgggccctgc
      2281 cgggagctac aggccctacg acgagggtct gcggaggggg gttttcatca ccaacgagac
      2341 cggccagccg ctgattggga aggtatggcc cgggtccact gccttccccg acttcaccaa
      2401 ccccacagcc ctggcctggt gggaggacat ggtggctgag ttccatgacc aggtgccctt
      2461 cgacggcatg tggattgaca tgaacgagcc ttccaacttc atcagaggct ctgaggacgg
      2521 ctgccccaac aatgagctgg agaacccacc ctacgtgcct ggggtggttg gggggaccct
      2581 ccaggcggcc accatctgtg cctccagcca ccagtttctc tccacacact acaacctgca
      2641 caacctctac ggcctgaccg aagccatcgc ctcccacagg gcgctggtga aggctcgggg
      2701 gacacgccca tttgtgatct cccgctcgac ctttgctggc cacggccgat acgccggcca
      2761 ctggacgggg gacgtgtgga gctcctggga gcagctcgcc tcctccgtgc cagaaatcct
      2821 gcagtttaac ctgctggggg tgcctctggt cggggccgac gtctgcggct tcctgggcaa
      2881 cacctcagag gagctgtgtg tgcgctggac ccagctgggg gccttctacc ccttcatgcg
      2941 gaaccacaac agcctgctca gtctgcccca ggagccgtac agcttcagcg agccggccca
      3001 gcaggccatg aggaaggccc tcaccctgcg ctacgcactc ctcccccacc tctacacact
      3061 gttccaccag gcccacgtcg cgggggagac cgtggcccgg cccctcttcc tggagttccc
      3121 caaggactct agcacctgga ctgtggacca ccagctcctg tgggggggagg ccctgctcat
      3181 caccccagtg ctccaggccg ggaaggccga agtgactggc tacttccgct tgggcacatg
      3241 gtacgacctg cagacggtgc caatagaggc ccttggcagc ctcccacccc cacctgcagc
      3301 tccccgtgag ccagccatcc acagcgaggg gcagtgggtg acgctgccgg ccccctgga
      3361 caccatcaac gtccacctcc gggctgggta catcatcccc ctgcagggcc ctggcctcac
```

[1019]

```
3421 aaccacagag tcccgccagc agcccatggc cctggctgtg gccctgacca agggtggaga
3481 ggcccgaggg gagctgttct gggacgatgg agagagcctg gaagtgctgg agcgaggggc
3541 ctacacacag gtcatcttcc tggccaggaa taacacgatc gtgaatgagc tggtacgtgt
3601 gaccagtgag ggagctggcc tgcagctgca gaaggtgact gtcctgggcg tggccacggc
3661 gccccagcag gtcctctcca acggtgtccc tgtctccaac ttcacctaca gccccgacac
3721 caaggtcctg gacatctgtg tctcgctgtt gatgggagag cagtttctcg tcagctggtg
3781 ttagccgggc ggagtgtgtt agtctctcca gagggaggct ggttccccag ggaagcagag
3841 cctgtgtgcg ggcagcagct gtgtgcgggc ctgggggttg ttaagtgcaa ttatttttaa
3901 taaaaggggc atttggaaaa aaaaaaaaaa ggtagcagtc gacagatgaa ttctgcagat
3961 ctgtggcttc tagctgcccg ggtggcatcc ctgtgacccc tccccagtgc ctctcctggc
4021 cctggaagtt gccactccag tgcccaccag ccttgtccta ataaaattaa gttgcatcat
4081 tttgtctgac taggtgtcct tctataatat tatggggtgg agggggggtgg tatggagcaa
4141 ggggcaagtt gggaagacaa cctgagttgt tgggattcca ggcatcgagt agataagtag
4201 catggcgggt taatcattaa ctacaaggaa cccctagtga tggagttggc cactccctct
4261 ctgcgcgctc gctcgctcac tgaggccggg cgaccaaagg tcgcccgacg cccgggcttt
4321 gcccgggcgg cctcagtgag cgagcgagcg cgcagagagg gacagatccg aagccgggca
4381 aatcagcgcc tggcagcagt ggcgtctggc ggaaaacctc agtgtgacgc tccccgccgc
4441 gtcccacgct tgttcccgga tctgaccacc agcgaaatcc gatttttgca ccgagctggg
4501 taataagcgt tggcaattta accgccagtc aggctttctt tcacagtgtg gattggcgat
4561 aaaaaacaac tgctgacgcc gctgcgcgat cagttcaccc gttcaccgct ggataacgac
4621 ttggcgtaag tgaagcgacc cgtaagaccc taacgcctgg gtcgaacgct ggaaggcggc
4681 gggccaaacc aggccgaagc agcgttgttg cagttcacgg cagatacact tgctgttgcg
4741 gtgctgatta cgaccgctca ctcgtggcag caacagggga aaaccttatt tatcagccgg
4801 aaaacctacc ggattgttgg tagtggtcaa taggcgatta ccgttgtgtt gaagtggcga
4861 gcgatacacc gcttccggcg cggattggcc tgaactgcca actggcgcag gtagcagagc
4921 gggtaaactg gctcggatta gggccgcaag aaaactatcc cgaccgcctt actgccgcct
4981 gttttgaccg ctgggatctg ccaagtcaga cagtatagcc cgtacgtctt cccgagcgaa
5041 aacggtctgc gctgcgggac gcgcgaattg aatttggccc acaccagtgg cgcggcgact
5101 tccagttcaa tatcagccgc tacagtgaac agcaactgtt ggaaaccagc cttcgccaac
5161 tgctgcacgc ggaagaaggc actggctgaa tatcgacggt ttccagttgg ggattggtgg
5221 cgacgactcc tggagcccgt cagtatcggc ggacttccaa ctgagcgccg gtcgctacct
5281 taccagttgg tctggtgtca aaaagcgtcc gcttgagtct agcgatcgcg cgcagatctg
5341 tcatgtgagc aaaaggccag caaaaggcca ggaaccgtaa aaaggccgcg ttgctggcgt
5401 ttttccatag gctccgcccc cctgacgagc atcacaaaaa tcgacgctca agtcagaggt
5461 ggcgaaaccc gacaggacta taaagatacc aggcgtttcc ccctggaagc tccctcgtgc
5521 gctctcctgt tccgaccctg ccgcttaccg gatacctgtc cgcctttctc ccttcgggaa
5581 gcgtggcgct ttctcatagc tcacgctgta ggtatctcag ttcggtgtag gtcgttcgct
5641 ccaagctggg ctgtgtgcac gaaccccccg ttcagcccga ccgctgcgcc ttatccggta
5701 actatcgtct tgagtccaac ccggtaagac acgacttatc gccactggca gcagccactg
5761 gtaacaggat tagcagagcg aggtatgtag gcggtgctac agagttcttg aagtggtggc
5821 ctaactacgg ctacactaga agaacagtat ttggtatctg cgctctgctg aagccagtta
5881 ccttcggaaa aagagttggt agctcttgat ccggcaaaca aaccaccgct ggtagcggtg
5941 gttttttgt ttgcaagcag cagattacgc gcagaaaaaa aggatctcaa gaagatcctt
6001 tgatcttttc tacggggtct gacgctcagt ggaacgaaaa ctcacgttaa gggattttgg
6061 tcatgagatt atcaaaaagg atcttcacct agatcctttt cacgtagaaa gccagtccgc
6121 agaaacggtg ctgaccccgg atgaatgtca gctactgggc tatctggaca agggaaaacg
6181 caagcgcaaa gagaaagcag gtagcttgca gtgggcttac atggcgatag ctagactggg
6241 cggttttatg gacagcaagc gaaccggaat tgccagctgg ggcgccctct ggtaaggttg
6301 ggaagccctg caaagtaaac tggatggctt tcttgccgcc aaggatctga tggcgcaggg
6361 gatcaagatc tgatcaagag acaggatgag gatcgtttcg catgattgaa caagatggat
6421 tgcacgcagg ttctccggcc gcttgggtgg agaggctatt cggctatgac tgggcacaac
6481 agacaatcgg ctgctctgat gccgccgtgt tccggctgtc agcgcagggg cgcccggttc
6541 tttttgtcaa gaccgacctg tccggtgccc tgaatgaact gcaagacgag gcagcgcggc
6601 tatcgtggct ggccacgacg ggcgttcctt gcgcagctgt gctcgacgtt gtcactgaag
6661 cgggaaggga ctggctgcta ttgggcgaag tgccggggca ggatctcctg tcatctcacc
6721 ttgctcctgc cgagaaagta tccatcatgg ctgatgcaat gcggcggctg catacgcttg
6781 atccggctac ctgcccattc gaccaccaag cgaaacatcg catcgagcga gcacgtactc
6841 ggatggaagc cggtcttgtc gatcaggatg atctggacga agagcatcag gggctcgcgc
6901 cagccgaact gttcgccagg ctcaaggcga gcatgcccga cggcgaggat ctcgtcgtga
6961 cccatggcga tgcctgcttg ccgaatatca tggtggaaaa tggccgcttt tctggattca
7021 tcgactgtgg ccggctgggt gtggcggacc gctatcagga catagcgttg gctacccgtg
7081 atattgctga agagcttggc ggcgaatggg ctgaccgctt cctcgtgctt tacggtatcg
7141 ccgctcccga ttcgcagcgc atcgccttct atcgccttct tgacgagttc ttctgaattt
7201 aaagcccaat acgcaaaccg cctctccccg cgcgttggcc gaagcggttc aatattttgt
7261 taaaattcgc gttaaatttt tgttaaatca gctatttttt aaccaatagg ccgaaatcgg
7321 caaaatccct tgtaaatcaa aagaatagac cgagataggg ttgagtgttg ttccagtttg
7381 gaacaagagt ccactattaa agaacgtgga ctccaacgtc aaagggcgaa aaaccgtcta
7441 tcagggcgtt ggcccactac gtgaaccttc accctaatca agtttttttgg ggtcgaggtg
```

[1020]

```
      7501 ccgtaaagca ctaaatcgga accctaaagg gagcccccga tttagagctt gacggggaaa
      7561 ccggcgaacg tggcgagaaa ggaagggaag aaagcgaaag gagcgggcgc tagggcgctg
      7621 gcaagtgtag cggtcacgct gcgcgtaacc accacacccg ccgcgctaag cgccgctaca
      7681 gggcgcgtcc cttcgccttc aggctgcgtc gagtactgta ctgtgagcca gagttgcccg
      7741 gcgctctccg gctgcggtag ttcaggcagt tcaatcaact gtttaccttg tggagcgact
      7801 ccagaggcac ttcaccgctt gccagcggct tacgatccag cgccacgatc cagtgcagga
      7861 gatcgttatc gctatacgga acaggttatc gctggtcact tcgataaggt ttgcccggat
      7921 aaacggaact ggaaaaactg ctgctggtgt tttgcttccg tcagtgctgg atcggcgtgc
      7981 ggtcggcaaa gaccagaccg ttctaacaga actggcgatt gttcggcgta tcgccaaaat
      8041 caccgccgta agccgaccac gggttgccgt tttcagcagg atttaatcag cgactgatcc
      8101 acccagtccc agacgaagcc gccctgtaaa cggggatact gacgaaacgc ctgccagtat
      8161 ttagcgaaac cgccaagact gttacccaag cgtgggcgta ttcgcaaagg atcagcgggc
      8221 gcgtctctcc aggtagcgaa agccttttttt gatcgacctt tcggcacagc cgggaagggc
      8281 tggtcttcaa ccacgcgcgc gtacaacggg caaataatat cggtggccgt ggtgtcggct
      8341 ccgccgcctt caactgcacc gggcgggaag gatcgacaga tttgatccag cgatacagcg
      8401 cgtcgtgatt agcgccgtgg cctgattcaa ttccccagcg accagtagat cacactcggg
      8461 tgattacgat tgcgctgcac cagtcgcgtt acggttcgct cttcgccggt agccagcgcg
      8521 gatcacggtc agacgattcg ttggcacgat ccgtgggttt caatactggc ttcaaaccac
      8581 cactaacagg ccgtagcggt cgcacagcgt gtaccacagc ggttggttcg gataatcgaa
      8641 cagcgcacgg cgttaaagtt gttctgcttc aacagcagga tattctgcac cttcgtctgc
      8701 tcttcctaac ctgaccaagc agaggatctg ctcgtgacgg ttaatcctcg aatcagcaac
      8761 ggcttgccgt tcagcagcag cagaccaagt tcaatccgca cctcgcggaa accgacaacg
      8821 caggcttctg cttcaatcag cgtgccgtcg gcggtgtgca gttcaaccac cgcacgatag
      8881 agattcggga tttcggcgct ccacagtttc gggttttcga cgttcagacg tagtgtgacg
      8941 cgatctgcaa accaccacgc tcaacgataa tttcaccgcc gaaaggcgcg gtgccgctgg
      9001 cgacctgcgt ttcaccctgc cagaaagaaa ctgttacccg taggtagtca cgcaactcgc
      9061 cgcacactga acttcagcct ccagtacagc gcggctgaaa tcgtcttaaa gcgagtggca
      9121 actggaaatc gctgatttgt gtagtcggtt tagcagcaac gagacttcac ggaaaatccg
      9181 ctaatccgcc acagatcctg atcttccaga taactgccgt cactccaacg cagcaccttc
      9241 accgcgaggc ggttttctcc ggcgcgtaaa aatcgctcag gtcaaattca gacggcaaac
      9301 gactgtcctg gccgtaaccg acccagcgcc cgttgcacca cagattgaaa cgccgagttt
      9361 acgcctcaaa aataattcgc gtctggcctt cctgtagcca gctttcacaa ctataatagt
      9421 gagcgagtaa caacccgtcg gattctccgt gggaacaaac ggcggattga ccgtatagggg
      9481 ataggttacg ttggtgtagt agggcgctcc gtaaccgtgc tactgccagt ttgaggggac
      9541 gacgacagta tcggcctcag gaagatcgca ctccagccag ctttccggca ccgcttctgg
      9601 tactggaaac caggcaaagc gcctatcgcc tatcaggctg cacaactgtt gggaagggcg
      9661 atctgtgcgg gcctcttcgc tattacgcca gcttgcgaaa gggggtagtg ctgcaaggcg
      9721 attaagttgg gtaacgccag ggttttccca gtcacgacgt ggatctgggc cactccctct
        (서열번호: 502)

pP111 (서열번호: 503)
        1 ctgcgcgctc gctcgctcac tgaggccgcc cgggcaaagc ccgggcgtcg ggcgacctttt
       61 ggtcgcccgg cctcagtgag cgagcgagcg cgcagagagg gagtggccaa ctccatcact
      121 aggggttcct ggaggggtgg agtcgtgacg tgaattacgt catagggtta gggaggtcgg
      181 ccgctctagg agttaatttt taaaaagcag tcaaaagtcc aagtgcccttt gcgagcattt
      241 actctctctg tttgctctgg ttaataatct caggagcaca aacattcctt actagttcta
      301 ggagttaatt tttaaaaagc agtcaaaagt ccaagtgccc ttgcgagcat ttactctctc
      361 tgtttgctct ggttaataat ctcaggagca caaacattcc ttactagttc tagagcggcc
      421 gccagtgtgc tggaattcgg ctttttttagg gctggaagct acctttgaca tcatttcctc
      481 tgcgaatgca tgtataattt ctacagaacc tattagaaag gatcacccag cctctgcttt
      541 tgtacaactt tcccttaaaa aactgccaat cccactgctg tttggcccaa tagtgagaac
      601 tttttcctgc tgcctcttgg tgcttttgcc tatggcccct attctgcctg ctgaagacac
      661 tcttgccagc atggacttaa acccctccag ctctgacaat cctctttctc ttttgtttta
      721 catgaagggt ctggcagcca aagcaatcac tcaaagttca aaccttatca ttttttgctt
      781 tgttcctctt ggccttggtt ttgtacatca gctttgaaaa taccatccca gggttaatgc
      841 tggggttaat ttataactga gagtgctcta gttctgcaat acaggacatg ctataaaaat
      901 ggaaagatgt tgctttctga gagatcagct tacatgtggt accgagctcg gatccactag
      961 taacggccgc cagtgtgctg gaattcggct ttccaggcca tctccaacca tgggagtgag
     1021 gcacccgccc tgctcccacc ggctcctggc cgtctgcgcc ctcgtgtcct tggcaaccgc
     1081 tcagcaggga gccagcagac cagggccccg ggatgcccag gcacaccccg gccgtcccag
     1141 agcagtgccc acacagtgcg acgtcccccc caacagccgc ttcgattgcg cccctgacaa
     1201 ggccatcacc caggaacagt gcgaggcccg cggctgctgc tacatccctg caaagcaggg
     1261 gctgcaggga gcccagatgg ggcagccctg gtgcttcttc ccacccagct accccagcta
     1321 caagctggag aacctgagct cctctgaaat gggctacacg gccaccctga cccgtaccac
     1381 ccccaccttc ttccccaagg acatcctgac cctgcggctg gacgtgatga tggagactga
     1441 gaaccgcctc cacttcacga tcaaagatcc agctaacagg cgctacgagg tgcccttgga
     1501 gaccccgcgt gtccacagcc gggcaccgtc cccactctac agcgtggagt tctccgagga
     1561 gcccttcggg gtgatcgtgc accggcagct ggacggccgc gtgctgctga acacgacggt
```

[1021]

```
1621 ggcgcccctg ttctttgcgg accagttcct tcagctgtcc acctcgctgc cctcgcagta
1681 tatcacaggc ctcgccgagc acctcagtcc cctgatgctc agcaccagct ggaccaggat
1741 caccctgtgg aaccgggacc ttgcgcccac gcccggtgcg aacctctacg ggtctcaccc
1801 tttctacctg gcgctggagg acgggcgggtc ggcacacggg gtgttcctgc taaacagcaa
1861 tgccatggat gtggtcctgc agccgagccc tgcccttagc tggaggtcga caggtgggat
1921 cctggatgtc tacatcttcc tgggcccaga gcccaagagc gtggtgcagc agtacctgga
1981 cgttgtggga tacccgttca tgccgccata ctggggcctg ggcttccacc tgtgccgctg
2041 gggctactcc tccaccgcta tcacccgcca ggtggtggag aacatgacca gggcccactt
2101 ccccctggac gtccaatgga acgacctgga ctacatggac tcccggaggg acttcacgtt
2161 caacaaggat ggcttccggg acttcccggc catggtgcag gagctgcacc agggcggccg
2221 gcgctacatg atgatcgtgg atcctgccat cagcagctcg ggccctgccg ggagctacag
2281 gccctacgac gagggtctgc ggaggggggt tttcatcacc aacgagaccg gccagccgct
2341 gattgggaag gtatggcccg ggtccactgc cttccccgac ttcaccaacc ccacagccct
2401 ggcctggtgg gaggacatgg tggctgagtt ccatgaccag gtgcccttcg acggcatgtg
2461 gattgacatg aacgagcctt ccaacttcat cagaggctct gaggacggct gccccaacaa
2521 tgagctggag aacccaccct acgtgcctgg ggtggttggg gggaccctcc aggcggccac
2581 catctgtgcc tccagccacc agtttctctc cacacactac aacctgcaca acctctacgg
2641 cctgaccgaa gccatcgcct cccacagggc gctggtgaag gctcgggggа cacgcccatt
2701 tgtgatctcc cgctcgacct ttgctggcca cggccgatac gccggccact ggacgggggа
2761 cgtgtggagc tcctgggagc agctcgcctc ctccgtgcca gaaatcctgc agtttaacct
2821 gctgggggtg cctctggtcg gggccgacgt ctgcggcttc ctgggcaaca cctcagagga
2881 gctgtgtgtg cgctggaccc agctgggggc cttctacccc ttcatgcgga accacaacag
2941 cctgctcagt ctgccccagg agccgtacag cttcagcgag ccggcccagc aggccatgag
3001 gaaggccctc accctgcgct acgcactcct cccccacctc tacacactgt tccaccaggc
3061 ccacgtcgcg ggggagaccg tggcccggcc cctcttcctg gagttcccca aggactctag
3121 cacctggact gtggaccacc agctcctgtg gggggaggcc ctgctcatca ccccagtgct
3181 ccaggccggg aaggccgaag tgactggcta cttccccttg ggcacatggt acgacctgca
3241 gacggtgcca atagaggccc ttggcagcct cccaccccca cctgcagctc cccgtgagcc
3301 agccatccac agcgaggggc agtgggtgac gctgccggcc cccctggaca ccatcaacgt
3361 ccacctccgg gctgggtaca tcatcccccc gcagggccct ggcctcacaa ccacagagtc
3421 ccgccagcag cccatggccc tggctgtggc cctgaccaag ggtggagagg cccgagggga
3481 gctgttctgg gacgatggag agagcctgga agtgctggag cgaggggcct acacacaggt
3541 catcttcctg gccaggaata acacgatcgt gaatgagctg gtacgtgtga ccagtgaggg
3601 agctggcctg cagctgcaga aggtgactgt cctgggcgtg gccacggcgc cccagcaggt
3661 cctctccaac ggtgtccctg tctccaactt cacctacagc cccgacacca aggtcctgga
3721 catctgtgtc tcgctgttga tgggagagca gtttctcgtc agctggtgtt agccgggcgg
3781 agtgtgttag tctctccaga gggaggctgg ttccccaggg aagcagagcc tgtgtgcggg
3841 cagcagctgt gtgcgggcct gggggttgtt aagtgcaatt atttttaata aaaggggcat
3901 ttggaaaaaa aaaaaaaagg tagcagtcga cagatgaatt ctgcagatct gtggcttcta
3961 gctgcccggg tggcatccct gtgacccctc cccagtgcct ctcctggccc tggaagttgc
4021 cactccagtg cccaccagcc ttgtcctaat aaaattaagt tgcatcattt tgtctgacta
4081 ggtgtccttc tataatatta tggggtggag gggggtggta tggagcaagg ggcaagttgg
4141 gaagacaacc tgagttgttg ggattccagg catcgagtag ataagtagca tggcgggtta
4201 atcattaact acaaggaacc cctagtgatg gagttggcca ctccctctct gcgcgctcgc
4261 tcgctcactg aggccgggcg accaaaggtc gcccgacgcc cgggctttgc ccgggcggcc
4321 tcagtgagcg agcgagcgcg cagagaggga cagatccgaa gccgggcaaa tcagcgcctg
4381 gcagcagtgg cgtctggcgg aaaacctcag tgtgacgctc cccgccgcgt cccacgcttg
4441 ttcccggatc tgaccaccag cgaaatccga tttttgcacc gagctgggta ataagcgttg
4501 gcaatttaac cgccagtcag gctttctttc acagtgtgga ttggcgataa aaaacaactg
4561 ctgacgccgc tgcgcgatca gttcacccgt tcaccgctgg ataacgactt ggcgtaagtg
4621 aagcgacccg taagacccta acgcctgggt cgaacgctgg aaggcggcgg gccaaaccag
4681 gccgaagcag cgttgttgca gttcacggca gatacacttg ctgttgcggt gctgattacg
4741 accgctcact cgtggcagca acaggggaaa accttattta tcagccggaa aacctaccgg
4801 attgttggta gtggtcaata ggcgattacc gttgtgttga agtggcgagc gatacaccgc
4861 ttccggcgcg gattggcctg aactgccaac tggcgcaggt agcagagcgg gtaaactggc
4921 tcggattagg gccgcaagaa aactatcccg accgccttac tgccgcctgt tttgaccgct
4981 gggatctgcc aagtcagaca gtatagcccg tacgtcttcc cgagcgaaaa cggtctgcgc
5041 tgcgggacgc gcgaattgaa tttggcccac accagtggcg cggcgacttc cagttcaata
5101 tcagccgcta cagtgaacag caactgttgg aaaccagcct tcgccaactg ctgcacgcgg
5161 aagaaggcac tggctgaata tcgacggttt ccagttgggg attggtggcg acgactcctg
5221 gagcccgtca gtatcggcgg acttccaact gagcgccggt cgctacctta ccagttggtc
5281 tggtgtcaaa aagcgtccgc ttgagtctag cgatcgcgcg cagatctgtc atgtgagcaa
5341 aaggccagca aaaggccagg aaccgtaaaa aggccgcgtt gctggcgttt ttccataggc
5401 tccgcccccc tgacgagcat cacaaaaatc gacgctcaag tcagaggtgg cgaaacccga
5461 caggactata aagataccag gcgtttcccc ctggaagctc cctcgtgcgc tctcctgttc
5521 cgaccctgcc gcttaccgga tacctgtccg cctttctccc ttcgggaagc gtggcgcttt
5581 ctcatagctc acgctgtagg tatctcagtt cggtgtaggt cgttcgctcc aagctgggct
5641 gtgtgcacga acccccccgtt cagcccgacc gctgcgcctt atccggtaac tatcgtcttg
```

[1022]

```
5701 agtccaaccc ggtaagacac gacttatcgc cactggcagc agccactggt aacaggatta
5761 gcagagcgag gtatgtaggc ggtgctacag agttcttgaa gtggtggcct aactacggct
5821 acactagaag aacagtattt ggtatctgcg ctctgctgaa gccagttacc ttcggaaaaa
5881 gagttggtag ctcttgatcc ggcaaacaaa ccaccgctgg tagcggtggt ttttttgttt
5941 gcaagcagca gattacgcgc agaaaaaaag gatctcaaga agatcctttg atcttttcta
6001 cggggtctga cgctcagtgg aacgaaaact cacgttaagg gattttggtc atgagattat
6061 caaaaaggat cttcacctag atccttttca cgtagaaagc cagtccgcag aaacggtgct
6121 gaccccggat gaatgtcagc tactgggcta tctggacaag ggaaaacgca agcgcaaaga
6181 gaaagcaggt agcttgcagt gggcttacat ggcgatagct agactgggcg gttttatgga
6241 cagcaagcga accggaattg ccagctgggg cgccctctgg taaggttggg aagccctgca
6301 aagtaaactg gatggctttc ttgccgccaa ggatctgatg gcgcagggga tcaagatctg
6361 atcaagagac aggatgagga tcgtttcgca tgattgaaca agatggattg cacgcaggtt
6421 ctccggccgc ttgggtggag aggctattcg gctatgactg ggcacaacag acaatcggct
6481 gctctgatgc cgccgttgttc cggctgtcag cgcaggggcg cccggttctt tttgtcaaga
6541 ccgacctgtc cggtgccctg aatgaactgc aagacgaggc agcgcggcta tcgtggctgg
6601 ccacgacggg cgttccttgc gcagctgtgc tcgacgttgt cactgaagcg ggaagggact
6661 ggctgctatt gggcgaagtg ccggggcagg atctcctgtc atctcacctt gctcctgccg
6721 agaaagtatc catcatggct gatgcaatgc ggcggctgca tacgcttgat ccggctacct
6781 gcccattcga ccaccaagcg aaacatcgca tcgagcgagc acgtactcgg atggaagccg
6841 gtcttgtcga tcaggatgat ctggacgaag agcatcaggg gctcgcgcca gccgaactgt
6901 tcgccaggct caaggcgagc atgcccgacg gcgaggatct cgtcgtgacc catggcgatg
6961 cctgcttgcc gaatatcatg gtggaaaatg gccgcttttc tggattcatc gactgtggcc
7021 ggctgggtgt ggcggaccgc tatcaggaca tagcgttggc tacccgtgat attgctgaag
7081 agcttggcgg cgaatgggct gaccgcttcc tcgtgcttta cggtatcgcc gctcccgatt
7141 cgcagcgcat cgccttctat cgccttcttg acgagttctt ctgaatttaa agcccaatac
7201 gcaaaccgcc tctccccgcg cgttggccga agcggttcaa tattttgtta aaattcgcgt
7261 taaatttttg ttaaatcagc tatttttttaa ccaataggcc gaaatcggca aaatcccttg
7321 taaatcaaaa gaatagaccg agatagggtt gagtgttgtt ccagtttgga acaagagtcc
7381 actattaaag aacgtggact ccaacgtcaa agggcgaaaa accgtctatc agggcgttgg
7441 cccactacgt gaaccttcac cctaatcaag ttttttgggg tcgaggtgcc gtaaagcact
7501 aaatcggaac cctaaagggа gcccccgatt tagagcttga cggggaaacc ggcgaacgtg
7561 gcgagaaagg aagggaagaa agcgaaagga gcgggcgcta gggcgctggc aagtgtagcg
7621 gtcacgctgc gcgtaaccac cacacccgcc gcgctaagcg ccgctacagg gcgcgtccct
7681 tcgccttcag gctgcgtcga gtactgtact gtgagccaga gttgcccggc gctctccggc
7741 tgcggtagtt caggcagttc aatcaactgt ttaccttgtg gagcgactcc agaggcactt
7801 caccgcttgc cagcggctta cgatccagcg ccacgatcca gtgcaggaga tcgttatcgc
7861 tatacggaac aggtattcgc tggtcacttc gataaggttt gcccggataa acggaactgg
7921 aaaaactgct gctggtgttt tgcttccgtc agtgctggat cggcgtgcgg tcggcaaaga
7981 ccagaccgtt ctaacagaac tggcgattgt tcggcgtatc gccaaaatca ccgccgtaag
8041 ccgaccacgg gttgccgttt tcagcaggat ttaatcagcg actgatccac ccagtcccag
8101 acgaagccgc cctgtaaacg gggatactga cgaaacgcct gccagtattt agcgaaaccg
8161 ccaagactgt tacccaagcg tgggcgtatt cgcaaaggat cagcgggcgc gtctctccag
8221 gtagcgaaag ccttttttga tcgacctttc ggcacagccg ggaagggctg gtcttcaacc
8281 acgcgcgcgt acaacgggca aataatatcg gtggccgtgg tgtcggctcc gccgccttca
8341 actgcaccgg gcgggaagga tcgacagatt tgatccagcg atacagcgcg tcgtgattag
8401 cgccgtggcc tgattcaatt ccccagcgac cagtagatca cactcgggtg attacgattg
8461 cgctgcacca gtcgcgttac ggttcgctct tcgccggtag ccagcgcgga tcacggtcag
8521 acgattcgtt ggcacgatcc gtgggtttca atactggctt caaaccacca ctaacaggcc
8581 gtagcggtcg cacagcgtgt accacagcgg ttggttcgga taatcgaaca gcgcacggcg
8641 ttaaagttgt tctgcttcaa cagcaggata ttctgcacct tcgtctgctc ttcctaacct
8701 gaccaagcag aggatctgct cgtgacggtt aatcctcgaa tcagcaacgg cttgccgttc
8761 agcagcagca gaccaagttc aatccgcacc tcgcggaaac cgacaacgca ggcttctgct
8821 tcaatcagcg tgccgtcggc ggtgtgcagt tcaaccaccg cacgatagag attcgggatt
8881 tcggcgctcc acagtttcgg gttttcgacg ttcagacgta gtgtgacgcg atctgcaaac
8941 caccacgctc aacgataatt tcaccgccga aaggcgcggt gccgctggcg acctgcgttt
9001 caccctgcca gaaagaaact gttacccgta ggtagtcacg caactcgccg cacactgaac
9061 ttcagcctcc agtacagcgc ggctgaaatc gtcttaaagc gagtggcaac tggaaatcgc
9121 tgatttgtgt agtcggttta gcagcaacga gacttcacgg aaaatccgct aatccgccac
9181 agatcctgat cttccagata actgccgtca ctccaacgca gcaccttcac cgcgaggcgg
9241 ttttctccgg cgcgtaaaaa tcgctcaggt caaattcaga cggcaaacga ctgtcctggc
9301 cgtaaccgac ccagcgcccg ttgcaccaca gattgaaacg ccgagtttac gcctcaaaaa
9361 taattcgcgt ctggccttcc tgtagccagc tttcacaact ataatagtga gcgagtaaca
9421 acccgtcgga ttctccgtgg gaacaaacgg cggattgacc gtatagggat aggttacgtt
9481 ggtgtagtag ggcgctccgt aaccgtgcta ctgccagttt gaggggacga cgacagtatc
9541 ggcctcagga agatcgcact ccagccagct ttccggcacc gcttctggta ctggaaacca
9601 ggcaaagcgc ctatcgccta tcaggctgca caactgttgg gaagggcgat ctgtgcgggc
9661 ctcttcgcta ttacgccagc ttgcgaaagg gggtagtgct gcaaggcgat taagttgggt
9721 aacgccaggg ttttcccagt cacgacgtgg atctgggcca ctccctct (서열 번호: 503)
```

[1023]

pP112 (서열번호 : 504)

```
       1 ctgcgcgctc gctcgctcac tgaggccgcc cgggcaaagc ccgggcgtcg ggcgaccttt
      61 ggtcgcccgg cctcagtgag cgagcgagcg cgcagagagg gagtggccaa ctccatcact
     121 aggggttcct ggaggggtgg agtcgtgacg tgaattacgt catagggtta gggaggtcgg
     181 ccgctctagg agttaatttt taaaaagcag tcaaaagtcc aagtgccctt gcgagcattt
     241 actctctctg tttgctctgg ttaataatct caggagcaca aacattcctt actagttcta
     301 ggagttaatt tttaaaaagc agtcaaaagt ccaagtgccc ttgcgagcat ttactctctc
     361 tgtttgctct ggttaataat ctcaggagca caaacattcc ttactagttc tagagcggcc
     421 gccagtgtgc tggaattcgg ctttttagg gctggaagct acctttgaca tcatttcctc
     481 tgcgaatgca tgtataattt ctacagaacc tattagaaag gatcacccag cctctgcttt
     541 tgtacaactt tcccttaaaa aactgccaat cccactgctg tttggcccaa tagtgagaac
     601 tttttcctgc tgcctcttgg tgcttttgcc tatggcccct attctgcctg ctgaagacac
     661 tcttgccagc atggacttaa acccctccag ctctgacaat cctctttctc ttttgtttta
     721 catgaagggt ctggcagcca aagcaatcac tcaaagttca aaccttatca ttttttgctt
     781 tgttcctctt ggccttggtt ttgtacatca gctttgaaaa taccatccca gggttaatgc
     841 tggggttaat ttataactga gagtgctcta gttctgcaat acaggacatg ctataaaaat
     901 ggaaagatgt tgctttctga gagatcagct tacatgtggt accgagctcg gatccactag
     961 taacggccgc cagtgtgctg gaattcggct ttccaggcca tctccaacca tgggagtgag
    1021 gcacccgccc tgctcccacc ggctcctggc cgtctgcgcc ctcgtgtcct tggcaaccgc
    1081 tgcactcctg gagtttgggc tgagctgggt ctttctggtg gccctgctga agggagtcca
    1141 gtgtgagcag cagggagcca gcagaccagg gccccgggat gcccaggcac accccggccg
    1201 tcccagagca gtgcccacac agtgcgacgt ccccccccaac agccgcttcg attgcgcccc
    1261 tgacaaggcc atcacccagg aacagtgcga ggcccgcggc tgctgctaca tccctgcaaa
    1321 gcaggggctg cagggagccc agatggggca gccctggtgc ttcttcccac ccagctaccc
    1381 cagctacaag ctggagaacc tgagctcctc tgaaatgggc tacacggcca ccctgacccg
    1441 taccaccccc accttcttcc ccaaggacat cctgaccctg cggctggacg tgatgatgga
    1501 gactgagaac cgcctccact tcacgatcaa agatccagct aacaggcgct acgaggtgcc
    1561 cttggagacc ccgcgtgtcc acagccgggc accgtcccca ctctacagcg tggagttctc
    1621 cgaggagccc ttcggggtga tcgtgcaccg gcagctggac ggccgcgtgc tgctgaacac
    1681 gacggtggcg cccctgttct ttgcggacca gttccttcag ctgtccacct cgctgccctc
    1741 gcagtatatc acaggcctcg ccgagcacct cagtcccctg atgctcagca ccagctggac
    1801 caggatcacc ctgtggaacc gggaccttgc gcccacgccc ggtgcgaacc tctacgggtc
    1861 tcacccttc tacctggcgc tggaggacgg cgggtcggca cacggggtgt tcctgctaaa
    1921 cagcaatgcc atggatgtgg tcctgcagcc gagccctgcc cttagctgga ggtcgacagg
    1981 tgggatcctg gatgtctaca tcttcctggg cccagagccc aagagcgtgg tgcagcagta
    2041 cctggacgtt gtgggatacc cgttcatgcc gccatactgg ggcctgggct tccacctgtg
    2101 ccgctggggc tactcctcca ccgctatcac ccgccaggtg gtggagaaca tgaccagggc
    2161 ccacttcccc ctggacgtcc aatggaacga cctggactac atggactccc ggagggactt
    2221 cacgttcaac aaggatggct tccgggactt cccggccatg gtgcaggagc tgcaccaggg
    2281 cggccggcgc tacatgatga tcgtggatcc tgccatcagc agctcgggcc ctgccgggag
    2341 ctacaggccc tacgacgagg gtctgcggag gggggttttc atcaccaacg agaccggcca
    2401 gccgctgatt gggaaggtat ggcccgggtc cactgccttc cccgacttca ccaaccccac
    2461 agccctggcc tggtgggagg acatggtggc tgagttccat gaccaggtgc ccttcgacgg
    2521 catgtggatt gacatgaacg agccttccaa cttcatcaga ggctctgagg acggctgccc
    2581 caacaatgag ctggagaacc caccctacgt gcctggggtg gttgggggga ccctccaggc
    2641 ggccaccatc tgtgcctcca gccaccagtt tctctccaca cactacaacc tgcacaacct
    2701 ctacggcctg accgaagcca tcgcctccca cagggcgctg gtgaaggctc gggggacacg
    2761 cccatttgtg atctcccgct cgacctttgc tggccacggc cgatacgccg gccactggac
    2821 gggggacgtg tggagctcct gggagcagct cgcctcctcc gtgccagaaa tcctgcagtt
    2881 taacctgctg ggggtgcctc tggtcggggc cgacgtctgc ggcttcctgg gcaacacctc
    2941 agaggagctg tgtgtgcgct ggacccagct gggggccttc taccccttca tgcggaacca
    3001 caacagcctg ctcagtctgc cccaggagcc gtacagcttc agcgagccgg cccagcaggc
    3061 catgaggaag gccctcaccc tgcgctacgc actcctcccc cacctctaca cactgttcca
    3121 ccaggcccac gtcgcggggg agaccgtggc ccggcccctc ttcctggagt tccccaagga
    3181 ctctagcacc tggactgtgg accaccagct cctgtggggg gaggccctgc tcatcacccc
    3241 agtgctccag gccgggaagg ccgaagtgac tggctacttc cccttgggca catggtacga
    3301 cctgcagacg gtgccaatag aggcccttgg cagcctccca cccccacctg cagctccccg
    3361 tgagccagcc atccacagcg aggggcagtg ggtgacgctg ccggcccccc tggacaccat
    3421 caacgtccac ctccgggctg ggtacatcat ccccctgcag ggccctggcc tcacaaccac
    3481 agagtcccgc cagcagccca tggccctggc tgtggccctg accaagggtg gagaggcccg
    3541 aggggagctg ttctgggacg atggagagag cctggaagtg ctggagcgag gggcctacac
    3601 acaggtcatc ttcctggcca ggaataacac gatcgtgaat gagctggtac gtgtgaccag
    3661 tgagggagct ggcctgcagc tgcagaaggt gactgtcctg ggcgtggcca cggcgcccca
    3721 gcaggtcctc tccaacggtg tccctgtctc caacttcacc tacagccccg acaccaaggt
    3781 cctggacatc tgtgtctcgc tgttgatggg agagcagttt ctcgtcagct ggtgttagcc
    3841 gggcggagtg tgttagtctc tccagaggga ggctggttcc ccagggaagc agagcctgtg
    3901 tgcgggcagc agctgtgtgc gggcctgggg gttgttaagt gcaattattt ttaataaaag
```

[1024]

