



등록특허 10-2799152



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년04월23일
(11) 등록번호 10-2799152
(24) 등록일자 2025년04월17일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 35/76 (2015.01) *A61K 31/05* (2006.01)
A61K 31/60 (2006.01) *A61K 33/04* (2006.01)
A61K 38/44 (2006.01) *A61K 38/47* (2006.01)
A61K 38/48 (2006.01) *A61K 9/00* (2006.01)
A61K 9/107 (2006.01) *A61P 17/10* (2006.01)
C12N 7/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 35/76 (2013.01)
A61K 31/05 (2023.05)
- (21) 출원번호 10-2019-7034011
- (22) 출원일자(국제) 2018년04월20일
 심사청구일자 2021년04월20일
- (85) 번역문제출일자 2019년11월18일
- (65) 공개번호 10-2019-0135054
- (43) 공개일자 2019년12월05일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2018/028556
- (87) 국제공개번호 WO 2018/195415
 국제공개일자 2018년10월25일
- (30) 우선권주장
 62/488,326 2017년04월21일 미국(US)

(56) 선행기술조사문현

KR1020120115920 A*

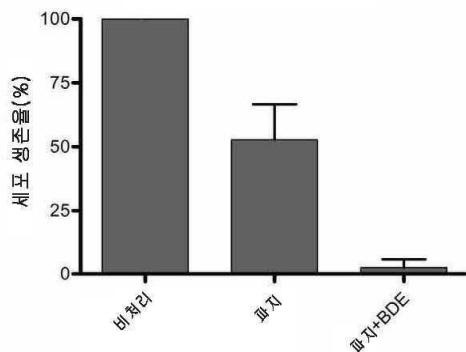
(뒷면에 계속)

전체 청구항 수 : 총 18 항

심사관 : 이미경

(54) 발명의 명칭 **프로피오니박테리움 아크네스 박테리오파지를 포함하는 여드름 치료용 조성물****(57) 요약**

본원에서는 특히 여드름 예방 또는 치료를 위한 조성물, 시스템, 및 방법을 제공한다. 적어도 하나의 프로피오니 박테리움 아크네스 박테리오파지, 적어도 하나의 항여드름 화합물, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 조성물, 조합, 시스템, 및 방법을 포함한다. 프로피오니박테리움 아크네스 박테리오파지 및 효소를 포함하는 조성물, 조합, 및 시스템 또한 포함한다. 여드름을 예방 또는 치료하는 방법 또한 제공한다.

대 표 도 - 도5**파지 사멸 검정법**

(52) CPC특허분류

A61K 31/60 (2013.01)
A61K 33/04 (2013.01)
A61K 38/446 (2013.01)
A61K 38/47 (2013.01)
A61K 38/48 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
A61K 9/0014 (2013.01)
A61K 9/107 (2013.01)
A61P 17/10 (2018.01)

(56) 선행기술조사문헌

DRUG FACTS, DAILYMED, NDC Code:
59779-813-68(2010.07.10.) 1부.*
Front. Microbiol. (2017) 8:164(2017.02.08.) 1
부.*
NCBI GenBank Accession
No.DQ431235.1(2007.05.24.) 1부.*
Proceedings of the National Academy of
Sciences, 104(27), 11197-11202(2007.07.03.) 1
부.*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

명세서

청구범위

청구항 1

적어도 하나의 프로피오니박테리움 아크네스(*Propionibacterium acnes* (*P. 아크네스*)) 박테리오파지, 살리실산, 및

약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 여드름 치료용 약학 조성물로서,

P. 아크네스 박테리오파지의 게놈이 서열 번호 1의 뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 또는 서열 번호 1의 뉴클레오티드 서열로 이루어진 약학 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, *P. 아크네스* 바이오플름 분해 효소를 추가로 포함하는 것인 약학 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 살리실산이 (a) 0.5% 내지 2%(중량/부피)의 농도로, 또는 (b) 0.1% 초과이되, 0.5%(중량/부피) 미만의 농도로 존재하는 것인 약학 조성물.

청구항 4

삭제

청구항 5

제1항에 있어서,

(a) 레조르시놀로서, 2%의 농도로 존재하는 레조르시놀; 또는

(b) 레조르시놀 모노아세테이트로서, 3%의 농도로 존재하는 레조르시놀 모노아세테이트

를 추가로 포함하는 것인 약학 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서, 클린다마이신, 독시사이클린, 에리트로마이신, 또는 테트라사이클린, 또는 클린다마이신, 독시사이클린, 에리트로마이신, 또는 테트라사이클린의 유도체로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 항생제, 레티노이드, 또는 알파-하이드록시산을 추가로 포함하는 것인 약학 조성물.

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

제2항에 있어서, 바이오플름 분해 효소가 글리코시다제, 프로테아제, DN아제, 제한 엔도뉴클레아제, 파파인, 브로멜라인, 트립신, 프로테이나제 K, 섭틸리신, 세라티오펩티다제, 디스퍼신, 알기네이트 리아제, 아밀라제, 또는 셀룰라제인 약학 조성물.

청구항 10

삭제

청구항 11

제9항에 있어서, (a) 글리코시다제가 글리코시드 하이드롤라제이거나; (b) 바이오플름 분해 효소가 N-아세틸-D-글루코사민의 선형 중합체의 가수분해를 촉진하거나; (c) 바이오플름 분해 효소가 β -헥소사미나제이거나; 또는 (d) 바이오플름 분해 효소가 아세틸글루코사민 중합체의 β -1,6-글리코시드 결합을 가수분해하는 것인 약학 조성물.

청구항 12

제9항에 있어서, 바이오플름 분해 효소가 디스퍼신 B, 프로테이나제 K 또는 섭틸리신인 약학 조성물.

청구항 13

제1항에 있어서, 항노화 효소를 추가로 포함하고, 항노화 효소가 슈퍼옥시드 디스뮤타제 또는 퍼옥시다제인 약학 조성물.

청구항 14

제1항에 있어서, 프로바이오틱 박테리아를 추가로 포함하고, 상기 프로바이오틱 박테리아가 (a) 프로피오니박테리움속의 종, 스타필로코커스속의 종(*Staphylococcus* sp.), 또는 코리네박테리움속의 종(*Corynebacterium* sp.) 박테리아, 또는 (b) 베타프로테오박테리아(*Betaproteobacteria*)강 내의 박테리아인 약학 조성물.

청구항 15

제14항에 있어서, 프로바이오틱 박테리아가 프로바이오틱 *P. 아크네스* 박테리아인 약학 조성물.

청구항 16

제15항에 있어서, 프로바이오틱 *P. 아크네스* 박테리아는 (a)-(h) 중 하나 이상을 특징으로 하는 약학 조성물:

- (a) 서열 번호 2로 기재된 KPA171202 타입 균주 16S rDNA 서열과 비교하여 T992C 돌연변이를 갖는 16S rDNA 서열을 포함하거나;
- (b) 서열 번호 2로 기재된 KPA171202 타입 균주 16S rDNA 서열과 비교하여 T838C 돌연변이를 갖는 16S rDNA 서열을 포함하거나;
- (c) 서열 번호 2로 기재된 KPA171202 타입 균주 16S rDNA 서열과 비교하여 C1322T 돌연변이를 갖는 16S rDNA 서열을 포함하거나;
- (d) 서열 번호 2로 기재된 KPA171202 타입 균주 16S rDNA 서열과 비교하여 C986T 돌연변이를 갖는 16S rDNA 서열을 포함하거나;
- (e) 서열 번호 3의 서열과 동일한 16S rDNA 서열을 포함하거나;
- (f) 서열 번호 4의 서열과 동일한 16S rDNA 서열을 포함하거나;
- (g) 선형 플라스미드를 포함하지 않거나;
- (h) *Tad* 유전자와 또는 염색체와 리파제로부터 선택된 병독성 인자를 포함하는 플라스미드를 포함하지 않거나; 또는
- (i) 염색체와 리파제 또는 밀착 부착 병독성 인자를 코딩하는 플라스미드를 포함하지 않는 것.

청구항 17

제15항에 있어서, 프로바이오틱 *P. 아크네스* 박테리아가 하기 특징들 중 적어도 하나를 나타내는 것인 약학 조성물:

- (a) 부유성 배양에서 성장되었을 때, 병원성 *P. 아크네스* 균주에 의해 생산되는 리파제 수준의 20% 미만을 생산하거나;
- (b) 부착성 배양에서 성장되었을 때, 병원성 *P. 아크네스* 균주에 의해 생산되는 리파제 수준의 10% 미만을 생산

하거나;

- (c) 병원성 *P. 아크네스* 균주보다 적어도 50% 적게 상피 세포에 부착되거나; 또는
- (d) 병원성 *P. 아크네스* 균주보다 염증성이 더 적은 것.

청구항 18

제15항에 있어서, 적어도 하나의 추가 프로바이오틱 박테리아를 추가로 포함하고, 상기 적어도 하나의 추가 프로바이오틱 박테리아가 프로피오니박테리움 그라누로섬(*Propionibacterium granulosum*), 프로피오니박테리움 아비둠(*Propionibacterium avidum*), 또는 이들의 조합을 포함하는 것인 약학 조성물.