```
3961 gggcatttgg aaaaaaaaaa aaaaggtagc agtcgacaga tgaattctgc agatctgtgg
4021 cttctagctg cccgggtggc atccctgtga cccctcccca gtgcctctcc tggccctgga
4081 agttgccact ccagtgccca ccagccttgt cctaataaaa ttaagttgca tcattttgtc
4141 tgactaggtg tccttctata atattatggg gtggaggggg gtggtatgga gcaaggggca
4201 agttgggaag acaacctgag ttgttgggat tccaggcatc gagtagataa gtagcatggc
4261 gggttaatca ttaactacaa ggaaccccta gtgatggagt tggccactcc ctctctgcgc
4321 gctcgctcgc tcactgaggc cgggcgacca aaggtcgccc gacgcccggg ctttgcccgg
4381 gcggcctcag tgagcgagcg agcgcgcaga gagggacaga tccgaagccg ggcaaatcag
4441 cgcctggcag cagtggcgtc tggcggaaaa cctcagtgtg acgctccccg ccgcgtccca
4501 cgcttgttcc cggatctgac caccagcgaa atccgatttt tgcaccgagc tgggtaataa
4561 gcgttggcaa tttaaccgcc agtcaggctt tctttcacag tgtggattgg cgataaaaaa
4621 caactgctga cgccgctgcg cgatcagttc acccgttcac cgctggataa cgacttggcg
4681 taagtgaagc gacccgtaag accctaacgc ctgggtcgaa cgctggaagg cggcgggcca
4741 aaccaggccg aagcagcgtt gttgcagttc acggcagata cacttgctgt tgcggtgctg
4801 attacgaccg ctcactcgtg gcagcaacag gggaaaacct tatttatcag ccggaaaacc
4861 taccggattg ttggtagtgg tcaataggcg attaccgttg tgttgaagtg gcgagcgata
4921 caccgcttcc ggcgcggatt ggcctgaact gccaactggc gcaggtagca gagcgggtaa
4981 actggctcgg attagggccg caagaaaact atcccgaccg ccttactgcc gcctgttttg
5041 accgctggga tctgccaagt cagacagtat agcccgtacg tcttcccgag cgaaaacggt
5101 ctgcgctgcg ggacgcgcga attgaatttg gcccacacca gtggcgcggc gacttccagt
5161 tcaatatcag ccgctacagt gaacagcaac tgttggaaac cagccttcgc caactgctgc
5221 acgcggaaga aggcactggc tgaatatcga cggtttccag ttggggattg gtggcgacga
5281 ctcctggagc ccgtcagtat cggcggactt ccaactgagc gccggtcgct accttaccag
5341 ttggtctggt gtcaaaaagc gtccgcttga gtctagcgat cgcgcgcaga tctgtcatgt
5401 gagcaaaagg ccagcaaaag gccaggaacc gtaaaaaggc cgcgttgctg gcgtttttcc
5461 ataggctccg ccccccctgac gagcatcaca aaaatcgacg ctcaagtcag aggtggcgaa
5521 acccgacagg actataaaga taccaggcgt ttcccccctgg aagctccctc gtgcgctctc
5581 ctgttccgac cctgccgctt accggatacc tgtccgcctt tctcccttcg ggaagcgtgg
5641 cgctttctca tagctcacgc tgtaggtatc tcagttcggt gtaggtcgtt cgctccaagc
5701 tgggctgtgt gcacgaaccc cccgttcagc ccgaccgctg cgccttatcc ggtaactatc
5761 gtcttgagtc caacccggta agacacgact tatcgccact ggcagcagcc actggtaaca
5821 ggattagcag agcgaggtat gtaggcggtg ctacagagtt cttgaagtgg tggcctaact
5881 acggctacac tagaagaaca gtatttggta tctgcgctct gctgaagcca gttaccttcg
5941 gaaaaagagt tggtagctct tgatccggca aacaaaccac cgctggtagc ggtggttttt
6001 ttgtttgcaa gcagcagatt acgcgcagaa aaaaaggatc tcaagaagat cctttgatct
6061 tttctacggg gtctgacgct cagtggaacg aaaactcacg ttaagggatt ttggtcatga
6121 gattatcaaa aaggatcttc acctagatcc ttttcacgta gaaagccagt ccgcagaaac
6181 ggtgctgacc ccggatgaat gtcagctact gggctatctg gacaagggaa aacgcaagcg
6241 caaagagaaa gcaggtagct tgcagtgggc ttacatggcg atagctagac tgggcggttt
6301 tatggacagc aagcgaaccg gaattgccag ctggggcgcc ctctggtaag gttgggaagc
6361 cctgcaaagt aaactggatg gctttcttgc cgccaaggat ctgatggcgc aggggatcaa
6421 gatctgatca agagacagga tgaggatcgt ttcgcatgat tgaacaagat ggattgcacg
6481 caggttctcc ggccgcttgg gtggagaggc tattcggcta tgactgggca caacagacaa
6541 tcggctgctc tgatgccgcc gtgttccggc tgtcagcgca ggggcgcccg gttctttttg
6601 tcaagaccga cctgtccggt gccctgaatg aactgcaaga cgaggcagcg cggctatcgt
6661 ggctggccac gacgggcgtt ccttgcgcag ctgtgctcga cgttgtcact gaagcgggaa
6721 gggactggct gctattgggc gaagtgccgg ggcaggatct cctgtcatct caccttgctc
6781 ctgccgagaa agtatccatc atggctgatg caatgcggcg gctgcatacg cttgatccgg
6841 ctacctgccc attcgaccac caagcgaaac atcgcatcga gcgagcacgt actcggatgg
6901 aagccggtct tgtcgatcag gatgatctgg acgaagagca tcaggggctc gcgccagccg
6961 aactgttcgc caggctcaag gcgagcatgc ccgacggcga ggatctcgtc gtgacccatg
7021 gcgatgcctg cttgccgaat atcatggtgg aaaatggccg cttttctgga ttcatcgact
7081 gtggccggct gggtgtggcg gaccgctatc aggacatagc gttggctacc cgtgatattg
7141 ctgaagagct tggcggcgaa tgggctgacc gcttcctcgt gctttacggt atcgccgctc
7201 ccgattcgca gcgcatcgcc ttctatcgcc ttcttgacga gttcttctga atttaaagcc
7261 caatacgcaa accgcctctc cccgcgcgtt ggccgaagcg gttcaatatt ttgttaaaat
7321 tcgcgttaaa tttttgttaa atcagctatt ttttaaccaa taggccgaaa tcggcaaaat
7381 cccttgtaaa tcaaaagaat agaccgagat agggttgagt gttgttccag tttggaacaa
7441 gagtccacta ttaaagaacg tggactccaa cgtcaaaggg cgaaaaaccg tctatcaggg
7501 cgttggccca ctacgtgaac cttcacccta atcaagtttt ttggggtcga ggtgccgtaa
7561 agcactaaat cggaacccta aagggagccc ccgatttaga gcttgacggg gaaaccggcg
7621 aacgtggcga gaaaggaagg gaagaaagcg aaaggagcgg gcgctagggc gctggcaagt
7681 gtagcggtca cgctgcgcgt aaccaccaca cccgccgcgc taagcgccgc tacagggcgc
7741 gtcccttcgc cttcaggctg cgtcgagtac tgtactgtga gccagagttg cccggcgctc
7801 tccggctgcg gtagttcagg cagttcaatc aactgtttac cttgtggagc gactccagag
7861 gcacttcacc gcttgccagc ggcttacgat ccagcgccac gatccagtgc aggagatcgt
7921 tatcgctata cggaacaggt attcgctggt cacttcgata aggtttgccc ggataaacgg
7981 aactggaaaa actgctgctg gtgttttgct tccgtcagtg ctggatcggc gtgcggtcgg
```

[1025]

```
      8041 caaagaccag accgttctaa cagaactggc gattgttcgg cgtatcgcca aaatcaccgc
      8101 cgtaagccga ccacgggttg ccgttttcag caggatttaa tcagcgactg atccacccag
      8161 tcccagacga agccgccctg taaacgggga tactgacgaa acgcctgcca gtatttagcg
      8221 aaaccgccaa gactgttacc caagcgtggg cgtattcgca aaggatcagc gggcgcgtct
      8281 ctccaggtag cgaaagcctt ttttgatcga cctttcggca cagccgggaa gggctggtct
      8341 tcaaccacgc gcgcgtacaa cgggcaaata atatcggtgg ccgtggtgtc ggctccgccg
      8401 ccttcaactg caccgggcgg gaaggatcga cagatttgat ccagcgatac agcgcgtcgt
      8461 gattagcgcc gtggcctgat tcaattcccc agcgaccagt agatcacact cgggtgatta
      8521 cgattgcgct gcaccagtcg cgttacggtt cgctcttcgc cggtagccag cgcggatcac
      8581 ggtcagacga ttcgttggca cgatccgtgg gtttcaatac tggcttcaaa ccaccactaa
      8641 caggccgtag cggtcgcaca gcgtgtacca cagcggttgg ttcggataat cgaacagcgc
      8701 acggcgttaa agttgttctg cttcaacagc aggatattct gcaccttcgt ctgctcttcc
      8761 taacctgacc aagcagagga tctgctcgtg acggttaatc ctcgaatcag caacggcttg
      8821 ccgttcagca gcagcagacc aagttcaatc cgcacctcgc ggaaaccgac aacgcaggct
      8881 tctgcttcaa tcagcgtgcc gtcggcggtg tgcagttcaa ccaccgcacg atagagattc
      8941 gggatttcgg cgctccacag tttcgggttt tcgacgttca gacgtagtgt gacgcgatct
      9001 gcaaaccacc acgctcaacg ataatttcac cgccgaaagg cgcggtgccg ctggcgacct
      9061 gcgtttcacc ctgccagaaa gaaactgtta cccgtaggta gtcacgcaac tcgccgcaca
      9121 ctgaacttca gcctccagta cagcgcggct gaaatcgtct taaagcgagt ggcaactgga
      9181 aatcgctgat ttgtgtagtc ggtttagcag caacgagact tcacggaaaa tccgctaatc
      9241 cgccacagat cctgatcttc cagataactg ccgtcactcc aacgcagcac cttcaccgcg
      9301 aggcggtttt ctccggcgcg taaaaatcgc tcaggtcaaa ttcagacggc aaacgactgt
      9361 cctggccgta accgacccag cgcccgttgc accacagatt gaaacgccga gtttacgcct
      9421 caaaaataat tcgcgtctgg ccttcctgta gccagctttc acaactataa tagtgagcga
      9481 gtaacaaccc gtcggattct ccgtgggaac aaacggcgga ttgaccgtat agggataggt
      9541 tacgttggtg tagtagggcg ctccgtaacc gtgctactgc cagtttgagg ggacgacgac
      9601 agtatcggcc tcaggaagat cgcactccag ccagctttcc ggcaccgctt ctggtactgg
      9661 aaaccaggca aagcgcctat cgcctatcag gctgcacaac tgttgggaag ggcgatctgt
      9721 gcgggcctct tcgctattac gccagcttgc gaaagggggt agtgctgcaa ggcgattaag
      9781 ttgggtaacg ccagggtttt cccagtcacg acgtggatct gggccactcc ctct (서열번호: 504)

pP113 (서열번호: 505)
         1 ctgcgcgctc gctcgctcac tgaggccgcc cgggcaaagc ccgggcgtcg ggcgaccttt
        61 ggtcgcccgg cctcagtgag cgagcgagcg cgcagagagg gagtggccaa ctccatcact
       121 aggggttcct ggaggggtgg agtcgtgacg tgaattacgt cataggggta gggaggtcgg
       181 ccgctctagg agttaatttt taaaaagcag tcaaaagtcc aagtgccctt gcgagcattt
       241 actctctctg tttgctctgg ttaataatct caggagcaca aacattcctt actagttcta
       301 ggagttaatt tttaaaaagc agtcaaaagt ccaagtgccc ttgcgagcat ttactctctc
       361 tgtttgctct ggttaataat ctcaggagca caaacattcc ttactagttc tagagcggcc
       421 gccagtgtgc tggaattcgg ctttttttagg gctggaagct acctttgaca tcatttcctc
       481 tgcgaatgca tgtataattt ctacagaacc tattagaaag gatcacccag cctctgcttt
       541 tgtacaactt tcccttaaaa aactgccaat cccactgctg tttggcccaa tagtgagaac
       601 tttttcctgc tgcctcttgg tgcttttgcc tatggcccct attctgcctg ctgaagacac
       661 tcttgccagc atggacttaa acccctccag ctctgacaat cctctttctc ttttgtttta
       721 catgaagggt ctggcagcca aagcaatcac tcaaagttca aaccttatca ttttttgctt
       781 tgttcctctt ggccttggtt ttgtacatca gctttgaaaa taccatccca gggttaatgc
       841 tggggttaat ttataactga gagtgctcta gttctgcaat acaggacatg ctataaaaat
       901 ggaaagatgt tgctttctga gagatcagct tacatgtggt accgagctcg gatccactag
       961 taacggccgc cagtgtgctg gaattcggct ttccaggcca tctccaacca tgggagtgag
      1021 gcacccgccc tgctcccacc ggctcctggc cgtctgcgcc ctcgtgtcct tggcaaccgc
      1081 tatggagttt gggctgagct gggtctttct ggtggccctg ctgaagggag tccagtgtga
      1141 gcagcaggga gccagcagac cagggccccg ggatgcccag gcacaccccg gccgtcccag
      1201 agcagtgccc acacagtgcg acgtcccccc caacagccgc ttcgattgcg cccctgacaa
      1261 ggccatcacc caggaacagt gcgaggcccg cggctgctgc tacatccctg caaagcaggg
      1321 gctgcaggga gcccagatgg ggcagccctg gtgcttcttc ccacccagct accccagcta
      1381 caagctggag aacctgagct cctctgaaat gggctacacg gccaccctga cccgtaccac
      1441 ccccaccttc ttccccaagg acatcctgac cctgcggctg gacgtgatga tggagactga
      1501 gaaccgcctc cacttcacga tcaaagatcc agctaacagg cgctacgagg tgcccttgga
      1561 gaccccgcgt gtccacagcc gggcaccgtc cccactctac agcgtggagt tctccgagga
      1621 gcccttcggg gtgatcgtgc accggcagct ggacggccgc gtgctgctga acacgacggt
      1681 ggcgcccctg ttctttgcgg accagttcct tcagctgtcc acctcgctgc cctcgcagta
      1741 tatcacaggc ctcgccgagc acctcagtcc cctgatgctc agcaccagct ggaccaggat
      1801 caccctgtgg aaccgggacc ttgcgcccac gcccggtgcg aacctctacg ggtctcaccc
      1861 tttctacctg gcgctggagg acggcgggtc ggcacacggg gtgttcctgc taaacagcaa
      1921 tgccatggat gtggtcctgc agccgagccc tgcccttagc tggaggtcga caggtgggat
      1981 cctggatgtc tacatcttcc tgggcccaga gcccaagagc gtggtgcagc agtacctgga
      2041 cgttgtggga tacccgttca tgccgccata ctggggcctg ggcttccacc tgtgccgctg
      2101 gggctactcc tccaccgcta tcacccgcca ggtggtggag aacatgacca gggcccactt
```

[1026]

2161 ccccctggac gtccaatgga acgacctgga ctacatggac tcccggaggg acttcacgtt
2221 caacaaggat ggcttccggg acttcccggc catggtgcag gagctgcacc agggcggccg
2281 gcgctacatg atgatcgtgg atcctgccat cagcagctcg ggccctgccg ggagctacag
2341 gccctacgac gagggtctgc ggaggggggt tttcatcacc aacgagaccg gccagccgct
2401 gattgggaag gtatggcccg ggtccactgc cttccccgac ttcaccaacc ccacagccct
2461 ggcctggtgg gaggacatgg tggctgagtt ccatgaccag gtgcccttcg acggcatgtg
2521 gattgacatg aacgagcctt ccaacttcat cagaggctct gaggacggct gccccaacaa
2581 tgagctggag aacccaccct acgtgcctgg ggtggttggg gggaccctcc aggcggccac
2641 catctgtgcc tccagccacc agtttctctc cacacactac aacctgcaca acctctacgg
2701 cctgaccgaa gccatcgcct cccacagggc gctggtgaag gctcgggggа cacgcccatt
2761 tgtgatctcc cgctcgacct ttgctggcca cggccgatac gccggccact ggacgggggа
2821 cgtgtggagc tcctgggagc agctcgcctc ctccgtgcca gaaatcctgc agtttaacct
2881 gctgggggtg cctctggtcg gggccgacgt ctgcggcttc ctgggcaaca cctcagagga
2941 gctgtgtgtg cgctggaccc agctgggggc cttctacccc ttcatgcgga accacaacag
3001 cctgctcagt ctgccccagg agccgtacag cttcagcgag ccggcccagc aggccatgag
3061 gaaggccctc accctgcgct acgcactcct cccccacctc tacacactgt tccaccaggc
3121 ccacgtcgcg ggggagaccg tggcccggcc cctcttcctg gagttcccca aggactctag
3181 cacctggact gtggaccacc agctcctgtg gggggaggcc ctgctcatca ccccagtgct
3241 ccaggccggg aaggccgaag tgactggcta cttccccttg ggcacatggt acgacctgca
3301 gacggtgcca atagaggccc ttggcagcct cccaccccca cctgcagctc cccgtgagcc
3361 agccatccac agcgaggggc agtgggtgac gctgccggcc cccctggaca ccatcaacgt
3421 ccacctccgg gctgggtaca tcatcccccт gcagggccct ggcctcacaa ccacagagtc
3481 ccgccagcag cccatggccc tggctgtggc cctgaccaag ggtggagagg cccgagggga
3541 gctgttctgg gacgatggag agagcctgga agtgctggag cgaggggcct acacacaggt
3601 catcttcctg gccaggaata acacgatcgt gaatgagctg gtacgtgtga ccagtgaggg
3661 agctggcctg cagctgcaga aggtgactgt cctgggcgtg gccacggcgc cccagcaggt
3721 cctctccaac ggtgtccctg tctccaactt cacctacagc cccgacacca aggtcctgga
3781 catctgtgtc tcgctgttga tgggagagca gtttctcgtc agctggtgtt agccgggcgg
3841 agtgtgttag tctctccaga gggaggctgg ttccccaggg aagcagagcc tgtgtgcggg
3901 cagcagctgt gtgcgggcct gggggttgtt aagtgcaatt atttttaata aaaggggcat
3961 ttggaaaaaa aaaaaaaagg tagcagtcga cagatgaatt ctgcagatct gtggcttcta
4021 gctgcccggg tggcatccct gtgacccctc cccagtgcct ctcctggccc tggaagttgc
4081 cactccagtg cccaccagcc ttgtcctaat aaaattaagt tgcatcattt tgtctgacta
4141 ggtgtccttc tataatatta tggggtggag gggggtggta tggagcaagg ggcaagttgg
4201 gaagacaacc tgagttgttg ggattccagg catcgagtag ataagtagca tggcgggtta
4261 atcattaact acaaggaacc cctagtgatg gagttggcca ctccctctct gcgcgctcgc
4321 tcgctcactg aggccgggcg accaaaggtc gcccgacgcc cgggctttgc ccgggcggcc
4381 tcagtgagcg agcgagcgcg cagagaggga cagatccgaa gccgggcaaa tcagcgcctg
4441 gcagcagtgg cgtctggcgg aaaacctcag tgtgacgctc cccgccgcgt cccacgcttg
4501 ttcccggatc tgaccaccag cgaaatccga tttttgcacc gagctgggta ataagcgttg
4561 gcaatttaac cgccagtcag gctttctttc acagtgtgga ttggcgataa aaaacaactg
4621 ctgacgccgc tgcgcgatca gttcacccgt tcaccgctgg ataacgactt ggcgtaagtg
4681 aagcgacccg taagacccta acgcctgggt cgaacgctgg aaggcggcgg gccaaaccag
4741 gccgaagcag cgttgttgca gttcacggca gatacacttg ctgttgcggt gctgattacg
4801 accgctcact cgtggcagca acaggggaaa accttattta tcagccggaa aacctaccgg
4861 attgttggta gtggtcaata ggcgattacc gttgtgttga agtggcgagc gatacaccgc
4921 ttccggcgcg gattggcctg aactgccaac tggcgcaggt agcagagcgg gtaaactggc
4981 tcggattagg gccgcaagaa aactatcccg accgccttac tgccgcctgt tttgaccgct
5041 gggatctgcc aagtcagaca gtatagcccg tacgtcttcc cgagcgaaaa cggtctgcgc
5101 tgcgggacgc gcgaattgaa tttggcccac accagtggcg cggcgacttc cagttcaata
5161 tcagccgcta cagtgaacag caactgttgg aaaccagcct tcgccaactg ctgcacgcgg
5221 aagaaggcac tggctgaata tcgacggttt ccagttgggg attggtggcg acgactcctg
5281 gagcccgtca gtatcggcgg acttccaact gagcgccggt cgctaccttа ccagttggtc
5341 tggtgtcaaa aagcgtccgc ttgagtctag cgatcgcgcg cagatctgtc atgtgagcaa
5401 aaggccagca aaaggccagg aaccgtaaaa aggccgcgtt gctggcgttt ttccataggc
5461 tccgcccccc tgacgagcat cacaaaaatc gacgctcaag tcagaggtgg cgaaacccga
5521 caggactata aagataccag gcgtttcccc ctggaagctc cctcgtgcgc tctcctgttc
5581 cgaccctgcc gcttaccgga tacctgtccg cctttctccc ttcgggaagc gtggcgcttt
5641 ctcatagctc acgctgtagg tatctcagtt cggtgtaggt cgttcgctcc aagctgggct
5701 gtgtgcacga acccccgtt cagcccgacc gctgcgcctt atccggtaac tatcgtcttg
5761 agtccaaccc ggtaagacac gacttatcgc cactggcagc agccactggt aacaggatta
5821 gcagagcgag gtatgtaggc ggtgctacag agttcttgaa gtggtggcct aactacggct
5881 acactagaag aacagtattt ggtatctgcg ctctgctgaa gccagttacc ttcggaaaaa
5941 gagttggtag ctcttgatcc ggcaaacaaa ccaccgctgg tagcggtggt ttttttgttt
6001 gcaagcagca gattacgcgc agaaaaaaag gatctcaaga agatcctttg atcttttcta
6061 cggggtctga cgctcagtgg aacgaaaact cacgttaagg gattttggtc atgagattat
6121 caaaaaggat cttcacctag atccttttca cgtagaaagc cagtccgcag aaacggtgct
6181 gaccccggat gaatgtcagc tactgggcta tctggacaag ggaaaacgca agcgcaaaga

[1027]

```
      6241 gaaagcaggt agcttgcagt gggcttacat ggcgatagct agactgggcg gttttatgga
      6301 cagcaagcga accggaattg ccagctgggg cgccctctgg taaggttggg aagccctgca
      6361 aagtaaactg gatggctttc ttgccgccaa ggatctgatg gcgcagggga tcaagatctg
      6421 atcaagagac aggatgagga tcgtttcgca tgattgaaca agatggattg cacgcaggtt
      6481 ctccggccgc ttgggtggag aggctattcg gctatgactg ggcacaacag acaatcggct
      6541 gctctgatgc cgccgtgttc cggctgtcag cgcaggggcg cccggttctt tttgtcaaga
      6601 ccgacctgtc cggtgccctg aatgaactgc aagacgaggc agcgcggcta tcgtggctgg
      6661 ccacgacggg cgttccttgc gcagctgtgc tcgacgttgt cactgaagcg ggaagggact
      6721 ggctgctatt gggcgaagtg ccggggcagg atctcctgtc atctcacctt gctcctgccg
      6781 agaaagtatc catcatggct gatgcaatgc ggcggctgca tacgcttgat ccggctacct
      6841 gcccattcga ccaccaagcg aaacatcgca tcgagcgagc acgtactcgg atggaagccg
      6901 gtcttgtcga tcaggatgat ctggacgaag agcatcaggg gctcgcgcca gccgaactgt
      6961 tcgccaggct caaggcgagc atgcccgacg gcgaggatct cgtcgtgacc catggcgatg
      7021 cctgcttgcc gaatatcatg gtggaaaatg gccgcttttc tggattcatc gactgtggcc
      7081 ggctgggtgt ggcggaccgc tatcaggaca tagcgttggc tacccgtgat attgctgaag
      7141 agcttggcgg cgaatgggct gaccgcttcc tcgtgcttta cggtatcgcc gctcccgatt
      7201 cgcagcgcat cgccttctat cgccttcttg acgagttctt ctgaatttaa agcccaatac
      7261 gcaaaccgcc tctccccgcg cgttggccga agcggttcaa tattttgtta aaattcgcgt
      7321 taaatttttg ttaaatcagc tatttttaa ccaataggcc gaaatcggca aaatcccttg
      7381 taaatcaaaa gaatagaccg agatagggtt gagtgttgtt ccagtttgga acaagagtcc
      7441 actattaaag aacgtggact ccaacgtcaa agggcgaaaa accgtctatc agggcgttgg
      7501 cccactacgt gaaccttcac cctaatcaag ttttttgggg tcgaggtgcc gtaaagcact
      7561 aaatcggaac cctaaagga gcccccgatt tagagcttga cggggaaacc ggcgaacgtg
      7621 gcgagaaagg aagggaagaa agcgaaagga gcgggcgcta gggcgctggc aagtgtagcg
      7681 gtcacgctgc gcgtaaccac cacacccgcc gcgctaagcg ccgctacagg gcgcgtccct
      7741 tcgccttcag gctgcgtcga gtactgtact gtgagccaga gttgcccggc gctctccggc
      7801 tgcggtagtt caggcagttc aatcaactgt ttaccttgtg gagcgactcc agaggcactt
      7861 caccgcttgc cagcggctta cgatccagcg ccacgatcca gtgcaggaga tcgttatcgc
      7921 tatacggaac aggtattcgc tggtcacttc gataaggttt gcccggataa acggaactgg
      7981 aaaaactgct gctggtgttt tgcttccgtc agtgctggat cggcgtgcgg tcggcaaaga
      8041 ccagaccgtt ctaacagaac tggcgattgt tcggcgtatc gccaaaatca ccgccgtaag
      8101 ccgaccacgg gttgccgttt tcagcaggat ttaatcagcg actgatccac ccagtcccag
      8161 acgaagccgc cctgtaaacg gggatactga cgaaacgcct gccagtattt agcgaaaccg
      8221 ccaagactgt tacccaagcg tgggcgtatt cgcaaaggat cagcgggcgc gtctctccag
      8281 gtagcgaaag ccttttttga tcgacctttc ggcacagccg ggaagggctg gtcttcaacc
      8341 acgcgcgcgt acaacgggca aataatatcg gtggccgtgg tgtcggctcc gccgccttca
      8401 actgcaccgg gcgggaagga tcgacagatt tgatccagcg atacagcgcg tcgtgattag
      8461 cgccgtggcc tgattcaatt ccccagcgac cagtagatca cactcgggtg attacgattg
      8521 cgctgcacca gtcgcgttac ggttcgctct tcgccggtag ccagcgcgga tcacggtcag
      8581 acgattcgtt ggcacgatcc gtgggtttca atactggctt caaaccacca ctaacaggcc
      8641 gtagcggtcg cacagcgtgt accacagcgg ttggttcgga taatcgaaca gcgcacggcg
      8701 ttaaagttgt tctgcttcaa cagcaggata ttctgcacct tcgtctgctc ttcctaacct
      8761 gaccaagcag aggatctgct cgtgacggtt aatcctcgaa tcagcaacgg cttgccgttc
      8821 agcagcagca gaccaagttc aatccgcacc tcgcggaaac cgacaacgca ggcttctgct
      8881 tcaatcagcg tgccgtcggc ggtgtgcagt tcaaccaccg cacgatagag attcgggatt
      8941 tcggcgctcc acagtttcgg gttttcgacg ttcagacgta gtgtgacgcg atctgcaaac
      9001 caccacgctc aacgataatt tcaccgccga aaggcgcggt gccgctggcg acctgcgttt
      9061 caccctgcca gaaagaaact gttacccgta ggtagtcacg caactcgccg cacactgaac
      9121 ttcagcctcc agtacagcgc ggctgaaatc gtcttaaagc gagtggcaac tggaaatcgc
      9181 tgatttgtgt agtcggttta gcagcaacga gacttcacgg aaaatccgct aatccgccac
      9241 agatcctgat cttccagata actgccgtca ctccaacgca gcaccttcac cgcgaggcgg
      9301 ttttctccgg cgcgtaaaaa tcgctcaggt caaattcaga cggcaaacga ctgtcctggc
      9361 cgtaaccgac ccagcgcccg ttgcaccaca gattgaaacg ccgagtttac gcctcaaaaa
      9421 taattcgcgt ctggccttcc tgtagccagc tttcacaact ataatagtga gcgagtaaca
      9481 acccgtcgga ttctccgtgg gaacaaacgg cggattgacc gtatagggat aggttacgtt
      9541 ggtgtagtag ggcgctccgt aaccgtgcta ctgccagttt gaggggacga cgacagtatc
      9601 ggcctcagga agatcgcact ccagccagct ttccggcacc gcttctggta ctggaaacca
      9661 ggcaaagcgc ctatcgccta tcaggctgca caactgttgg gaagggcgat ctgtgcgggc
      9721 ctcttcgcta ttacgccagc ttgcgaaagg gggtagtgct gcaaggcgat taagttgggt
      9781 aacgccaggg ttttcccagt cacgacgtgg atctgggcca ctccctct (서열번호: 505)

pP114 (서열번호: 506)
        1 ctgcgcgctc gctcgctcac tgaggccgcc cgggcaaagc ccgggcgtcg ggcgaccttt
       61 ggtcgcccgg cctcagtgag cgagcgagcg cgcagagagg gagtggccaa ctccatcact
      121 aggggttcct ggaggggtgg agtcgtgacg tgaattacgt catagggtta gggaggtcgg
      181 ccgctctagg agttaatttt taaaaagcag tcaaaagtcc aagtgccctt gcgagcattt
      241 actctctctg tttgctctgg ttaataatct caggagcaca aacattcctt actagttcta
      301 ggagttaatt tttaaaaagc agtcaaaagt ccaagtgccc ttgcgagcat ttactctctc
```

[1028]

```
 361 tgtttgctct ggttaataat ctcaggagca caaacattcc ttactagttc tagagcggcc
 421 gccagtgtgc tggaattcgg ctttttttagg gctggaagct acctttgaca tcatttcctc
 481 tgcgaatgca tgtataattt ctacagaacc tattagaaag gatcacccag cctctgcttt
 541 tgtacaactt tcccttaaaa aactgccaat cccactgctg tttggcccaa tagtgagaac
 601 tttttcctgc tgcctcttgg tgcttttgcc tatggcccct attctgcctg ctgaagacac
 661 tcttgccagc atggacttaa acccctccag ctctgacaat cctctttctc ttttgtttta
 721 catgaagggt ctggcagcca aagcaatcac tcaaagttca aaccttatca ttttttgctt
 781 tgttcctctt ggccttggtt ttgtacatca gctttgaaaa taccatccca gggttaatgc
 841 tggggttaat ttataactga gagtgctcta gttctgcaat acaggacatg ctataaaaat
 901 ggaaagatgt tgctttctga gagatcagct tacatgtggt accgagctcg gatccactag
 961 taacggccgc cagtgtgctg gaattcggct ttccaggcca tctccaacca tggggtacag
1021 aatgcagctg ctgtcctgca ttgcactgtc actggcactg gttaccaact cacagcaggg
1081 agccagcaga ccagggcccc gggatgccca ggcacacccc ggccgtccca gagcagtgcc
1141 cacacagtgc gacgtccccc ccaacagccg cttcgattgc gcccctgaca aggccatcac
1201 ccaggaacag tgcgaggccc gcggctgctg ctacatccct gcaaagcagg ggctgcaggg
1261 agcccagatg gggcagccct ggtgcttctt cccacccagc taccccagct acaagctgga
1321 gaacctgagc tcctctgaaa tgggctacac ggccaccctg acccgtacca cccccacctt
1381 cttccccaag gacatcctga ccctgcggct ggacgtgatg atggagactg agaaccgcct
1441 ccacttcacg atcaaagatc cagctaacag gcgctacgag gtgcccttgg agaccccgcg
1501 tgtccacagc cgggcaccgt ccccactcta cagcgtggag ttctccgagg agcccttcgg
1561 ggtgatcgtg caccggcagc tggacggccg cgtgctgctg aacacgacgg tggcgcccct
1621 gttctttgcg gaccagttcc ttcagctgtc cacctcgctg ccctcgcagt atatcacagg
1681 cctcgccgag cacctcagtc ccctgatgct cagcaccagc tggaccagga tcaccctgtg
1741 gaaccgggac cttgcgccca cgcccggtgc gaacctctac gggtctcacc ctttctacct
1801 ggcgctggag gacggcgggt cggcacacgg ggtgttcctg ctaaacagca atgccatgga
1861 tgtggtcctg cagccgagcc ctgcccttag ctggaggtcg acaggtggga tcctggatgt
1921 ctacatcttc ctgggcccag agcccaagag cgtggtgcag cagtacctgg acgttgtggg
1981 atacccgttc atgccgccat actggggcct gggcttccac ctgtgccgct ggggctactc
2041 ctccaccgct atcacccgcc aggtggtgga gaacatgacc agggcccact tccccctgga
2101 cgtccaatgg aacgacctgg actacatgga ctcccggagg gacttcacgt tcaacaagga
2161 tggcttccgg gacttcccgg ccatggtgca ggagctgcac cagggcggcc ggcgctacat
2221 gatgatcgtg gatcctgcca tcagcagctc gggccctgcc gggagctaca ggccctacga
2281 cgagggtctg cggaggggag ttttcatcac caacgagacc ggccagccgc tgattgggaa
2341 ggtatggccc gggtccactg ccttccccga cttcaccaac cccacagccc tggcctggtg
2401 ggaggacatg gtggctgagt tccatgacca ggtgcccttc gacggcatgt ggattgacat
2461 gaacgagcct tccaacttca tcagaggctc tgaggacggc tgccccaaca atgagctgga
2521 gaacccaccc tacgtgcctg gggtggttgg ggggaccctc caggcggcca ccatctgtgc
2581 ctccagccac cagtttctct ccacacacta caacctgcac aacctctacg gcctgaccga
2641 agccatcgcc tcccacaggg cgctggtgaa ggctcggggg acacgcccat ttgtgatctc
2701 ccgctcgacc tttgctggcc acggccgata cgccggccac tggacggggg acgtgtggag
2761 ctcctgggag cagctcgcct cctccgtgcc agaaatcctg cagtttaacc tgctgggggt
2821 gcctctggtc ggggccgacg tctgcggctt cctgggcaac acctcagagg agctgtgtgt
2881 gcgctggacc cagctggggg ccttctaccc cttcatgcgg aaccacaaca gcctgctcag
2941 tctgccccag gagccgtaca gcttcagcga gccggcccag caggccatga ggaaggccct
3001 caccctgcgc tacgcactcc tcccccacct ctacacactg ttccaccagg cccacgtcgc
3061 gggggagacc gtggcccggc ccctcttcct ggagttcccc aaggactcta gcacctggac
3121 tgtggaccac cagctcctgt ggggggaggc cctgctcatc accccagtgc tccaggccgg
3181 gaaggccgaa gtgactggct acttcccctt gggcacatgg tacgacctgc agacggtgcc
3241 aatagaggcc cttggcagcc tcccaccccc acctgcagct ccccgtgagc cagccatcca
3301 cagcgagggg cagtgggtga cgctgccggc ccccctggac accatcaacg tccacctccg
3361 ggctgggtac atcatccccc tgcagggccc tggcctcaca accacagagt cccgccagca
3421 gcccatggcc ctggctgtgg ccctgaccaa gggtggagag gcccgagggg agctgttctg
3481 ggacgatgga gagagcctgg aagtgctgga gcgaggggcc tacacacagg tcatcttcct
3541 ggccaggaat aacacgatcg tgaatgagct ggtacgtgtg accagtgagg gagctggcct
3601 gcagctgcag aaggtgactg tcctgggcgt ggccacggcg ccccagcagg tcctctccaa
3661 cggtgtccct gtctccaact tcacctacag ccccgacacc aaggtcctgg acatctgtgt
3721 ctcgctgttg atgggagagc agtttctcgt cagctggtgt tagccgggcg gagtgtgtta
3781 gtctctccag agggaggctg gttccccagg gaagcagagc ctgtgtgcgg gcagcagctg
3841 tgtgcgggcc tgggggttgt taagtgcaat tatttttaat aaaaggggca tttggaaaaa
3901 aaaaaaaaag gtagcagtcg acagatgaat tctgcagatc tgtggcttct agctgcccgg
3961 gtggcatccc tgtgaccctt ccccagtgcc tctcctggcc ctggaagttg ccactccagt
4021 gcccaccagc cttgtcctaa taaaattaag ttgcatcatt ttgtctgact aggtgtcctt
4081 ctataatatt atggggtgga ggggggtggt atggagcaag gggcaagttg ggaagacaac
4141 ctgagttgtt gggattccag gcatcgagta gataagtagc atggcgggtt aatcattaac
4201 tacaaggaac ccctagtgat ggagttggcc actccctctc tgcgcgctcg ctcgctcact
4261 gaggccgggc gaccaaaggt cgcccgacgc ccgggctttg cccgggcggc ctcagtgagc
4321 gagcgagcgc gcagagaggg acagatccga agccgggcaa atcagcgcct ggcagcagtg
4381 gcgtctggcg gaaaacctca gtgtgacgct ccccgccgcg tcccacgctt gttcccggat
```

[1029]