청구항 19

제17항에 있어서, 상기 병원성 *P. 아크네스* 균주가

- (a) 서열 번호 2로 기재된 KPA171202 타입 균주 16S rDNA 서열과 비교하여 G1058C 돌연변이를 갖는 16S rDNA 서열을 포함하거나;
- (b) 서열 번호 2로 기재된 KPA171202 타입 균주 16S rDNA 서열과 비교하여 G1058C 및 A1201C 돌연변이를 갖는 16S rDNA 서열을 포함하거나;
- (c) 서열 번호 2로 기재된 KPA171202 타입 균주 16S rDNA 서열과 비교하여 G529A 돌연변이를 갖는 16S rDNA 서열을 포함하거나;
- (d) 서열 번호 2로 기재된 KPA171202 타입 균주 16S rDNA 서열과 비교하여 G1004A 및 T1007C 돌연변이를 갖는 16S rDNA 서열을 포함하거나;
- (e) 서열 번호 2로 기재된 KPA171202 타입 균주 16S rDNA 서열과 비교하여 G1268A 돌연변이를 갖는 16S rDNA 서열을 포함하거나;
- (f) 서열 번호 2로 기재된 KPA171202 타입 균주 16S rDNA 서열과 비교하여 T554C 및 G1058C 돌연변이를 갖는 16S rDNA 서열을 포함하거나;
- (g) 서열 번호 5의 서열과 동일한 16S rDNA 서열을 포함하거나;
- (h) 서열 번호 6의 서열과 동일한 16S rDNA 서열을 포함하거나;
- (i) 서열 번호 7의 서열과 동일한 16S rDNA 서열을 포함하거나;
- (j) 서열 번호 8의 서열과 동일한 16S rDNA 서열을 포함하거나;
- (k) 서열 번호 9의 서열과 동일한 16S rDNA 서열을 포함하거나; 또는
- (l) 서열 번호 10의 서열과 동일한 16S rDNA 서열을 포함하는 것인 약학 조성물.

청구항 20

제1항에 있어서, (a) 약학적으로 허용가능한 담체가 에멀젼, 수중유 에멀젼 또는 유중수 에멀젼을 포함하거나, 또는 (b) 조성물이 크림, 로션, 혼탁제, 또는 수용액 형태인 약학 조성물.

청구항 21

(a) 적어도 하나의 프로피오니박테리움 *아크네스* (*P. 아크네스*) 박테리오파지, (b) 살리실산, 및 (c) 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 여드름 치료용 키트로서, *P. 아크네스* 박테리오파지의 계놈이 서열 번호 1의 뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 또는 서열 번호 1의 뉴클레오티드 서열로 이루어진 것이고, 상기 적어도 하나의 *P. 아크네스* 박테리오파지, 살리실산 및 약학적으로 허용가능한 담체 각각은 용기 내 단일 조성물 중에서 제제화되는 것인 키트.

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

제1항에 있어서, 약학 조성물은 국소적으로 투여되도록 제제화되는 것인 약학 조성물.

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

발명의 설명

기술 분야

- [0001] 관련 출원에 대한 상호 참조
- [0002] 본 출원은 2017년 4월 21일 출원된 미국 가출원 제62/488,326호에 대한 우선권의 이익을 주장하며, 상기 가출원은 그 전문이 및/또는 모든 목적을 위해 본원에서 참조로 포함된다.
- [0003] 정부 지원
- [0004] 본 발명은 미국 국립 보건원(National Institutes of Health)의해 수여된 송인 번호 1R43AR068172 - 01 하에 정부 지원으로 이루어졌다. 정부는 본 발명에 소정의 권리를 가진다.
- [0005] 참조로서 서열 목록 포함
- [0006] 2018년 4월 20일 작성되었고, 그 크기는 101,782 바이트인, 파일명 "052004-503001WO_SequenceListing.TXT"의 텍스트 파일의 콘텐츠는 그 전문이 본원에서 참조로 포함된다.

배경 기술

- [0007] 배경
- [0008] 여드름은 전 세계 모든 사람 중 80%에서 발생하는 거의 보편적인 병태이다. 상기 만성 피부 병태는 복합적이지만, 주된 병원체는 그의 과도성장이 염증을 일으켜 여드름을 유발하는 것인 프로피오니박테리움 아크네스 (*Propionibacterium acnes*)이다. 혁신이 확실히 요구됨에도 불구하고, 30년 동안 신규 여드름 약물은 없었다. 벤조일 퍼옥시드 및 항생제를 포함하는 현행 치료법은 매우 비효과적이며, 가장 효과적인 치료법인 이스트레티노인은 위험한 부작용(선천적 결손증, 간 손상, 및 자살)으로 인해 소규모 환자 세트로 제한된다.
- [0009] 여드름 치료를 위한 새로운 방법 및 조성물이 요구되고 있다.

발명의 내용

- [0010] 간단한 요약
- [0011] 본원에서는 특히 여드름 예방 또는 치료를 위한 조성물, 조합, 시스템, 및 방법을 제공한다.
- [0012] 한 측면에서, 본원에서는 적어도 하나의 프로피오니박테리움 아크네스 박테리오파지, 적어도 하나의 항여드름 화합물, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하거나, 본질적으로 그로 구성되거나, 또는 그로 구성된 조성물을 제공한다.
- [0013] 한 측면에서, 본원에서는 적어도 하나의 프로피오니박테리움 아크네스 박테리오파지, 1개 이하의 항여드름 화합물, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 조성물을 제공한다.
- [0014] 한 측면에서, 본원에서는 적어도 하나의 프로피오니박테리움 아크네스 박테리오파지 및 1개 이하의 항여드름 화합물로 구성된 활성 성분, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 조성물을 제공한다.
- [0015] 한 측면에서, 본원에서는 적어도 하나의 프로피오니박테리움 아크네스 박테리오파지, 적어도 하나의 항여드름 화합물, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 조성물로서, 여기서, 조성물은 프로바이오틱 박테리아를 포함하지 않는 것인 조성물을 제공한다.
- [0016] 한 측면에서, 본원에서는 프로피오니박테리움 아크네스 박테리오파지 및 효소를 포함하는 조성물을 제공한다.
- [0017] 한 측면에서, 본원에서는 적어도 하나의 프로피오니박테리움 아크네스 박테리오파지 및 적어도 하나의 항여드름 화합물을 포함하거나, 본질적으로 그로 구성되거나, 또는 그로 구성된 조합으로서, 여기서, 적어도 하나의 프로피오니박테리움 아크네스 박테리오파지 및 적어도 하나의 항여드름 화합물은 각각 약학적으로 허용가능한 담체를 추가로 포함하는 조성물 중에 존재하는 것인 조합을 제공한다.

[0018] 한 측면에서, 본원에서는 프로파오니박테리움 아크네스 박테리오파지 및 효소를 포함하는 조합을 제공한다.

[0019] 한 측면에서, 본원에서는 유효량의, 본원에서 제공된 조성물 또는 조합을 투여하는 단계를 포함하는, 여드름 예방 또는 치료를 필요로 하는 피부체에서 여드름을 예방 또는 치료하는 방법을 제공한다.

도면의 간단한 설명

[0020] 도면의 간단한 설명

도 1. *P. 아크네스*(*P. acnes*)(여드름 유발, 플레이트 좌측 절반부) 또는 *P. 그라누로섬*(*P. granulosum*)(공생, 플레이트 우측 절반부) 박테리아를 RCM-아가 페트리 디쉬 상에 플레이팅하였다. 미노사이클린 또는 PHIT-101(10^7 pfu/mL) 중에 침지된 패드 절반부를 각 플레이트 상에 배치하였다. 37°C에서 3일 동안의 협기성 인큐ベ이션 후, 사멸 영역(화살표 표시) 출현하였고, 이는 미노사이클린이 병원성 박테리아 및 공생 박테리아, 둘 모두를 사멸시킨 반면, PHIT-101은 공생 *P. 그라누로섬*은 방해하지 않으면서, 여드름 유발 박테리아를 사멸시킨다.

도 2. *P. 아크네스*, *P. 그라누로섬*, 및 *P. 아비둠*(*P. avidum*)을 포함하는 합성 피부 마이크로바이옴을 시험관에서 전면 생장시켰다. 이어서, PHIT-101의 존재 또는 부재하에서 48시간 동안 인큐베이션시켰다. 일루미나(Illumina) MiSeq 플랫폼을 사용하여, 세척된 박테리아 펠릿의 16S 앰플리콘의 NGS 서열분석에 의해 3개 종의 상대적인 비율을 정량화하였다. PHIT-101은 나머지 다른 두 공생 종의 성장에는 영향을 미치지 않으면서, 여드름 유발 *P. 아크네스*를 거의 완전히 전멸시킬 수 있었다.

도 3. *P. 아크네스* 균주 사이에서의 바이오플름 생산은 고도로 가변적이다. 96개의 *P. 아크네스* 균주를 96 웰 폴리스티렌 마이크로타이터 플레이트에서 성장시켜 바이오플름 생산을 자극시키고, 각 균주에 의해 생산된 바이오플름을 정량화하였다. 상기 균주 세트 내에서 입증된 가변성은 인간 모공에서 발견되는 것과 더욱 유사한 성장 조건하의 바이오플름 형성을 정량화하여야 할 필요가 있음을 나타낸다.

도 4. *P. 아크네스* 바이오플름을 분해할 수 있는 효소를 선별하기 위한 스크린. *P. 아크네스*를 폴리스티렌 마이크로타이터 플레이트에서 성장시켜 바이오플름 생산을 자극시켰다. 효소를 0.01 mg/mL로 웰에 첨가하고, 30°C에서 30 min 동안 인큐베이션시켰다. 분해된 바이오플름을 포스페이트 완충처리된 염수(PBS: phosphate buffered saline)로 세척하고, 각 웰 중의 잔류 바이오플름을 크리스탈 바이올렛으로 염색하고, 590 nm에서의 흡광도를 기록하여 정량화하였다. 프로테아제, 예컨대, 프로테이나제 K 및 썹틸리신은 우수한 활성을 보였고, 디스퍼신은 시험된 것들 중에서 가장 우수한 글리코시드 데폴리머라제였다.