```
4441 ctgaccacca gcgaaatccg atttttgcac cgagctgggt aataagcgtt ggcaatttaa
4501 ccgccagtca ggctttcttt cacagtgtgg attggcgata aaaaacaact gctgacgccg
4561 ctgcgcgatc agttcacccg ttcaccgctg gataacgact tggcgtaagt gaagcgaccc
4621 gtaagaccct aacgcctggg tcgaacgctg gaaggcggcg ggccaaacca ggccgaagca
4681 gcgttgttgc agttcacggc agatacactt gctgttgcgg tgctgattac gaccgctcac
4741 tcgtggcagc aacaggggaa aaccttattt atcagccgga aaacctaccg gattgttggt
4801 agtggtcaat aggcgattac cgttgtgttg aagtggcgag cgatacaccg cttccggcgc
4861 ggattggcct gaactgccaa ctggcgcagg tagcagagcg ggtaaactgg ctcggattag
4921 ggccgcaaga aaactatccc gaccgcctta ctgccgcctg ttttgaccgc tgggatctgc
4981 caagtcagac agtatagccc gtacgtcttc ccgagcgaaa acggtctgcg ctgcgggacg
5041 cgcgaattga atttggccca caccagtggc gcggcgactt ccagttcaat atcagccgct
5101 acagtgaaca gcaactgttg gaaaccagcc ttcgccaact gctgcacgcg gaagaaggca
5161 ctggctgaat atcgacggtt tccagttggg gattggtggc gacgactcct ggagcccgtc
5221 agtatcggcg gacttccaac tgagcgccgg tcgctacctt accagttggt ctggtgtcaa
5281 aaagcgtccg cttgagtcta gcgatcgcgc gcagatctgt catgtgagca aaaggccagc
5341 aaaaggccag gaaccgtaaa aagggccgcgt tgctggcgtt tttccatagg ctccgccccc
5401 ctgacgagca tcacaaaaat cgacgctcaa gtcagaggtg gcgaaacccg acaggactat
5461 aaagatacca ggcgtttccc cctggaagct ccctcgtgcg ctctcctgtt ccgaccctgc
5521 cgcttaccgg atacctgtcc gcctttctcc cttcgggaag cgtggcgctt tctcatagct
5581 cacgctgtag gtatctcagt tcggtgtagg tcgttcgctc caagctgggc tgtgtgcacg
5641 aacccccgt tcagcccgac cgctgcgcct tatccggtaa ctatcgtctt gagtccaacc
5701 cggtaagaca cgacttatcg ccactggcag cagccactgg taacaggatt agcagagcga
5761 ggtatgtagg cggtgctaca gagttcttga agtggtggcc taactacggc tacactagaa
5821 gaacagtatt tggtatctgc gctctgctga agccagttac cttcggaaaa agagttggta
5881 gctcttgatc cggcaaacaa accaccgctg gtagcggtgg ttttttgtt tgcaagcagc
5941 agattacgcg cagaaaaaaa ggatctcaag aagatccttt gatcttttct acggggtctg
6001 acgctcagtg gaacgaaaac tcacgttaag ggattttggt catgagatta tcaaaaagga
6061 tcttcaccta gatccttttc acgtagaaag ccagtccgca gaaacggtgc tgaccccgga
6121 tgaatgtcag ctactgggct atctggacaa gggaaaacgc aagcgcaaag agaaagcagg
6181 tagcttgcag tgggcttaca tggcgatagc tagactgggc ggttttatgg acagcaagcg
6241 aaccggaatt gccagctggg gcgccctctg gtaaggttgg gaagccctgc aaagtaaact
6301 ggatggcttt cttgccgcca aggatctgat ggcgcagggg atcaagatct gatcaagaga
6361 caggatgagg atcgtttcgc atgattgaac aagatggatt gcacgcaggt tctccggccg
6421 cttgggtgga gaggctattc ggctatgact gggcacaaca gacaatcggc tgctctgatg
6481 ccgccgtgtt ccggctgtca gcgcaggggc gcccggttct ttttgtcaag accgacctgt
6541 ccggtgccct gaatgaactg caagacgagg cagcgcggct atcgtggctg gccacgacgg
6601 gcgttccttg cgcagctgtg ctcgacgttg tcactgaagc gggaagggac tggctgctat
6661 tgggcgaagt gccggggcag gatctcctgt catctcacct tgctcctgcc gagaaagtat
6721 ccatcatggc tgatgcaatg cggcggctgc atacgcttga tccggctacc tgcccattcg
6781 accaccaagc gaaacatcgc atcgagcgag cacgtactcg gatggaagcc ggtcttgtcg
6841 atcaggatga tctggacgaa gagcatcagg ggctcgcgcc agccgaactg ttcgccaggc
6901 tcaaggcgag catgcccgac ggcgaggatc tcgtcgtgac ccatggcgat gcctgcttgc
6961 cgaatatcat ggtggaaaat ggccgctttt ctggattcat cgactgtggc cggctgggtg
7021 tggcggaccg ctatcaggac atagcgttgg ctacccgtga tattgctgaa gagcttggcg
7081 gcgaatgggc tgaccgcttc ctcgtgcttt acggtatcgc cgctcccgat tcgcagcgca
7141 tcgccttcta tcgccttctt gacgagttct tctgaattta aagcccaata cgcaaaccgc
7201 ctctccccgc gcgttggccg aagcggttca atattttgtt aaaattcgcg ttaaattttt
7261 gttaaatcag ctatttttta accaataggc cgaaatcggc aaaatccctt gtaaatcaaa
7321 agaatagacc gagatagggt tgagtgttgt tccagtttgg aacaagagtc cactattaaa
7381 gaacgtggac tccaacgtca aagggcgaaa aaccgtctat cagggcgttg gcccactacg
7441 tgaaccttca ccctaatcaa gttttttggg gtcgaggtgc cgtaaagcac taaatcggaa
7501 ccctaaaggg agcccccgat ttagagcttg acggggaaac cggcgaacgt ggcgagaaag
7561 gaagggaaga aagcgaaagg agcgggcgct agggcgctgg caagtgtagc ggtcacgctg
7621 cgcgtaacca ccacacccgc cgcgctaagc gccgctacag ggcgcgtccc ttcgccttca
7681 ggctgcgtcg agtactgtac tgtgagccag agttgcccgg cgctctccgg ctgcggtagt
7741 tcaggcagtt caatcaactg tttaccttgt ggagcgactc cagaggcact tcaccgcttg
7801 ccagcggctt acgatccagc gccacgatcc agtgcaggag atcgttatcg ctatacggaa
7861 caggtattcg ctggtcactt cgataaggtt tgcccggata aacggaactg gaaaaactgc
7921 tgctggtgtt ttgcttccgt cagtgctgga tcggcgtgcg gtcggcaaag accagaccgt
7981 tctaacagaa ctggcgattg ttcggcgtat cgccaaaatc accgccgtaa gccgaccacg
8041 ggttgccgtt ttcagcagga tttaatcagc gactgatcca cccagtccca gacgaagccg
8101 ccctgtaaac ggggatactg acgaaacgcc tgccagtatt tagcgaaacc gccaagactg
8161 ttacccaagc gtgggcgtat tcgcaaagga tcagcgggcg cgtctctcca ggtagcgaaa
8221 gccttttttg atcgaccttt cggcacagcc gggaagggct ggtcttcaac cacgcgcgcg
8281 tacaacgggc aaataatatc ggtggccgtg gtgtcggctc cgccgccttc aactgcaccg
8341 ggcgggaagg atcgacagat ttgatccagc gatacagcgc gtcgtgatta gcgccgtggc
8401 ctgattcaat tccccagcga ccagtagatc acactcgggt gattacgatt gcgctgcacc
8461 agtcgcgtta cggttcgctc ttcgccggta gccagcgcgg atcacggtca gacgattcgt
```

[1030]

```
      8521 tggcacgatc cgtgggtttc aatactggct tcaaaccacc actaacaggc cgtagcggtc
      8581 gcacagcgtg taccacagcg gttggttcgg ataatcgaac agcgcacggc gttaaagttg
      8641 ttctgcttca acagcaggat attctgcacc ttcgtctgct cttcctaacc tgaccaagca
      8701 gaggatctgc tcgtgacggt taatcctcga atcagcaacg gcttgccgtt cagcagcagc
      8761 agaccaagtt caatccgcac ctcgcggaaa ccgacaacgc aggcttctgc ttcaatcagc
      8821 gtgccgtcgg cggtgtgcag ttcaaccacc gcacgataga gattcgggat ttcggcgctc
      8881 cacagtttcg ggttttcgac gttcagacgt agtgtgacgc gatctgcaaa ccaccacgct
      8941 caacgataat ttcaccgccg aaaggcgcgg tgccgctggc gacctgcgtt tcaccctgcc
      9001 agaaagaaac tgttacccgt aggtagtcac gcaactcgcc gcacactgaa cttcagcctc
      9061 cagtacagcg cggctgaaat cgtcttaaag cgagtggcaa ctggaaatcg ctgatttgtg
      9121 tagtcggttt agcagcaacg agacttcacg gaaaatccgc taatccgcca cagatcctga
      9181 tcttccagat aactgccgtc actccaacgc agcaccttca ccgcgaggcg gttttctccg
      9241 gcgcgtaaaa atcgctcagg tcaaattcag acggcaaacg actgtcctgg ccgtaaccga
      9301 cccagcgccc gttgcaccac agattgaaac gccgagttta cgcctcaaaa ataattcgcg
      9361 tctggccttc ctgtagccag ctttcacaac tataatagtg agcgagtaac aacccgtcgg
      9421 attctccgtg ggaacaaacg gcggattgac cgtataggga taggttacgt tggtgtagta
      9481 gggcgctccg taaccgtgct actgccagtt tgaggggacg acgacagtat cggcctcagg
      9541 aagatcgcac tccagccagc tttccggcac cgcttctggt actggaaacc aggcaaagcg
      9601 cctatcgcct atcaggctgc acaactgttg ggaagggcga tctgtgcggg cctcttcgct
      9661 attacgccag cttgcgaaag ggggtagtgc tgcaaggcga ttaagttggg taacgccagg
      9721 gttttcccag tcacgacgtg gatctgggcc actccctct (서열 번호: 506)

pP150 (서열 번호: 507)
         1 ctgcgcgctc gctcgctcac tgaggccgcc cgggcaaagc ccgggcgtcg ggcgaccttt
        61 ggtcgcccgg cctcagtgag cgagcgagcg cgcagagagg gagtggccaa ctccatcact
       121 aggggttcct ggaggggtgg agtcgtgacg tgaattacgt cataggggtta gggaggtcgg
       181 ccgctctagg agttaatttt taaaaagcag tcaaaagtcc aagtgccctt gcgagcattt
       241 actctctctg tttgctctgg ttaataatct caggagcaca aacattcctt actagttcta
       301 ggagttaatt tttaaaaagc agtcaaaagt ccaagtgccc ttgcgagcat ttactctctc
       361 tgtttgctct ggttaataat ctcaggagca caaacattcc ttactagttc tagagcggcc
       421 gccagtgtgc tggaattcgg ctttttttagg gctggaagct acctttgaca tcatttcctc
       481 tgcgaatgca tgtataattt ctacagaacc tattagaaag gatcacccag cctctgcttt
       541 tgtacaactt tcccttaaaa aactgccaat cccactgctg tttggcccaa tagtgagaac
       601 tttttcctgc tgcctcttgg tgcttttgcc tatggcccct attctgcctg ctgaagacac
       661 tcttgccagc atggacttaa acccctccag ctctgacaat cctctttctc ttttgtttta
       721 catgaagggt ctggcagcca aagcaatcac tcaaagttca aaccttatca ttttttgctt
       781 tgttcctctt ggccttggtt ttgtacatca gctttgaaaa taccatccca gggttaatgc
       841 tggggttaat ttataactga gagtgctcta gttctgcaat acaggacatg ctataaaaat
       901 ggaaagatgt tgctttctga gagatcagct tacatgtggt accgagctcg gatccactag
       961 taacggccgc cagtgtgctg gaattcggct ttccaggcca tctttttta tgggagtgag
      1021 gcacccgccc tgctcccacc ggctcctggc cgtctgcgcc ctcgtgtcct tggcaaccgc
      1081 catggagttt gggctgagct gggtctttct ggtggccctg ctgaagggag tccagtgtga
      1141 gcagcaggga gccagcagac cagggccccg ggatgcccag gcacaccccg gccgtcccag
      1201 agcagtgccc acacagtgcg acgtcccccc caacagccgc ttcgattgcg cccctgacaa
      1261 ggccatcacc caggaacagt gcgaggcccg cggctgctgc tacatccctg caaagcaggg
      1321 gctgcaggga gcccagatgg ggcagccctg gtgcttcttc ccacccagct accccagcta
      1381 caagctggag aacctgagct cctctgaaat gggctacacg gccaccctga cccgtaccac
      1441 ccccaccttc ttccccaagg acatcctgac cctgcggctg gacgtgatga tggagactga
      1501 gaaccgcctc cacttcacga tcaaagatcc agctaacagg cgctacgagg tgcccttgga
      1561 gaccccgcgt gtccacagcc gggcaccgtc cccactctac agcgtggagt tctccgagga
      1621 gcccttcggg gtgatcgtgc accggcagct ggacggccgc gtgctgctga acacgacggt
      1681 ggcgcccctg ttctttgcgg accagttcct tcagctgtcc acctcgctgc cctcgcagta
      1741 tatcacaggc ctcgccgagc acctcagtcc cctgatgctc agcaccagct ggaccaggat
      1801 caccctgtgg aaccgggacc ttgcgcccac gcccggtgcg aacctctacg ggtctcaccc
      1861 tttctacctg gcgctggagg acggcgggtc ggcacacggg gtgttcctgc taaacagcaa
      1921 tgccatggat gtggtcctgc agccgagccc tgcccttagc tggaggtcga caggtgggat
      1981 cctggatgtc tacatcttcc tgggcccaga gcccaagagc gtggtgcagc agtacctgga
      2041 cgttgtggga tacccgttca tgccgccata ctggggcctg ggcttccacc tgtgccgctg
      2101 gggctactcc tccaccgcta tcacccgcca ggtggtggag aacatgacca gggcccactt
      2161 ccccctggac gtccaatgga acgacctgga ctacatggac tcccggaggg acttcacgtt
      2221 caacaaggat ggcttccggg acttcccggc catggtgcag gagctgcacc agggcggccg
      2281 gcgctacatg atgatcgtgg atcctgccat cagcagctcg ggccctgccg ggagctacag
      2341 gccctacgac gagggtctgc ggaggggggt tttcatcacc aacgagaccg gccagccgct
      2401 gattgggaag gtatggcccg ggtccactgc cttccccgac ttcaccaacc ccacagccct
      2461 ggcctggtgg gaggacatgg tggctgagtt ccatgaccag gtgcccttcg acggcatgtg
      2521 gattgacatg aacgagcctt ccaacttcat cagaggctct gaggacggct gccccaacaa
      2581 tgagctggag aacccaccct acgtgcctgg ggtggttggg gggaccctcc aggcggccac
      2641 catctgtgcc tccagccacc agtttctctc cacacactac aacctgcaca acctctacgg
```

[1031]

```
2701 cctgaccgaa gccatcgcct cccacagggc gctggtgaag gctcggggga cacgcccatt
2761 tgtgatctcc cgctcgacct ttgctggcca cggccgatac gccggccact ggacgggggа
2821 cgtgtggagc tcctgggagc agctcgcctc ctccgtgcca gaaatcctgc agtttaacct
2881 gctgggggtg cctctggtcg gggccgacgt ctgcggcttc ctgggcaaca cctcagagga
2941 gctgtgtgtg cgctggaccc agctgggggc cttctacccc ttcatgcgga accacaacag
3001 cctgctcagt ctgccccagg agccgtacag cttcagcgag ccggcccagc aggccatgag
3061 gaaggccctc accctgcgct acgcactcct cccccacctc tacacactgt tccaccaggc
3121 ccacgtcgcg ggggagaccg tggcccggcc cctcttcctg gagttcccca aggactctag
3181 cacctggact gtggaccacc agctcctgtg gggggaggcc ctgctcatca ccccagtgct
3241 ccaggccggg aaggccgaag tgactggcta cttccccttg ggcacatggt acgacctgca
3301 gacggtgcca atagaggccc ttggcagcct cccaccccca cctgcagctc cccgtgagcc
3361 agccatccac agcgaggggc agtgggtgac gctgccggcc cccctggaca ccatcaacgt
3421 ccacctccgg gctgggtaca tcatcccccт gcagggccct ggcctcacaa ccacagagtc
3481 ccgccagcag cccatggccc tggctgtggc cctgaccaag ggtggagagg cccgagggga
3541 gctgttctgg gacgatggag agagcctgga agtgctggag cgaggggcct acacacaggt
3601 catcttcctg gccaggaata acacgatcgt gaatgagctg gtacgtgtga ccagtgaggg
3661 agctggcctg cagctgcaga aggtgactgt cctgggcgtg gccacggcgc cccagcaggt
3721 cctctccaac ggtgtccctg tctccaactt cacctacagc cccgacacca aggtcctgga
3781 catctgtgtc tcgctgttga tgggagagca gtttctcgtc agctggtgtt agccgggcgg
3841 agtgtgttag tctctccaga gggaggctgg ttccccaggg aagcagagcc tgtgtgcggg
3901 cagcagctgt gtgcgggcct gggggttgtt aagtgcaatt atttttaata aaaggggcat
3961 ttggaaaaaa aaaaaaaagg tagcagtcga cagatgaatt ctgcagatct gtggcttcta
4021 gctgcccggg tggcatccct gtgacccctc cccagtgcct ctcctggccc tggaagttgc
4081 cactccagtg cccaccagcc ttgtcctaat aaaattaagt tgcatcattt tgtctgacta
4141 ggtgtccttc tataatatta tggggtggag gggggtggta tggagcaagg ggcaagttgg
4201 gaagacaacc tgagttgttg ggattccagg catcgagtag ataagtagca tggcgggtta
4261 atcattaact acaaggaacc cctagtgatg gagttggcca ctccctctct gcgcgctcgc
4321 tcgctcactg aggccgggcg accaaaggtc gcccgacgcc cgggctttgc ccgggcggcc
4381 tcagtgagcg agcgagcgcg cagagaggga cagatccgaa gccgggcaaa tcagcgcctg
4441 gcagcagtgg cgtctggcgg aaaacctcag tgtgacgctc cccgccgcgt cccacgcttg
4501 ttcccggatc tgaccaccag cgaaatccga tttttgcacc gagctgggta ataagcgttg
4561 gcaatttaac cgccagtcag gctttctttc acagtgtgga ttggcgataa aaaacaactg
4621 ctgacgccgc tgcgcgatca gttcacccgt tcaccgctgg ataacgactt ggcgtaagtg
4681 aagcgacccg taagacccta acgcctgggt cgaacgctgg aaggcggcgg gccaaaccag
4741 gccgaagcag cgttgttgca gttcacggca gatacacttg ctgttgcggt gctgattacg
4801 accgctcact cgtggcagca acaggggaaa accttattta tcagccggaa aacctaccgg
4861 attgttggta gtggtcaata ggcgattacc gttgtgttga agtggcgagc gatacaccgc
4921 ttccggcgcg gattggcctg aactgccaac tggcgcaggt agcagagcgg gtaaactggc
4981 tcggattagg gccgcaagaa aactatcccg accgccttac tgccgcctgt tttgaccgct
5041 gggatctgcc aagtcagaca gtatagcccg tacgtcttcc cgagcgaaaa cggtctgcgc
5101 tgcgggacgc gcgaattgaa tttggcccac accagtggcg cggcgacttc cagttcaata
5161 tcagccgcta cagtgaacag caactgttgg aaaccagcct tcgccaactg ctgcacgcgg
5221 aagaaggcac tggctgaata tcgacggttt ccagttgggg attggtggcg acgactcctg
5281 gagcccgtca gtatcggcgg acttccaact gagcgccggt cgctaccttа ccagttggtc
5341 tggtgtcaaa aagcgtccgc ttgagtctag cgatcgcgcg cagatctgtc atgtgagcaa
5401 aaggccagca aaaggccagg aaccgtaaaa aggccgcgtt gctggcgttt ttccataggc
5461 tccgcccccc tgacgagcat cacaaaaatc gacgctcaag tcagaggtgg cgaaacccga
5521 caggactata aagataccag gcgtttcccc ctggaagctc cctcgtgcgc tctcctgttc
5581 cgaccctgcc gcttaccgga tacctgtccg cctttctccc ttcgggaagc gtggcgcttt
5641 ctcatagctc acgctgtagg tatctcagtt cggtgtaggt cgttcgctcc aagctgggct
5701 gtgtgcacga acccccccgtt cagcccgacc gctgcgcctt atccggtaac tatcgtcttg
5761 agtccaaccc ggtaagacac gacttatcgc cactggcagc agccactggt aacaggatta
5821 gcagagcgag gtatgtaggc ggtgctacag agttcttgaa gtggtggcct aactacggct
5881 acactagaag aacagtattt ggtatctgcg ctctgctgaa gccagttacc ttcggaaaaa
5941 gagttggtag ctcttgatcc ggcaaacaaa ccaccgctgg tagcggtggt ttttttgttt
6001 gcaagcagca gattacgcgc agaaaaaaag gatctcaaga agatcctttg atcttttcta
6061 cggggtctga cgctcagtgg aacgaaaact cacgttaagg gattttggtc atgagattat
6121 caaaaaggat cttcacctag atccttttca cgtagaaagc cagtccgcag aaacggtgct
6181 gaccccggat gaatgtcagc tactgggcta tctggacaag ggaaaacgca agcgcaaaga
6241 gaaagcaggt agcttgcagt gggcttacat ggcgatagct agactgggcg gttttatgga
6301 cagcaagcga accggaattg ccagctgggg cgccctctgg taaggttggg aagccctgca
6361 aagtaaactg gatggctttc ttgccgccaa ggatctgatg gcgcagggga tcaagatctg
6421 atcaagagac aggatgagga tcgtttcgca tgattgaaca agatggattg cacgcaggtt
6481 ctccggccgc ttgggtggag aggctattcg gctatgactg ggcacaacag acaatcggct
6541 gctctgatgc cgccgtgttc cggctgtcag cgcaggggcg cccgttctt tttgtcaaga
6601 ccgacctgtc cggtgccctg aatgaactgc aagacgaggc agcgcggcta tcgtggctgg
6661 ccacgacggg cgttccttgc gcagctgtgc tcgacgttgt cactgaagcg ggaagggact
6721 ggctgctatt gggcgaagtg ccggggcagg atctcctgtc atctcacctt gctcctgccg
```

[1032]

```
      6781 agaaagtatc catcatggct gatgcaatgc ggcggctgca tacgcttgat ccggctacct
      6841 gcccattcga ccaccaagcg aaacatcgca tcgagcgagc acgtactcgg atggaagccg
      6901 gtcttgtcga tcaggatgat ctggacgaag agcatcaggg gctcgcgcca gccgaactgt
      6961 tcgccaggct caaggcgagc atgcccgacg gcgaggatct cgtcgtgacc catggcgatg
      7021 cctgcttgcc gaatatcatg gtggaaaatg gccgcttttc tggattcatc gactgtggcc
      7081 ggctgggtgt ggcggaccgc tatcaggaca tagcgttggc tacccgtgat attgctgaag
      7141 agcttggcgg cgaatgggct gaccgcttcc tcgtgcttta cggtatcgcc gctcccgatt
      7201 cgcagcgcat cgccttctat cgccttcttg acgagttctt ctgaatttaa agcccaatac
      7261 gcaaaccgcc tctccccgcg cgttggccga agcggttcaa tattttgtta aaattcgcgt
      7321 taaatttttg ttaaatcagc tatttttaa ccaataggcc gaaatcggca aaatcccttg
      7381 taaatcaaaa gaatagaccg agatagggtt gagtgttgtt ccagtttgga acaagagtcc
      7441 actattaaag aacgtggact ccaacgtcaa agggcgaaaa accgtctatc agggcgttgg
      7501 cccactacgt gaaccttcac cctaatcaag ttttttgggg tcgaggtgcc gtaaagcact
      7561 aaatcggaac cctaaaggga gcccccgatt tagagcttga cggggaaacc ggcgaacgtg
      7621 gcgagaaagg aagggaagaa agcgaaagga gcgggcgcta gggcgctggc aagtgtagcg
      7681 gtcacgctgc gcgtaaccac cacacccgcc gcgctaagcg ccgctacagg gcgcgtccct
      7741 tcgccttcag gctgcgtcga gtactgtact gtgagccaga gttgcccggc gctctccggc
      7801 tgcggtagtt caggcagttc aatcaactgt ttaccttgtg gagcgactcc agaggcactt
      7861 caccgcttgc cagcggctta cgatccagcg ccacgatcca gtgcaggaga tcgttatcgc
      7921 tatacggaac aggtattcgc tggtcacttc gataaggttt gcccggataa acggaactgg
      7981 aaaaactgct gctggtgttt tgcttccgtc agtgctggat cggcgtgcgg tcggcaaaga
      8041 ccagaccgtt ctaacagaac tggcgattgt tcggcgtatc gccaaaatca ccgccgtaag
      8101 ccgaccacgg gttgccgttt tcagcaggat ttaatcagcg actgatccac ccagtcccag
      8161 acgaagccgc cctgtaaacg gggatactga cgaaacgcct gccagtattt agcgaaaccg
      8221 ccaagactgt tacccaagcg tgggcgtatt cgcaaaggat cagcgggcgc gtctctccag
      8281 gtagcgaaag ccttttttga tcgacctttc ggcacagccg ggaagggctg gtcttcaacc
      8341 acgcgcgcgt acaacgggca aataatatcg gtggccgtgg tgtcggctcc gccgccttca
      8401 actgcaccgg gcgggaagga tcgacagatt tgatccagcg atacagcgcg tcgtgattag
      8461 cgccgtggcc tgattcaatt ccccagcgac cagtagatca cactcgggtg attacgattg
      8521 cgctgcacca gtcgcgttac ggttcgctct tcgccggtag ccagcgcgga tcacggtcag
      8581 acgattcgtt ggcacgatcc gtgggtttca atactggctt caaaccacca ctaacaggcc
      8641 gtagcggtcg cacagcgtgt accacagcgg ttggttcgga taatcgaaca gcgcacggcg
      8701 ttaaagttgt tctgcttcaa cagcaggata ttctgcacct tcgtctgctc ttcctaacct
      8761 gaccaagcag aggatctgct cgtgacggtt aatcctcgaa tcagcaacgg cttgccgttc
      8821 agcagcagca gaccaagttc aatccgcacc tcgcggaaac cgacaacgca ggcttctgct
      8881 tcaatcagcg tgccgtcggc ggtgtgcagt tcaaccaccg cacgatagag attcgggatt
      8941 tcggcgctcc acagtttcgg gttttcgacg ttcagacgta gtgtgacgcg atctgcaaac
      9001 caccacgctc aacgataatt tcaccgccga aaggcgcggt gccgctggcg acctgcgttt
      9061 caccctgcca gaaagaaact gttacccgta ggtagtcacg caactcgccg cacactgaac
      9121 ttcagcctcc agtacagcgc ggctgaaatc gtcttaaagc gagtggcaac tggaaatcgc
      9181 tgatttgtgt agtcggttta gcagcaacga gacttcacgg aaaatccgct aatccgccac
      9241 agatcctgat cttccagata actgccgtca ctccaacgca gcaccttcac cgcgaggcgg
      9301 ttttctccgg cgcgtaaaaa tcgctcaggt caaattcaga cggcaaacga ctgtcctggc
      9361 cgtaaccgac ccagcgcccg ttgcaccaca gattgaaacg ccgagtttac gcctcaaaaa
      9421 taattcgcgt ctggccttcc tgtagccagc tttcacaact ataatagtga gcgagtaaca
      9481 acccgtcgga ttctccgtgg gaacaaacgg cggattgacc gtatagggat aggttacgtt
      9541 ggtgtagtag ggcgctccgt aaccgtgcta ctgccagttt gaggggacga cgacagtatc
      9601 ggcctcagga agatcgcact ccagccagct ttccggcacc gcttctggta ctggaaacca
      9661 ggcaaagcgc ctatcgccta tcaggctgca caactgttgg gaagggcgat ctgtgcgggc
      9721 ctcttcgcta ttacgccagc ttgcgaaagg gggtagtgct gcaaggcgat taagttgggt
      9781 aacgccaggg ttttcccagt cacgacgtgg atctgggcca ctccctct (서열번호 : 507)

pP151 (서열번호 : 508)
        1 ctgcgcgctc gctcgctcac tgaggccgcc cgggcaaagc ccgggcgtcg ggcgaccttt
       61 ggtcgcccgg cctcagtgag cgagcgagcg cgcagagagg gagtggccaa ctccatcact
      121 aggggttcct ggaggggtgg agtcgtgacg tgaattacgt catagggtta gggaggtcgg
      181 ccgctctagg agttaatttt taaaaagcag tcaaaagtcc aagtgccctt gcgagcattt
      241 actctctctg tttgctctgg ttaataatct caggagcaca aacattcctt actagttcta
      301 ggagttaatt tttaaaaagc agtcaaaagt ccaagtgccc ttgcgagcat ttactctctc
      361 tgtttgctct ggttaataat ctcaggagca caaacattcc ttactagttc tagagcggcc
      421 gccagtgtgc tggaattcgg ctttttagg gctggaagct acctttgaca tcatttcctc
      481 tgcgaatgca tgtataattt ctacagaacc tattagaaag gatcacccag cctctgcttt
      541 tgtacaactt tcccttaaaa aactgccaat cccactgctg tttggcccaa tagtgagaac
      601 tttttcctgc tgcctcttgg tgcttttgcc tatggccccc attctgcctg ctgaagacac
      661 tcttgccagc atggacttaa acccctccag ctctgacaat cctctttctc ttttgtttta
      721 catgaagggt ctggcagcca aagcaatcac tcaaagttca aaccttatca ttttttgctt
      781 tgttcctctt ggccttggtt ttgtacatca gctttgaaaa taccatccca gggttaatgc
      841 tggggttaat ttataactga gagtgctcta gttctgcaat acaggacatg ctataaaaat
```

[1033]

```
 901 ggaaagatgt tgctttctga gagatcaggt ggattcttgg gcatttgctt aagcttggta
 961 ccttttttat gggagtgagg cacccgccct gctcccaccg gctcctggcc gtctgcgccc
1021 tcgtgtcctt ggcaaccgcc atggagtttg ggctgagctg ggtctttctg gtggccctgc
1081 tgaagggagt ccagtgtgag cagcagggag ccagcagacc agggccccgg gatgcccagg
1141 cacaccccgg ccgtcccaga gcagtgccca cacagtgcga cgtcccccca aacagccgct
1201 tcgattgcgc ccctgacaag gccatcaccc aggaacagtg cgaggcccgc ggctgctgct
1261 acatccctgc aaagcagggg ctgcagggag cccagatggg gcagccctgg tgcttcttcc
1321 cacccagcta ccccagctac aagctggaga acctgagctc ctctgaaatg ggctacacgg
1381 ccaccctgac ccgtaccacc cccaccttct tccccaagga catcctgacc ctgcggctgg
1441 acgtgatgat ggagactgag aaccgcctcc acttcacgat caaagatcca gctaacaggc
1501 gctacgaggt gcccttggag accccgcgtg tccacagccg ggcaccgtcc ccactctaca
1561 gcgtggagtt ctccgaggag cccttcgggg tgatcgtgca ccggcagctg gacggccgcg
1621 tgctgctgaa cacgacggtg gcgcccctgt tctttgcgga ccagttcctt cagctgtcca
1681 cctcgctgcc ctcgcagtat atcacaggcc tcgccgagca cctcagtccc ctgatgctca
1741 gcaccagctg gaccaggatc accctgtgga accgggacct tgcgcccacg cccggtgcga
1801 acctctacgg gtctcaccct ttctacctgg cgctggagga cggcgggtcg gcacacgggg
1861 tgttcctgct aaacagcaat gccatggatg tggtcctgca gccgagccct gcccttagct
1921 ggaggtcgac aggtgggatc ctggatgtct acatcttcct gggcccagag cccaagagcg
1981 tggtgcagca gtacctggac gttgtgggat acccgttcat gccgccatac tggggcctgg
2041 gcttccacct gtgccgctgg ggctactcct ccaccgctat cacccgccag gtggtggaga
2101 acatgaccag ggcccacttc cccctggacg tccaatggaa cgacctggac tacatggact
2161 cccggaggga cttcacgttc aacaaggatg gcttccggga cttcccggcc atggtgcagg
2221 agctgcacca gggcggccgg cgctacatga tgatcgtgga tcctgccatc agcagctcgg
2281 gccctgccgg gagctacagg ccctacgacg agggtctgcg gaggggggtt ttcatcacca
2341 acgagaccgg ccagccgctg attgggaagg tatggcccgg gtccactgcc ttccccgact
2401 tcaccaaccc cacagccctg gcctggtggg aggacatggt ggctgagttc catgaccagg
2461 tgcccttcga cggcatgtgg attgacatga acgagccttc caacttcatc agaggctctg
2521 aggacggctg ccccaacaat gagctggaga acccacccta cgtgcctggg gtggttgggg
2581 ggaccctcca ggcggccacc atctgtgcct ccagccacca gtttctctcc acacactaca
2641 acctgcacaa cctctacggc ctgaccgaag ccatcgcctc ccacagggcg ctggtgaagg
2701 ctcgggggac acgcccattt gtgatctccc gctcgacctt tgctggccac ggccgatacg
2761 ccggccactg gacgggggac gtgtggagct cctgggagca gctcgcctcc tccgtgccag
2821 aaatcctgca gtttaacctg ctgggggtgc ctctggtcgg ggccgacgtc tgcggcttcc
2881 tgggcaacac ctcagaggag ctgtgtgtgc gctggaccca gctgggggcc ttctacccct
2941 tcatgcggaa ccacaacagc ctgctcagtc tgccccagga gccgtacagc ttcagcgagc
3001 cggcccagca ggccatgagg aaggccctca ccctgcgcta cgcactcctc ccccacctct
3061 acacactgtt ccaccaggcc cacgtcgcgg gggagaccgt ggcccggccc ctcttcctgg
3121 agttccccaa ggactctagc acctggactg tggaccacca gctcctgtgg ggggaggccc
3181 tgctcatcac cccagtgctc caggccggga aggccgaagt gactggctac ttccccttgg
3241 gcacatggta cgacctgcag acggtgccaa tagaggccct tggcagcctc ccacccccac
3301 ctgcagctcc ccgtgagcca gccatccaca gcgaggggca gtgggtgacg ctgccggccc
3361 ccctggacac catcaacgtc cacctccggg ctgggtacat catccccctg cagggccctg
3421 gcctcacaac cacagagtcc cgccagcagc ccatggccct ggctgtggcc ctgaccaagg
3481 gtggagaggc ccgaggggag ctgttctggg acgatggaga gagcctggaa gtgctggagc
3541 gaggggccta cacacaggtc atcttcctgg ccaggaataa cacgatcgtg aatgagctgg
3601 tacgtgtgac cagtgaggga gctggcctgc agctgcagaa ggtgactgtc ctgggcgtgg
3661 ccacggcgcc ccagcaggtc ctctccaacg gtgtccctgt ctccaacttc acctacagcc
3721 ccgacaccaa ggtcctggac atctgtgtct cgctgttgat gggagagcag tttctcgtca
3781 gctggtgtta gccgggcgga gtgtgttagt ctctccagag ggaggctggt tccccaggga
3841 agcagagcct gtgtgcgggc agcagctgtg tgcgggcctg ggggttgtta agtgcaatta
3901 tttttaataa aaggggcatt tggaaaaaaa aaaaaaaggt agcagtcgac agatgaattc
3961 tgcagatctg tggcttctag ctgcccgggt ggcatccctg tgaccctcc ccagtgcctc
4021 tcctggccct ggaagttgcc actccagtgc ccaccagcct tgtcctaata aaattaagtt
4081 gcatcatttt gtctgactag gtgtccttct ataatattat ggggtggagg ggggtggtat
4141 ggagcaaggg gcaagttggg aagacaacct gagttgttgg gattccaggc atcgagtaga
4201 taagtagcat ggcgggttaa tcattaacta caaggaaccc ctagtgatgg agttggccac
4261 tccctctctg cgcgctcgct cgctcactga ggccgggcga ccaaaggtcg cccgacgccc
4321 gggctttgcc cgggcggcct cagtgagcga gcgagcgcgc agagagggac agatccgaag
4381 ccgggcaaat cagcgcctgg cagcagtggc gtctggcgga aaacctcagt gtgacgctcc
4441 ccgccgcgtc ccacgcttgt tcccggatct gaccaccagc gaaatccgat ttttgcaccg
4501 agctgggtaa taagcgttgg caatttaacc gccagtcagg ctttctttca cagtgtggat
4561 tggcgataaa aaacaactgc tgacgccgct gcgcgatcag ttcacccgtt caccgctgga
4621 taacgacttg gcgtaagtga agcgacccgt aagacctaa cgcctgggtc gaacgctgga
4681 aggcggcggg ccaaaccagg ccgaagcagc gttgttgcag ttcacggcag atacacttgc
4741 tgttgcggtg ctgattacga ccgctcactc gtggcagcaa caggggaaaa ccttatttat
4801 cagccggaaa acctaccgga ttgttggtag tggtcaatag gcgattaccg ttgtgttgaa
4861 gtggcgagcg atacaccgct tccggcgcgg attggcctga actgccaact ggcgcaggta
4921 gcagagcggg taaactggct cggattaggg ccgcaagaaa actatcccga ccgccttact
```

[1034]

```
4981 gccgcctgtt ttgaccgctg ggatctgcca agtcagacag tatagcccgt acgtcttccc
5041 gagcgaaaac ggtctgcgct gcgggacgcg cgaattgaat ttggcccaca ccagtggcgc
5101 ggcgacttcc agttcaatat cagccgctac agtgaacagc aactgttgga aaccagcctt
5161 cgccaactgc tgcacgcgga agaaggcact ggctgaatat cgacggtttc cagttgggga
5221 ttggtggcga cgactcctgg agcccgtcag tatcggcgga cttccaactg agcgccggtc
5281 gctaccttac cagttggtct ggtgtcaaaa agcgtccgct tgagtctagc gatcgcgcgc
5341 agatctgtca tgtgagcaaa aggccagcaa aaggccagga accgtaaaaa ggccgcgttg
5401 ctggcgtttt tccataggct ccgcccccct gacgagcatc acaaaaatcg acgctcaagt
5461 cagaggtggc gaaacccgac aggactataa agataccagg cgtttccccc tggaagctcc
5521 ctcgtgcgct ctcctgttcc gaccctgccg cttaccggat acctgtccgc ctttctccct
5581 tcgggaagcg tggcgctttc tcatagctca cgctgtaggt atctcagttc ggtgtaggtc
5641 gttcgctcca agctgggctg tgtgcacgaa ccccccgttc agcccgaccg ctgcgcctta
5701 tccggtaact atcgtcttga gtccaacccg gtaagacacg acttatcgcc actggcagca
5761 gccactggta acaggattag cagagcgagg tatgtaggcg gtgctacaga gttcttgaag
5821 tggtggccta actacggcta cactagaaga acagtatttg gtatctgcgc tctgctgaag
5881 ccagttacct tcggaaaaag agttggtagc tcttgatccg gcaaacaaac caccgctggt
5941 agcggtggtt tttttgtttg caagcagcag attacgcgca gaaaaaaagg atctcaagaa
6001 gatcctttga tcttttctac ggggtctgac gctcagtgga acgaaaactc acgttaaggg
6061 attttggtca tgagattatc aaaaaggatc ttcacctaga tccttttcac gtagaaagcc
6121 agtccgcaga aacggtgctg accccggatg aatgtcagct actgggctat ctggacaagg
6181 gaaaacgcaa gcgcaaagag aaagcaggta gcttgcagtg ggcttacatg gcgatagcta
6241 gactgggcgg ttttatggac agcaagcgaa ccggaattgc cagctggggc gccctctggt
6301 aaggttggga agccctgcaa agtaaactgg atggctttct tgccgccaag gatctgatgg
6361 cgcaggggat caagatctga tcaagagaca ggatgaggat cgtttcgcat gattgaacaa
6421 gatggattgc acgcaggttc tccggccgct tgggtggaga ggctattcgg ctatgactgg
6481 gcacaacaga caatcggctg ctctgatgcc gccgtgttcc ggctgtcagc gcaggggcgc
6541 ccggttcttt ttgtcaagac cgacctgtcc ggtgccctga atgaactgca agacgaggca
6601 gcgcggctat cgtggctggc cacgacgggc gttccttgcg cagctgtgct cgacgttgtc
6661 actgaagcgg gaagggactg gctgctattg ggcgaagtgc cggggcagga tctcctgtca
6721 tctcaccttg ctcctgccga gaaagtatcc atcatggctg atgcaatgcg gcggctgcat
6781 acgcttgatc cggctacctg cccattcgac caccaagcga aacatcgcat cgagcgagca
6841 cgtactcgga tggaagccgg tcttgtcgat caggatgatc tggacgaaga gcatcagggg
6901 ctcgcgccag ccgaactgtt cgccaggctc aaggcgagca tgcccgacgg cgaggatctc
6961 gtcgtgaccc atggcgatgc ctgcttgccg aatatcatgg tggaaaatgg ccgcttttct
7021 ggattcatcg actgtggccg gctgggtgtg gcggaccgct atcaggacat agcgttggct
7081 acccgtgata ttgctgaaga gcttggcggc gaatgggctg accgcttcct cgtgctttac
7141 ggtatcgccg ctcccgattc gcagcgcatc gccttctatc gccttcttga cgagttcttc
7201 tgaatttaaa gcccaatacg caaaccgcct ctccccgcgc gttggccgaa gcggttcaat
7261 attttgttaa aattcgcgtt aaatttttgt taaatcagct atttttaac caataggccg
7321 aaatcggcaa aatcccttgt aaatcaaaag aatagaccga gatagggttg agtgttgttc
7381 cagtttggaa caagagtcca ctattaaaga acgtggactc caacgtcaaa gggcgaaaaa
7441 ccgtctatca gggcgttggc ccactacgtg aaccttcacc ctaatcaagt tttttggggt
7501 cgaggtgccg taaagcacta aatcggaacc ctaaagggag cccccgattt agagcttgac
7561 ggggaaaccg gcgaacgtgg cgagaaagga agggaagaaa gcgaaaggag cgggcgctag
7621 ggcgctggca agtgtagcgg tcacgctgcg cgtaaccacc acacccgccg cgctaagcgc
7681 cgctacaggg cgcgtccctt cgccttcagg ctgcgtcgag tactgtactg tgagccagag
7741 ttgcccggcg ctctccggct gcggtagttc aggcagttca atcaactgtt taccttgtgg
7801 agcgactcca gaggcacttc accgcttgcc agcggcttac gatccagcgc cacgatccag
7861 tgcaggagat cgttatcgct atacggaaca ggtattcgct ggtcacttcg ataaggtttg
7921 cccggataaa cggaactgga aaaactgctg ctggtgtttt gcttccgtca gtgctggatc
7981 ggcgtgcggt cggcaaagac cagaccgttc taacagaact ggcgattgtt cggcgtatcg
8041 ccaaaatcac cgccgtaagc cgaccacggg ttgccgtttt cagcaggatt taatcagcga
8101 ctgatccacc cagtcccaga cgaagccgcc ctgtaaacgg ggatactgac gaaacgcctg
8161 ccagtattta gcgaaaccgc caagactgtt acccaagcgt gggcgtattc gcaaaggatc
8221 agcgggcgcg tctctccagg tagcgaaagc ctttttgat cgacctttcg gcacagccgg
8281 gaagggctgg tcttcaacca cgcgcgcgta caacgggcaa ataatatcgg tggccgtggt
8341 gtcggctccg ccgccttcaa ctgcaccggg cgggaaggat cgacagattt gatccagcga
8401 tacagcgcgt cgtgattagc gccgtggcct gattcaattc cccagcgacc agtagatcac
8461 actcgggtga ttacgattgc gctgcaccag tcgcgttacg gttcgctctt cgccggtagc
8521 cagcgcggat cacggtcaga cgattcgttg gcacgatccg tgggtttcaa tactggcttc
8581 aaaccaccac taacaggccg tagcggtcgc acagcgtgta ccacagcggt tggttcggat
8641 aatcgaacag cgcacggcgt taaagttgtt ctgcttcaac agcaggatat tctgcacctt
8701 cgtctgctct tcctaacctg accaagcaga ggatctgctc gtgacggtta atcctcgaat
8761 cagcaacggc ttgccgttca gcagcagcag accaagttca atccgcacct cgcggaaacc
8821 gacaacgcag gcttctgctt caatcagcgt gccgtcggcg gtgtgcagtt caaccaccgc
8881 acgatagaga ttcgggattt cggcgctcca cagtttcggg ttttcgacgt tcagacgtag
8941 tgtgacgcga tctgcaaacc accacgctca acgataattt caccgccgaa aggcgcggtg
9001 ccgctggcga cctgcgtttc accctgccag aaagaaactg ttacccgtag gtagtcacgc
```

[1035]

```
      9061 aactcgccgc acactgaact tcagcctcca gtacagcgcg gctgaaatcg tcttaaagcg
      9121 agtggcaact ggaaatcgct gatttgtgta gtcggtttag cagcaacgag acttcacgga
      9181 aaatccgcta atccgccaca gatcctgatc ttccagataa ctgccgtcac tccaacgcag
      9241 caccttcacc gcgaggcggt tttctccggc gcgtaaaaat cgctcaggtc aaattcagac
      9301 ggcaaacgac tgtcctggcc gtaaccgacc cagcgcccgt tgcaccacag attgaaacgc
      9361 cgagtttacg cctcaaaaat aattcgcgtc tggccttcct gtagccagct ttcacaacta
      9421 taatagtgag cgagtaacaa cccgtcggat tctccgtggg aacaaacggc ggattgaccg
      9481 tatagggata ggttacgttg gtgtagtagg gcgctccgta accgtgctac tgccagtttg
      9541 aggggacgac gacagtatcg gcctcaggaa gatcgcactc cagccagctt tccggcaccg
      9601 cttctggtac tggaaaccag gcaaagcgcc tatcgcctat caggctgcac aactgttggg
      9661 aagggcgatc tgtgcgggcc tcttcgctat tacgccagct tgcgaaaggg ggtagtgctg
      9721 caaggcgatt aagttgggta acgccagggt tttcccagtc acgacgtgga tctgggccac
      9781 tccctct (서열번호: 508)

pP152 (서열번호: 509)
         1 ctgcgcgctc gctcgctcac tgaggccgcc cgggcaaagc ccgggcgtcg ggcgacctttt
        61 ggtcgcccgg cctcagtgag cgagcgagcg cgcagagagg gagtggccaa ctccatcact
       121 aggggttcct ggaggggtgg agtcgtgacg tgaattacgt cataggggtta gggaggtcgg
       181 ccgctctagg agttaatttt taaaaagcag tcaaaagtcc aagtgccctt gcgagcattt
       241 actctctctg tttgctctgg ttaataatct caggagcaca aacattcctt actagttcta
       301 ggagttaatt tttaaaaagc agtcaaaagt ccaagtgccc ttgcgagcat ttactctctc
       361 tgtttgctct ggttaataat ctcaggagca caaacattcc ttactagttc tagagcggcc
       421 gccagtgtgc tggaattcgg ctttttagg gctggaagct acctttgaca tcatttcctc
       481 tgcgaatgca tgtataattt ctacagaacc tattagaaag gatcacccag cctctgcttt
       541 tgtacaactt tcccttaaaa aactgccaat cccactgctg tttggcccaa tagtgagaac
       601 tttttcctgc tgcctcttgg tgcttttgcc tatggcccct attctgcctg ctgaagacac
       661 tcttgccagc atggacttaa acccctccag ctctgacaat cctctttctc ttttgtttta
       721 catgaagggt ctggcagcca aagcaatcac tcaaagttca aaccttatca ttttttgctt
       781 tgttcctctt ggccttggtt ttgtacatca gctttgaaaa taccatccca gggttaatgc
       841 tggggttaat ttataactga gagtgctcta gttctgcaat acaggacatg ctataaaaat
       901 ggaaagatgt tgctttctga gagatcagct tacatgtggt accgagctcg gatccactag
       961 taacggccgc cagtgtgctg gaattcggct ttccaggcca tctttttta tgggggtgag
      1021 gcaccctccc tgttctcaca ggctgctggc tgtgtgtgct ctggtgtctc tggccactgc
      1081 catggagttt gggctgagct gggtctttct ggtggccctg ctgaagggag tccagtgtga
      1141 gcagcaggga gccagcagac cagggccccg ggatgcccag gcacaccccg gccgtcccag
      1201 agcagtgccc acacagtgcg acgtcccccc caacagccgc ttcgattgcg cccctgacaa
      1261 ggccatcacc caggaacagt gcgaggcccg cggctgctgc tacatccctg caaagcaggg
      1321 gctgcaggga gcccagatgg ggcagccctg gtgcttcttc ccacccagct accccagcta
      1381 caagctggag aacctgagct cctctgaaat gggctacacg gccaccctga cccgtaccac
      1441 ccccaccttc ttccccaagg acatcctgac cctgcggctg gacgtgatga tggagactga
      1501 gaaccgcctc cacttcacga tcaaagatcc agctaacagg cgctacgagg tgcccttgga
      1561 gaccccgcgt gtccacagcc gggcaccgtc cccactctac agcgtggagt tctccgagga
      1621 gcccttcggg gtgatcgtgc accggcagct ggacggccgc gtgctgctga acacgacggt
      1681 ggcgcccctg ttctttgcgg accagttcct tcagctgtcc acctcgctgc cctcgcagta
      1741 tatcacaggc ctcgccgagc acctcagtcc cctgatgctc agcaccagct ggaccaggat
      1801 caccctgtgg aaccgggacc ttgcgcccac gcccggtgcg aacctctacg ggtctcaccc
      1861 tttctacctg gcgctggagg acggcgggtc ggcacacggg gtgttcctgc taaacagcaa
      1921 tgccatggat gtggtcctgc agccgagccc tgcccttagc tggaggtcga caggtgggat
      1981 cctggatgtc tacatcttcc tgggcccaga gcccaagagc gtggtgcagc agtacctgga
      2041 cgttgtggga tacccgttca tgccgccata ctggggcctg ggcttccacc tgtgccgctg
      2101 gggctactcc tccaccgcta tcacccgcca ggtggtggag aacatgacca gggcccactt
      2161 ccccctggac gtccaatgga acgacctgga ctacatggac tcccggaggg acttcacgtt
      2221 caacaaggat ggcttccggg acttcccggc catggtgcag gagctgcacc agggcggccg
      2281 gcgctacatg atgatcgtgg atcctgccat cagcagctcg ggccctgccg ggagctacag
      2341 gccctacgac gagggtctgc ggaggggggt tttcatcacc aacgagaccg gccagccgct
      2401 gattgggaag gtatggcccg ggtccactgc cttccccgac ttcaccaacc ccacagccct
      2461 ggcctggtgg gaggacatgg tggctgagtt ccatgaccag gtgcccttcg acggcatgtg
      2521 gattgacatg aacgagcctt ccaacttcat cagaggctct gaggacggct gccccaacaa
      2581 tgagctggag aacccaccct acgtgcctgg ggtggttggg gggaccctcc aggcggccac
      2641 catctgtgcc tccagccacc agtttctctc cacacactac aacctgcaca acctctacgg
      2701 cctgaccgaa gccatcgcct cccacagggc gctggtgaag gctcgggggа cacgcccatt
      2761 tgtgatctcc cgctcgacct ttgctggcca cggccgatac gccggccact ggacgggggа
      2821 cgtgtggagc tcctgggagc agctcgcctc ctccgtgcca gaaatcctgc agtttaacct
      2881 gctgggggtg cctctggtcg gggccgacgt ctgcggcttc ctgggcaaca cctcagagga
      2941 gctgtgtgtg cgctggaccc agctgggggc cttctacccc ttcatgcgga accacaacag
      3001 cctgctcagt ctgccccagg agccgtacag cttcagcgag ccggcccagc aggccatgag
      3061 gaaggccctc accctgcgct acgcactcct cccccacctc tacacactgt tccaccaggc
      3121 ccacgtcgcg ggggagaccg tggcccggcc cctcttcctg gagttcccca aggactctag
```

[1036]

```
3181 cacctggact gtggaccacc agctcctgtg gggggaggcc ctgctcatca ccccagtgct
3241 ccaggccggg aaggccgaag tgactggcta cttccccttg ggcacatggt acgacctgca
3301 gacggtgcca atagaggccc ttggcagcct cccacccca cctgcagctc cccgtgagcc
3361 agccatccac agcgaggggc agtgggtgac gctgccggcc cccctggaca ccatcaacgt
3421 ccacctccgg gctgggtaca tcatccccct gcagggccct ggcctcacaa ccacagagtc
3481 ccgccagcag cccatggccc tggctgtggc cctgaccaag ggtggagagg cccgagggga
3541 gctgttctgg gacgatggag agagcctgga agtgctggag cgaggggcct acacacaggt
3601 catcttcctg gccaggaata acacgatcgt gaatgagctg gtacgtgtga ccagtgaggg
3661 agctggcctg cagctgcaga aggtgactgt cctgggcgtg gccacggcgc cccagcaggt
3721 cctctccaac ggtgtccctg tctccaactt cacctacagc cccgacacca aggtcctgga
3781 catctgtgtc tcgctgttga tgggagagca gtttctcgtc agctggtgtt agccgggcgg
3841 agtgtgttag tctctccaga gggaggctgg ttccccaggg aagcagagcc tgtgtgcggg
3901 cagcagctgt gtgcgggcct gggggttgtt aagtgcaatt atttttaata aaaggggcat
3961 ttggaaaaaa aaaaaaaagg tagcagtcga cagatgaatt ctgcagatct gtggcttcta
4021 gctgcccggg tggcatccct gtgacccctc cccagtgcct ctcctggccc tggaagttgc
4081 cactccagtg cccaccagcc ttgtcctaat aaaattaagt tgcatcattt tgtctgacta
4141 ggtgtccttc tataatatta tggggtggag gggggtggta tggagcaagg ggcaagttgg
4201 gaagacaacc tgagttgttg ggattccagg catcgagtag ataagtagca tggcgggtta
4261 atcattaact acaaggaacc cctagtgatg gagttggcca ctccctctct gcgcgctcgc
4321 tcgctcactg aggccgggcg accaaaggtc gcccgacgcc cgggctttgc ccgggcggcc
4381 tcagtgagcg agcgagcgcg cagagaggga cagatccgaa gccgggcaaa tcagcgcctg
4441 gcagcagtgg cgtctggcgg aaaacctcag tgtgacgctc cccgccgcgt cccacgcttg
4501 ttcccggatc tgaccaccag cgaaatccga tttttgcacc gagctgggta ataagcgttg
4561 gcaatttaac cgccagtcag gctttctttc acagtgtgga ttggcgataa aaaacaactg
4621 ctgacgccgc tgcgcgatca gttcacccgt tcaccgctgg ataacgactt ggcgtaagtg
4681 aagcgacccg taagacccta acgcctgggt cgaacgctgg aaggcggcgg gccaaaccag
4741 gccgaagcag cgttgttgca gttcacggca gatacacttg ctgttgcggt gctgattacg
4801 accgctcact cgtggcagca acaggggaaa accttattta tcagccggaa aacctaccgg
4861 attgttggta gtggtcaata ggcgattacc gttgtgttga agtggcgagc gatacaccgc
4921 ttccggcgcg gattggcctg aactgccaac tggcgcaggt agcagagcgg gtaaactggc
4981 tcggattagg gccgcaagaa aactatcccg accgccttac tgccgcctgt tttgaccgct
5041 gggatctgcc aagtcagaca gtatagcccg tacgtcttcc cgagcgaaaa cggtctgcgc
5101 tgcgggacgc gcgaattgaa tttggcccac accagtggcg cggcgacttc cagttcaata
5161 tcagccgcta cagtgaacag caactgttgg aaaccagcct tcgccaactg ctgcacgcgg
5221 aagaaggcac tggctgaata tcgacggttt ccagttgggg attggtggcg acgactcctg
5281 gagcccgtca gtatcggcgg acttccaact gagcgccggt cgctacctta ccagttggtc
5341 tggtgtcaaa aagcgtccgc ttgagtctag cgatcgcgcg cagatctgtc atgtgagcaa
5401 aaggccagca aaaggccagg aaccgtaaaa aggccgcgtt gctggcgttt ttccataggc
5461 tccgcccccc tgacgagcat cacaaaaatc gacgctcaag tcagaggtgg cgaaacccga
5521 caggactata aagataccag gcgtttcccc ctggaagctc cctcgtgcgc tctcctgttc
5581 cgaccctgcc gcttaccgga tacctgtccg cctttctccc ttcgggaagc gtggcgcttt
5641 ctcatagctc acgctgtagg tatctcagtt cggtgtaggt cgttcgctcc aagctgggct
5701 gtgtgcacga acccccccgtt cagcccgacc gctgcgcctt atccggtaac tatcgtcttg
5761 agtccaaccc ggtaagacac gacttatcgc cactggcagc agccactggt aacaggatta
5821 gcagagcgag gtatgtaggc ggtgctacag agttcttgaa gtggtggcct aactacggct
5881 acactagaag aacagtattt ggtatctgcg ctctgctgaa gccagttacc ttcggaaaaa
5941 gagttggtag ctcttgatcc ggcaaacaaa ccaccgctgg tagcggtggt ttttttgttt
6001 gcaagcagca gattacgcgc agaaaaaaag gatctcaaga agatcctttg atcttttcta
6061 cggggtctga cgctcagtgg aacgaaaact cacgttaagg gattttggtc atgagattat
6121 caaaaaggat cttcacctag atccttttca cgtagaaagc cagtccgcag aaacggtgct
6181 gaccccggat gaatgtcagc tactgggcta tctggacaag ggaaaacgca agcgcaaaga
6241 gaaagcaggt agcttgcagt gggcttacat ggcgatagct agactgggcg gttttatgga
6301 cagcaagcga accggaattg ccagctgggg cgccctctgg taaggttggg aagccctgca
6361 aagtaaactg gatggctttc ttgccgccaa ggatctgatg gcgcagggga tcaagatctg
6421 atcaagagac aggatgagga tcgtttcgca tgattgaaca agatggattg cacgcaggtt
6481 ctccggccgc ttgggtggag aggctattcg gctatgactg ggcacaacag acaatcggct
6541 gctctgatgc cgccgtgttc cggctgtcag cgcaggggcg cccggttctt tttgtcaaga
6601 ccgacctgtc cggtgccctg aatgaactgc aagacgaggc agcgcggcta tcgtggctgg
6661 ccacgacggg cgttccttgc gcagctgtgc tcgacgttgt cactgaagcg ggaagggact
6721 ggctgctatt gggcgaagtg ccggggcagg atctcctgtc atctcacctt gctcctgccg
6781 agaaagtatc catcatggct gatgcaatgc ggcggctgca tacgcttgat ccggctacct
6841 gcccattcga ccaccaagcg aaacatcgca tcgagcgagc acgtactcgg atggaagccg
6901 gtcttgtcga tcaggatgat ctggacgaag agcatcaggg gctcgcgcca gccgaactgt
6961 tcgccaggct caaggcgagc atgcccgacg gcgaggatct cgtcgtgacc catggcgatg
7021 cctgcttgcc gaatatcatg gtggaaaatg gccgcttttc tggattcatc gactgtggcc
7081 ggctgggtgt ggcggaccgc tatcaggaca tagcgttggc tacccgtgat attgctgaag
7141 agcttggcgg cgaatgggct gaccgcttcc tcgtgcttta cggtatcgcc gctcccgatt
7201 cgcagcgcat cgccttctat cgccttcttg acgagttctt ctgaatttaa agcccaatac
```

[1037]

```
      7261 gcaaaccgcc tctccccgcg cgttggccga agcggttcaa tattttgtta aaattcgcgt
      7321 taaatttttg ttaaatcagc tatttttttaa ccaataggcc gaaatcggca aaatcccttg
      7381 taaatcaaaa gaatagaccg agatagggtt gagtgttgtt ccagtttgga acaagagtcc
      7441 actattaaag aacgtggact ccaacgtcaa agggcgaaaa accgtctatc agggcgttgg
      7501 cccactacgt gaaccttcac cctaatcaag ttttttgggg tcgaggtgcc gtaaagcact
      7561 aaatcggaac cctaaaggga gcccccgatt tagagcttga cggggaaacc ggcgaacgtg
      7621 gcgagaaagg aagggaagaa agcgaaagga gcgggcgcta gggcgctggc aagtgtagcg
      7681 gtcacgctgc gcgtaaccac cacacccgcc gcgctaagcg ccgctacagg gcgcgtccct
      7741 tcgccttcag gctgcgtcga gtactgtact gtgagccaga gttgcccggc gctctccggc
      7801 tgcggtagtt caggcagttc aatcaactgt ttaccttgtg gagcgactcc agaggcactt
      7861 caccgcttgc cagcggctta cgatccagcg ccacgatcca gtgcaggaga tcgttatcgc
      7921 tatacggaac aggtattcgc tggtcacttc gataaggttt gcccggataa acggaactgg
      7981 aaaaactgct gctggtgttt tgcttccgtc agtgctggat cggcgtgcgg tcggcaaaga
      8041 ccagaccgtt ctaacagaac tggcgattgt tcggcgtatc gccaaaatca ccgccgtaag
      8101 ccgaccacgg gttgccgttt tcagcaggat ttaatcagcg actgatccac ccagtcccag
      8161 acgaagccgc cctgtaaacg gggatactga cgaaacgcct gccagtattt agcgaaaccg
      8221 ccaagactgt tacccaagcg tgggcgtatt cgcaaaggat cagcgggcgc gtctctccag
      8281 gtagcgaaag ccttttttga tcgacctttc ggcacagccg ggaagggctg gtcttcaacc
      8341 acgcgcgcgt acaacgggca aataatatcg gtggccgtgg tgtcggctcc gccgccttca
      8401 actgcaccgg gcgggaagga tcgacagatt tgatccagcg atacagcgcg tcgtgattag
      8461 cgccgtggcc tgattcaatt ccccagcgac cagtagatca cactcgggtg attacgattg
      8521 cgctgcacca gtcgcgttac ggttcgctct tcgccggtag ccagcgcgga tcacggtcag
      8581 acgattcgtt ggcacgatcc gtgggtttca atactggctt caaaccacca ctaacaggcc
      8641 gtagcggtcg cacagcgtgt accacagcgg ttggttcgga taatcgaaca gcgcacggcg
      8701 ttaaagttgt tctgcttcaa cagcaggata ttctgcacct tcgtctgctc ttcctaacct
      8761 gaccaagcag aggatctgct cgtgacggtt aatcctcgaa tcagcaacgg cttgccgttc
      8821 agcagcagca gaccaagttc aatccgcacc tcgcggaaac cgacaacgca ggcttctgct
      8881 tcaatcagcg tgccgtcggc ggtgtgcagt tcaaccaccg cacgatagag attcgggatt
      8941 tcggcgctcc acagtttcgg gttttcgacg ttcagacgta gtgtgacgcg atctgcaaac
      9001 caccacgctc aacgataatt tcaccgccga aaggcgcggt gccgctggcg acctgcgttt
      9061 caccctgcca gaaagaaact gttacccgta ggtagtcacg caactcgccg cacactgaac
      9121 ttcagcctcc agtacagcgc ggctgaaatc gtcttaaagc gagtggcaac tggaaatcgc
      9181 tgatttgtgt agtcggttta gcagcaacga gacttcacgg aaaatccgct aatccgccac
      9241 agatcctgat cttccagata actgccgtca ctccaacgca gcaccttcac cgcgaggcgg
      9301 ttttctccgg cgcgtaaaaa tcgctcaggt caaattcaga cggcaaacga ctgtcctggc
      9361 cgtaaccgac ccagcgcccg ttgcaccaca gattgaaacg ccgagtttac gcctcaaaaa
      9421 taattcgcgt ctggccttcc tgtagccagc tttcacaact ataatagtga gcgagtaaca
      9481 acccgtcgga ttctccgtgg gaacaaacgg cggattgacc gtatagggat aggttacgtt
      9541 ggtgtagtag ggcgctccgt aaccgtgcta ctgccagttt gaggggacga cgacagtatc
      9601 ggcctcagga agatcgcact ccagccagct ttccggcacc gcttctggta ctggaaacca
      9661 ggcaaagcgc ctatcgccta tcaggctgca caactgttgg gaagggcgat ctgtgcgggc
      9721 ctcttcgcta ttacgccagc ttgcgaaagg gggtagtgct gcaaggcgat taagttgggt
      9781 aacgccaggg ttttcccagt cacgacgtgg atctgggcca ctccctct (서열번호: 509)

pP153 (서열번호: 510)
         1 ctgcgcgctc gctcgctcac tgaggccgcc cgggcaaagc ccgggcgtcg ggcgaccttt
        61 ggtcgcccgg cctcagtgag cgagcgagcg cgcagagagg gagtggccaa ctccatcact
       121 aggggttcct ggaggggtgg agtcgtgacg tgaattacgt catagggtta gggaggtcgg
       181 ccgctctagg agttaatttt taaaaagcag tcaaaagtcc aagtgccctt gcgagcattt
       241 actctctctg tttgctctgg ttaataatct caggagcaca aacattcctt actagttcta
       301 ggagttaatt tttaaaaagc agtcaaaagt ccaagtgccc ttgcgagcat ttactctctc
       361 tgtttgctct ggttaataat ctcaggagca caaacattcc ttactagttc tagagcggcc
       421 gccagtgtgc tggaattcgg ctttttttagg gctggaagct acctttgaca tcatttcctc
       481 tgcgaatgca tgtataattt ctacagaacc tattagaaag gatcacccag cctctgcttt
       541 tgtacaactt tcccttaaaa aactgccaat cccactgctg tttggcccaa tagtgagaac
       601 tttttcctgc tgcctcttgg tgcttttgcc tatggcccct attctgcctg ctgaagacac
       661 tcttgccagc atggacttaa acccctccag ctctgacaat cctctttctc ttttgtttta
       721 catgaagggt ctggcagcca aagcaatcac tcaaagttca aaccttatca ttttttgctt
       781 tgttcctctt ggccttggtt ttgtacatca gctttgaaaa taccatccca gggttaatgc
       841 tggggttaat ttataactga gagtgctcta gttctgcaat acaggacatg ctataaaaat
       901 ggaaagatgt tgctttctga gagatcaggt ggattcttgg gcatttgctt aagcttggta
       961 cctttttttat gggggtgagg caccctccct gttctcacag gctgctggct gtgtgtgctc
      1021 tggtgtctct ggccactgcc atggagtttg ggctgagctg ggtctttctg gtggccctgc
      1081 tgaagggagt ccagtgtgag cagcagggag ccagcagacc agggccccgg gatgcccagg
      1141 cacaccccgg ccgtcccaga gcagtgccca cacagtgcga cgtccccccc aacagccgct
      1201 tcgattgcgc ccctgacaag gccatcaccc aggaacagtg cgaggcccgc ggctgctgct
      1261 acatccctgc aaagcagggg ctgcagggag cccagatggg gcagccctgg tgcttcttcc
      1321 cacccagcta ccccagctac aagctggaga acctgagctc ctctgaaatg ggctacacgg
```

[1038]

```
1381 ccaccctgac ccgtaccacc cccaccttct tccccaagga catcctgacc ctgcggctgg
1441 acgtgatgat ggagactgag aaccgcctcc acttcacgat caaagatcca gctaacaggc
1501 gctacgaggt gcccttggag accccgcgtg tccacagccg ggcaccgtcc ccactctaca
1561 gcgtggagtt ctccgaggag cccttcgggg tgatcgtgca ccggcagctg gacggccgcg
1621 tgctgctgaa cacgacggtg gcgcccctgt tctttgcgga ccagttcctt cagctgtcca
1681 cctcgctgcc ctcgcagtat atcacaggcc tcgccgagca cctcagtccc ctgatgctca
1741 gcaccagctg gaccaggatc accctgtgga accgggacct tgcgcccacg cccggtgcga
1801 acctctacgg gtctcaccct ttctacctgg cgctggagga cggcgggtcg gcacacgggg
1861 tgttcctgct aaacagcaat gccatggatg tggtcctgca gccgagccct gcccttagct
1921 ggaggtcgac aggtgggatc ctggatgtct acatcttcct gggcccagag cccaagagcg
1981 tggtgcagca gtacctggac gttgtgggat acccgttcat gccgccatac tggggcctgg
2041 gcttccacct gtgccgctgg ggctactcct ccaccgctat cacccgccag gtggtggaga
2101 acatgaccag ggcccacttc cccctggacg tccaatggaa cgacctggac tacatggact
2161 cccggaggga cttcacgttc aacaaggatg gcttccggga cttcccggcc atggtgcagg
2221 agctgcacca gggcggccgg cgctacatga tgatcgtgga tcctgccatc agcagctcgg
2281 gccctgccgg gagctacagg ccctacgacg agggtctgcg gaggggggtt ttcatcacca
2341 acgagaccgg ccagccgctg attgggaagg tatggcccgg gtccactgcc ttccccgact
2401 tcaccaaccc cacagccctg gcctggtggg aggacatggt ggctgagttc catgaccagg
2461 tgcccttcga cggcatgtgg attgacatga acgagccttc caacttcatc agaggctctg
2521 aggacggctg ccccaacaat gagctggaga acccacccta cgtgcctggg gtggttgggg
2581 ggaccctcca ggcggccacc atctgtgcct ccagccacca gtttctctcc acacactaca
2641 acctgcacaa cctctacggc ctgaccgaag ccatcgcctc ccacagggcg ctggtgaagg
2701 ctcgggggac acgcccattt gtgatctccc gctcgacctt tgctggccac ggccgatacg
2761 ccggccactg gacgggggac gtgtggagct cctgggagca gctcgcctcc tccgtgccag
2821 aaatcctgca gtttaacctg ctgggggtgc ctctggtcgg ggccgacgtc tgcggcttcc
2881 tgggcaacac ctcagaggag ctgtgtgtgc gctggaccca gctgggggcc ttctacccct
2941 tcatgcggaa ccacaacagc ctgctcagtc tgccccagga gccgtacagc ttcagcgagc
3001 cggcccagca ggccatgagg aaggccctca ccctgcgcta cgcactcctc ccccacctct
3061 acacactgtt ccaccaggcc cacgtcgcgg gggagaccgt ggcccggccc ctcttcctgg
3121 agttccccaa ggactctagc acctggactg tggaccacca gctcctgtgg ggggaggccc
3181 tgctcatcac cccagtgctc caggccggga aggccgaagt gactggctac ttccccttgg
3241 gcacatggta cgacctgcag acggtgccaa tagaggccct tggcagcctc ccacccccac
3301 ctgcagctcc ccgtgagcca gccatccaca gcgaggggca gtgggtgacg ctgccggccc
3361 ccctggacac catcaacgtc cacctccggg ctgggtacat catccccctg cagggccctg
3421 gcctcacaac cacagagtcc cgccagcagc ccatggccct ggctgtggcc ctgaccaagg
3481 gtggagaggc ccgaggggag ctgttctggg acgatggaga gagcctggaa gtgctggagc
3541 gaggggccta cacacaggtc atcttcctgg ccaggaataa cacgatcgtg aatgagctgg
3601 tacgtgtgac cagtgaggga gctggcctgc agctgcagaa ggtgactgtc ctgggcgtgg
3661 ccacggcgcc ccagcaggtc ctctccaacg gtgtccctgt ctccaacttc acctacagcc
3721 ccgacaccaa ggtcctggac atctgtgtct cgctgttgat gggagagcag tttctcgtca
3781 gctggtgtta gccgggcgga gtgtgttagt ctctccagag ggaggctggt tccccaggga
3841 agcagagcct gtgtgcgggc agcagctgtg tgcgggcctg ggggttgtta agtgcaatta
3901 tttttaataa aaggggcatt tggaaaaaaa aaaaaaaggt agcagtcgac agatgaattc
3961 tgcagatctg tggcttctag ctgcccgggt ggcatccctg tgaccctcc ccagtgcctc
4021 tcctggccct ggaagttgcc actccagtgc ccaccagcct tgtcctaata aaattaagtt
4081 gcatcatttt gtctgactag gtgtccttct ataatattat ggggtggagg ggggtggtat
4141 ggagcaaggg gcaagttggg aagacaacct gagttgttgg gattccaggc atcgagtaga
4201 taagtagcat ggcgggttaa tcattaacta caaggaaccc ctagtgatgg agttggccac
4261 tccctctctg cgcgctcgct cgctcactga ggccgggcga ccaaaggtcg cccgacgccc
4321 gggctttgcc cgggcggcct cagtgagcga gcgagcgcgc agagagggac agatccgaag
4381 ccgggcaaat cagcgcctgg cagcagtggc gtctggcgga aaacctcagt gtgacgctcc
4441 ccgccgcgtc ccacgcttgt tcccggatct gaccaccagc gaaatccgat ttttgcaccg
4501 agctgggtaa taagcgttgg caatttaacc gccagtcagg ctttctttca cagtgtggat
4561 tggcgataaa aaacaactgc tgacgccgct gcgcgatcag ttcacccgtt caccgctgga
4621 taacgacttg gcgtaagtga agcgacccgt aagaccctaa cgcctgggtc gaacgctgga
4681 aggcggcggg ccaaaccagg ccgaagcagc gttgttgcag ttcacggcag atacacttgc
4741 tgttgcggtg ctgattacga ccgctcactc gtggcagcaa caggggaaaa ccttatttat
4801 cagccggaaa acctaccgga ttgttggtag tggtcaatag gcgattaccg ttgtgttgaa
4861 gtggcgagcg atacaccgct tccggcgcgg attggcctga actgccaact ggcgcaggta
4921 gcagagcggg taaactggct cggattaggg ccgcaagaaa actatcccga ccgccttact
4981 gccgcctgtt ttgaccgctg ggatctgcca agtcagacag tatagcccgt acgtcttccc
5041 gagcgaaaac ggtctgcgct gcgggacgcg cgaattgaat ttggcccaca ccagtggcgc
5101 ggcgacttcc agttcaatat cagccgctac agtgaacagc aactgttgga aaccagcctt
5161 cgccaactgc tgcacgcgga agaaggcact ggctgaatat cgacggtttc cagttgggga
5221 ttggtggcga cgactcctgg agcccgtcag tatcggcgga cttccaactg agcgccggtc
5281 gctaccttac cagttggtct ggtgtcaaaa agcgtccgct tgagtctagc gatcgcgcgc
5341 agatctgtca tgtgagcaaa aggccagcaa aaggccagga accgtaaaaa ggccgcgttg
5401 ctggcgtttt tccataggct ccgccccccc gacgagcatc acaaaaatcg acgctcaagt
```

[1039]