도 5. 바이오플름 분해 효소(BDE: biofilm degrading enzyme)를 이용한 과자 증진이 박테리아 사멸을 크게 증가시킨다. 고착성 *P. 아크네스* 세포를 PBS(비처리), PHIT-101, 또는 PHIT-101 및 디스퍼신과 함께 인큐베이션시켰다. 셀타이터-블루(CellTiter-Blue) 시약을 사용하여 세포 생존을 측정하고, $560_{\text{Ex}}/590_{\text{Em}}$ 에서 형광을 기록하였다. PHIT-101은 액체 배양물 중에서와 같이 효과적으로 *P. 아크네스*를 사멸시킬 수는 없었지만, 바이오플름 분해 효소인 디스퍼신의 첨가가 박테리아 사멸을 액체 배양물과 유사한 수준으로까지 크기 증가시켰다.

도 6. 프로바이오틱 균주는 부착성(adherent) 배양에서 저수준의 리파제를 생산한다. 유전자가 공지된 프로바이오틱 *P. 아크네스* 균주를 마이크로타이터 플레이트에서 바이오플름 조건하에서 성장시켰다. 72 hr 동안 성장시킨 후, 배양 상청액을 여과 멸균시키고, 37°C에서 4시간 동안 4-MU 팔미테이트 함께 인큐베이션시켜 세포 외 리파제 생산을 측정하였다. 병원체와 비교하였을 때, 프로바이오틱 균주(Pr#X)의 리파제 생산은 매우 낮았으며, 이는 염증 잠재성이 더 낮다는 것을 시사하는 것이다.

도 7. 프로바이오틱 균주는 병원성 *P. 아크네스*보다 유의적으로 더 적게 상피 세포에 부착된다. 선택된 프로바이오틱 균주를 융합성 A-431 상피 세포(MOI 10)와 함께 인큐베이션시켰다. 웰을 세척한 후, 0.1% 트윈(Tween) 80 용액을 이용하여 세포를 리프팅하고, BHI 플레이트 사에 플레이팅하였다. 72시간 동안 협기성 인큐베이션시킨 후, 콜로니를 계수하였다. 데이터는 프로바이오틱 균주가 상피 세포에 대하여 유의적으로 더 낮은 결합을 보였다는 것을 나타낸다(* p<0.05, ** p<0.005).

도 8a-8d. 마우스 귀 염증 모델에서의 프로바이오틱 균주의 더 낮은 염증 잠재성. CBA/J 마우스(코호트당 5마리의 마우스)에 *P. 아크네스* 균주를 주사하고, 5일째, 시토카인 분석을 수행하였다. 프로바이오틱 균주 Pr#C는 병원성 균주보다 유의적으로 더 낮은 수준의(* p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.0001) 염증성 시토카인 IL-1β(도 8a), IL-6(도 8b), IL-17(도 8c), 및 TNFα(도 8d)를 보였다. Pr-C는 ProIL 16S를 가진다.

도 9. P. 아크네스 균주는 부유성(planktonic) 및 고착성(sessile) 배양에서 상이한 리파제 프로파일을 가진다. 한 세트의 2개의 병원성(Path-1, Path-2) 및 2개의 프로바이오틱(프로바이오틱(Pr-1 내지 Pr-6) P. 아크네스 균주를 부유성(회색 막대) 및 고착성(검은색 막대) 배양에서의 리파제 생산에 대해 평가하였다. 프로바이오틱 균주의 리파제 생산은 액체(부유성) 배양에서는 병원성 균주와 유의적으로 상이하지 않았지만, 부착성 배양에서의 그의 리파제 생산량은 일관되게 상응하는 병원성 배양보다 더 낮았다. 흥미롭게도, 프로바이오틱 균주들 사이에서 리파제 생산에 있어 가변성이 관찰되었다. 리파제 활성이 가장 낮은 균주를 선택하였다.

도 10은 예시적인 박테리오파지의 생활사를 도시한 것이다. 좌측 하단에서부터 시계 반대 방향으로: 파지 입자는 숙주 박테리아를 인식하고, 그의 표면 상에 흡착한다. 파지 계놈은 박테리아 내로 주입된다. 용원성 생활사에서, 상기 DNA는 박테리아 계놈 내로 통합되고, 그와 함께 수회의 생활사 동안 복제된다. 용균성 생활사에서, 계놈은 통합되지 않고, 계속 진행되어 숙주 기구를 하이재킹함으로써 그의 계놈 및 파지 구조 성물을 복제한다. 이어서, 완전히 조립된 파지는 전형적으로는 감염 후기 단계에서 엔도리신 및 훌린을 생산함으로써 세포를 용해시킨다. 이제, 유리된 파지는 또 다른 용균성 생활사를 개시하면서, 자유롭게 새로운 숙주 박테리아를 찾아낸다.

도 11은 예시적인 박테리아 바이오플룸의 형성을 도시한 것이다. 박테리아 세포는 성장에 바람직한 조건을 가지는 표면에 이르게 되고, 그에 부착하게 된다. 특정 임계값의 세포 밀도(정족수)가 바이오플룸 형성을 유발할 때 까지 세포는 복제하여 콜로니를 형성한다. 바이오플룸은 다양한 비율로 다당류, 단백질, DNA 및 지질의 혼합물을 포함한다. 바이오플룸은 박테리아 콜로니를 거친 외부 조건으로부터 보호하고, 항생제, 독소 및 면역 세포에 대한 내성을 부여하는 물리적 장벽이다.

도 12는 협력하여 작용하는 3가지 성분의 실시양태를 도시한 것으로서; 상기 3가지 성분의 효과는 설명을 위해 순차적으로 기술되어 있다. 염증성 면포는 전형적으로 공생 피부 박테리아(B)와 함께 과성장한 P. 아크네스(A)에 의해 생산된 바이오플룸으로 막혀 있는 상태이다. 바이오플룸 분해 효소(볼트 표시)는 P. 아크네스 바이오플룸을 분해하여 다른 성분에 더욱 잘 접근할 수 있게 한다. 이어서, 박테리오파지(육각형 표시)는 병원성 P. 아크네스를 편집하거나, 또는 특이적으로 사멸시키고, 감염을 제거한다. 마지막으로, 프로바이오틱 박테리아(C)는 모공에서 콜로니를 형성하고, 병원체의 니치를 점유하여 그가 다시 성장하지 못하게 막고, 마이크로바이옴을 건강한 상태로 재보정한다.

도 13은 비제한적인 프로바이오틱 박테리아 스크리닝 프로세스를 나타낸 카툰이다.

도 14는 병원성 균주가 PBS 대조군보다 유의적으로 더 높은 귀 염증을 일으키는 반면, 리드 프로바이오틱 균주 Pr-C는 PBS 대조군과 유의적인 차이를 보이지 않는 귀 염증을 유도한다는 것을 보여주는 그래프이다.

도 15는 파지가 저농도(0.5% w/v) 및 고농도(2% w/v)의 살리실산의 존재하에서 안정적인 상태 그대로 유지된다는 것을 보여주는 그래프이다.

도 16은 파지가 벤조일 퍼옥시드의 존재하에서 60일 동안에 걸쳐 그의 생존능을 상실한다는 것을 보여주는 그래프이다. 파지 생존능 손실률은 저농도(2.5% w/v)와 비교하였을 때, 고농도(10% w/v)일 때 더 크다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0021]

상세한 설명

[0022]

본원에서는 특히, 여드름 치료 및 예방을 위한 조성물, 조합, 방법 및 시스템을 제공한다.

[0023]

살리실산 및 벤조일 퍼옥시드는 처방전 없이 살 수 있는 일반 의약품(OTC: over-the-counter) 제품에서 가장 일반적으로 사용되는 항여드름제이다. 이들 항여드름제와 함께 조합된 파지의 안정성에 대해서는 알려진 바 없는 데, 그 이유는 특히 파지는 외부 물리적 및 화학적 인자에 대한 그의 안정성 및 반응에 있어서 광범위하게 나누어지기 때문이다. 벤조일 퍼옥시드 및 황의 산화환원 특성이 잠재적으로는 파지의 단백질 코트의 분해를 유발할 수 있다. 이전 연구에서는 퍼옥시드에의 노출이 단백질을 불안정화시키고, 단백질분해에 대한 그의 감수성을 증가시킴으로써 단백질 분해율을 증가시킨다고 밝혀졌다(문헌 [Fligiel *et al.* Protein degradation following treatment with hydrogen peroxide. *Am J Pathol* 1984, 115 (3), 418-25]; [Kocha *et al.* Hydrogen peroxide-mediated degradation of protein: different oxidation modes of copper- and iron-dependent hydroxyl radicals on the degradation of albumin. *Biochim Biophys Acta* 1997, 1337 (2), 319-26]). 살리실산은 그의 단백질-결합 능력에 대해 주목되고 있고(문헌 [Lee *et al.* Protein binding of acetylsalicylic acid and salicylic acid in porcine and human serum. *Vet Hum Toxicol* 1995, 37 (3), 224-5]; [Verbeeck and

Cardinal, Plasma protein binding of salicylic acid, phenytoin, chlorpromazine, propranolol and pethidine using equilibrium dialysis and ultracentrifugation. *Arzneimittelforschung* 1985, 35 (6), 903-6], 캡시드 또는 테일 섬유의 단백질 코트에 대한 높은 친화도로 인해 파지는 생존불가능해질 수 있다.