```
5461 cagaggtggc gaaacccgac aggactataa agataccagg cgtttccccc tggaagctcc
5521 ctcgtgcgct ctcctgttcc gaccctgccg cttaccggat acctgtccgc ctttctccct
5581 tcgggaagcg tggcgctttc tcatagctca cgctgtaggt atctcagttc ggtgtaggtc
5641 gttcgctcca agctgggctg tgtgcacgaa ccccccgttc agcccgaccg ctgcgcctta
5701 tccggtaact atcgtcttga gtccaacccg gtaagacacg acttatcgcc actggcagca
5761 gccactggta acaggattag cagagcgagg tatgtaggcg gtgctacaga gttcttgaag
5821 tggtggccta actacggcta cactagaaga acagtatttg gtatctgcgc tctgctgaag
5881 ccagttacct tcggaaaaag agttggtagc tcttgatccg gcaaacaaac caccgctggt
5941 agcggtggtt tttttgtttg caagcagcag attacgcgca gaaaaaaagg atctcaagaa
6001 gatcctttga tcttttctac ggggtctgac gctcagtgga acgaaaactc acgttaaggg
6061 attttggtca tgagattatc aaaaaggatc ttcacctaga tccttttcac gtagaaagcc
6121 agtccgcaga aacggtgctg accccggatg aatgtcagct actgggctat ctggacaagg
6181 gaaaacgcaa gcgcaaagag aaagcaggta gcttgcagtg ggcttacatg gcgatagcta
6241 gactgggcgg ttttatggac agcaagcgaa ccggaattgc cagctggggc gccctctggt
6301 aaggttggga agccctgcaa agtaaactgg atggctttct tgccgccaag gatctgatgg
6361 cgcaggggat caagatctga tcaagagaca ggatgaggat cgtttcgcat gattgaacaa
6421 gatggattgc acgcaggttc tccggccgct tgggtggaga ggctattcgg ctatgactgg
6481 gcacaacaga caatcggctg ctctgatgcc gccgtgttcc ggctgtcagc gcaggggcgc
6541 ccggttcttt ttgtcaagac cgacctgtcc ggtgccctga atgaactgca agacgaggca
6601 gcgcggctat cgtggctggc cacgacgggc gttccttgcg cagctgtgct cgacgttgtc
6661 actgaagcgg gaagggactg gctgctattg ggcgaagtgc cggggcagga tctcctgtca
6721 tctcaccttg ctcctgccga gaaagtatcc atcatggctg atgcaatgcg gcggctgcat
6781 acgcttgatc cggctacctg cccattcgac caccaagcga aacatcgcat cgagcgagca
6841 cgtactcgga tggaagccgg tcttgtcgat caggatgatc tggacgaaga gcatcagggg
6901 ctcgcgccag ccgaactgtt cgccaggctc aaggcgagca tgcccgacgg cgaggatctc
6961 gtcgtgaccc atggcgatgc ctgcttgccg aatatcatgg tggaaaatgg ccgcttttct
7021 ggattcatcg actgtggccg gctgggtgtg gcggaccgct atcaggacat agcgttggct
7081 acccgtgata ttgctgaaga gcttggcggc gaatgggctg accgcttcct cgtgctttac
7141 ggtatcgccg ctcccgattc gcagcgcatc gccttctatc gccttcttga cgagttcttc
7201 tgaatttaaa gcccaatacg caaaccgcct ctccccgcgc gttggccgaa gcggttcaat
7261 attttgttaa aattcgcgtt aaatttttgt taaatcagct atttttaac caataggccg
7321 aaatcggcaa aatcccttgt aaatcaaaag aatagaccga gatagggttg agtgttgttc
7381 cagtttggaa caagagtcca ctattaaaga acgtggactc caacgtcaaa gggcgaaaaa
7441 ccgtctatca gggcgttggc ccactacgtg aaccttcacc ctaatcaagt tttttggggt
7501 cgaggtgccg taaagcacta aatcggaacc ctaaagggag cccccgattt agagcttgac
7561 ggggaaaccg gcgaacgtgg cgagaaagga agggaagaaa gcgaaaggag cgggcgctag
7621 ggcgctggca agtgtagcgg tcacgctgcg cgtaaccacc acacccgccg cgctaagcgc
7681 cgctacaggg cgcgtccctt cgccttcagg ctgcgtcgag tactgtactg tgagccagag
7741 ttgcccggcg ctctccggct gcggtagttc aggcagttca atcaactgtt taccttgtgg
7801 agcgactcca gaggcacttc accgcttgcc agcggcttac gatccagcgc cacgatccag
7861 tgcaggagat cgttatcgct atacggaaca ggtattcgct ggtcacttcg ataaggtttg
7921 cccggataaa cggaactgga aaaactgctg ctggtgtttt gcttccgtca gtgctggatc
7981 ggcgtgcggt cggcaaagac cagaccgttc taacagaact ggcgattgtt cggcgtatcg
8041 ccaaaatcac cgccgtaagc cgaccacggg ttgccgtttt cagcaggatt taatcagcga
8101 ctgatccacc cagtcccaga cgaagccgcc ctgtaaacgg ggatactgac gaaacgcctg
8161 ccagtattta gcgaaaccgc caagactgtt acccaagcgt gggcgtattc gcaaaggatc
8221 agcgggcgcg tctctccagg tagcgaaagc ctttttgat cgacctttcg gcacagccgg
8281 gaagggctgg tcttcaacca cgcgcgcgta caacgggcaa ataatatcgg tggccgtggt
8341 gtcggctccg ccgccttcaa ctgcaccggg cgggaaggat cgacagattt gatccagcga
8401 tacagcgcgt cgtgattagc gccgtggcct gattcaattc cccagcgacc agtagatcac
8461 actcgggtga ttacgattgc gctgcaccag tcgcgttacg gttcgctctt cgccggtagc
8521 cagcgcggat cacggtcaga cgattcgttg gcacgatccg tgggtttcaa tactggcttc
8581 aaaccaccac taacaggccg tagcggtcgc acagcgtgta ccacagcggt tggttcggat
8641 aatcgaacag cgcacggcgt taaagttgtt ctgcttcaac agcaggatat tctgcacctt
8701 cgtctgctct tcctaacctg accaagcaga ggatctgctc gtgacggtta atcctcgaat
8761 cagcaacggc ttgccgttca gcagcagcag accaagttca atccgcacct cgcggaaacc
8821 gacaacgcag gcttctgctt caatcagcgt gccgtcggcg gtgtgcagtt caaccaccgc
8881 acgatagaga ttcgggattt cggcgctcca cagtttcggg ttttcgacgt tcagacgtag
8941 tgtgacgcga tctgcaaacc accacgctca acgataattt caccgccgaa aggcgcggtg
9001 ccgctggcga cctgcgtttc accctgccag aaagaaactg ttacccgtag gtagtcacgc
9061 aactcgccgc acactgaact tcagcctcca gtacagcgcg gctgaaatcg tcttaaagcg
9121 agtggcaact ggaaatcgct gatttgtgta gtcggtttag cagcaacgag acttcacgga
9181 aaatccgcta atccgccaca gatcctgatc ttccagataa ctgccgtcac tccaacgcag
9241 caccttcacc gcgaggcggt tttctccggc gcgtaaaaat cgctcaggtc aaattcagac
9301 ggcaaacgac tgtcctggcc gtaaccgacc cagcgcccgt tgcaccacag attgaaacgc
9361 cgagtttacg cctcaaaaat aattcgcgtc tggccttcct gtagccagct ttcacaacta
9421 taatagtgag cgagtaacaa cccgtcggat tctccgtggg aacaaacggc ggattgaccg
9481 tatagggata ggttacgttg gtgtagtagg gcgctccgta accgtgctac tgccagtttg
```

[1040]

```
      9541 aggggacgac gacagtatcg gcctcaggaa gatcgcactc cagccagctt tccggcaccg
      9601 cttctggtac tggaaaccag gcaaagcgcc tatcgcctat caggctgcac aactgttggg
      9661 aagggcgatc tgtgcgggcc tcttcgctat tacgccagct tgcgaaaggg ggtagtgctg
      9721 caaggcgatt aagttgggta acgccagggt tttcccagtc acgacgtgga tctgggccac
      9781 tccctct (서열번호: 510)

pP155 (서열번호: 511)

        1 ttgcccatta tacgcgcgta taatggacta ttgtgtgctg atatctgtac acttaagggc
       121 tagatcttag cttacgtcac tagagggtcc acgtttagtt tttaagatcc attgatctcc
       181 taaacgctgc aagattcgca acctggtata cttagcctag gcgctaggtc ctagtgcagc
       241 gggacttttt ttctaaagtc gttgagagga ggagtcgtca gaccagatag ctttgatgtc
       301 ctgatcggaa ggatcgttgg ccccctgca ggcagctgtt aattaactgc gcgctcgctc
       361 gctcactgag gccgcccggg caaagcccgg gcgtcgggcg acctttggtc gcccggcctc
       421 agtgagcgag cgagcgcgca gagagggagt ggccaactcc atcactaggg gttccttgta
       481 gttaatgatt aacccgccat gctacttatc tacggcgcgc cacgcgtgga ggggtggagt
       541 cgtgacgtga attacgtcat agggttaggg aggtcggccg ctctaggagt taatttttaa
       601 aaagcagtca aaagtccaag tgcccttgcg agcatttact ctctctgttt gctctggtta
       661 ataatctcag gagcacaaac attccttact agttctagga gttaattttt aaaaagcagt
       721 caaaagtcca agtgcccttg cgagcattta ctctctctgt ttgctctggt taataatctc
       781 aggagcacaa acattcctta ctagttctag agcggccgcc agtgtgctgg aattcggctt
       841 ttttagggct ggaagctacc tttgacatca tttcctctgc gaatgcatgt ataatttcta
       901 cagaacctat tagaaaggat cacccagcct ctgcttttgt acaactttcc cttaaaaaac
       961 tgccaatccc actgctgttt ggcccaatag tgagaacttt ttcctgctgc ctcttggtgc
      1021 ttttgcctat ggcccctatt ctgcctgctg aagacactct tgccagcatg gacttaaacc
      1081 cctccagctc tgacaatcct ctttctcttt tgttttacat gaagggtctg gcagccaaag
      1141 caatcactca aagttcaaac cttatcattt tttgctttgt tcctcttggc cttggttttg
      1201 tacatcagct ttgaaaatac catcccaggg ttaatgctgg ggttaattta taactgagag
      1261 tgctctagtt ctgcaataca ggacatgcta taaaaatgga aagatgttgc tttctgagag
      1321 atcagcttac atgtggtacc gagctcggat ccactagtaa cggccgccag tgtgctggaa
      1381 ttcggctttc caggccatct ttttttatgg gagtgaggca cccgccctgc tcccaccggc
      1441 tcctggccgt ctgcgccctc gtgtccttgg caaccgccat ggagtttggg ctgagctggg
      1501 tctttctggt ggccctgctg aagggagtcc agtgtgagca gcagggagcc agcagaccag
      1561 ggccccggga tgcccaggca cacccggccc gtcccagagc agtgcccaca cagtgcgacg
      1621 tccccccaa cagccgcttc gattgcgccc ctgacaaggc catcacccag gaacagtgcg
      1681 aggcccgcgg ctgctgctac atccctgcaa agcaggggct gcagggagcc cagatggggc
      1741 agccctggtg cttcttccca cccagctacc ccagctacaa gctggagaac ctgagctcct
      1801 ctgaaatggg ctacacggcc accctgaccc gtaccacccc caccttcttc cccaaggaca
      1861 tcctgaccct gcggctggac gtgatgatgg agactgagaa ccgcctccac ttcacgatca
      1921 aagatccagc taacaggcgc tacgaggtgc ccttggagac cccgcgtgtc cacagccggg
      1981 caccgtcccc actctacagc gtggagttct ccgaggagcc cttcggggtg atcgtgcacc
      2041 ggcagctgga cggccgcgtg ctgctgaaca cgacggtggc gcccctgttc tttgcggacc
      2101 agttccttca gctgtccacc tcgctgccct cgcagtatat cacaggcctc gccgagcacc
      2161 tcagtcccct gatgctcagc accagctgga ccaggatcac cctgtggaac cgggaccttg
      2221 cgcccacgcc cggtgcgaac ctctacgggt ctcacccttt ctacctggcg ctggaggacg
      2281 gcgggtcggc acacggggtg ttcctgctaa acagcaatgc catggatgtg gtcctgcagc
      2341 cgagccctgc ccttagctgg aggtcgacag gtgggatcct ggatgtctac atcttcctgg
      2401 gcccagagcc caagagcgtg gtgcagcagt acctggacgt tgtgggatac ccgttcatgc
      2461 cgccatactg gggcctgggc ttccacctgt gccgctgggg ctactcctcc accgctatca
      2521 cccgccaggt ggtggagaac atgaccaggg cccacttccc cctggacgtc caatggaacg
      2581 acctggacta catggactcc cggagggact tcacgttcaa caaggatggc ttccgggact
      2641 tcccggccat ggtgcaggag ctgcaccagg gcggccggcg ctacatgatg atcgtggatc
      2701 ctgccatcag cagctcgggc cctgccggga gctacaggcc ctacgacgag ggtctgcgga
      2761 gggggtttt catcaccaac gagaccggcc agccgctgat tgggaaggta tggcccgggt
      2821 ccactgcctt ccccgacttc accaacccca cagccctggc ctggtgggag gacatggtgg
      2881 ctgagttcca tgaccaggtg cccttcgacg gcatgtggat tgacatgaac gagccttcca
      2941 acttcatcag aggctctgag gacggctgcc ccaacaatga gctggagaac ccaccctacg
      3001 tgcctggggt ggttgggggg accctccagg cggccaccat ctgtgcctcc agccaccagt
      3061 ttctctccac acactacaac ctgcacaacc tctacggcct gaccgaagcc atcgcctccc
      3121 acagggcgct ggtgaaggct cgggggacac gcccatttgt gatctcccgc tcgacctttg
      3181 ctggccacgg ccgatacgcc ggccactgga cgggggacgt gtggagctcc tgggagcagc
      3241 tcgcctcctc cgtgccagaa atcctgcagt ttaacctgct gggggtgcct ctggtcgggg
      3301 ccgacgtctg cggcttcctg ggcaacacct cagaggagct gtgtgtgcgc tggacccagc
      3361 tgggggcctt ctacccctte atgcggaacc acaacagcct gctcagtctg ccccaggagc
      3421 cgtacagctt cagcgagccg gcccagcagg ccatgaggaa ggccctcacc ctgcgctacg
      3481 cactcctccc ccacctctac acactgttcc accaggccca cgtcgcgggg gagaccgtgg
      3541 cccggcccct cttcctggag ttccccaagg actctagcac ctggactgtg gaccaccagc
      3601 tcctgtgggg ggaggccctg ctcatcaccc cagtgctcca ggccgggaag gccgaagtga
```

[1041]

```
3661 ctggctactt ccccttgggc acatggtacg acctgcagac ggtgccaata gaggcccttg
3721 gcagcctccc acccccacct gcagctcccc gtgagccagc catccacagc gaggggcagt
3781 gggtgacgct gccggccccc ctggacacca tcaacgtcca cctccgggct gggtacatca
3841 tccccctgca gggccctggc ctcacaacca cagagtcccg ccagcagccc atggccctgg
3901 ctgtggccct gaccaagggt ggagaggccc gaggggagct gttctgggac gatggagaga
3961 gcctggaagt gctggagcga ggggcctaca cacaggtcat cttcctggcc aggaataaca
4021 cgatcgtgaa tgagctggta cgtgtgacca gtgagggagc tggcctgcag ctgcagaagg
4081 tgactgtcct gggcgtggcc acggcgcccc agcaggtcct ctccaacggt gtccctgtct
4141 ccaacttcac ctacagcccc gacaccaagg tcctggacat ctgtgtctcg ctgttgatgg
4201 gagagcagtt tctcgtcagc tggtgttagc cgggcggagt gtgttagtct ctccagaggg
4261 aggctggttc cccagggaag cagagcctgt gtgcgggcag cagctgtgtg cgggcctggg
4321 ggttgttaag tgcaattatt tttaataaaa ggggcatttg gaaaaaaaaa aaaaaggtag
4381 cagtcgacag atgaattctg cagatctgtg gcttctagct gcccgggtgg catccctgtg
4441 acccctcccc agtgcctctc ctggccctgg aagttgccac tccagtgccc accagccttg
4501 tcctaataaa attaagttgc atcattttgt ctgactaggt gtccttctat aatattatgg
4561 ggtggagggg ggtggtatgg agcaaggggc aagttgggaa gacaacctga gttgttggga
4621 ttccaggcat cgagtttaaa cgcggccgcg tagataagta gcatggcggg ttaatcatta
4681 actacaagga acccctagtg atggagttgg ccactccctc tctgcgcgct cgctcgctca
4741 ctgaggccgg gcgaccaaag gtcgcccgac gcccgggctt tgcccgggcg gcctcagtga
4801 gcgagcgagc gcgcagttaa ttaaggcgcc ctaggccgac ccttagactc tgtactcagt
4861 tctataaacg agccattgga tacgagatcc gtagattgat aagggacacg gaatatcccc
4921 ggacgcaata gacaccggtg gacagcttgg tatcctgagc acagtcgcgc gtccgaatct
4981 agctctactt tagaggcccc ggattctgat ggtcgtagac cgcagaaccg attgggggga
5041 tgagatctac tagttatcag cacacaattg cccattatac gcgcgtataa tggactattg
5101 tgtgctgata tagggataac agggtaattc tagagctagc atatggatcc atcgatttga
5161 tgcggtattt tctccttacg catctgtgcg gtatttcaca ccgcatacgt caaagcaacc
5221 atagtacgcg ccctgtagcg gcgcattaag cgcggcgggt gtggtggtta cgcgcagcgt
5281 gaccgctaca cttgccagcg ccctagcgcc cgctcctttc gctttcttcc cttcctttct
5341 cgccacgttc gccggctttc cccgtcaagc tctaaatcgg gggctccctt tagggttccg
5401 atttagtgct ttacggcacc tcgaccccaa aaaacttgat ttgggtgatg gttcacgtag
5461 tgggccatcg ccctgatagа cggtttttcg ccctttgacg ttggagtcca cgttctttaa
5521 tagtggactc ttgttccaaa ctggaacaac actcaactct atctcgggct attcttttga
5581 tttataaggg attttgccga tttcggtcta ttggttaaaa aatgagctga tttaacaaaa
5641 atttaacgcg aattttaaca aaatattaac gtttacaatt ttatggtgca ctctcagtac
5701 aatctgctct gatgccgcat agttaagcca gccccgacac ccgccaacac ccgctgacgc
5761 gccctgacgg gcttgtctgc tcccggcatc cgcttacaga caagctgtga ccgtctccgg
5821 gagctgcatg tgtcagaggt tttcaccgtc atcaccgaaa cgcgcgagac gaaagggcct
5881 cgtgatacgc ctatttttat aggttaatgt catgataata atggtttctt agacgtcagg
5941 tggcactttt cggggaaatg tgcgcggaac ccctatttgt ttatttttct aaatacattc
6001 aaatatgtat ccgctcatga gacaataacc ctgataaatg cttcaataat attgaaaaag
6061 gaagagtatg agccatattc aacgggaaac gtcgaggccg cgattaaatt ccaacatgga
6121 tgctgattta tatgggtata aatgggctcg cgataatgtc gggcaatcag gtgcgacaat
6181 ctatcgcttg tatgggaagc ccgatgcgcc agagttgttt ctgaaacatg gcaaaggtag
6241 cgttgccaat gatgttacag atgagatggt cagactaaac tggctgacgg aatttatgcc
6301 tcttccgacc atcaagcatt ttatccgtac tcctgatgat gcatggttac tcaccactgc
6361 gatccccgga aaaacagcat tccaggtatt agaagaatat cctgattcag gtgaaaatat
6421 tgttgatgcg ctggcagtgt tcctgcgccg gttgcattcg attcctgttt gtaattgtcc
6481 ttttaacagc gatcgcgtat ttcgtctcgc tcaggcgcaa tcacgaatga ataacggttt
6541 ggttgatgcg agtgattttg atgacgagcg taatggctgg cctgttgaac aagtctggaa
6601 agaaatgcat aaacttttgc cattctcacc ggattcagtc gtcactcatg gtgatttctc
6661 acttgataac cttatttttg acgaggggaa attaataggt tgtattgatg ttggacgagt
6721 cggaatcgca gaccgataсc aggatcttgc catcctatgg aactgcctcg gtgagttttc
6781 tccttcatta cagaaacggc tttttcaaaa atatggtatt gataatcctg atatgaataa
6841 attgcagttt catttgatgc tcgatgagtt tttctaagcg tataatggtc tagagctagc
6901 atatggatcc atcgattcca ttatacgcct gtcagaccaa gtttactcat atatacttta
6961 gattgattta aaacttcatt tttaatttaa aaggatctag gtgaagatcc tttttgataa
7021 tctcatgacc aaaatccctt aacgtgagtt ttcgttccac tgagcgtcag accccgtaga
7081 aaagatcaaa ggatcttctt gagatccttt ttttctgcgc gtaatctgct gcttgcaaac
7141 aaaaaaacca ccgctaccag cggtggtttg tttgccggat caagagctac caactctttt
7201 tccgaaggta actggcttca gcagagcgca gataccaaat actgttcttc tagtgtagcc
7261 gtagttaggc caccacttca agaactctgt agcaccgcct acatacctcg ctctgctaat
7321 cctgttacca gtggctgctg ccagtggcga taagtcgtgt cttaccgggt tggactcaag
7381 acgatagtta ccggataagg cgcagcggtc gggctgaacg gggggttcgt gcacacagcc
7441 cagcttggag cgaacgacct acaccgaact gagataccta cagcgtgagc tatgagaaag
7501 cgccacgctt cccgaaggga gaaaggcgga caggtatccg gtaagcggca gggtcggaac
7561 aggagagcgc acgagggagc ttccaggggg aaacgcctgg tatctttata gtcctgtcgg
7621 gtttcgccac ctctgacttg agcgtcgatt tttgtgatgc tcgtcagggg ggcggagcct
7681 atggaaaaac gccagcaacg cggccttttt acggttcctg gccttttgct ggccttttgc
```

[1042]

7741 tcacatgt (서열번호: 511)

pP157 (서열번호: 512)

```
   1 tctagagcta gcatatggat ccatcgattt agggataaca gggtaattat cagcacacaa
  61 ttgcccatta tacgcgcgta taatggacta ttgtgtgctg atatctgtac acttaagggc
 121 tagatcttag cttacgtcac tagagggtcc acgtttagtt tttaagatcc attgatctcc
 181 taaacgctgc aagattcgca acctggtata cttagcctag gcgctaggtc ctagtgcagc
 241 gggacttttt ttctaaagtc gttgagagga ggagtcgtca gaccagatag ctttgatgtc
 301 ctgatcggaa ggatcgttgg ccccctgca ggcagctgtt aattaactgc gcgctcgctc
 361 gctcactgag gccgcccggg caaagcccgg gcgtcgggcg acctttggtc gcccggcctc
 421 agtgagcgag cgagcgcgca gagagggagt ggccaactcc atcactaggg gttccttgta
 481 gttaatgatt aacccgccat gctacttatc tacggcgcgc cacgcgtgga ggggtggagt
 541 cgtgacgtga attacgtcat agggttaggg aggtcggccg ctctaggagt taatttttaa
 601 aaagcagtca aaagtccaag tgcccttgcg agcatttact ctctctgttt gctctggtta
 661 ataatctcag gagcacaaac attccttact agttctagga gttaattttt aaaaagcagt
 721 caaaagtcca agtgcccttg cgagcattta ctctctctgt ttgctctggt taataatctc
 781 aggagcacaa acattcctta ctagttctag agcggccgcc agtgtgctgg aattcggctt
 841 ttttagggct ggaagctacc tttgacatca tttcctctgc gaatgcatgt ataatttcta
 901 cagaacctat tagaaaggat cacccagcct ctgcttttgt acaactttcc cttaaaaaac
 961 tgccaatccc actgctgttt ggcccaatag tgagaacttt ttcctgctgc ctcttggtgc
1021 ttttgcctat ggcccctatt ctgcctgctg aagacactct tgccagcatg gacttaaacc
1081 cctccagctc tgacaatcct ctttctcttt tgttttacat gaagggtctg gcagccaaag
1141 caatcactca aagttcaaac cttatcattt tttgctttgt tcctcttggc cttggttttg
1201 tacatcagct ttgaaaatac catcccaggg ttaatgctgg ggttaattta taactgagag
1261 tgctctagtt ctgcaataca ggacatgcta taaaaatgga aagatgttgc tttctgagag
1321 atcagcttac atgtggtacc gagctcggat ccactagtaa cggccgccag tgtgctggaa
1381 ttcggctttc caggccatct ccaaccatgg gagtgaggca cccgccctgc tcccaccggc
1441 tcctggccgt ctgcgccctc gtgtccttgg caaccgctgc actcctgggg cagcagggag
1501 ccagcagacc agggccccgg gatgcccagg cacaccccgg ccgtcccaga gcagtgccca
1561 cacagtgcga cgtccccccc aacagccgct tcgattgcgc ccctgacaag gccatcaccc
1621 aggaacagtg cgaggccgc ggctgctgct acatccctgc aaagcagggg ctgcagggag
1681 cccagatggg gcagccctgg tgcttcttcc cacccagcta ccccagctac aagctggaga
1741 acctgagctc ctctgaaatg ggctacacgg ccaccctgac ccgtaccacc cccaccttct
1801 tccccaagga catcctgacc ctgcggctgg acgtgatgat ggagactgag aaccgcctcc
1861 acttcacgat caaagatcca gctaacaggc gctacgaggt gcccttggag accccgcgtg
1921 tccacagccg ggcaccgtcc ccactctaca gcgtggagtt ctccgaggag cccttcgggg
1981 tgatcgtgca ccggcagctg gacggccgcg tgctgctgaa cacgacggtg gcgcccctgt
2041 tctttgcgga ccagttcctt cagctgtcca cctcgctgcc ctcgcagtat atcacaggcc
2101 tcgccgagca cctcagtccc ctgatgctca gcaccagctg gaccaggatc accctgtgga
2161 accgggacct tgcgcccacg cccggtgcga acctctacgg gtctcaccct ttctacctgg
2221 cgctggagga cggcgggtcg gcacacgggg tgttcctgct aaacagcaat gccatggatg
2281 tggtcctgca gccgagccct gcccttagct ggaggtcgac aggtgggatc ctggatgtct
2341 acatcttcct gggcccagag cccaagagcg tggtgcagca gtacctggac gttgtgggat
2401 acccgttcat gccgccatac tggggcctgg gcttccacct gtgccgctgg ggctactcct
2461 ccaccgctat cacccgccag gtggtggaga acatgaccag ggcccacttc cccctggacg
2521 tccaatggaa cgacctggac tacatggact cccggaggga cttcacgttc aacaaggatg
2581 gcttccggga cttcccggcc atggtgcagg agctgcacca gggcggccgg cgctacatga
2641 tgatcgtgga tcctgccatc agcagctcgg gccctgccgg gagctacagg ccctacgacg
2701 agggtctgcg gaggggggtt ttcatcacca acgagaccgg ccagccgctg attgggaagg
2761 tatggcccgg gtccactgcc ttccccgact tcaccaaccc cacagccctg gcctggtggg
2821 aggacatggt ggctgagttc catgaccagg tgcccttcga cggcatgtgg attgacatga
2881 acgagccttc caacttcatc agaggctctg aggacggctg ccccaacaat gagctggaga
2941 acccacccta cgtgcctggg gtggttgggg ggaccctcca ggcggccacc atctgtgcct
3001 ccagccacca gtttctctcc acacactaca acctgcacaa cctctacggc ctgaccgaag
3061 ccatcgcctc ccacagggcg ctggtgaagg ctcgggggac acgcccattt gtgatctccc
3121 gctcgacctt tgctggccac ggccgatacg ccggccactg gacgggggac gtgtggagct
3181 cctgggagca gctcgcctcc tccgtgccag aaatcctgca gtttaacctg ctgggggtgc
3241 ctctggtcgg ggccgacgtc tgcggcttcc tgggcaacac ctcagaggag ctgtgtgtgc
3301 gctggaccca gctgggggcc ttctacccct tcatgcggaa ccacaacagc ctgctcagtc
3361 tgccccagga gccgtacagc ttcagcgagc cggcccagca ggccatgagg aaggccctca
3421 ccctgcgcta cgcactcctc ccccacctct acacactgtt ccaccaggcc cacgtcgcgg
3481 gggagaccgt ggcccggccc ctcttcctgg agttccccaa ggactctagc acctggactg
3541 tggaccacca gctcctgtgg ggggaggccc tgctcatcac cccagtgctc caggccggga
3601 aggccgaagt gactggctac ttcccccttgg gcacatggta cgacctgcag acggtgccaa
3661 tagaggccct tggcagcctc ccacccccac ctgcagctcc ccgtgagcca gccatccaca
3721 gcgaggggca gtgggtgacg ctgccggccc ccctggacac catcaacgtc cacctccggg
3781 ctgggtacat catccccctg cagggccctg gcctcacaac cacagagtcc cgccagcagc
```

[1043]

```
3841 ccatggccct ggctgtggcc ctgaccaagg gtggagaggc ccgaggggag ctgttctggg
3901 acgatggaga gagcctggaa gtgctggagc gaggggccta cacacaggtc atcttcctgg
3961 ccaggaataa cacgatcgtg aatgagctgg tacgtgtgac cagtgaggga gctggcctgc
4021 agctgcagaa ggtgactgtc ctgggcgtgg ccacggcgcc ccagcaggtc ctctccaacg
4081 gtgtccctgt ctccaacttc acctacagcc ccgacaccaa ggtcctggac atctgtgtct
4141 cgctgttgat gggagagcag tttctcgtca gctggtgtta gccgggcgga gtgtgttagt
4201 ctctccagag ggaggctggt tccccaggga agcagagcct gtgtgcgggc agcagctgtg
4261 tgcgggcctg ggggttgtta agtgcaatta tttttaataa aaggggcatt tggaaaaaaa
4321 aaaaaaaggt agcagtcgac agatgaattc tgcagatctg tggcttctag ctgcccgggt
4381 ggcatccctg tgacccctcc ccagtgcctc tcctggccct ggaagttgcc actccagtgc
4441 ccaccagcct tgtcctaata aaattaagtt gcatcatttt gtctgactag gtgtccttct
4501 ataatattat ggggtggagg ggggtggtat ggagcaaggg gcaagttggg aagacaacct
4561 gagttgttgg gattccaggc atcgagttta aacgcggccg cgtagataag tagcatggcg
4621 ggttaatcat taactacaag gaacccctag tgatggagtt ggccactccc tctctgcgcg
4681 ctcgctcgct cactgaggcc gggcgaccaa aggtcgcccg acgcccgggc tttgcccggg
4741 cggcctcagt gagcgagcga gcgcgcagtt aattaaggcg ccctaggccg acccttagac
4801 tctgtactca gttctataaa cgagccattg gatacgagat ccgtagattg ataagggaca
4861 cggaatatcc ccggacgcaa tagacaccgg tggacagctt ggtatcctga gcacagtcgc
4921 gcgtccgaat ctagctctac tttagaggcc ccggattctg atggtcgtag accgcagaac
4981 cgattggggg gatgagatct actagttatc agcacacaat tgcccattat acgcgcgtat
5041 aatggactat tgtgtgctga tatagggata acagggtaat tctagagcta gcatatggat
5101 ccatcgattt gatgcggtat tttctcctta cgcatctgtg cggtatttca caccgcatac
5161 gtcaaagcaa ccatagtacg cgccctgtag cggcgcatta agcgcggcgg gtgtggtggt
5221 tacgcgcagc gtgaccgcta cacttgccag cgccctagcg cccgctcctt tcgctttctt
5281 cccttccttt ctcgccacgt tcgccggctt tccccgtcaa gctctaaatc gggggctccc
5341 tttagggttc cgatttagtg ctttacggca cctcgacccc aaaaaacttg atttgggtga
5401 tggttcacgt agtgggccat cgccctgata gacggttttt cgcccctttga cgttggagtc
5461 cacgttcttt aatagtggac tcttgttcca aactggaaca acactcaact ctatctcggg
5521 ctattctttt gatttataag ggattttgcc gatttcggtc tattggttaa aaaatgagct
5581 gatttaacaa aaatttaacg cgaattttaa caaaatatta acgtttacaa ttttatggtg
5641 cactctcagt acaatctgct ctgatgccgc atagttaagc cagccccgac acccgccaac
5701 acccgctgac gcgccctgac gggcttgtct gctcccggca tccgcttaca gacaagctgt
5761 gaccgtctcc gggagctgca tgtgtcagag gttttcaccg tcatcaccga aacgcgcgag
5821 acgaaagggc ctcgtgatac gcctatttttt ataggttaat gtcatgataa taatggtttc
5881 ttagacgtca ggtggcactt ttcggggaaa tgtgcgcgga acccctattt gtttatttttt
5941 ctaaatacat tcaaatatgt atccgctcat gagacaataa ccctgataaa tgcttcaata
6001 atattgaaaa aggaagagta tgagccatat tcaacgggaa acgtcgaggc cgcgattaaa
6061 ttccaacatg gatgctgatt tatatgggta taaatgggct cgcgataatg tcgggcaatc
6121 aggtgcgaca atctatcgct tgtatgggaa gcccgatgcg ccagagttgt ttctgaaaca
6181 tggcaaaggt agcgttgcca atgatgttac agatgagatg gtcagactaa actggctgac
6241 ggaatttatg cctcttccga ccatcaagca ttttatccgt actcctgatg atgcatggtt
6301 actcaccact gcgatccccg gaaaaacagc attccaggta ttagaagaat atcctgattc
6361 aggtgaaaat attgttgatg cgctggcagt gttcctgcgc cggttgcatt cgattcctgt
6421 ttgtaattgt ccttttaaca gcgatcgcgt atttcgtctc gctcaggcgc aatcacgaat
6481 gaataacggt ttggttgatg cgagtgattt tgatgacgag cgtaatggct ggcctgttga
6541 acaagtctgg aaagaaatgc ataaacttttt gccattctca ccggattcag tcgtcactca
6601 tggtgatttc tcacttgata accttatttt tgacgagggg aaattaatag gttgtattga
6661 tgttggacga gtcggaatcg cagaccgata ccaggatctt gccatcctat ggaactgcct
6721 cggtgagttt tctccttcat tacagaaacg gctttttcaa aaatatggta ttgataatcc
6781 tgatatgaat aaattgcagt ttcatttgat gctcgatgag tttttctaag cgtataatgg
6841 tctagagcta gcatatggat ccatcgattc cattatacgc ctgtcagacc aagtttactc
6901 atatatactt tagattgatt taaaacttca tttttaattt aaaaggatct aggtgaagat
6961 ccttttttgat aatctcatga ccaaaatccc ttaacgtgag ttttcgttcc actgagcgtc
7021 agaccccgta gaaaagatca aaggatcttc ttgagatcct ttttttctgc gcgtaatctg
7081 ctgcttgcaa acaaaaaaac caccgctacc agcggtggtt tgtttgccgg atcaagagct
7141 accaactctt tttccgaagg taactggctt cagcagagcg cagataccaa atactgttct
7201 tctagtgtag ccgtagttag gccaccactt caagaactct gtagcaccgc ctacatacct
7261 cgctctgcta atcctgttac cagtggctgc tgccagtggc gataagtcgt gtcttaccgg
7321 gttggactca agacgatagt taccggataa ggcgcagcgg tcgggctgaa cgggggggttc
7381 gtgcacacag cccagcttgg agcgaacgac ctacaccgaa ctgagatacc tacagcgtga
7441 gctatgagaa agcgccacgc ttcccgaagg gagaaaggcg gacaggtatc cggtaagcgg
7501 cagggtcgga acaggagagc gcacgaggga gcttccaggg ggaaacgcct ggtatcttta
7561 tagtcctgtc gggtttcgcc acctctgact tgagcgtcga tttttgtgat gctcgtcagg
7621 ggggcggagc ctatggaaaa acgccagcaa cgcggccttt ttacggttcc tggccttttg
7681 ctggcctttt gctcacatgt (서열번호: 512)
```

[1044]

pP110 의 ITR 사이 서열, 즉, 서열 번호 : 502 의 아미노산 1-4385. (서열 번호 : 513)

```
   1 tgggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctcactgagg ccgcccgggc aaagcccggg
  61 cgtcgggcga cctttggtcg cccggcctca gtgagcgagc gagcgcgcag agagggagtg
 121 gccaactcca tcactagggg ttcctggagg ggtggagtcg tgacgtgaat tacgtcatag
 181 ggttagggag gtcggccgct ctaggagtta atttttaaaa agcagtcaaa agtccaagtg
 241 cccttgcgag catttactct ctctgtttgc tctggttaat aatctcagga gcacaaacat
 301 tccttactag ttctaggagt taatttttaa aaagcagtca aaagtccaag tgcccttgcg
 361 agcatttact ctctctgttt gctctggtta ataatctcag gagcacaaac attccttact
 421 agttctagag cggccgccag tgtgctggaa ttcggctttt ttagggctgg aagctacctt
 481 tgacatcatt tcctctgcga atgcatgtat aatttctaca gaacctatta gaaaggatca
 541 cccagcctct gcttttgtac aactttccct taaaaaactg ccaatcccac tgctgtttgg
 601 cccaatagtg agaacttttt cctgctgcct cttggtgctt ttgcctatgg cccctattct
 661 gcctgctgaa gacactcttg ccagcatgga cttaaacccc tccagctctg acaatcctct
 721 ttctcttttg ttttacatga agggtctggc agccaaagca atcactcaaa gttcaaacct
 781 tatcattttt tgctttgttc ctcttggcct tggttttgta catcagcttt gaaaatacca
 841 tcccagggtt aatgctgggg ttaatttata actgagagtg ctctagttct gcaatacagg
 901 acatgctata aaaatggaaa gatgttgctt tctgagagat cagcttacat gtggtaccga
 961 gctcggatcc actagtaacg gccgccagtg tgctggaatt cggctttcca ggccatctcc
1021 aaccatggga gtgaggcacc cgccctgctc ccaccggctc ctggccgtct gcgccctcgt
1081 gtccttggca accgctgcac tcctggggca gcagggagcc agcagaccag ggccccggga
1141 tgcccaggca caccccggcc gtcccagagc agtgcccaca cagtgcgacg tccccccaa
1201 cagccgcttc gattgcgccc ctgacaaggc catcacccag gaacagtgcg aggcccgcgg
1261 ctgctgctac atccctgcaa agcaggggct gcagggagcc cagatggggc agccctggtg
1321 cttcttccca cccagctacc ccagctacaa gctggagaac ctgagctcct ctgaaatggg
1381 ctacacggcc accctgaccc gtaccacccc caccttcttc cccaaggaca tcctgaccct
1441 gcggctggac gtgatgatgg agactgagaa ccgcctccac ttcacgatca aagatccagc
1501 taacaggcgc tacgaggtgc ccttggagac cccgcgtgtc cacagccggg caccgtcccc
1561 actctacagc gtggagttct ccgaggagcc cttcggggtg atcgtgcacc ggcagctgga
1621 cggccgcgtg ctgctgaaca cgacggtggc gcccctgttc tttgcggacc agttccttca
1681 gctgtccacc tcgctgccct cgcagtatat cacaggcctc gccgagcacc tcagtccct
1741 gatgctcagc accagctgga ccaggatcac cctgtggaac cgggaccttg cgcccacgcc
1801 cggtgcgaac ctctacgggt ctcacccttt ctacctggcg ctggaggacg gcgggtcggc
1861 acacggggtg ttcctgctaa acagcaatgc catggatgtg gtcctgcagc cgagccctgc
1921 ccttagctgg aggtcgacag gtgggatcct ggatgtctac atcttcctgg gcccagagcc
1981 caagagcgtg gtgcagcagt acctggacgt tgtgggatac ccgttcatgc cgccatactg
2041 gggcctgggc ttccacctgt gccgctgggg ctactcctcc accgctatca cccgccaggt
2101 ggtggagaac atgaccaggg cccacttccc cctggacgtc caatggaacg acctggacta
2161 catggactcc cggagggact tcacgttcaa caaggatggc ttccgggact tcccggccat
2221 ggtgcaggag ctgcaccagg gcggccggcg ctacatgatg atcgtggatc ctgccatcag
2281 cagctcgggc cctgccggga gctacaggcc ctacgacgag ggtctgcgga gggggtttt
2341 catcaccaac gagaccggcc agccgctgat tgggaaggta tggcccgggt ccactgcctt
2401 ccccgacttc accaacccca cagccctggc ctggtgggag gacatggtgg ctgagttcca
2461 tgaccaggtg cccttcgacg gcatgtggat tgacatgaac gagccttcca acttcatcag
2521 aggctctgag gacggctgcc ccaacaatga gctggagaac ccaccctacg tgcctggggt
2581 ggttgggggg accctccagg cggccaccat ctgtgcctcc agccaccagt ttctctccac
2641 acactacaac ctgcacaacc tctacggcct gaccgaagcc atcgcctccc acagggcgct
2701 ggtgaaggct cgggggacac gcccatttgt gatctcccgc tcgacctttg ctggccacgg
2761 ccgatacgcc ggccactgga cgggggacgt gtggagctcc tgggagcagc tcgcctcctc
2821 cgtgccagaa atcctgcagt ttaacctgct gggggtgcct ctggtcgggg ccgacgtctg
2881 cggcttcctg ggcaacacct cagaggagct gtgtgtgcgc tggacccagc tgggggcctt
2941 ctacccctc atgcggaacc acaacagcct gctcagtctg ccccaggagc cgtacagctt
3001 cagcgagccg gcccagcagg ccatgaggaa ggccctcacc ctgcgctacg cactcctccc
3061 ccacctctac acactgttcc accaggccca cgtcgcgggg gagaccgtgg cccggccct
3121 cttcctggag ttccccaagg actctagcac ctggactgtg gaccaccagc tcctgtgggg
3181 ggaggccctg ctcatcaccc cagtgctcca ggccgggaag gccgaagtga ctggctactt
3241 ccccttgggc acatggtacg acctgcagac ggtgccaata gaggcccttg gcagcctccc
3301 acccccacct gcagctcccc gtgagccagc catccacagc gaggggcagt gggtgacgct
3361 gccggccccc ctggacacca tcaacgtcca cctccgggct gggtacatca tccccctgca
3421 gggccctggc ctcacaacca cagagtcccg ccagcagccc atggccctgg ctgtggccct
3481 gaccaagggt ggagaggccc gaggggagct gttctgggac gatggagaga gcctggaagt
3541 gctggagcga ggggcctaca cacaggtcat cttcctggcc aggaataaca cgatcgtgaa
3601 tgagctggta cgtgtgacca gtgagggagc tggcctgcag ctgcagaagg tgactgtcct
3661 gggcgtggcc acggcgcccc agcaggtcct ctccaacggt gtccctgtct ccaacttcac
3721 ctacagcccc gacaccaagg tcctggacat ctgtgtctcg ctgttgatgg gagagcagtt
3781 tctcgtcagc tggtgttagc cgggcggagt gtgttagtct ctccagaggg aggctggttc
3841 cccagggaag cagagcctgt gtgcgggcag cagctgtgtg cgggcctggg ggttgttaag
3901 tgcaattatt tttaataaaa ggggcatttg gaaaaaaaaa aaaaaggtag cagtcgacag
```

[1045]

```
3961 atgaattctg cagatctgtg gcttctagct gcccgggtgg catccctgtg acccctcccc
4021 agtgcctctc ctggccctgg aagttgccac tccagtgccc accagccttg tcctaataaa
4081 attaagttgc atcattttgt ctgactaggt gtccttctat aatattatgg ggtggagggg
4141 ggtggtatgg agcaaggggc aagttgggaa gacaacctga gttgttggga ttccaggcat
4201 cgagtagata agtagcatgg cgggttaatc attaactaca aggaacccct agtgatggag
4261 ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctcactgagg ccgggcgacc aaaggtcgcc
4321 cgacgcccgg gctttgcccg ggcggcctca gtgagcgagc gagcgcgcag agagggacag
4381 atccg (서열번호: 513)
```

pP112의 ITR 사이 서열, 즉, 서열 번호 : 504 의 아미노산 1- 4439. (서열 번호 : 514)

```
   1 tgggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctcactgagg ccgcccgggc aaagcccggg
  61 cgtcgggcga cctttggtcg cccggcctca gtgagcgagc gagcgcgcag agagggagtg
 121 gccaactcca tcactagggg ttcctggagg ggtggagtcg tgacgtgaat tacgtcatag
 181 ggttagggag gtcggccgct ctaggagtta atttttaaaa agcagtcaaa agtccaagtg
 241 cccttgcgag catttactct ctctgtttgc tctggttaat aatctcagga gcacaaacat
 301 tccttactag ttctaggagt taatttttaa aaagcagtca aaagtccaag tgcccttgcg
 361 agcatttact ctctctgttt gctctggtta ataatctcag gagcacaaac attccttact
 421 agttctagag cggccgccag tgtgctggaa ttcggctttt ttagggctgg aagctacctt
 481 tgacatcatt tcctctgcga atgcatgtat aatttctaca gaacctatta gaaaggatca
 541 cccagcctct gcttttgtac aactttccct taaaaaactg ccaatcccac tgctgtttgg
 601 cccaatagtg agaacttttt cctgctgcct cttggtgctt ttgcctatgg cccctattct
 661 gcctgctgaa gacactcttg ccagcatgga cttaaacccc tccagctctg acaatcctct
 721 ttctcttttg ttttacatga agggtctggc agccaaagca atcactcaaa gttcaaacct
 781 tatcattttt tgctttgttc ctcttggcct tggttttgta catcagcttt gaaaatacca
 841 tcccagggtt aatgctgggg ttaatttata actgagagtg ctctagttct gcaatacagg
 901 acatgctata aaaatggaaa gatgttgctt tctgagagat cagcttacat gtggtaccga
 961 gctcggatcc actagtaacg gccgccagtg tgctggaatt cggctttcca ggccatctcc
1021 aaccatggga gtgaggcacc cgccctgctc ccaccggctc ctggccgtct gcgccctcgt
1081 gtccttggca accgctgcac tcctggagtt tgggctgagc tgggtctttc tggtggccct
1141 gctgaaggga gtccagtgtg agcagcaggg agccagcaga ccagggcccc gggatgccca
1201 ggcacacccc ggccgtccca gagcagtgcc cacacagtgc gacgtccccc ccaacagccg
1261 cttcgattgc gcccctgaca aggccatcac ccaggaacag tgcgaggccc gcggctgctg
1321 ctacatccct gcaaagcagg ggctgcaggg agcccagatg gggcagccct ggtgcttctt
1381 cccacccagc taccccagct acaagctgga gaacctgagc tcctctgaaa tgggctacac
1441 ggccaccctg acccgtacca cccccacctt cttccccaag gacatcctga ccctgcggct
1501 ggacgtgatg atggagactg agaaccgcct ccacttcacg atcaaagatc cagctaacag
1561 gcgctacgag gtgcccttgg agaccccgcg tgtccacagc cgggcaccgt ccccactcta
1621 cagcgtggag ttctccgagg agcccttcgg ggtgatcgtg caccggcagc tggacggccg
1681 cgtgctgctg aacacgacgg tggcgccccc gttctttgcg gaccagttcc ttcagctgtc
1741 cacctcgctg ccctcgcagt atatcacagg cctcgccgag cacctcagtc ccctgatgct
1801 cagcaccagc tggaccagga tcaccctgtg gaaccgggac cttgcgccca cgcccggtgc
1861 gaacctctac gggtctcacc ctttctacct ggcgctggag gacggcgggt cggcacacgg
1921 ggtgttcctg ctaaacagca atgccatgga tgtggtcctg cagccgagcc ctgcccttag
1981 ctggaggtcg acaggtggga tcctggatgt ctacatcttc ctgggcccag agcccaagag
2041 cgtggtgcag cagtacctgg acgttgtggg atacccgttc atgccgccat actggggcct
2101 gggcttccac ctgtgccgct ggggctactc ctccaccgct atcacccgcc aggtggtgga
2161 gaacatgacc agggcccact tccccctgga cgtccaatgg aacgacctgg actacatgga
2221 ctcccggagg gacttcacgt tcaacaagga tggcttccgg gacttcccgg ccatggtgca
2281 ggagctgcac cagggcggcc ggcgctacat gatgatcgtg gatcctgcca tcagcagctc
2341 gggccctgcc gggagctaca ggccctacga cgagggtctg cggaggggag ttttcatcac
2401 caacgagacc ggccagccgc tgattgggaa ggtatggccc gggtccactg ccttccccga
2461 cttcaccaac cccacagccc tggcctggtg ggaggacatg gtggctgagt tccatgacca
2521 ggtgcccttc gacggcatgt ggattgacat gaacgagcct tccaacttca tcagaggctc
2581 tgaggacggc tgccccaaca atgagctgga gaacccaccc tacgtgcctg gggtggttgg
2641 ggggaccctc caggcggcca ccatctgtgc ctccagccac cagtttctct ccacacacta
2701 caacctgcac aacctctacg gcctgaccga agccatcgcc tcccacaggg cgctggtgaa
2761 ggctcggggg acacgcccat ttgtgatctc ccgctcgacc tttgctggcc acggccgata
2821 cgccggccac tggacggggg acgtgtggag ctcctgggag cagctcgcct cctccgtgcc
2881 agaaatcctg cagtttaacc tgctgggggt gcctctggtc ggggccgacg tctgcggctt
2941 cctgggcaac acctcagagg agctgtgtgt gcgctggacc cagctggggg ccttctaccc
3001 cttcatgcgg aaccacaaca gcctgctcag tctgccccag gagccgtaca gcttcagcga
3061 gccggcccag caggccatga ggaaggccct caccctgcgc tacgcactcc tcccccacct
3121 ctacacactg ttccaccagg cccacgtcgc gggggagacc gtggcccggc ccctcttcct
3181 ggagttcccc aaggactcta gcacctggac tgtggaccac cagctcctgt gggggggaggc
3241 cctgctcatc accccagtgc tccaggccgg gaaggccgaa gtgactggct acttcccctt
3301 gggcacatgg tacgacctgc agacggtgcc aatagaggcc cttggcagcc tcccaccccc
```

[1046]

```
3361 acctgcagct ccccgtgagc cagccatcca cagcgagggg cagtgggtga cgctgccggc
3421 ccccctggac accatcaacg tccacctccg ggctgggtac atcatccccc tgcagggccc
3481 tggcctcaca accacagagt cccgccagca gcccatggcc ctggctgtgg ccctgaccaa
3541 gggtggagag gcccgagggg agctgttctg ggacgatgga gagagcctgg aagtgctgga
3601 gcgaggggcc tacacacagg tcatcttcct ggccaggaat aacacgatcg tgaatgagct
3661 ggtacgtgtg accagtgagg gagctggcct gcagctgcag aaggtgactg tcctgggcgt
3721 ggccacggcg ccccagcagg tcctctccaa cggtgtccct gtctccaact tcacctacag
3781 ccccgacacc aaggtcctgg acatctgtgt ctcgctgttg atgggagagc agtttctcgt
3841 cagctggtgt tagccgggcg gagtgtgtta gtctctccag agggaggctg gttccccagg
3901 gaagcagagc ctgtgtgcgg gcagcagctg tgtgcgggcc tgggggttgt taagtgcaat
3961 tatttttaat aaaaggggca tttggaaaaa aaaaaaaaag gtagcagtcg acagatgaat
4021 tctgcagatc tgtggcttct agctgcccgg gtggcatccc tgtgacccct ccccagtgcc
4081 tctcctggcc ctggaagttg ccactccagt gcccaccagc cttgtcctaa taaaattaag
4141 ttgcatcatt ttgtctgact aggtgtcctt ctataatatt atggggtgga ggggggtggt
4201 atggagcaag gggcaagttg ggaagacaac ctgagttgtt gggattccag gcatcgagta
4261 gataagtagc atggcgggtt aatcattaac tacaaggaac ccctagtgat ggagttggcc
4321 actccctctc tgcgcgctcg ctcgctcact gaggccgggc gaccaaaggt cgcccgacgc
4381 ccgggctttg cccgggcggc ctcagtgagc gagcgagcgc gcagagaggg acagatccg
```

(서열 번호: 514)

pP113의 ITR 사이 서열, 즉, 서열 번호: 505의 아미노산 1- 4433. (서열 번호 :515)

```
   1 tgggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctcactgagg ccgcccgggc aaagcccggg
  61 cgtcgggcga cctttggtcg cccggcctca gtgagcgagc gagcgcgcag agagggagtg
 121 gccaactcca tcactagggg ttcctggagg ggtggagtcg tgacgtgaat tacgtcatag
 181 ggttagggag gtcggccgct ctaggagtta atttttaaaa agcagtcaaa agtccaagtg
 241 cccttgcgag catttactct ctctgtttgc tctggttaat aatctcagga gcacaaacat
 301 tccttactag ttctaggagt taatttttaa aaagcagtca aaagtccaag tgcccttgcg
 361 agcatttact ctctctgttt gctctggtta ataatctcag gagcacaaac attccttact
 421 agttctagag cggccgccag tgtgctggaa ttcggctttt ttagggctgg aagctacctt
 481 tgacatcatt tcctctgcga atgcatgtat aatttctaca gaacctatta gaaaggatca
 541 cccagcctct gcttttgtac aactttccct taaaaaactg ccaatcccac tgctgtttgg
 601 cccaatagtg agaacttttt cctgctgcct cttggtgctt ttgcctatgg cccctattct
 661 gcctgctgaa gacactcttg ccagcatgga cttaaacccc tccagctctg acaatcctct
 721 ttctcttttg ttttacatga agggtctggc agccaaagca atcactcaaa gttcaaacct
 781 tatcattttt tgctttgttc ctcttggcct tggttttgta catcagcttt gaaaatacca
 841 tcccagggtt aatgctgggg ttaatttata actgagagtg ctctagttct gcaatacagg
 901 acatgctata aaaatggaaa gatgttgctt tctgagagat cagcttacat gtggtaccga
 961 gctcggatcc actagtaacg gccgccagtg tgctggaatt cggctttcca ggccatctcc
1021 aaccatggga gtgaggcacc cgccctgctc ccaccggctc ctggccgtct gcgccctcgt
1081 gtccttggca accgctatgg agtttgggct gagctgggtc tttctggtgg ccctgctgaa
1141 gggagtccag tgtgagcagc agggagccag cagaccaggg ccccgggatg cccaggcaca
1201 ccccggccgt cccagagcag tgcccacaca gtgcgacgtc ccccccaaca gccgcttcga
1261 ttgcgccccc gacaaggcca tcacccagga acagtgcgag gcccgcggct gctgctacat
1321 ccctgcaaag caggggctgc agggagccca gatggggcag ccctggtgct tcttcccacc
1381 cagctacccc agctacaagc tggagaacct gagctcctct gaaatgggct acacggccac
1441 cctgacccgt accaccccca ccttcttccc caaggacatc ctgaccctgc ggctggacgt
1501 gatgatggag actgagaacc gcctccactt cacgatcaaa gatccagcta acaggcgcta
1561 cgaggtgccc ttggagaccc cgcgtgtcca cagccgggca ccgtccccac tctacagcgt
1621 ggagttctcc gaggagccct tcggggtgat cgtgcaccgg cagctggacg gccgcgtgct
1681 gctgaacacg acggtggcgc ccctgttctt tgcggaccag ttccttcagc tgtccacctc
1741 gctgccctcg cagtatatca caggcctcgc cgagcacctc agtcccctga tgctcagcac
1801 cagctggacc aggatcaccc tgtggaaccg ggaccttgcg cccacgcccg gtgcgaacct
1861 ctacgggtct cacccctttct acctggcgct ggaggacggc gggtcggcac acggggtgtt
1921 cctgctaaac agcaatgcca tggatgtggt cctgcagccg agccctgccc ttagctggag
1981 gtcgacaggt gggatcctgg atgtctacat cttcctgggc ccagagccca agagcgtggt
2041 gcagcagtac ctggacgttg tgggataccc gttcatgccg ccatactggg gcctgggctt
2101 ccacctgtgc cgctggggct actcctccac cgctatcacc cgccaggtgg tggagaacat
2161 gaccagggcc cacttccccc tggacgtcca atggaacgac ctggactaca tggactcccg
2221 gagggacttc acgttcaaca aggatggctt ccgggacttc ccggccatgg tgcaggagct
2281 gcaccagggc ggccggcgct acatgatgat cgtggatcct gccatcagca gctcgggccc
2341 tgccgggagc tacaggccct acgacgaggg tctgcggagg ggggttttca tcaccaacga
```

[1047]