[0024] 놀랍게도, 프로피오니박테리움 아크네스 박테리오파지는 살리실산을 포함하는 조성물 중에서 안정적인 것으로 나타났다. 예를 들어, 도 15를 참조한다. 따라서, 살리실산은 파지가 그에 대해 우수한 내성을 가지고 있는 것으로 밝혀져 있으며, 복합 제제에 적합한 항여드름제이다. 실시양태에서, 살리실산의 항각질용해 활성은 파지의 더 깊은 심부 투과를 가능하게 하여 그의 사멸률을 증가시킴으로써 파지 활성을 보완해 준다. 실시양태에서, 본원에 기술된 파지는 여드름 예방 및 치료용 조성물에서 살리실산과 함께 조합될 수 있다.

[0025] 벤조일 페옥시드는 예컨대, 수일 초과로 보관되는 제제용으로, 시험된 파지를 함께 포함하는 복합 제제에는 적합하지 않지만(도 16 참조), 벤조일 페옥시드는 항여드름 조합(예컨대, 키트)의 일부로서 파지 제품과 함께 사용될 수 있다. 실시양태에서, 벤조일 페옥시드는 파지 조성물/제제를 포함하는 것을 도포하기 이전에 피부에 도포되고, 세척되는 클렌저 중의 활성 성분이다. 실시양태에서, 벤조일 페옥시드의 항각질용해 및 일시적인 항박테리아 작용이 박테리오파지에 의한 P. 아크네스의 특이적인 더 깊은 심부 및 표적화된 사멸을 보완해 준다.

[0026] 실시양태에서, 프로피오니박테리움 아크네스 박테리오파지 및 항여드름 화합물(예컨대, 살리실산 및/또는 황)은 피험체의 피부에 국소적으로 투여되는 단일 조성물 중에 존재한다. 실시양태에서, (예컨대, 별개의 용기, 예컨대, 병 중에) 프로피오니박테리움 아크네스 박테리오파지 및 항여드름 화합물을 포함하는 키트를 제공한다. 실시양태에서, 프로피오니박테리움 아크네스 박테리오파지가 한 조성물 중에 존재하고, 항여드름 화합물(예컨대, 벤조일 페옥시드, 살리실산, 및/또는 황)이 또 다른 조성물 중에 존재하고, 각 조성물이 피험체의 피부에 국소적으로 투여된다. 실시양태에서, 프로피오니박테리움 아크네스 박테리오파지가 피험체에게 투여된 후, 항여드름 화합물이 피험체에게 투여된다. 실시양태에서, 항여드름 화합물이 피험체에게 투여된 후, 프로피오니박테리움 아크네스 박테리오파지가 피험체에게 투여된다. 실시양태에서, (어느 순서로든) 항여드름 화합물 및 프로피오니박테리움 아크네스 박테리오파지를 피험체의 얼굴에 국소적으로 투여할 때, 그 사이에 피험체의 얼굴을 세척한다.

[0027] 실시양태에서, 프로피오니박테리움 아크네스 박테리오파지와 함께 조합하여 사용될 때, 항여드름 화합물(예컨대, 벤조일 페옥시드, 살리실산, 또는 황)의 유효 용량은, 항여드름 화합물이 단독으로 사용되는 경우에 요구되는 용량보다 적다. 실시양태에서, 프로피오니박테리움 아크네스 박테리오파지와 함께 조합하여 사용될 때, 항여드름 화합물(예컨대, 벤조일 페옥시드, 살리실산, 또는 황)의 유효 용량은, 항여드름 화합물이 단독으로 사용되는 경우에 요구되는 용량보다 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 또는 10% 미만 더 적다.

정의

[0029] 하기 정의는 본 발명의 주제를 이해시키고, 첨부된 특히 청구범위를 구성하기 위한 목적으로 포함된다. 본원에서 사용된 약어는 화학 및 생물 분야 내에서의 그의 통상적 의미를 가진다.

[0030] 본 발명의 다양한 실시양태 및 측면이 본원에 제시되고, 기술되었지만, 상기 실시양태 및 측면은 단지 예로서 제공된다는 것이 당업자에게는 자명할 것이다. 이에, 당업자는 본 발명으로부터 벗어남 없이 다수의 변형, 변경, 및 치환을 생각해 낼 수 있을 것이다. 본 발명을 수행하는 데 있어 본원에 기술된 본 발명의 실시양태에 대한 다양한 대안을 사용할 수 있다는 것을 이해하여야 한다.

[0031] 본원에 사용된 섹션의 표제는 단지 조직화 목적으로 사용된 것이며, 기술된 주제를 제한하는 것으로 해석되지 않아야 한다. 제한 없이, 특히, 출원, 규약, 서적, 매뉴얼, 및 논문을 비롯한, 본 출원에서 인용된 모든 문헌, 또는 문헌의 일부는 그 전문이 임의 목적을 위해 명백하게 본원에서 참조로 포함된다.

[0032] 달리 정의되지 않는 한, 본원에서 사용된 기술 용어 및 과학 용어는 당업계의 숙련자가 통상 이해하는 것과 동일한 의미를 가진다. 예컨대, 문헌 [Singleton et al., DICTIONARY OF MICROBIOLOGY AND MOLECULAR BIOLOGY 2nd ed., J. Wiley & Sons (New York, NY 1994)]; [Sambrook et al., MOLECULAR CLONING, A LABORATORY MANUAL, Cold Springs Harbor Press (Cold Springs Harbor, NY 1989)]를 참조한다. 본원에 기술된 것과 유사하거나, 또는 등가인 임의의 방법, 장치, 및 물질이 본 발명을 실시하는 데 사용될 수 있다. 하기 정의는 본원에서 빈번하게 사용되는 특정 용어의 이해를 돋기 위해 제공되는 것이며, 본 발명의 범주를 제한하고자 하는 것은 아니다.

[0033] 본원에서 사용되는 바, "프로피오니박테리움 아크네스 박테리오파지"는 P. 아크네스 세포를 감염시키고, 그 안에서 복제되고, 그를 사멸시키는 박테리오파지이다. 실시양태에서, P. 아크네스 박테리오파지는 용균성 P. 아크

네스 박테리오파지이다. 실시양태에서, P. 아크네스 박테리오파지는 P. 아크네스 박테리아를 용해시킬 수 있고, P. 아크네스가 아닌 어떤 박테리아도 용해시키지 못한다. 실시양태에서, P. 아크네스 박테리오파지는 박테리아에서 용원성을 그대로 유지할 수 없다. 실시양태에서, P. 아크네스를 용해시킬 수 있지만, 용원성을 그대로 유지하지 못하는 박테리오파지를 사용하는 것은 박테리오파지가 박테리아 내에서 휴면 상태 그대로 잠복해 있을 수 없지만, 박테리아를 용해시키고, 그를 사멸시켜야 한다는 이점을 가진다. 실시양태에서, P. 아크네스 박테리오파지에는 용원성을 그대로 유지하는 데 필요한 적어도 하나의 유전자를 발현할 수 있는 능력은 없다. "용원성을 그대로 유지하는 데 필요한 적어도 하나의 유전자를 발현할 수 있는 능력이 없다"라는 용어는 예를 들어, 하나 이상의 점 돌연변이, 또는 게놈의 완전한 또는 부분적 결실의 결과로서, P. 아크네스 박테리오파지에는 용원성을 그대로 유지하는 데 필요한 완전한 기능성 단백질 생성물을 생산할 수 있는 능력이 없다는 것을 나타내는 것으로 의도된다. 실시양태에서, P. 아크네스 박테리오파지는 용원성을 그대로 유지하는 데 필요한 적어도 하나의 유전자 모두 또는 그 모두가 결여되어 있는 게놈을 가진다(예컨대, 인공적으로, 또는 천연적으로, 예컨대, 균주는 용원성을 그대로 유지하는 데 필요한 적어도 하나의 유전자 모두 또는 그 모두가 결여되어 있는 균주이거나, 또는 그러한 균주로부터 유래된 것이다). 실시양태에서, P. 아크네스 박테리오파지는 비코딩 영역 중의 게놈에 포함되어 있음에도 불구하고 용원성을 그대로 유지할 수 있는 파지의 능력에 영향을 줄 수 있는 결함(예컨대, 돌연변이, 삽입 또는 결실)을 포함할 수 있으며, 예를 들어, 게놈 통합 부위(들)(예컨대, /att/부위) 중의, 또는 리프레서 결합 부위 중의 결함이 있다. 실시양태에서, P. 아크네스 박테리오파지는 자연적으로 발생된 및 단리된 것이며, 인공 돌연변이는 박테리오파지 내로 도입될 필요가 없다는 추가 이점을 가진다. 실시양태에서, P. 아크네스 박테리오파지는 복수의 P. 아크네스 박테리아 균주를 용해시킬 수 있다. 실시양태에서, P. 아크네스 박테리오파지는 적어도 약 5, 10, 15, 20, 25, 30개 이상의 P. 아크네스 박테리아 균주를 용해시킬 수 있다. P. 아크네스 박테리오파지의 비제한적인 예는 본원에 개시되어 있다. 실시양태에서, P. 아크네스 박테리오파지는 서열 번호 1과 적어도 약 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 95%, 99%, 99.1%, 99.2%, 99.3%, 99.4%, 99.5%, 99.6%, 99.7%, 99.8%, 99.9%의 서열 동일성을 가지는 게놈을 가진다. 실시양태에서, P. 아크네스 박테리오파지는 서열 번호 1의 서열을 가지는 게놈을 가지거나, 또는 서열 번호 1의 서열을 포함한다. 실시양태에서, P. 아크네스 박테리오파지의 게놈은 서열 번호 1과 비교하여 삽입 또는 결실을 가지지 않는다. 실시양태에서, P. 아크네스 박테리오파지의 게놈은 서열 번호 1과 비교하여 삽입 또는 결실을 가지지 않고, 오직 보존적 치환만을 가진다. 실시양태에서, P. 아크네스 박테리오파지는 부다페스트 조약 (Budapest Treaty)의 조항하에서 영국 국립 산업 식품 해양 박테리아 수장고(NCIMB: National Collection of Industrial, Marine and Food Bacteria: 영국 애버딘 AB21 9YA 벅스번 크라이브스톤 에스테이트 퍼거슨 빌딩 소재)에 하기 수탁 번호: 수탁 번호 NCIMB 41332(단리물 PA6); 수탁 번호 NCIMB 41334(단리물 1874); 수탁 번호 NCIMB 41333(단리물 1878); 수탁 번호 NCIMB 41335(단리물 1905); 수탁 번호 NCIMB 41349(단리물 1894); 수탁 번호 NCIMB 41350(단리물 103609); 수탁 번호 NCIMB 41351(단리물 103672)하에 기탁된 예시적인 P. 아크네스 박테리오파지 단리물 중 하나이다. 실시양태에서, 숙주 박테리아의 비제한적인 예인 AT1은 NCIMB 41336으로서 기탁된 것이다. 실시양태에서, P. 아크네스 박테리오파지는 수탁 번호 NCIMB 41349하에 기탁된 박테리오파지의 게놈과 적어도 약 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 95%, 또는 99%의 서열 동일성을 가지는 게놈을 가진다. 실시양태에서, P. 아크네스 박테리오파지는 수탁 번호 NCIMB 41350하에 기탁된 박테리오파지의 게놈과 적어도 87%의 서열 동일성을 가지는 게놈을 가진다. 실시양태에서, P. 아크네스 박테리오파지는 수탁 번호 NCIMB 41351하에 기탁된 박테리오파지의 게놈과 적어도 88%의 서열 동일성을 가지는 게놈을 가진다. P. 아크네스 박테리오파지와 관련된 추가의 비제한적인 설명은 2015년 6월 30일 등록된 미국 특허 제 9,068,159호 B2에 제공되어 있으며, 상기 특허의 전문이 본원에서 참조로 포함된다. "파지" 및 "박테리오파지"라는 용어는 본원에서 상호교환적으로 사용된다.

[0034] 본원에서 사용되는 바, 바이오플름을 "분해하는"이라는 것은 (예컨대, 효소 활성에 의해) 바이오플름의 일부를 형성하는 적어도 하나의 화합물의 공유 결합을 절단하는 것을 의미한다. 바이오플름의 일부를 형성할 수 있는 화합물의 비제한적인 예로는 중합체, 글리코시드, 단백질, 다당류, 및 혼합물을 포함한다. 본원에서 사용되는 바, "P. 아크네스 바이오플름 분해 효소"는 P. 아크네스 바이오플름의 일부를 형성하는 적어도 하나의 화합물을 분해하는 효소이다.

[0035] 본원에서 제공된 효소는 효소 활성(예컨대, 천연 단백질과 비교하여 적어도 50%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 내의 활성)을 유지하는 임의의 자연적으로 발생된 형태, 호몰로그, 이소폼, 또는 변이체를 포함한다. 실시양태에서, 변이체는 자연적으로 발생된 형태와 비교하여 전체 서열 또는 서열 일부(예컨대, 50, 100, 150 또는 200개의 연속 아미노산 부분) 간에 적어도 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 가진다.

[0036]

박테리아 또는 박테리오파지에 적용될 때, "단리된"이라는 용어는 (1) (자연적으로든, 또는 실험 환경에서든 상관없이) 초기에 생산되었을 때 그와 함께 회합되어 있었던 성분들 중 적어도 일부로부터 분리되고/거나, (2) 예컨대, (제한하는 것은 아니지만) 예컨대, 플레이트 상에서 및/또는 발효기 중에서 성장시키는 인공 배양 조건을 사용하여 인공적으로 생산, 제조, 정제 및/또는 제작된 박테리아 또는 박테리오파지를 지칭한다. 단리된 박테리아는, 비록 상기 배양물이 단일배양물이 아닌 경우라도, 배양된 상기 박테리아를 포함한다. 실시양태에서, 단리된 박테리아는 (예컨대, 플레이트 상에서 또는 예컨대, 발효기 중 액체 배양물에서) 단일배양물로서 배양된 박테리아이다. 단리된 박테리아 및 박테리오파지는 초기에 회합되어 있었던 다른 성분의 적어도 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 99% 이상으로부터 분리될 수 있다(예컨대, 중량%로). 실시양태에서, 단리된 박테리아는 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99% 초과, 또는 약 99% 초과로 순수한다(예컨대, 중량%로). 실시양태에서, 단리된 박테리오파지는 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99% 초과, 또는 약 99% 초과로 순수한다(예컨대, 중량%로). 실시양태에서, 본원에서 제공된 조성물은 하나 이상의 단리된 박테리오파지를 포함한다. 실시양태에서, 본원에서 제공된 조성물은 단리된 박테리오파지를 포함한다. 실시양태에서, 투여되는 박테리오파지는 단리된 박테리오파지이다. 실시양태에서, 본원에서 제공된 조성물은 하나 이상의 단리된 박테리아를 포함한다. 실시양태에서, 본원에서 제공된 조성물은 단리된 박테리아를 포함한다. 실시양태에서, 투여되는 박테리아는 단리된 박테리아이다.

[0037]

"대조군" 샘플 또는 값이란, 시험 샘플과의 비교를 위해 참조, 일반적으로, 공지된 참조로서의 역할을 하는 샘플을 지칭한다. 예를 들어, 시험 샘플을 예컨대, 시험 화합물(예컨대, 효소) 또는 파지 존재하에 시험 조건으로부터 취하고, 그를 예컨대, 시험 화합물, 파지, 또는 박테리아(음성 대조군)의 부재하에서, 또는 공지된 화합물, 파지, 또는 박테리아(양성 대조군)의 존재하에서의 공지된 조건으로부터 취한 샘플과 비교할 수 있다. 대조군은 또한 다수의 시험 또는 결과를 모아서 구한 평균값을 나타낼 수 있다. 대조군은 임의 개수의 파라미터의 사정을 위해 디자인될 수 있다는 것을 당업자는 이해할 것이다. 예를 들어, 대조군은 약리적 데이터(예컨대, 반감기, 바이오필름 또는 그의 성분의 분해, 또는 박테리아 세포 용해), 또는 치료 척도(예컨대, 부작용 비교)에 기초하여 치료적 이익을 비교하기 위해 고안될 수 있다. 어떤 대조군이 주어진 상황하에서 가치가 있는지, 및 대조군 값과의 비교에 기초하여 데이터를 분석할 수 있는지를 당업자를 이해할 것이다. 대조군은 또한 데이터의 유의도를 측정하는 데에도 가치가 있다. 예를 들어, 주어진 파라미터에 대한 값이 대조군에서 광범위하게 변화가 많다면, 시험 샘플에서의 변화는 유의적인 것으로 간주되지 않을 것이다.

[0038]

"핵산"이란, 단일, 이중, 또는 다중 가닥 형태의 뉴클레오티드(예컨대, 테옥시리보뉴클레오티드 또는 리보뉴클레오티드) 및 그의 중합체, 또는 그의 상보체를 지칭한다. "폴리뉴클레오티드," "올리고뉴클레오티드," "올리고"라는 용어 등은 일반적인 통상의 의미에서 뉴클레오티드의 선형 서열을 지칭한다. 올리고뉴클레오티드의 길이는 전형적으로 약 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15, 25, 30, 40, 50개 이상의 뉴클레오티드, 최대 약 100개의 뉴클레오티드 길이이다. 폴리뉴클레오티드는 더욱 긴 길이를 포함하는, 임의 길이의 중합체, 예컨대, 200, 300, 500, 1000, 2000, 3000, 5000, 7000, 10000, 20000, 30000, 40000개 길이 등의 중합체이다. 비록 일부 경우에는 예컨대, 포스포라미이트, 포스포로티오에이트, 포스포로디티오에이트 또는 0-메틸포스포로아미다이트 결합을 포함하는 대체 백본을 가질 수 있는 핵산 유사체가 포함되지만, 폴리뉴클레오티드 및 올리고뉴클레오티드는 일반적으로 포스포디에스테르 결합; 및 웨პ티드 핵산 백본 및 결합을 함유할 것이다. 다른 유사체 핵산은 미국 특히 제5,235,033호 및 제5,034,506호, 및 문헌 [Chapters 6 and 7, ASC Symposium Series 580, *Carbohydrate Modifications in Antisense Research*, Sanghui & Cook, eds]에 기술된 것을 비롯한, 양성 백본; 비이온성 백본, 및 비리보스 백본을 가지는 것을 포함한다. 하나 이상의 카보사이클릭 당을 함유하는 핵산 또한 핵산의 한 정의에 포함된다. 리보스-포스페이트 백본의 변형은 예컨대, 생리적 환경에서의 상기 분자의 안정성 및 반감기 증가를 위해, 또는 바이오칩 상에서의 프로브로서 작용할 수 있도록 하기 위한 것과 같은 다양한 이유에서 수행될 수 있다. 자연적으로 발생된 핵산 및 유사체의 혼합물이 제조될 수 있고; 대안적으로, 상이한 핵산 유사체의 혼합물, 및 자연적으로 발생된 핵산 및 유사체의 혼합물이 제조될 수 있다.