```
2401 gaccggccag ccgctgattg ggaaggtatg gcccgggtcc actgccttcc ccgacttcac
2461 caaccccaca gccctggcct ggtgggagga catggtggct gagttccatg accaggtgcc
2521 cttcgacggc atgtggattg acatgaacga gccttccaac ttcatcagag gctctgagga
2581 cggctgcccc aacaatgagc tggagaaccc accctacgtg cctggggtgg ttggggggac
2641 cctccaggcg gccaccatct gtgcctccag ccaccagttt ctctccacac actacaacct
2701 gcacaacctc tacggcctga ccgaagccat cgcctcccac agggcgctgg tgaaggctcg
2761 ggggacacgc ccatttgtga tctcccgctc gacctttgct ggccacggcc gatacgccgg
2821 ccactggacg ggggacgtgt ggagctcctg ggagcagctc gcctcctccg tgccagaaat
2881 cctgcagttt aacctgctgg gggtgcctct ggtcggggcc gacgtctgcg gcttcctggg
2941 caacacctca gaggagctgt gtgtgcgctg gacccagctg ggggccttct acccttcat
3001 gcggaaccac aacagcctgc tcagtctgcc ccaggagccg tacagcttca gcgagccggc
3061 ccagcaggcc atgaggaagg ccctcaccct gcgctacgca ctcctccccc acctctacac
3121 actgttccac caggcccacg tcgcgggggga gaccgtggcc cggcccctct tcctggagtt
3181 ccccaaggac tctagcacct ggactgtgga ccaccagctc ctgtgggggg aggccctgct
3241 catcacccca gtgctccagg ccgggaaggc cgaagtgact ggctacttcc ccttgggcac
3301 atggtacgac ctgcagacgg tgccaataga ggcccttggc agcctcccac ccccacctgc
3361 agctccccgt gagccagcca tccacagcga ggggcagtgg gtgacgctgc cggcccccct
3421 ggacaccatc aacgtccacc tccgggctgg gtacatcatc cccctgcagg gccctggcct
3481 cacaaccaca gagtcccgcc agcagcccat ggccctggct gtggccctga ccaagggtgg
3541 agaggcccga ggggagctgt tctgggacga tggagagagc ctggaagtgc tggagcgagg
3601 ggcctacaca caggtcatct tcctggccag gaataacacg atcgtgaatg agctggtacg
3661 tgtgaccagt gagggagctg gcctgcagct gcagaaggtg actgtcctgg gcgtggccac
3721 ggcgccccag caggtcctct ccaacggtgt ccctgtctcc aacttcacct acagccccga
3781 caccaaggtc ctggacatct gtgtctcgct gttgatggga gagcagtttc tcgtcagctg
3841 gtgttagccg ggcggagtgt gttagtctct ccagagggag gctggttccc cagggaagca
3901 gagcctgtgt gcgggcagca gctgtgtgcg ggcctggggg ttgttaagtg caattatttt
3961 taataaaagg ggcatttgga aaaaaaaaaa aaaggtagca gtcgacagat gaattctgca
4021 gatctgtggc ttctagctgc ccgggtggca tccctgtgac ccctccccag tgcctctcct
4081 ggccctggaa gttgccactc cagtgcccac cagccttgtc ctaataaaat taagttgcat
4141 cattttgtct gactaggtgt ccttctataa tattatgggg tggaggggtg tggtatggag
4201 caaggggcaa gttgggaaga caacctgagt tgttgggatt ccaggcatcg agtagataag
4261 tagcatggcg ggttaatcat taactacaag gaacccctag tgatggagtt ggccactccc
4321 tctctgcgcg ctcgctcgct cactgaggcc gggcgaccaa aggtcgcccg acgcccgggc
4381 tttgccccgg cggcctcagt gagcgagcga gcgcgcagag agggacagat ccg
```

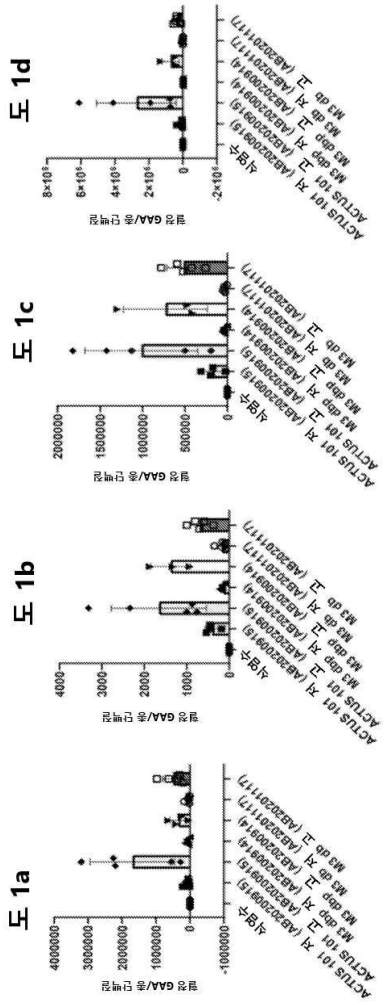
(서열 번호: 515)

[1048]

[1049] 서열 끝

도면

도면1

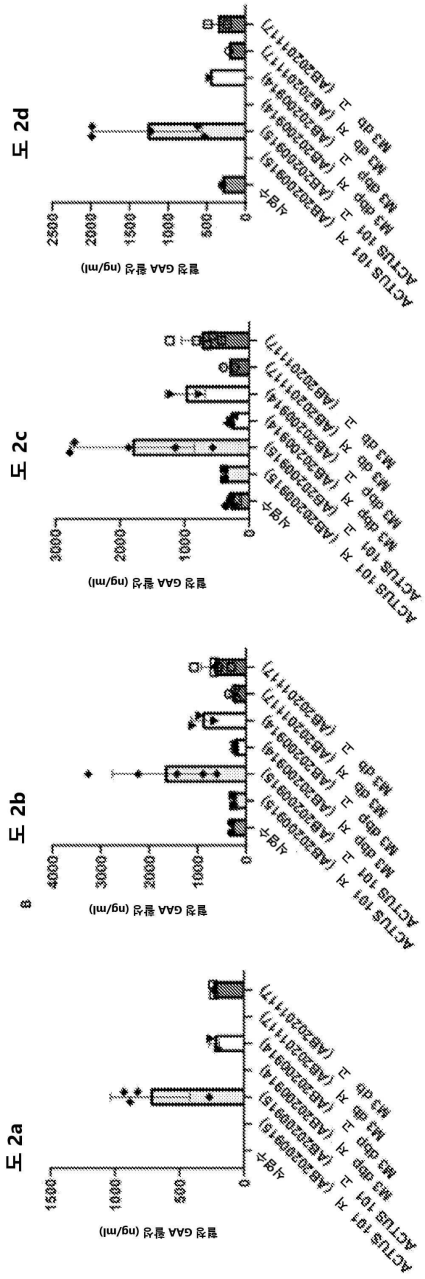

도 1a

도 1b

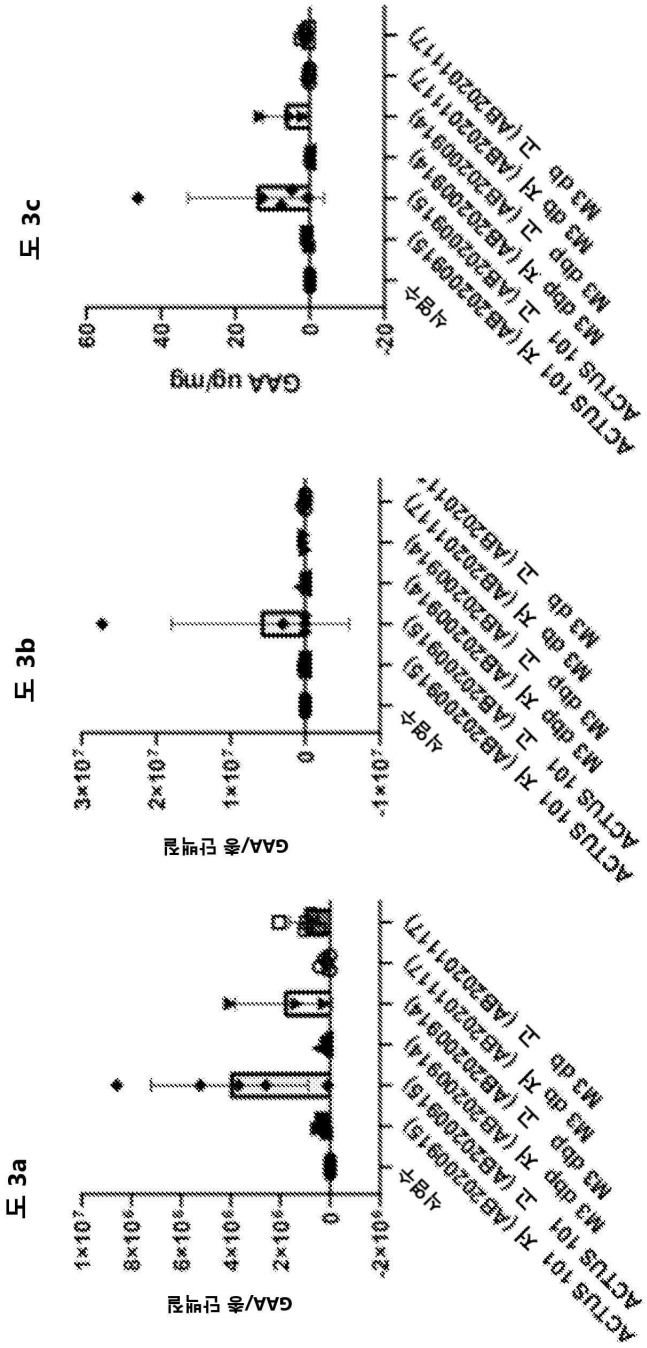
도 1c

도 1d

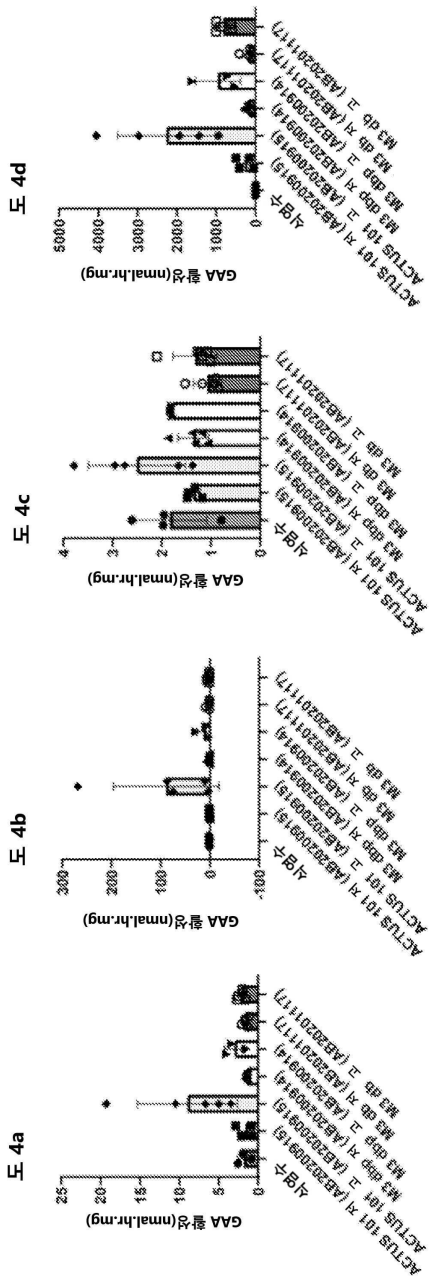
도면2


도 2a
도 2b
도 2c
도 2d
분리 GAA 활성 (ng/ml)
시양수
ACTUS 101 지 (AB2020015)
ACTUS 101 지 (AB2020014)
M3 dbp 지 (AB2020015)
M3 dbp 지 (AB2020014)
M3 db 지 (AB2020111)
M3 db 지 (AB2020117)

도면3

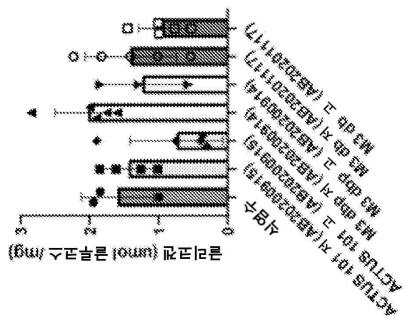

도 3a
GAA/총 단백질
1×10⁷
8×10⁶
6×10⁶
4×10⁶
2×10⁶
0
2×10⁶
세포수
ACTUS 101 저 (AB2020091G)
ACTUS 101 고 (AB2020091G)
M3 dbp 저 (AB2020091H)
M3 dbp 고 (AB2020091H)
M3 db 저 (AB2020111T)
M3 db 고 (AB2020111T)
도 3b
GAA/총 단백질
3×10⁷
2×10⁷
1×10⁷
0
1×10⁷
세포수
ACTUS 101 저 (AB2020091G)
ACTUS 101 고 (AB2020091G)
M3 dbp 저 (AB2020091H)
M3 dbp 고 (AB2020091H)
M3 db 저 (AB2020111T)
M3 db 고 (AB2020111T)
도 3c
GAA ug/mg
60
40
20
0
20
세포수
ACTUS 101 저 (AB2020091G)
ACTUS 101 고 (AB2020091G)
M3 dbp 저 (AB2020091H)
M3 dbp 고 (AB2020091H)
M3 db 저 (AB2020111T)
M3 db 고 (AB2020111T)

도면4

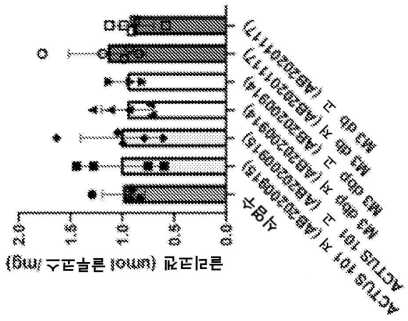

도 4a
GAA 활성(nmol.hr.mg)
25
20
15
10
5
0
ACTUS 101 처 (AB220209151)
ACTUS 101 처 (AB220209141)
ACTUS 101 처 (AB220220111)
M3 dbp 처 (AB220209151)
M3 dbp 처 (AB220209141)
M3 dbp 처 (AB220220111)
M3 db 처 (AB220209151)
M3 db 처 (AB220209141)
M3 db 처 (AB220220111)
도 4b
GAA 활성(nmol.hr.mg)
300
200
100
0
100
ACTUS 101 처 (AB220209151)
ACTUS 101 처 (AB220209141)
ACTUS 101 처 (AB220220111)
M3 dbp 처 (AB220209151)
M3 dbp 처 (AB220209141)
M3 dbp 처 (AB220220111)
M3 db 처 (AB220209151)
M3 db 처 (AB220209141)
M3 db 처 (AB220220111)
도 4c
GAA 활성(nmol.hr.mg)
4
3
2
1
0
ACTUS 101 처 (AB220209151)
ACTUS 101 처 (AB220209141)
ACTUS 101 처 (AB220220111)
M3 dbp 처 (AB220209151)
M3 dbp 처 (AB220209141)
M3 dbp 처 (AB220220111)
M3 db 처 (AB220209151)
M3 db 처 (AB220209141)
M3 db 처 (AB220220111)
도 4d
GAA 활성(nmol.hr.mg)
5000
4000
3000
2000
1000
0
ACTUS 101 처 (AB220209151)
ACTUS 101 처 (AB220209141)
ACTUS 101 처 (AB220220111)
M3 dbp 처 (AB220209151)
M3 dbp 처 (AB220209141)
M3 dbp 처 (AB220220111)
M3 db 처 (AB220209151)
M3 db 처 (AB220209141)
M3 db 처 (AB220220111)

도면5

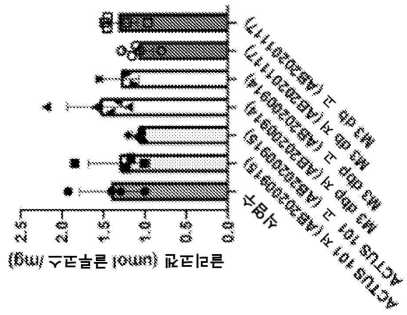
도 5a



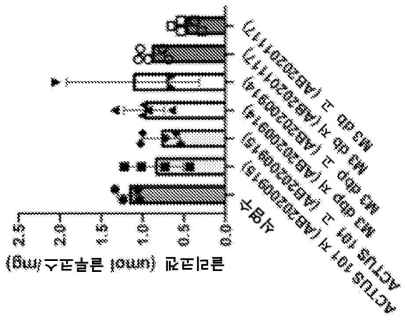
도 5b



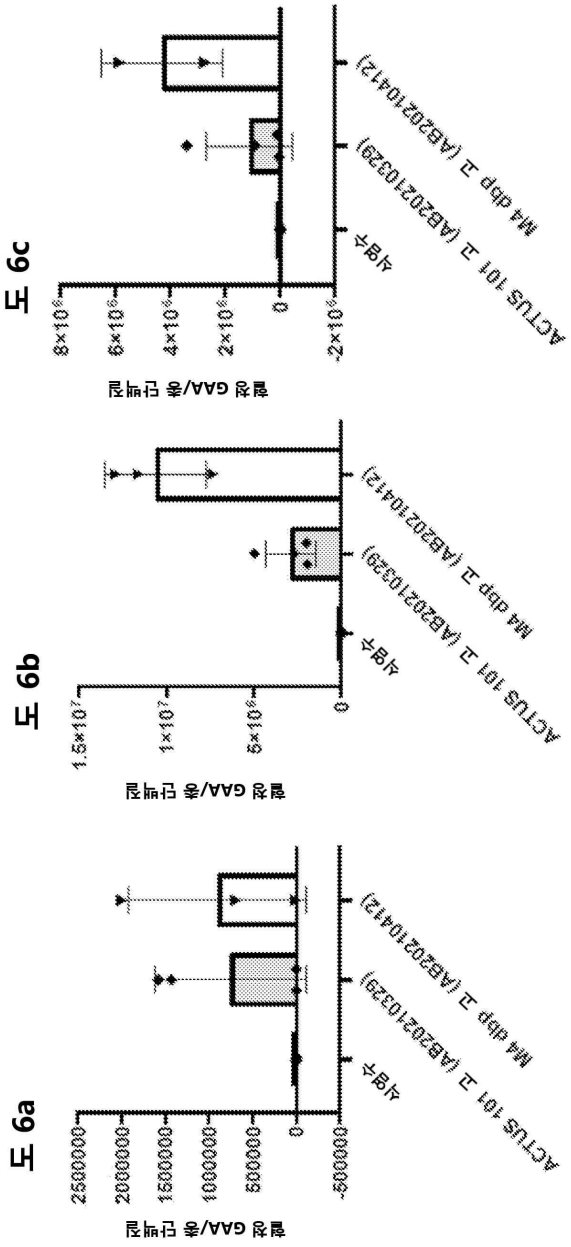
도 5c



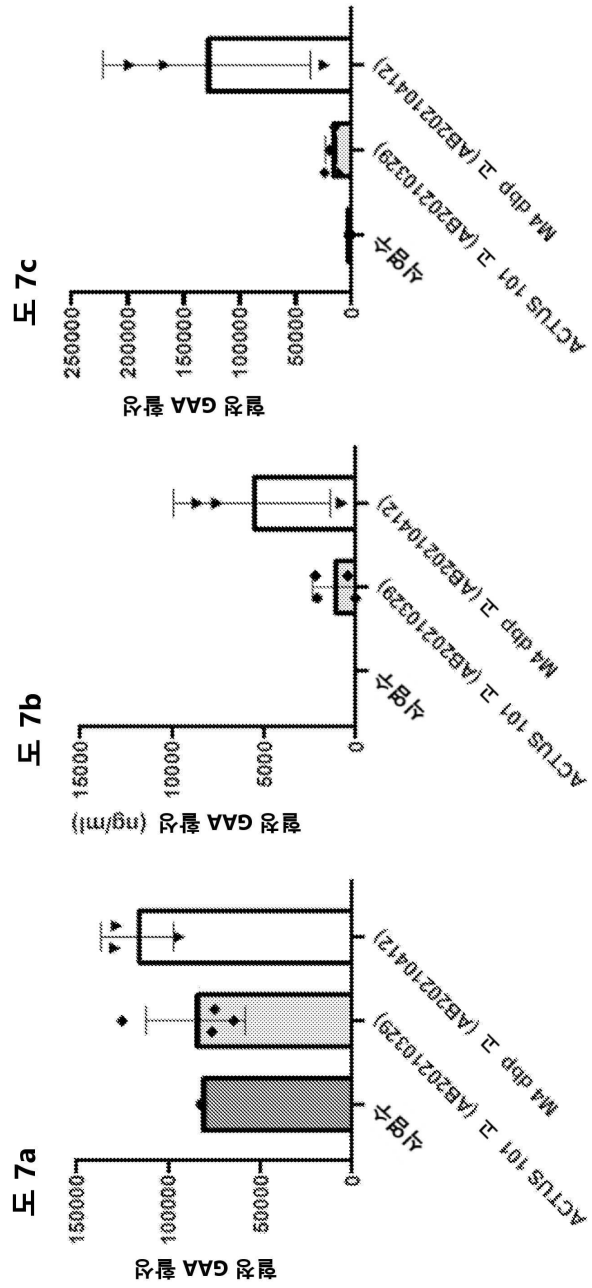
도 5d



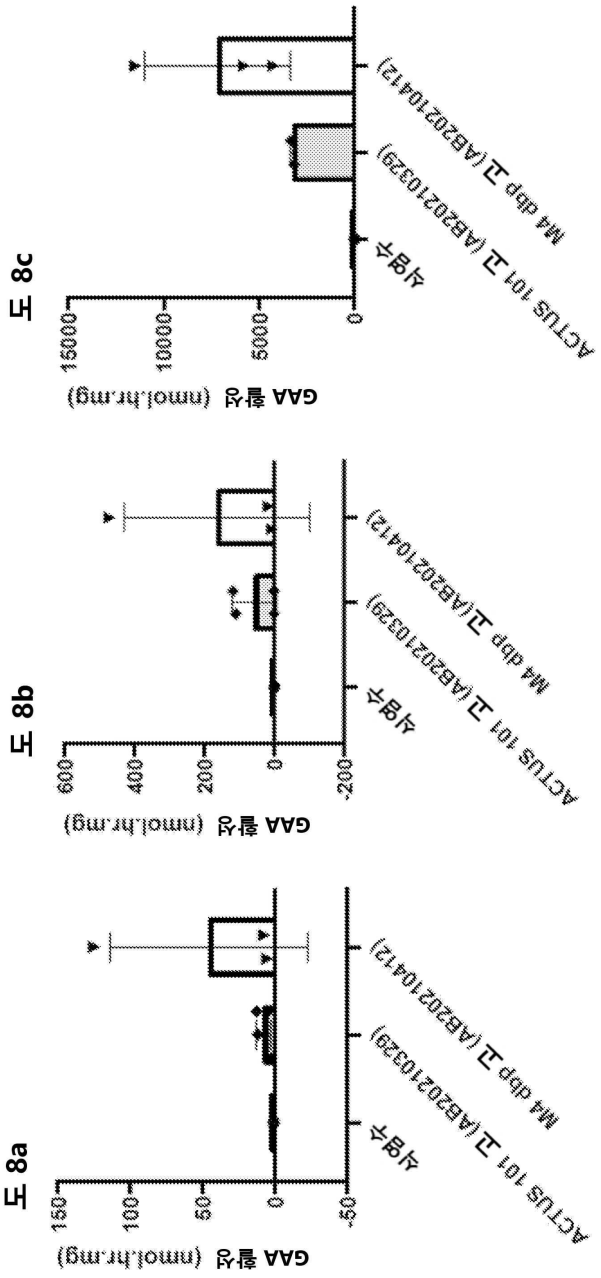
도면6


도 6a
절정 GAA/총 단백질
2500000
2000000
1500000
1000000
500000
0
-500000
대조군
ACTUS-101 그 (AB2021033B)
M4 dbp 그 (AB2021041J)
도 6b
절정 GAA/총 단백질
1.5×10⁷
1×10⁷
5×10⁶
0
대조군
ACTUS-101 그 (AB2021033B)
M4 dbp 그 (AB2021041J)
도 6c
절정 GAA/총 단백질
8×10⁶
6×10⁶
4×10⁶
2×10⁶
0
-2×10⁶
대조군
ACTUS-101 그 (AB2021033B)
M4 dbp 그 (AB2021041J)

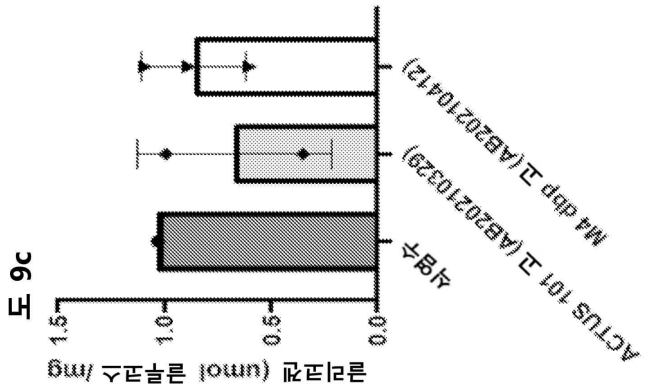
도면7


도 7a
혈청 GAA 활성
150000
100000
50000
0
식염수
M4 dbp 2 (AB202104329)
ACTUS 101 2 (AB202104312)
도 7b
혈청 GAA 활성 (ng/ml)
150000
100000
50000
0
식염수
M4 dbp 2 (AB202104329)
ACTUS 101 2 (AB202104312)
도 7c
혈청 GAA 활성
250000
200000
150000
100000
50000
0
식염수
M4 dbp 2 (AB202104329)
ACTUS 101 2 (AB202104312)

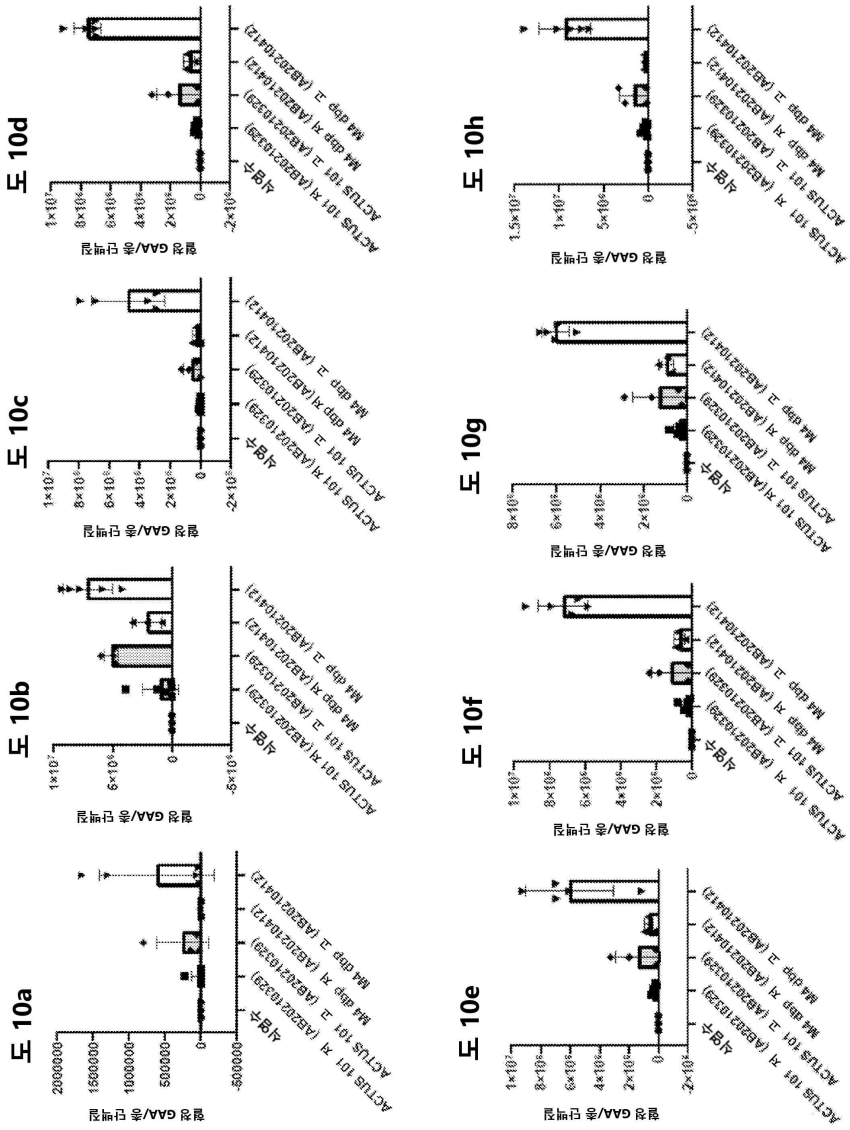
도면8


도 8a
GAA 활성 (nmol.hr.mg)
150
100
50
0
-50
대조구
ACTUS 101 고 (AB2021032B)
M4 dbp 고 (AB2021041B)
도 8b
GAA 활성 (nmol.hr.mg)
600
400
200
0
-200
대조구
ACTUS 101 고 (AB2021032B)
M4 dbp 고 (AB2021041B)
도 8c
GAA 활성 (nmol.hr.mg)
15000
10000
5000
0
대조구
ACTUS 101 고 (AB2021032B)
M4 dbp 고 (AB2021041B)

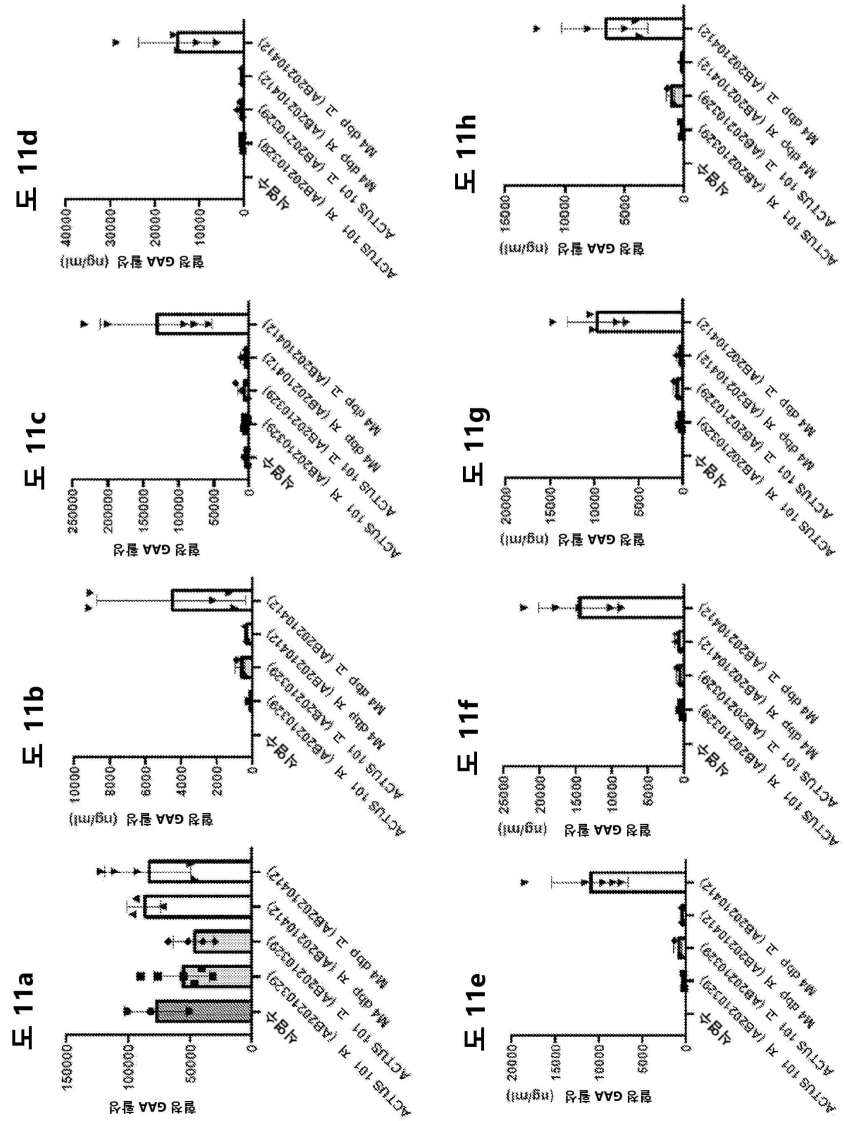
도면9


도 9c
글리코겐 (umol 글루코스 /mg)
1.5
1.0
0.5
0.0
ACTUS 101 고 (AB2021032B)
M4 dbp 고 (AB2021041B)
ACTUS 101 고 (AB2021032B)
M4 dbp 고 (AB2021041B)
도 9b
글리코겐 (umol 글루코스 /mg)
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
ACTUS 101 고 (AB2021032B)
M4 dbp 고 (AB2021041B)
도 9a
글리코겐 (umol 글루코스 /mg)
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
-0.5
ACTUS 101 고 (AB2021032B)
M4 dbp 고 (AB2021041B)

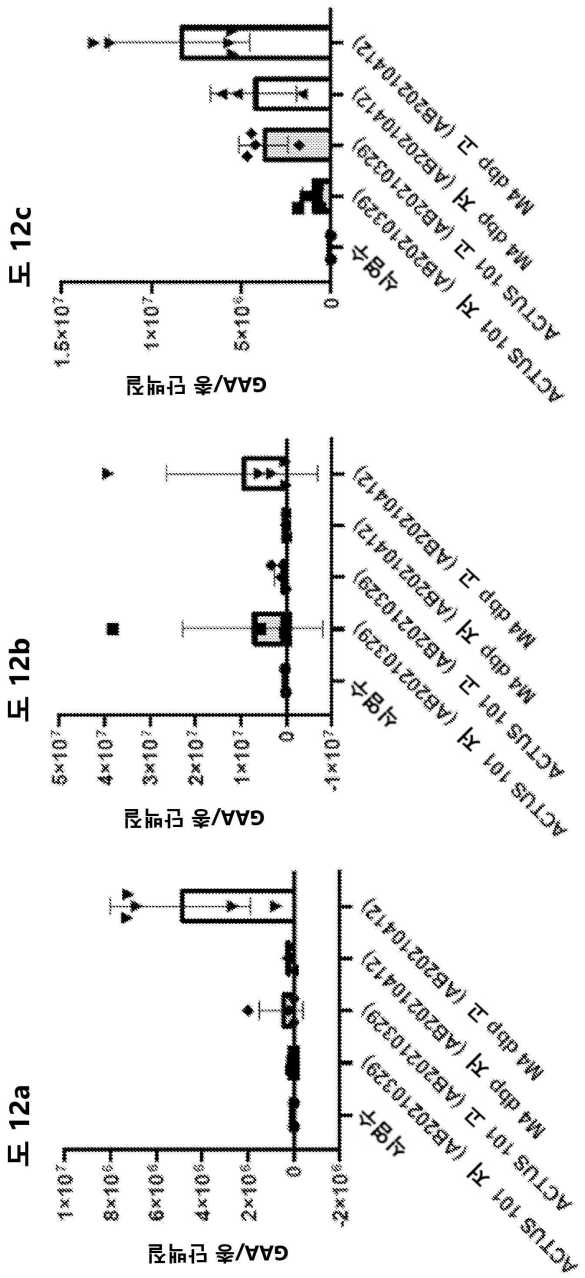
도면10


도 10a
도 10b
도 10c
도 10d
도 10e
도 10f
도 10g
도 10h
결정 GAA/총 단백질
시험수
ACTUS 101 지 (AB202103239)
ACTUS 101 고 (AB202103239)
M4 dbp 지 (AB202104142)
M4 dbp 고 (AB202104142)

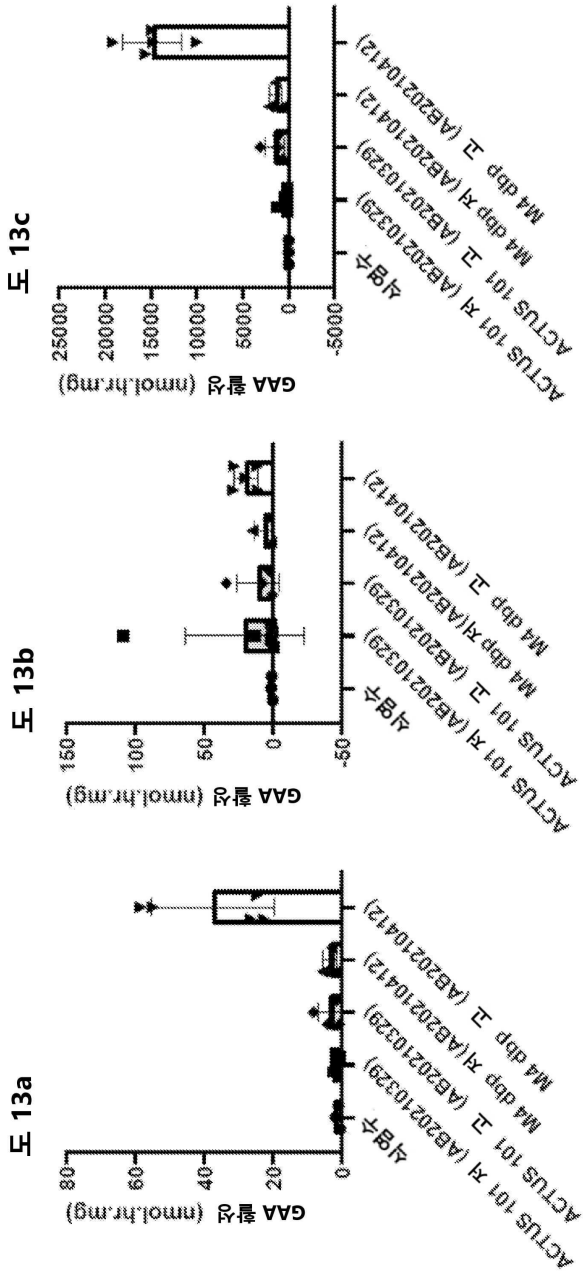
도면11


도 11a
도 11b
도 11c
도 11d
도 11e
도 11f
도 11g
도 11h
원정 GAA 활성 (ng/ml)
시험수
ACTUS 101 지 (AB202103329)
ACTUS 101 고 (AB202103329)
M4 dbp 지 (AB202104129)
M4 dbp 고 (AB202104129)

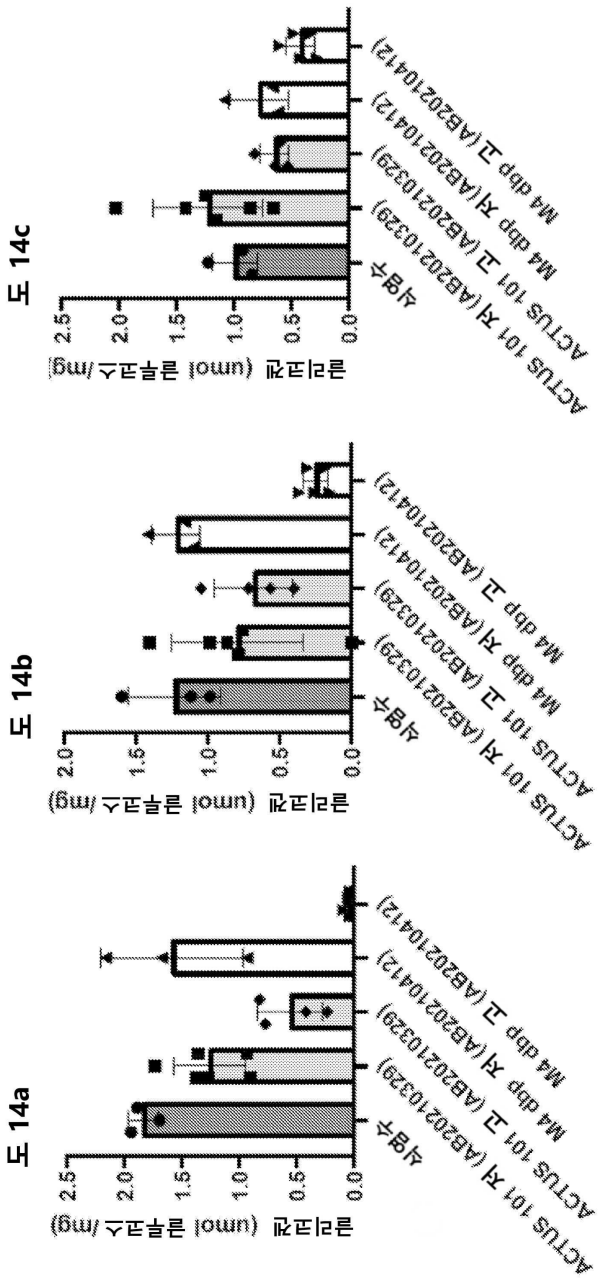
도면12


도 12a
GAA/총 단백질
1×10⁷
8×10⁶
6×10⁶
4×10⁶
2×10⁶
0
-2×10⁶
실험수
ACTUS 101 저 (AB202103229)
ACTUS 101 고 (AB202104112)
M4 dbp 저 (AB202103229)
M4 dbp 고 (AB202104112)
도 12b
GAA/총 단백질