[0039]

"bp"라는 용어 등은 일반적인 통상의 의미에서 명시된 염기쌍 개수를 지칭한다.

[0040]

"서열 동일성(%)"은 비교창에 걸쳐 최적으로 정렬된 2종의 서열을 비교함으로써 측정되며, 여기서, 비교창 중의 폴리뉴클레오티드 또는 폴리웹티드 서열의 일부는 두 서열의 최적의 정렬을 위해 (부가 또는 결실을 포함하지 않는) 참조 서열과 비교하여 부가 또는 결실(즉, 캡)을 포함할 수 있다. 실시양태에서, 동일성(%)은 동일한 핵산 염기 또는 아미노산 잔기가 두 서열 모두에 존재하는 위치의 개수를 측정하여 매칭되는 위치의 개수를 구하고, 매칭되는 위치의 개수를 비교창 내의 위치의 총 개수로 나누고, 그 값에 100을 곱하여 서열 동일성(%)을 구

함으로써 계산된다.

[0041] 2종 이상의 핵산 또는 폴리펩티드 서열과 관련하여 "동일한" 또는 "동일성(%)"이라는 용어는 2종 이상의 핵산 또는 폴리펩티드 서열과 관련하여 "동일한" 또는 "동일성(%)"이라는 용어는 하기 서열 비교 알고리즘 중 하나를 사용함으로써, 또는 수동 정렬 및 시각적 검사에 의해 측정된 바, 비교창 또는 지정된 영역에 걸쳐 최대한 상응하도록 비교 및 정렬되었을 때, 2종 이상의 서열 또는 서브서열이 동일하거나, 또는 동일한 아미노산 잔기 또는 뉴클레오티드를 명시된 비율로 가진다는 것(즉, 예컨대, 전체 핵산 또는 폴리펩티드 서열, 또는 핵산 또는 폴리펩티드의 개별적인 일부부 또는 도메인의 명시된 영역에 걸쳐 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상의 동일성을 가진다는 것)을 지칭한다. 이어서, 상기 서열은 "실질적으로 동일하다"라고 언급된다. 상기 정의는 또한 시험 서열의 상보체를 지칭한다. 실시양태에서, 동일성은 길이가 약 20, 50, 100, 1000, 2500, 5000, 7500, 10000, 15000, 20000, 25000, 또는 30000개의 아미노산 또는 뉴클레오티드, 또는 적어도 약 20, 50, 100, 1000, 2500, 5000, 7500, 10000, 15000, 20000, 25000, 또는 30000개의 아미노산 또는 뉴클레오티드 내지 길이가 약 31000, 32000, 33000, 34000 또는 35000개의 아미노산 또는 뉴클레오티드, 또는 적어도 약 31000, 32000, 33000, 34000 또는 35000개의 아미노산 또는 뉴클레오티드인 영역에 걸쳐 존재한다. 임의적으로, 동일성은 길이가 적어도 약 10 내지 약 100, 약 20 내지 약 75, 약 30 내지 약 50개의 아미노산 또는 뉴클레오티드인 영역에 걸쳐 존재한다. 임의적으로, 동일성은 길이가 적어도 약 50개의 아미노산인 영역에 걸쳐, 또는 더욱 바람직하게, 길이가 100 내지 500, 또는 1000개 이상의 아미노산인 영역에 걸쳐 존재한다. 본원에서는 서열 번호 1, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 또는 27 중 임의의 것과 실질적으로 동일한 서열을 가지는 핵산(예컨대, 게놈 또는 그의 일부)을 포함하는 파지를 포함한다. 본원에서 제공된 파지의 비제한적인 예로는 서열 번호 1과 실질적으로 동일한 서열을 가지는 게놈을 포함한다.

[0042] 서열 비교를 위해, 전형적으로는 한 서열이 시험 서열과 비교되는 참조 서열로서의 역할을 한다. 서열 비교 알고리즘을 사용할 경우, 시험 서열 및 참조 서열을 컴퓨터에 입력하고, 필요할 경우, 서브서열 좌표를 지정하고, 서열 알고리즘 프로그램 파라미터를 지정한다. 바람직하게, 디폴트 프로그램 파라미터를 사용할 수 있거나, 또는 대체 파라미터를 지정할 수 있다. 이어서, 서열 비교 알고리즘은 프로그램 파라미터에 기초하여 참조 서열과의 비교로 시험 서열에 대한 서열 동일성(%)을 계산한다.

[0043] 본원에서 사용되는 바, "비교창"은 두 서열이 최적으로 정렬된 후, 서열이 같은 개수의 인접한 위치로 이루어진 참조 서열과 비교될 수 있는 것인, 인접한 위치의 개수 중 어느 하나로 이루어진 세그먼트를 언급하는 것을 포함한다. 실시양태에서, 비교창은 약 20, 50, 100, 1000, 2500, 5000, 7500, 10000, 15000, 20000, 25000, 또는 30000개 또는 적어도 약 20, 50, 100, 1000, 2500, 5000, 7500, 10000, 15000, 20000, 25000, 또는 30000개 내지 약 31000, 32000, 33000, 34000 또는 35000개, 약 31000, 32000, 33000, 34000 또는 35000개 미만, 또는 적어도 약 31000, 32000, 33000, 34000 또는 35000개의 인접한 위치를 포함한다. 실시양태에서, 비교창은 약 20개 또는 적어도 약 20개 내지 약 31000개, 약 31000개 미만, 또는 적어도 약 31000개의 인접한 위치를 포함한다. 실시양태에서, 비교창은 약 25000개 또는 적어도 약 25000개 내지 약 31000개, 약 31000개 미만, 또는 적어도 약 31000개의 인접한 위치를 포함한다. 실시양태에서, 비교창은 약 25000개 또는 적어도 약 25000개 내지 약 31000개, 약 31000개 미만, 또는 적어도 약 31000개의 인접한 위치를 포함한다. 실시양태에서, 비교창은 약 26000개 또는 적어도 약 26000개 내지 약 31000개, 약 31000개 미만, 또는 적어도 약 31000개의 인접한 위치를 포함한다. 실시양태에서, 비교창은 약 27000개 또는 적어도 약 27000개 내지 약 31000개, 약 31000개 미만, 또는 적어도 약 31000개의 인접한 위치를 포함한다. 실시양태에서, 비교창은 약 28000개 또는 적어도 약 28000개 내지 약 31000개, 약 31000개 미만, 또는 적어도 약 31000개의 인접한 위치를 포함한다. 실시양태에서, 비교창은 약 29000개 내지 약 31000개, 약 31000개 미만, 또는 적어도 약 31000개의 인접한 위치를 포함한다. 실시양태에서, 비교창은 약 30000개 또는 적어도 약 30000개 내지 약 31000개, 약 31000개 미만, 또는 적어도 약 31000개의 인접한 위치를 포함한다. 실시양태에서, 비교창은 약 20개 내지 약 600개, 약 50개 내지 약 200개, 또는 약 100개 내지 약 150개의 인접한 위치를 포함한다. 실시양태에서, 비교창은 박테리오파지 게놈의 서열과 같은, 전장의 참조 서열이다. 비교를 위한 서열 정렬 방법은 당업계에 널리 공지되어 있다. 실시양태에서, 비교를 위한 서열의 최적의 정렬은 예컨대, 문헌 [Smith & Waterman, Adv. Appl. Math. 2:482 (1981)]의 국소적 상동성 알고리즘에 의해, 문헌 [Needleman & Wunsch, J. Mol. Biol. 48:443 (1970)]의 상동성 정렬 알고리즘에 의해, 문헌 [Pearson & Lipman, Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA 85:2444 (1988)]의 유사성 방법에 대한 검색에 의해, 이들 알고리즘(위스콘신 제네틱스 소프트웨어 패키지(Wisconsin Genetics Software Package: 미국 위스콘신주 매디슨 사이언스 드라이브 575 제네틱스 컴퓨터 그룹)에서 GAP, BESTFIT, FASTA 및 TFASTA)의 컴퓨터화된 이행에 의해, 또는 수동 정렬 및 시각적 검사(예컨대, 문헌 [Current Protocols in Molecular Biology (Ausubel et al.,

eds. 1995 supplement)] 참조)에 의해 수행될 수 있다.

[0044]

서열 동일성(%) 및 서열 유사성(%)을 측정하는 데 적합한 알고리즘에 관한 예로는 BLAST 및 BLAST 2.0 알고리즘이 있으며, 이는 각각 문헌 [Altschul *et al.*, *Nuc. Acids Res.* 25:3389-3402 (1997)] 및 [Altschul *et al.*, *J. Mol. Biol.* 215:403-410 (1990)]에 기술되어 있다. 본 발명의 핵산 및 단백질에 대한 서열 동일성(%)을 측정하는 데 본원에 기술된 파라미터와 함께 BLAST 및 BLAST 2.0이 사용된다. 당업자가 이해하는 바와 같이, BLAST 분석 실행용 소프트웨어는 미국 국립 생명 공학 정보 센터(NCBI: National Center for Biotechnology Information)의 웹사이트를 통해 공개적으로 이용할 수 있다. 실시양태에서, 본원에 기술된 파라미터와 함께 BLAST 및 BLAST 2.0을 이용하여 핵산 및 단백질에 대한 서열 동일성(%)을 측정한다. 실시양태에서, BLAST 알고리즘은 먼저 데이터베이스 서열에서 동일한 길이의 워드와 함께 정렬되었을 때, 어느 정도의 양의 값의 임계값 점수 T에 매칭되거나, 그를 충족시키는 질의 서열에서 길이 W의 짧은 워드를 확인함으로써 높은 점수화 서열 쌍(HSP: high scoring sequence pair)을 확인하는 것을 포함한다. 실시양태에서, T는 근접 워드 점수 임계값으로 지정된다(문헌 [Altschul *et al.* 상기 문헌 동일]). 실시양태에서, 이를 초기 근접 워드 히트는 이들을 함유하는 더 긴 HSP를 찾기 위한 탐색 개시용 시드로서 작용한다. 실시양태에서, 워드 히트는 누적 정렬 점수가 증가될 수 있는 한, 각각의 서열을 따라서 양 방향으로 연장된다. 실시양태에서, 누적 점수는 뉴클레오티드 서열의 경우, 파라미터 M(매칭되는 잔기의 쌍에 대한 보상 점수; 항상 >0) 및 N(미스매칭되는 잔기에 대한 패널티 점수; 항상<0)을 사용하여 계산된다. 실시양태에서, 아미노산 서열의 경우, 점수화 매트릭스를 사용하여 누적 점수를 계산한다. 실시양태에서, 각각의 방향에서 워드 히트의 연장은 누적 정렬 점수가 달성된 그의 최대값으로부터 양 X 만큼 떨어지거나; 누적 점수가 하나 이상의 음의 점수화 잔기 정렬의 누적으로 인하여 0 이하가 되거나; 또는 어느 한 서열의 말단에 도달한 경우에는 중지된다. 실시양태에서, BLAST 알고리즘 파라미터 W, T 및 X가 정렬의 감도 및 속도를 결정한다. 실시양태에서, NCBI BLASTN 또는 BLASTP 프로그램이 서열을 정렬하는 데 사용된다. 실시양태에서, BLASTN 또는 BLASTP 프로그램은 NCBI에 의해 사용되는 디폴트를 사용하였다. 실시양태에서, BLASTN 프로그램(뉴클레오티드 서열의 경우)은 디폴트로서 워드 길이 (W) 28; 예상 임계값 (E) 10; 질의 범위에서 최대 매치 0으로 설정; 매치/미스매치 점수 1, -2; 선형 갭 비용; 사용된 낮은 복작성 영역에 대한 필터; 및 오직 사용된 순람표에 대한 마스크를 사용한다. 실시양태에서, BLASTP 프로그램(아미노산 서열의 경우)은 디폴트로서 워드 길이 (W) 3; 예상 임계값 (E) 10; 질의 범위에서 최대 매치 0으로 설정; BLOSUM62 매트릭스(문헌 [Henikoff & Henikoff, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89:10915 (1992)] 참조); 존재 갭 비용: 11 및 연장 갭 비용: 1; 및 조건부 조성 점수 매트릭스 조정을 사용한다.

[0045]

"폴리펩티드" "펩티드" 및 "단백질"이라는 용어는 본원에서 상호교환적으로 사용되며, 이는 아미노산 잔기의 중합체를 지칭한다. 상기 용어는 자연적으로 발생된 아미노산 중합체 및 비자연적으로 발생된 아미노산 중합체 뿐만 아니라, 하나 이상의 아미노산 잔기가 상응하는 자연적으로 발생된 아미노산의 인공 화학적 모방체인 아미노산 중합체에도 적용된다.

[0046]

"아미노산"이라는 용어는 자연적으로 발생된 아미노산 및 합성 아미노산 뿐만 아니라, 자연적으로 발생된 아미노산과 유사한 방식으로 작용하는 아미노산 유사체 및 아미노산 모방체도 지칭한다. 자연적으로 발생된 아미노산은 유전자 코드에 의해 코딩된 것 뿐만 아니라, 추후에 변형되는 아미노산, 예컨대, 하이드록시프롤린, γ-카복시글루타메이트, 및 O-포스포세린이다. 아미노산 유사체란 자연적으로 발생된 아미노산과 동일한 기본 화학적 구조를 가지는, 즉, 수소에 결합된 a 탄소, 카복실 기, 아미노 기, 및 R 기를 가지는 화합물을 지칭하며, 예컨대, 호모세린, 노르류신, 메티오닌 슬록시드, 메티오닌 메틸 슬포늄이 있다. 상기와 같은 유사체는 변형된 R 기(예컨대, 노르류신) 또는 변형된 웨티드 백본을 가지지만, 자연적으로 발생된 아미노산과 동일한 기본 화학적 구조를 보유한다. 아미노산 모방체란 아미노산의 일반 화학 구조와는 상이한 구조를 가지지만, 자연적으로 발생된 아미노산과 유사한 방식으로 작용하는 화학 화합물을 지칭한다.

[0047]

본원에서 아미노산은 아미노산에 관해 보편적으로 알려져 있는 3문자 기호로 또는 IUPAC-IUB 생화학 명명법 위원회(IUPAC-IUB Biochemical Nomenclature Commission)에 의해 권고되는 1문자 기호로 나타낼 수 있다. 유사하게, 뉴클레오티드도 뉴클레오티드에 관해 보편적으로 허용되는 1문자 코드로 나타낼 수 있다.

[0048]

"보존적으로 변형된 변이체"는 아미노산 및 핵산 서열, 둘 모두에 적용된다. 특정 핵산 서열과 관련하여, 보존적으로 변형된 변이체란 동일하거나, 또는 본질적으로 동일한 아미노산 서열을 코딩하는 핵산, 또는 핵산이 아미노산 서열을 코딩하지 않을 경우, 본질적으로 동일한 서열을 의미한다. 유전자 코드의 축퇴성에 기인하여, 다수의 작용상 동일한 핵산이 임의의 주어진 단백질을 코딩한다. 예를 들어, 코돈 GCA, GCC, GCG 및 GCU, 모두가 아미노산 알라닌을 코딩한다. 따라서, 코돈에 의해 알라닌으로 명시되는 모든 위치에서 코돈은 코딩되는 폴리펩티드는 변경시키지 않으면서, 기술된 상응하는 코돈 중 임의의 것으로 변경될 수 있다. 그러한 핵산 변이가 "침

목 변이"인데, 이는 보존적으로 변형된 변이 중의 한 종류이다. 폴리펩티드를 코딩하는 본원의 모든 핵산 서열 또한 핵산의 모든 가능한 침묵 변이를 설명한다. 핵산 중의 각 코돈(단, 보통 메티오닌에 대한 유일의 코돈인 AUG, 및 보통 트립토판에 대한 유일의 코돈인 TGG 제외)을 변형시킴으로써 작용상 동일한 분자를 수득할 수 있다는 것을 당업자는 이해할 것이다. 따라서, 폴리펩티드를 코딩하는 핵산의 각 침묵 변이는 실제 프로브 서열과는 상관없이, 발현 생성물과 관련하여 기술된 각 서열에 내재되어 있다.

[0049] 아미노산 서열과 관련하여, 단일 아미노산을 변경시키는 웨프티드, 폴리펩티드, 또는 단백질 서열에 대한 개별 치환은 변경으로 인해 아미노산이 화학적으로 유사한 아미노산으로 치환되는 "보존적으로 변형된 변이체"라는 것을 당업자는 이해할 것이다. 작용상 유사한 아미노산을 제공하는 보존적 치환 표는 당업계에 널리 공지되어 있다. 그러한 보존적으로 변형된 변이체는 추가로 본 발명의 다형태 변이체, 중간 상동체, 및 대립유전자를 포함하며, 배제시키지 않는다.

[0050] 하기 8개의 군은 각각 서로 보존적 치환을 하는 아미노산을 포함한다: 1) 알라닌(A), 글리신(G); 2) 아스파르트산(D), 글루탐산(E); 3) 아스파라긴(N), 글루타민(Q); 4) 아르기닌(R), 리신(K); 5) 이소류신(I), 류신(L), 메티오닌(M), 발린(V); 6) 페닐알라닌(F), 티로신(Y), 트립토판(W); 7) 세린(S), 트레오닌(T); 및 8) 시스테인(C), 메티오닌(M)(예컨대, 문헌 [Creighton, Proteins (1984)] 참조).

[0051] "질환"이라는 용어는 포유동물의 정상적인 건강 상태로부터 벗어난 임의의 이탈을 지칭하며, 질환 중상이 존재할 때의 상태 뿐만 아니라, 이탈(예컨대, 장내 세균 불균형, 감염, 유전자 돌연변이, 유전적 결함 등)이 발생하기는 하였지만, 중상은 아직 나타나지 않은 상태를 포함한다. 실시양태에서, 질환은 여드름이다. 실시양태에서, 질환은 진피 장내 세균 불균형을 포함한다. 실시양태에서, 본원에서 제공된 방법, 조성물, 시스템, 과자, 및 프로바이오틱 박테리아는 제한 없이, 영장류(예컨대, 인간), 가축, 사역 동물, 및 가정 애완 동물(예컨대, 반려동물)을 비롯한, 척추동물 강, 포유류의 구성원인 피험체에서 사용하기에 적합하다. 실시양태에서, 피험체는 인간 피험체이다. 본원에서 사용되는 바, 질환의 "증상"으로는 질환과 연관된 임상적 또는 실험실 소견을 포함하며, 피험체가 감지하거나, 또는 관찰할 수 있는 것으로 제한되지 않는다.