5×10⁷
4×10⁷
3×10⁷
2×10⁷
1×10⁷
0
-1×10⁷
실험수
ACTUS 101 저 (AB202103229)
ACTUS 101 고 (AB202104112)
M4 dbp 저 (AB202103229)
M4 dbp 고 (AB202104112)
도 12c
GAA/총 단백질
1.5×10⁷
1×10⁷
5×10⁶
0
실험수
ACTUS 101 저 (AB202103229)
ACTUS 101 고 (AB202104112)
M4 dbp 저 (AB202103229)
M4 dbp 고 (AB202104112)

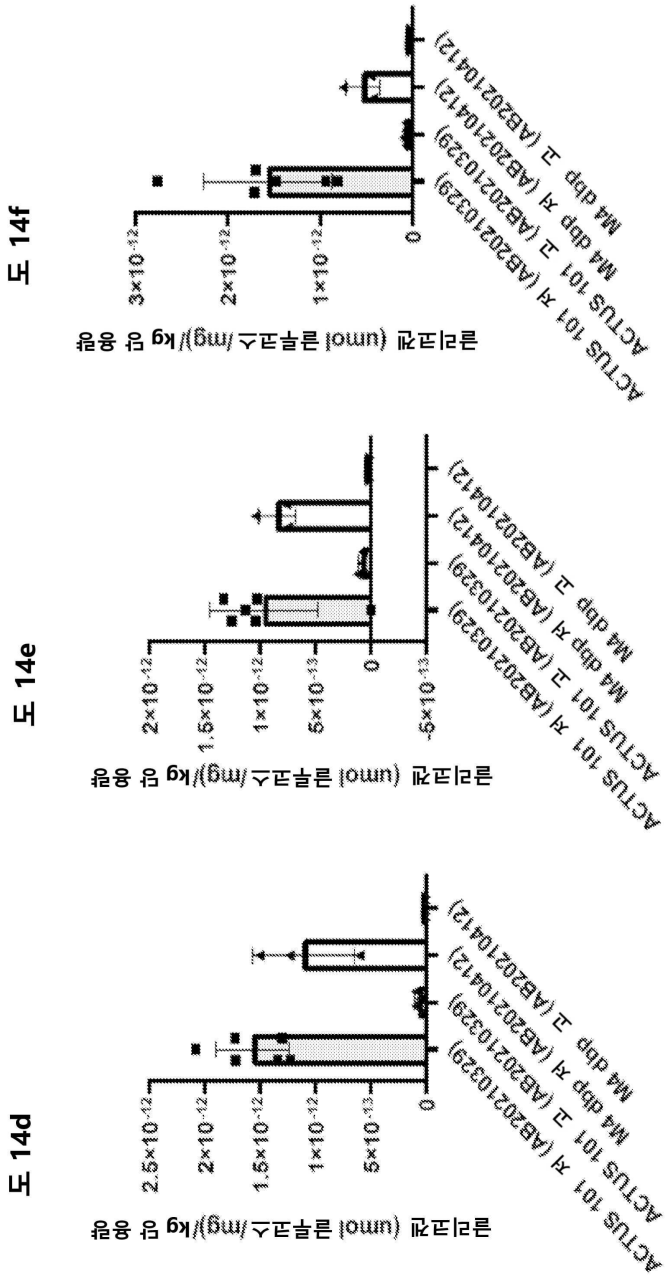
도면13


도 13a
GAA 활성 (nmol.hr.mg)
80
60
40
20
0
ACTUS 101 저 (AB202103291)
ACTUS 101 고 (AB202103291)
M4 dbp 저 (AB202104121)
M4 dbp 고 (AB202104121)
도 13b
GAA 활성 (nmol.hr.mg)
150
100
50
0
-50
ACTUS 101 저 (AB202103291)
ACTUS 101 고 (AB202103291)
M4 dbp 저 (AB202104121)
M4 dbp 고 (AB202104121)
도 13c
GAA 활성 (nmol.hr.mg)
25000
20000
15000
10000
5000
0
-5000
ACTUS 101 저 (AB202103291)
ACTUS 101 고 (AB202103291)
M4 dbp 저 (AB202104121)
M4 dbp 고 (AB202104121)

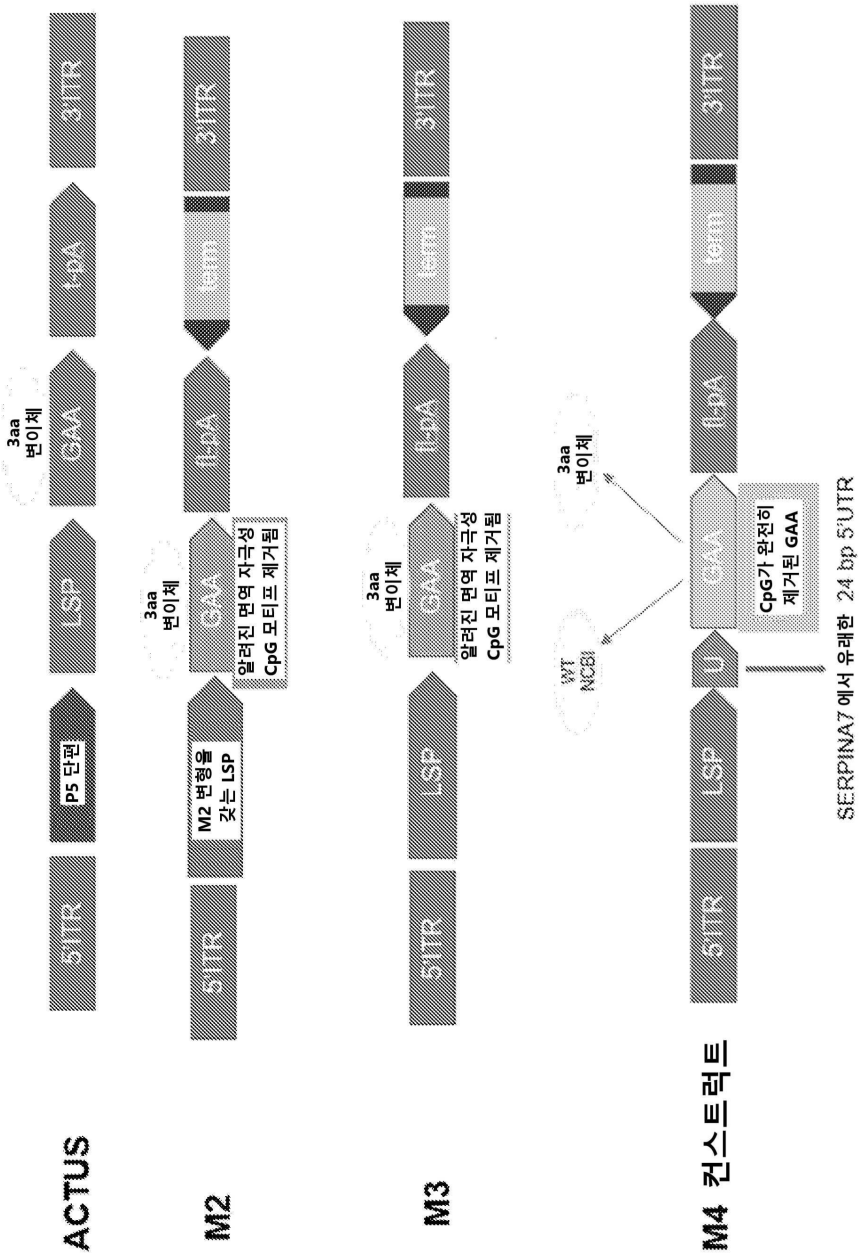
도면14i


도 14c
글리코겐 (umol 글루코스/mg)
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
ACTUS 101 저 (AB202103291)
ACTUS 101 고 (AB202103291)
M4 dbp 저 (AB202104121)
M4 dbp 고 (AB202104121)
ACTUS 101 저 (AB202103291)
ACTUS 101 고 (AB202103291)
M4 dbp 저 (AB202104121)
M4 dbp 고 (AB202104121)
도 14b
글리코겐 (umol 글루코스/mg)
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
ACTUS 101 저 (AB202103291)
ACTUS 101 고 (AB202103291)
M4 dbp 저 (AB202104121)
M4 dbp 고 (AB202104121)
도 14a
글리코겐 (umol 글루코스/mg)
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
ACTUS 101 저 (AB202103291)
ACTUS 101 고 (AB202103291)
M4 dbp 저 (AB202104121)
M4 dbp 고 (AB202104121)

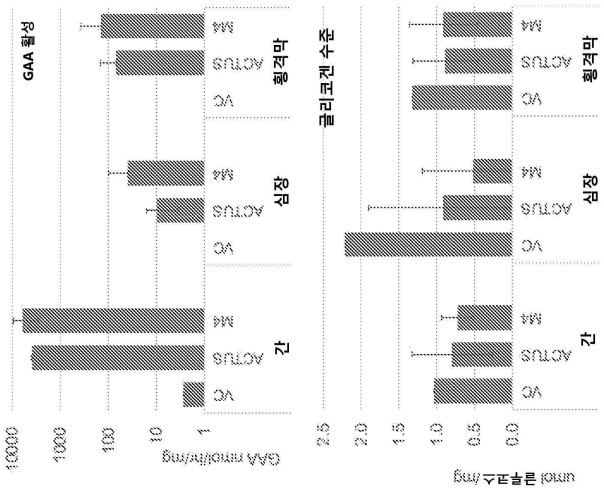
도면14ii


도 14f
글리코겐 (umol 글루코스/mg)/kg 당 용량
3×10-12
2×10-12
1×10-12
0
ACTUS 101 저 (AB202103229)
ACTUS 101 고 (AB202103229)
M4 dbp 저 (AB202104112)
M4 dbp 고 (AB202104112)
도 14e
글리코겐 (umol 글루코스/mg)/kg 당 용량
2×10-12
1.5×10-12
1×10-12
5×10-13
0
-5×10-13
ACTUS 101 저 (AB202103229)
ACTUS 101 고 (AB202103229)
M4 dbp 저 (AB202104112)
M4 dbp 고 (AB202104112)
도 14d
글리코겐 (umol 글루코스/mg)/kg 당 용량
2.5×10-12
2×10-12
1.5×10-12
1×10-12
5×10-13
0
ACTUS 101 저 (AB202103229)
ACTUS 101 고 (AB202103229)
M4 dbp 저 (AB202104112)
M4 dbp 고 (AB202104112)

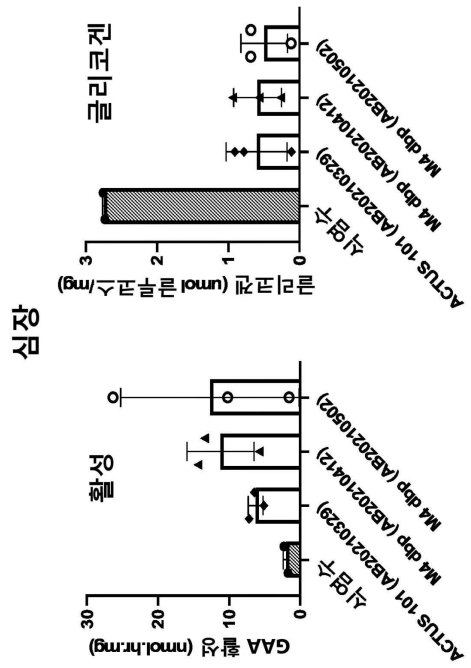
도면15


ACTUS
5'ITR
P5 단편
LSP
3aa 변이체
GAA
t-DA
3'ITR
M2
5'ITR
M2 변형을 갖는 LSP
3aa 변이체
GAA
알려진 면역 자극성 CpG 모티프 제거됨
t-DA
kozak
3'ITR
M3
5'ITR
LSP
3aa 변이체
GAA
알려진 면역 자극성 CpG 모티프 제거됨
t-DA
kozak
3'ITR
M4 컨스트럭트
5'ITR
LSP
U
3aa 변이체
WT NCBI
GAA
CpG가 완전히 제거된 GAA
t-DA
kozak
3'ITR
SERPINA7 에서 유래한 24 bp 5'UTR

도면16

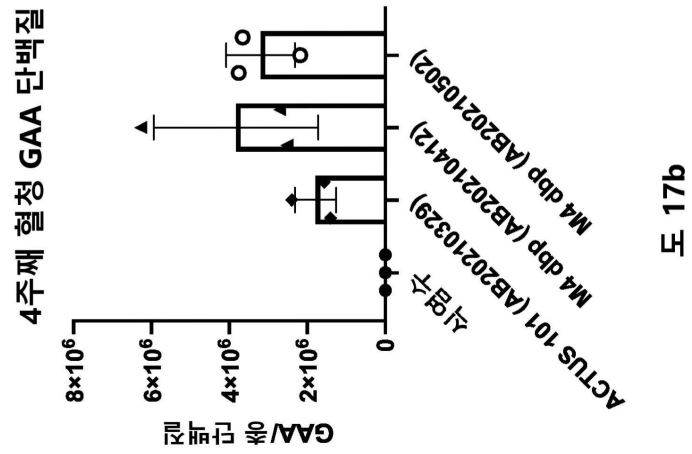


도 16a

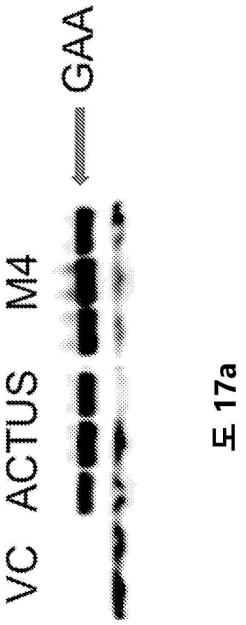


도 16b

도면17

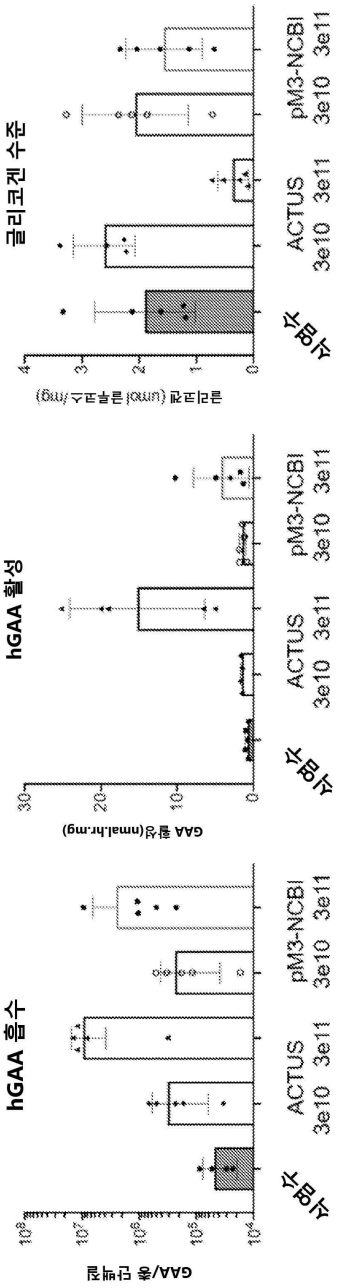


도 17b



도 17a

도면18

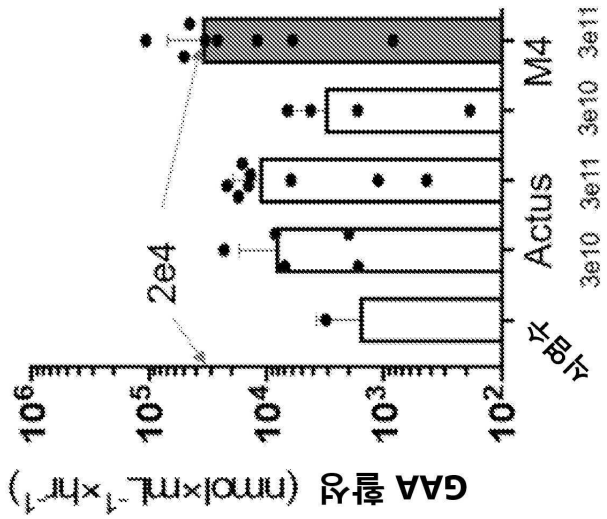


도 18a

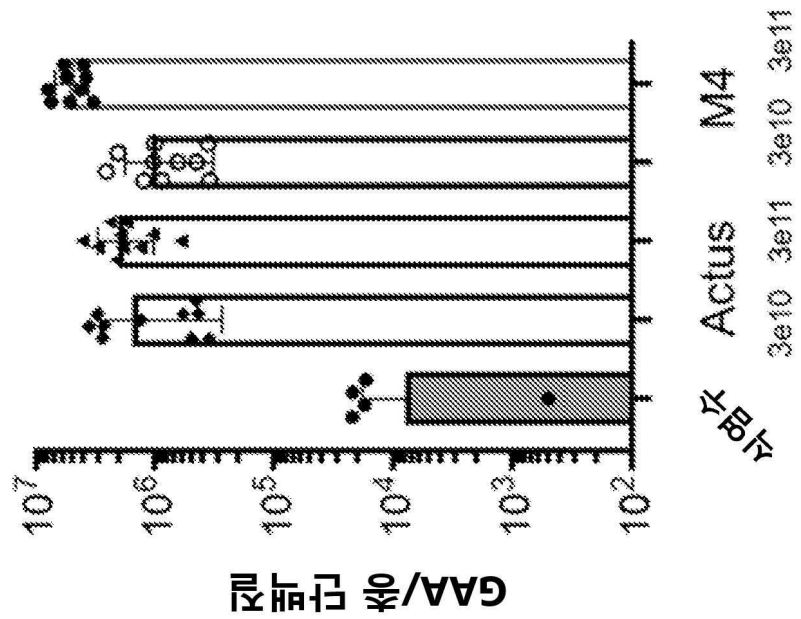
도 18b

도 18c

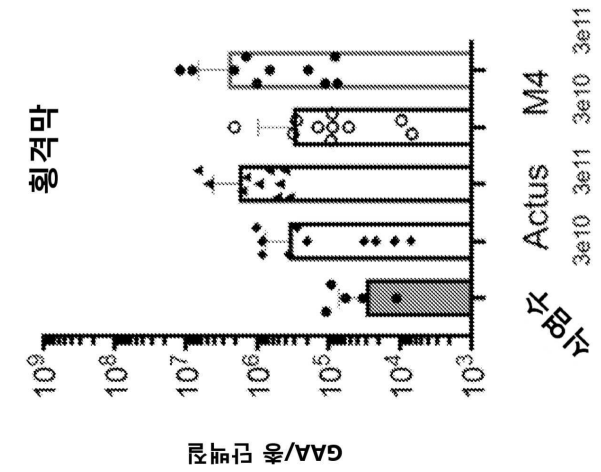
도면19


GAA 활성 (nmol×mL⁻¹×hr⁻¹)
10⁶
10⁵
10⁴
10³
10²
2e4
사용자
Actus
3e10
3e11
M4
3e10
3e11

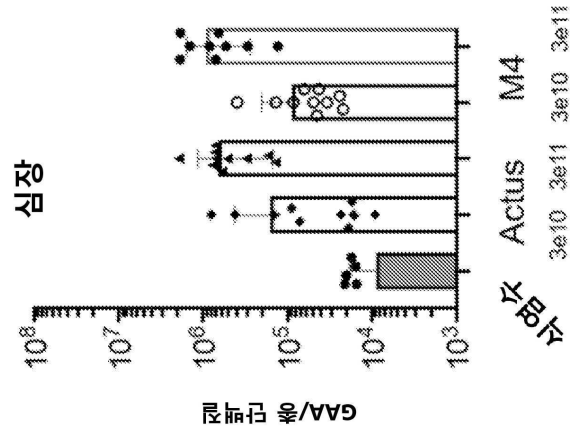
도면20


GAA/총 단백질
10⁷
10⁶
10⁵
10⁴
10³
10²
사용자
Actus
3e10
3e11
M4
3e10
3e11

도면21i

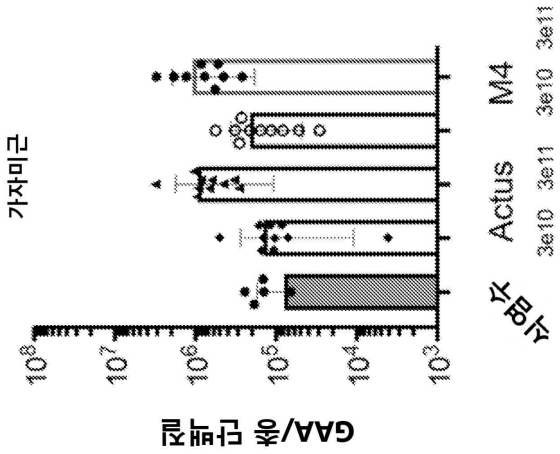


도 21b

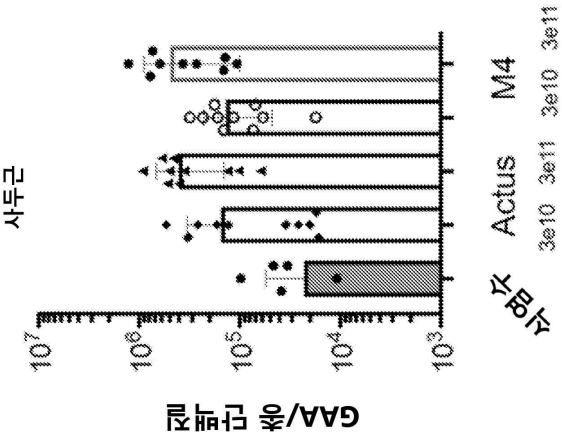


도 21a

도면21ii

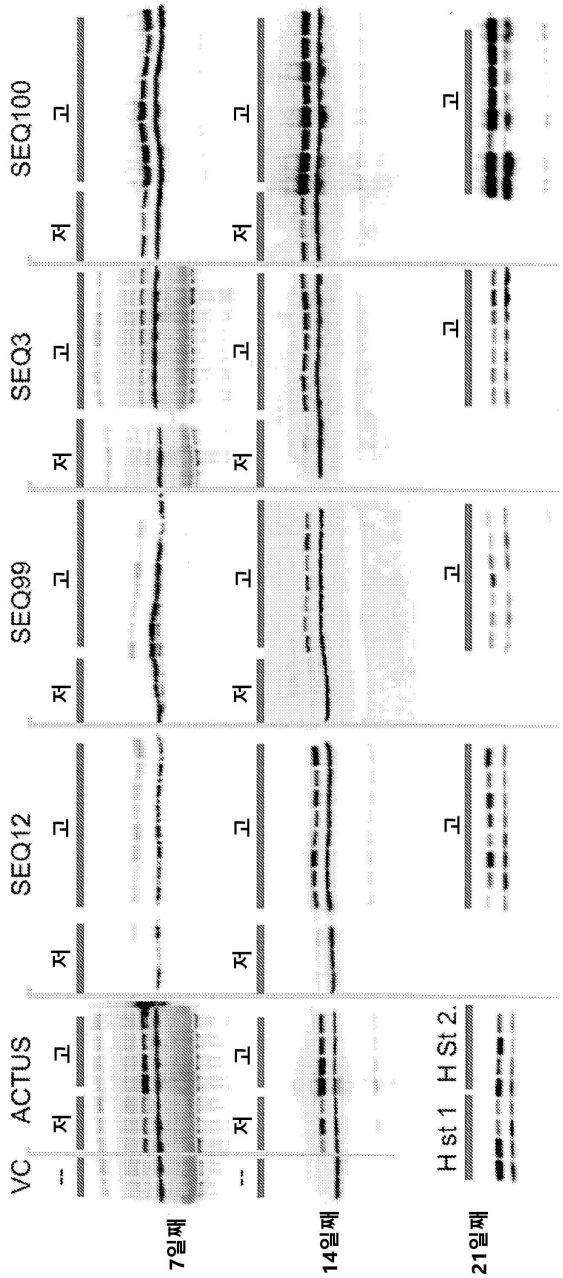


도 21d

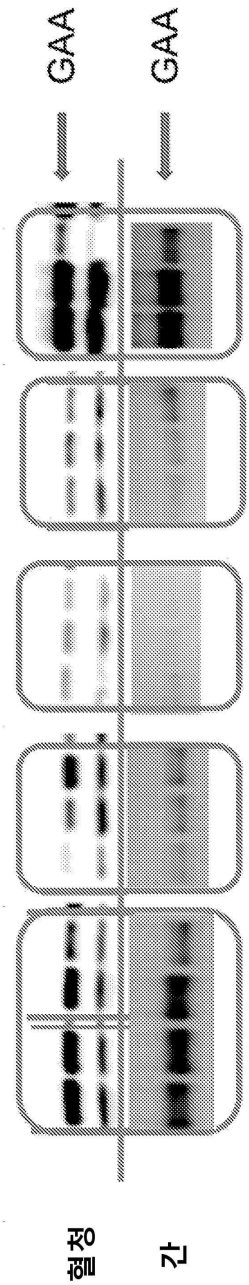


도 21c

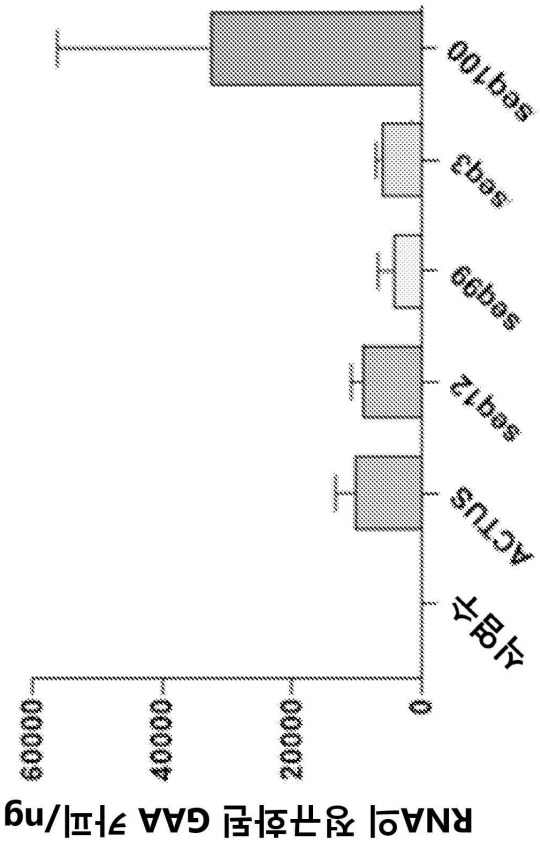
도면22



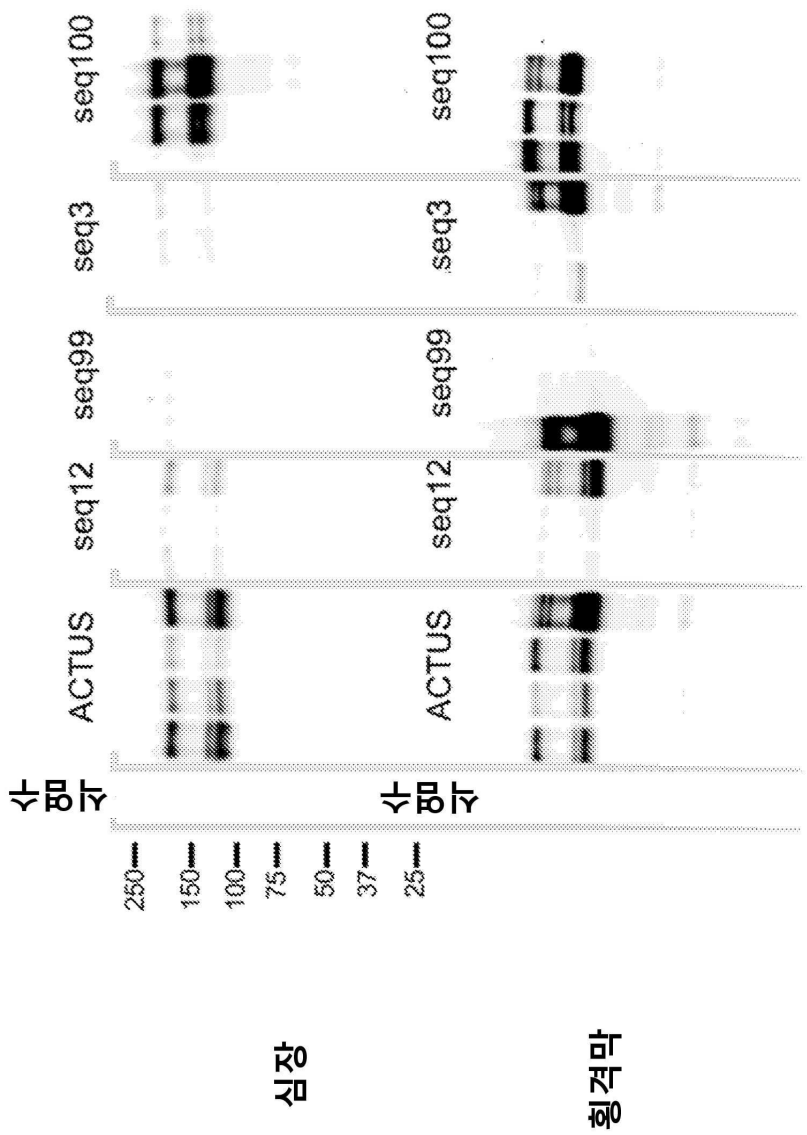
도면23



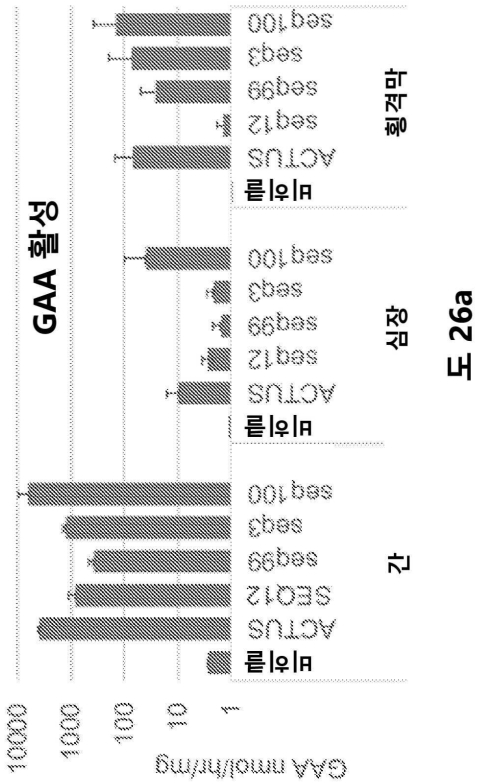
도면24


RNA의 정규화된 GAA 카피/ng
60000
40000
20000
0
시험구
ACTUS
seq12
seq99
seq3
seq100

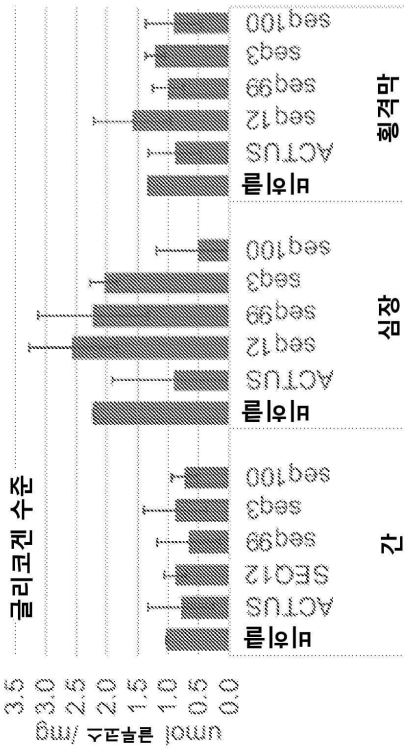
도면25


seq100
seq3
seq99
seq12
ACTUS
seq100
seq3
seq99
seq12
ACTUS
수명수
수명수
250
150
100
75
50
37
25
심장
횡격막

도면26

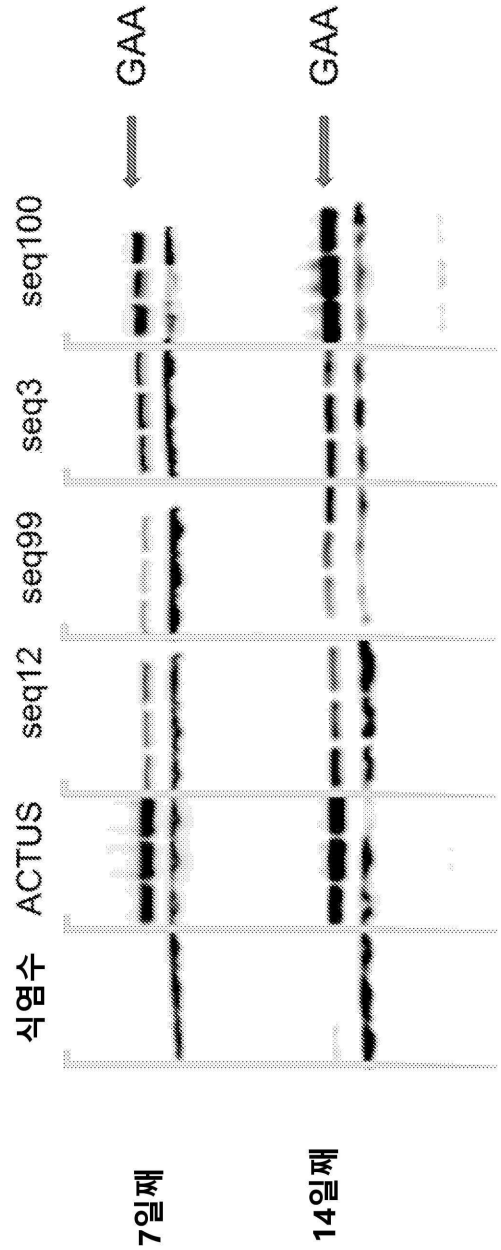


도 26a

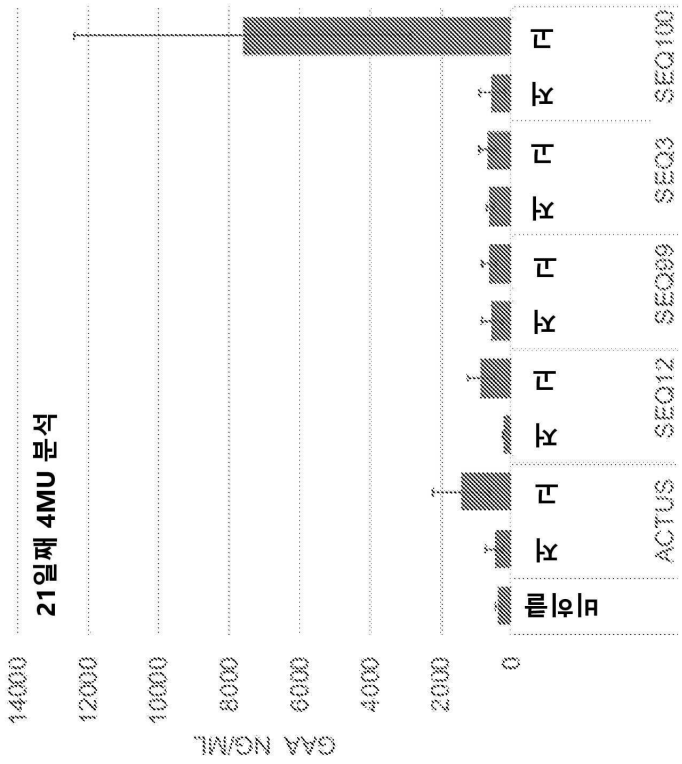


도 26b

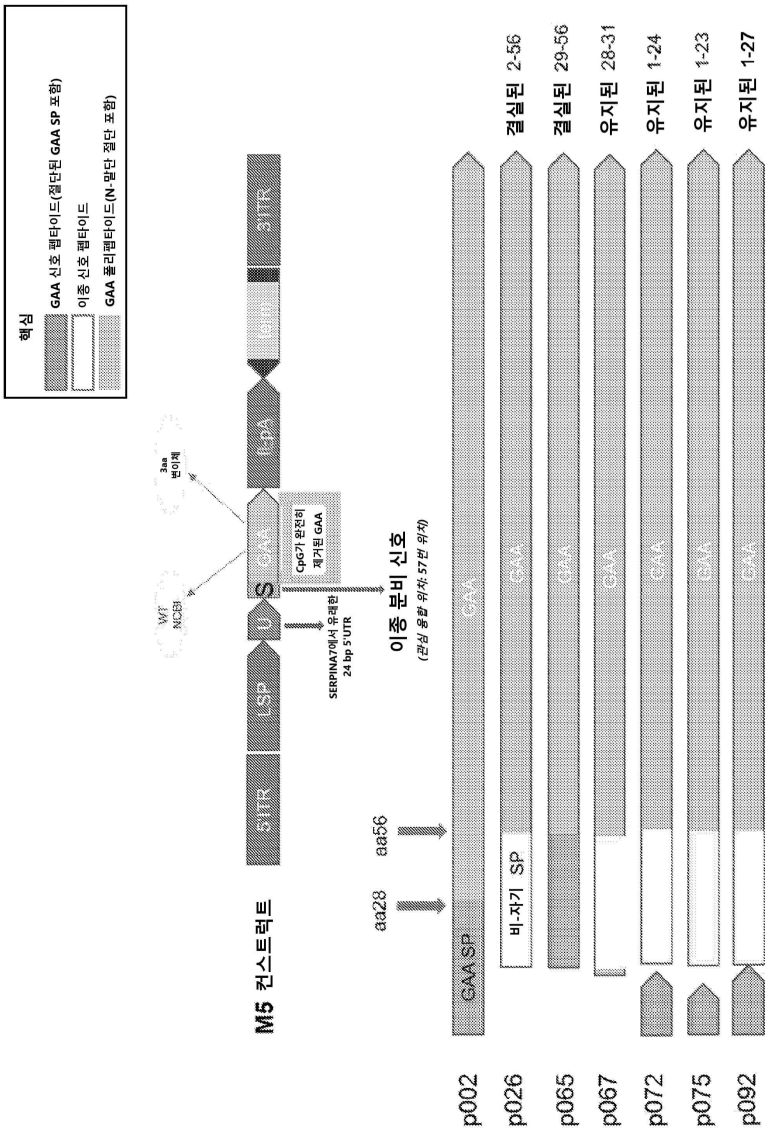
도면27



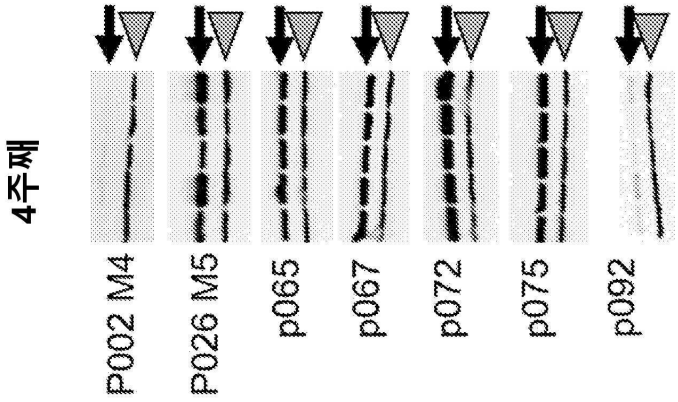
도면28


21일째 4MU 분석
GAA NG/ML
14000
12000
10000
8000
6000
4000
2000
0
바이클
저
고
ACTUS
SEQ12
SEQ09
SEQ3
SEQ100

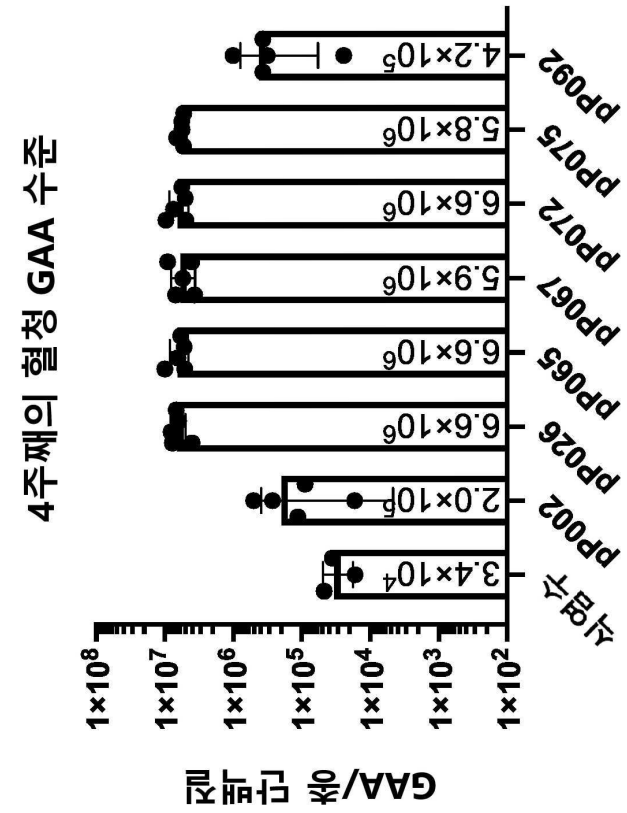
도면29


핵심
GAA 신호 펩타이드(절단된 GAA SP 포함)
이종 신호 펩타이드
GAA 폴리펩타이드(N-말단 절단 포함)
M5 컨스트럭트
5'ITR
LSP
U
S
GAA
CpG가 완전히 제거된 GAA
SERPINA7에서 유래한 24 bp 5'UTR
WT NCBI
3aa 변이체
IL-pA
3'ITR
이종 분비 신호
(관심 융합 위치: 57번 위치)
aa28
aa56
GAA SP
비-자기 SP
GAA
결실된 2-56
결실된 29-56
유지된 28-31
유지된 1-24
유지된 1-23
유지된 1-27
p002
p026
p065
p067
p072
p075
p092

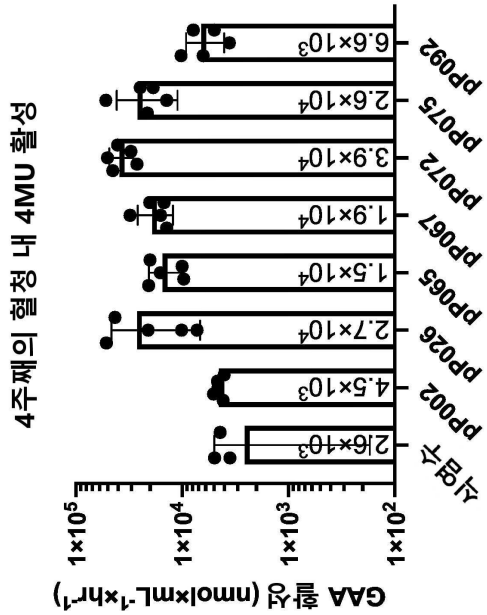
도면30


4주째
P002 M4
P026 M5
p065
p067
p072
p075
p092

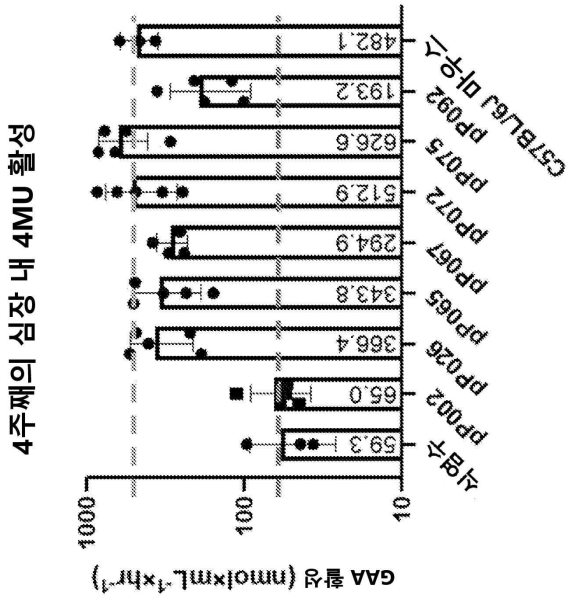
도면31


4주째의 혈청 GAA 수준
GAA/㎖ 단백질
1×10^8
1×10^7
1×10^6
1×10^5
1×10^4
1×10^3
1×10^2
3.4×10^4
2.0×10^5
6.6×10^5
6.6×10^5
5.9×10^5
6.6×10^5
5.8×10^5
4.2×10^5
식염수
PP002
PP026
PP065
PP067
PP072
PP075
PP092

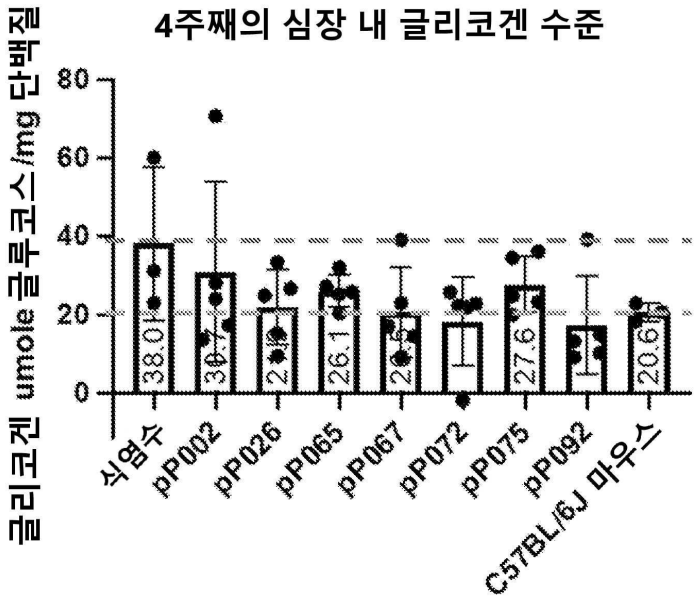
도면32


4주째의 혈청 내 4MU 활성
GAA 활성 (nmol×mL-1×hr-1)
1×10^5
1×10^4
1×10^3
1×10^2
2.6×10^3
4.5×10^3
2.7×10^4
1.5×10^4
1.9×10^4
3.9×10^4
2.6×10^4
6.6×10^3
식염수
PP002
PP026
PP065
PP067
PP072
PP075
PP092

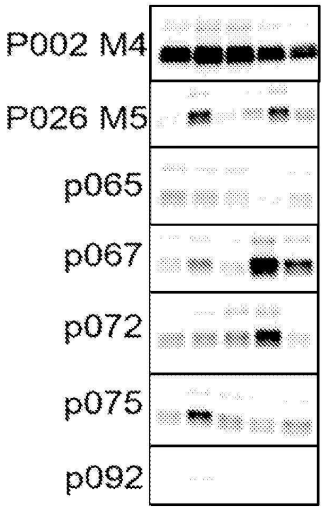
도면33


4주째의 심장 내 4MU 활성
GAA 활성 (nmol×mL⁻¹×hr⁻¹)
1000
100
10
식염수
pP002
pP026
pP065
pP067
pP072
pP075
pP092
C57BL/6J 마우스
59.3
65.0
366.4
343.8
294.9
512.9
626.6
193.2
482.1

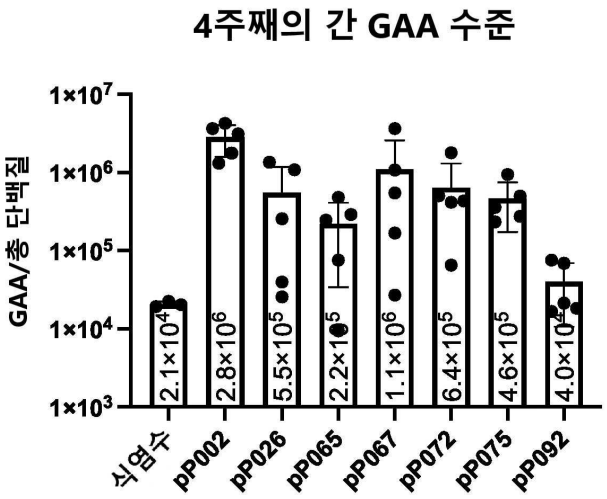
도면34


4주째의 심장 내 글리코겐 수준
글리코겐 umole 글루코스/mg 단백질
80
60
40
20
0
38.0
26.1
27.6
20.6
식염수
pP002
pP026
pP065
pP067
pP072
pP075
pP092
C57BL/6J 마우스

도면35



도 35a

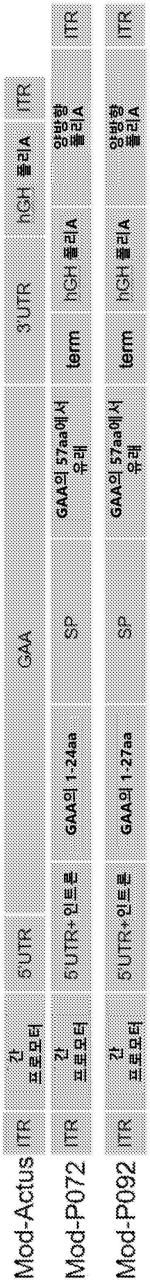


도 35b

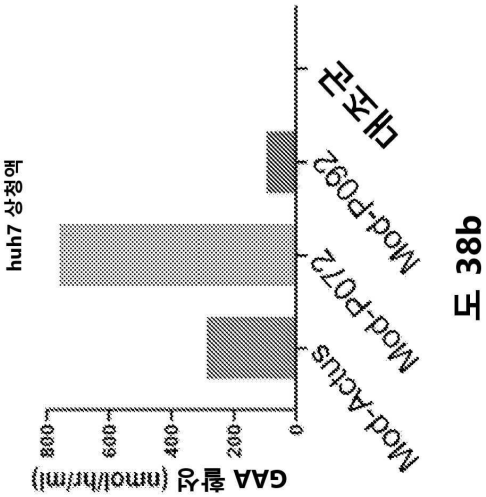
도면36

그룹	혈청 GAA	혈청 4MU	심장 4MU	심장 글리코겐	간 잔류
GAA KO	3.4e4	2.6e3	59.3	38.0	2.1e4
002/M4	2.0e5	4.5e3	65.0	30.7	2.8e6
026/M5	6.6e6	2.7e4	366.4	21.9	5.5e5
065	6.6e6	1.5e4	343.8	26.1	2.2e5
067	5.9e6	1.9e4	294.9	20.5	1.1e6
072	6.6e6	3.9e4	512.9	18.1	6.4e5
075	5.8e6	2.6e4	626.6	27.6	4.6e5
092	4.2e5	6.6e3	193.2	17.3	4.0e4
WT마우스	ND	ND	482.1	20.6	ND

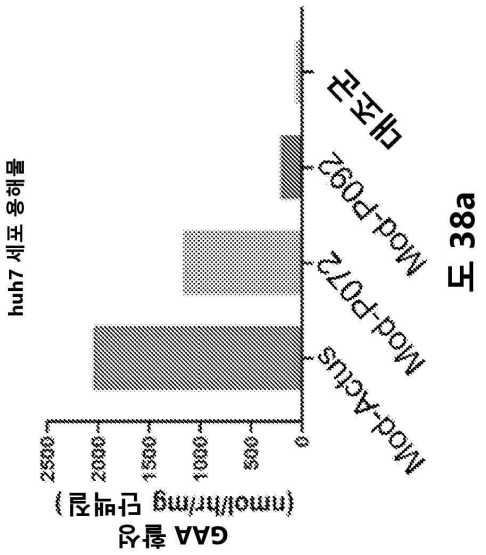
도면37


Mod-Actus
ITR
간 프로모터
5'UTR
GAA
3'UTR
hGH 폴리A
양방향 폴리A
ITR
Mod-P072
ITR
간 프로모터
5'UTR+인트론
GAA의 1-24aa
SP
GAA의 57aa에서 유래
term
hGH 폴리A
양방향 폴리A
ITR
Mod-P092
ITR
간 프로모터
5'UTR+인트론
GAA의 1-27aa
SP
GAA의 57aa에서 유래
term
hGH 폴리A
양방향 폴리A
ITR

도면38

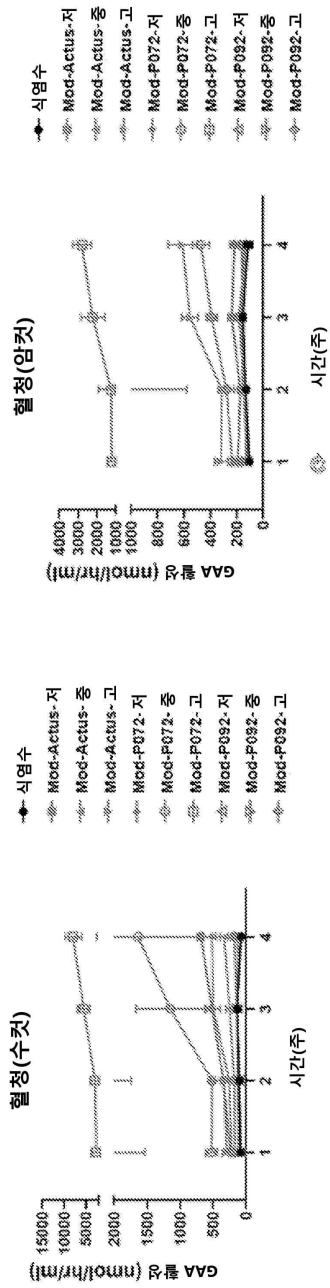


도 38b



도 38a

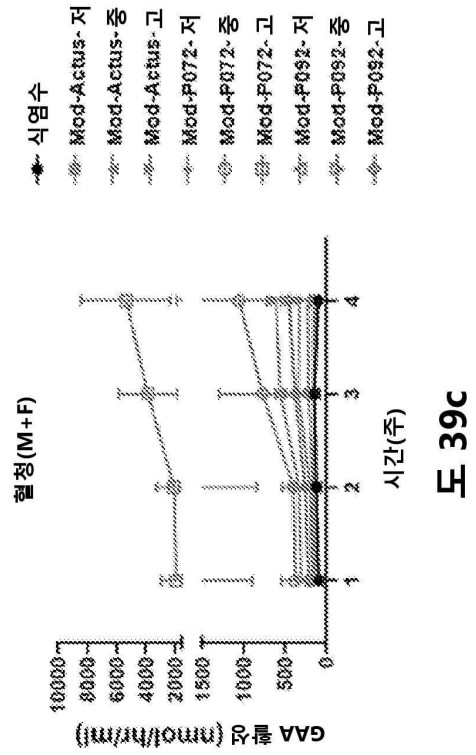
도면39i



도 39a

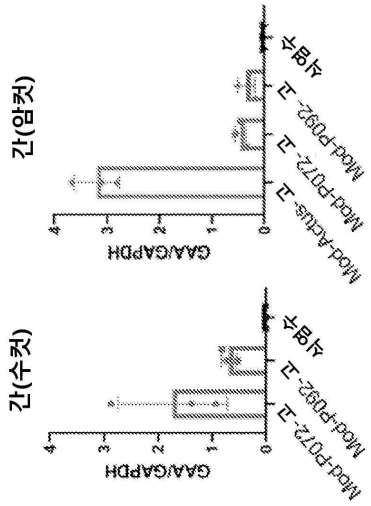
도 39b

도면39ii

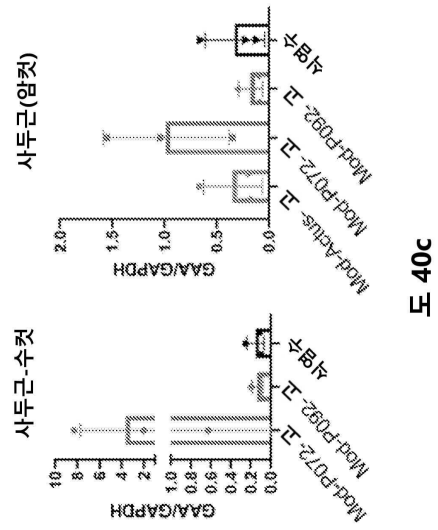


도 39c

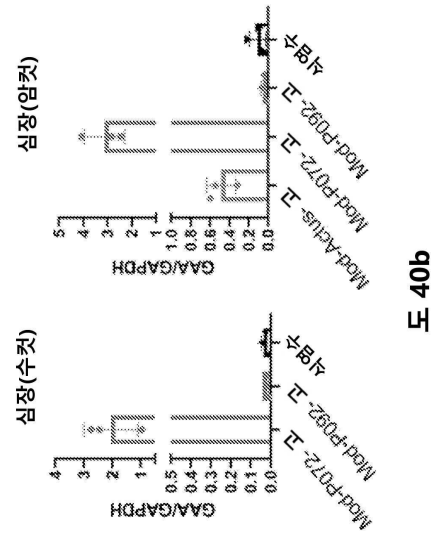
도면40i



도면40ii

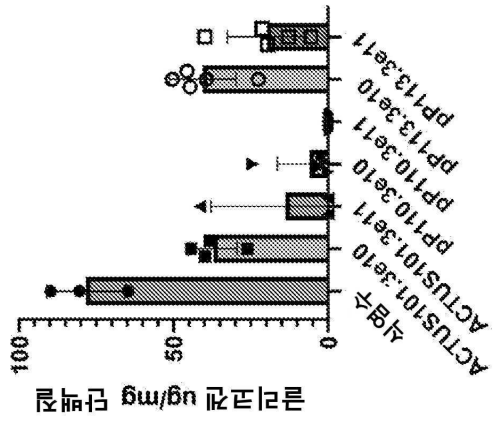


도 40c

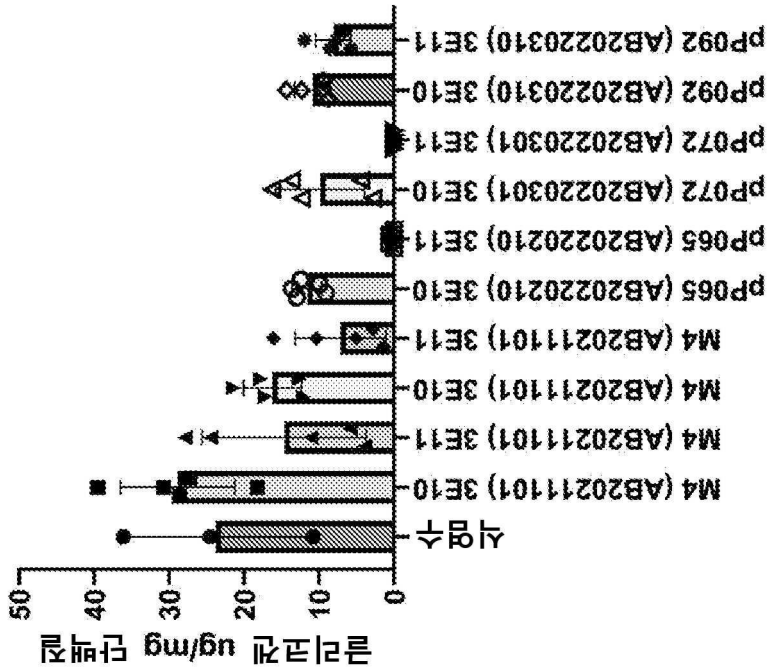


도 40b

도면41


글리코겐 ug/mg 단백질
100
50
0
식염수
ACTUS101:3E10
ACTUS101:3E11
pP110:3E10
pP110:3E11
pP113:3E10
pP113:3E11

도면42


글리코겐 ug/mg 단백질
50
40
30
20
10
0
식염수
M4 (AB202111101) 3E10
M4 (AB202111101) 3E11
M4 (AB202111101) 3E10
M4 (AB202111101) 3E11
pP065 (AB202202101) 3E10
pP065 (AB202202101) 3E11
pP072 (AB202203101) 3E10
pP072 (AB202203101) 3E11
pP092 (AB202203101) 3E10
pP092 (AB202203101) 3E11

서 열 목 록 (첨부)



아이콘을 클릭하시면 서열목록 파일이 열립니다.

본 공보 PDF는 첨부파일을 가지고 있습니다. Acrobat Reader PDF뷰어를 제공하지 않는 브라우저(크롬, 파이어폭스, 사파리 등)의 경우 첨부파일 열기가 제한되어 있으므로 Acrobat Reader PDF뷰어 설치 후 공보 PDF를 다운로드 받아 해당 뷰어에서 조회해주시기 바랍니다.