[0052] 본원에서 사용되는 바, "진피 장내 세균 불균형"이라는 용어는 건강하거나, 또는 일반적인 집단과 비교하였을 때 보이는 피부 마이크로바이오타의 차이를 의미한다. 실시양태에서, 장내 세균 불균형은 피부 표면 상에, 피부 내에(예컨대, 피부 영역 또는 피부 세포층 내에), 선 내에, 및/또는 피부의 모공 내에 존재한다. 실시양태에서, 장내 세균 불균형은 땀 및/또는 피지 내에 존재한다. 실시양태에서, 피부는 얼굴 상의 피부이다(예컨대, 피험체의 이마, 하나 이상의 볼, 코, 또는 턱). 실시양태에서, 피부는 어깨, 흉부, 또는 등 상의 피부이다. 실시양태에서, 진피 장내 세균 불균형은 건강하거나, 또는 일반적인 집단과 비교하였을 때 보이는 마이크로바이오타 공생 종 다양성의 변화를 포함하고, 유익한 미생물의 감소 및/또는 잠재적인 장내 유해균(pathobiont)(병원성 또는 잠재적 병원성 미생물)의 증가 및/또는 전반적인 마이크로바이오타 종 다양성의 감소를 포함할 수 있다. (예컨대, 사춘기 동안의) 호르몬 변화, 저빈도로 씻기, 화장품 사용, 항생제 사용, 생리적 및 신체적 스트레스, 방사선, 및 식이 변화를 비롯한 다수의 인자가 장내 세균 불균형을 일으킬 수 있다.

[0053] 실시양태에서, 조성물은 "치료적 유효 용량"으로 여드름을 앓는 피험체에게 투여된다. 본 용도에 효과적인 양은 질환의 중증도, 및 일반적인 환자의 건강 상태에 의존할 수 있다. 조성물의 단일 또는 다회 투여는 환자의 요구 및 허용에 따른 투여량 및 빈도에 의존하여 수행될 수 있다. "환자" 또는 "피험체"는 인간 및 다른 동물, 특히 포유동물, 둘 모두를 포함한다. 따라서, 본 방법은 인간 요법 및 수의적 적용, 둘 모두에 적용될 수 있다.

[0054] "약학적으로 허용가능한 부형제" 및 "약학적으로 허용가능한 담체"란, 활성제의 피험체에게로의 투여 및 피험체에 의한 흡수를 돋는 물질을 지칭하며, 이는 환자에게 유의적인 유해한 독성 효과를 일으키지 않으면서, 본 발명의 조성물 중에 포함될 수 있다. 약학적으로 허용가능한 부형제의 비제한적인 예로는 물, NaCl, 생리 식염수, 락테이트를 첨가한 링거액, 일반 수크로스, 일반 글루코스, 결합제, 충전제, 봉해제, 활택제, 코팅제, 감미제, 향미제, 염 용액(예컨대, 링거액), 알콜, 오일, 젤라틴, 탄수화물, 예컨대, 락토스, 아밀라제 또는 전분, 지방산 에스테르, 하이드록시메틸셀룰로스, 폴리비닐 피롤리딘, 및 착색제 등을 포함한다. 상기 제제는 멸균화될 수 있고, 원하는 경우, 본 발명의 박테리오파지, 프로바이오틱 박테리아, 및/또는 화합물과 유해하게 반응하지 않는 보조제, 예컨대, 활택제, 보존제, 안정제, 습윤화제, 유화제, 삼투압에 영향을 주는 염, 완충제, 착색제, 및/또는 방향족 물질 등과 함께 혼합될 수 있다. 당업자는 다른 약학 부형제도 본 발명에서 유용하다는 것을 이해할 것이다.

[0055] "접촉하는"이라는 용어는 2개의 종이 반응하거나, 상호작용하거나, 또는 물리적으로 닿을 수 있게 허용하는 것을 포함할 수 있고, 여기서, 2개의 종은 예를 들어, 본원에 기술된 효소, 및 효소의 기질을 포함하는 바이오플

름일 수 있다. 또 다른 예에서, 2개의 종은 박테리오파지, 및 박테리오파지가 감염시키는 종의 세포일 수 있다. 실시양태에서, 접촉하는이라는 것은 예를 들어, 본원에 기술된 박테리오파지가 P. 아크네스 세포와 상호작용할 수 있게 하는 것을 포함한다. 실시양태에서, 접촉하는이라는 것은 예를 들어, 본원에 기술된 효소가 P. 아크네스 바이오플름과 상호작용할 수 있게 하는 것을 포함한다.

[0056] "환자" 또는 "그를 필요로 하는 피험체"란, 명시된 장애를 앓고 있거나, 또는 그를 앓을 수 있는 동물계의 살아 있는 구성원을 지칭한다. 실시양태에서, 피험체는 천연적으로 질환을 앓고 있는 개체를 포함하는 종의 구성원이다. 실시양태에서, 피험체는 포유동물이다. 포유동물의 비제한적일 예로는 설치류(예컨대, 마우스 및 토끼), 영장류(예컨대, 여우원숭이, 갈라고원숭이, 원숭이, 유인원, 및 인간), 토끼, 개(예컨대, 반려견, 서비스 개, 또는 사역견, 예컨대, 경찰견, 군견, 경주용 개, 또는 쇼 개), 말(예컨대, 경주용 말 및 사역 말), 고양이(예컨대, 길들여진고양이), 가축(예컨대, 돼지, 소, 당나귀, 노새, 들소, 염소, 낙타, 및 양), 및 사슴을 포함한다. 실시양태에서, 피험체는 인간이다.

[0057] "피험체," "환자," "개체"라는 용어 등은 제한적인 것으로 의도되지 않고, 일반적으로 상호교환될 수 있다. 즉, "환자"로서 기술된 개체는 반드시 주어지 질환을 앓아야 하는 것이 아니라, 단지 의학적 자문만을 구할 수 있다.

[0058] 본원에서 사용되는 바, 종에 대한 "종(sp.)"이라는 약어는 명시된 속의 적어도 하나의 종(예컨대, 1, 2, 3, 4, 5개 이상의 종)을 의미한다. "종(spp.)"이라는 약어는 명시된 속의 2개 이상의 종(예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상)을 의미한다. 실시양태에서, 본원에서 제공된 방법 및 조성물은 명시된 속 또는 명시된 속들 내의 단일 종, 또는 명시된 속 또는 명시된 속들 내의 2개 이상의 (예컨대, 2개 초과를 포함하는 복수의) 종들을 포함한다. 실시양태에서, 명시된 종 중 1, 2, 3, 4, 5개 이상 또는 그 모두 단리된 것이다. 실시양태에서, 명시된 종들은 함께 투여된다. 실시양태에서, 각각의 명시된 종들은 각 종을 포함하는 단일 조성물 중에 존재한다. 실시양태에서, 각 종은 예컨대, 서로 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 30, 또는 60, 1-5, 1-10, 1-30, 1-60, 또는 5-15초 또는 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 30, 또는 60, 1-5, 1-10, 1-30, 1-60, 또는 5-15분 이내로 공동으로 투여된다.

[0059] 본 개시내용에서, "포함하다(comprises)," "포함하는(comprising)," "함유하는(containing)," 및 "가지는(having)" 등은 미국 특허법에서 그에 해당하는 의미를 가질 수 있고, "포함하다(includes)," "포함하는(including)" 등을 의미할 수 있다. 따라서, "포함하는(including)," "함유하는" 또는 "~을 특징으로 하는"이라는 것과 동의어인 "포함하는(comprising)"이라는 전환 용어는 포괄적이거나, 또는 확장 가능한 개방형이고, 추가의, 언급되지 않은 특징, 정수, 단계, 조작, 요소, 및/또는 성분을 배제하지는 않는다. "본질적으로 ~으로 구성된" 또는 "본질적으로 구성된다"라는 것은 유사하게 미국 특허법에서 해당되는 의미를 가지고, 상기 용어는 확장 가능한 개방형으로서, 언급된 것의 기본적인 또는 신규한 특징이 언급된 것보다 더 많이 존재하는 것에 의해 변경되지 않는 한, 언급된 것보다 더 많이 존재하는 것을 허용하지만, 선행 기술의 실시양태는 배제한다. 그에 반해, "~으로 구성된"이라는 전환 어구는 언급되지 않은 임의의 특징, 정수, 요소, 단계, 조작, 구성 성분, 및/또는 성분은 배제한다.

[0060] 본원에서 사용되는 바, 수치 값 또는 범위와 관련하여 "약"이는 용어는 문맥상 더욱 제한된 범위를 요구하지 않는 한, 언급된 또는 청구된 수치 값의 또는 범위의 ±10%를 의미한다.

[0061] 본원 설명에서 및 청구범위에서, 예컨대, "~중 적어도 하나" 또는 "~중 하나 이상"라는 어구 다음에는 요소 또는 특징으로 이루어진 목록이 연결될 수 있다. "및/또는"이라는 용어는 또한 2개 이상의 요소 또는 특징으로 이루어진 목록에 존재할 수 있다. 그가 사용되는 문맥상 암묵적으로 또는 명백하게 모순되지 않는 한, 상기 어구는 열거된 요소 또는 특징 중 임의의 것을 개별적으로, 또는 언급된 요소 또는 특징 중 임의의 것과 다른 언급된 요소 또는 특징 중 임의의 것과의 조합을 의미하는 것으로 의도된다. 예를 들어, "A 및 B 중 적어도 하나;" "A 및 B 중 하나 이상;" 및 "A 및/또는 B"라는 어구는 각각 "A 단독, B 단독, 또는 A 및 B 함께"라는 것을 의미하는 것으로 의도된다. 3개 이상의 항목을 포함하는 목록의 경우에도 또한 유사하게 해석되는 것으로 의도된다. 예를 들어, "A, B, 및 C 중 적어도 하나;" "A, B, 및 C 중 하나 이상;" 및 "A, B, 및/또는 C"라는 어구는 각각 "A 단독, B 단독, C 단독, A 및 B 함께, A 및 C 함께, B 및 C 함께, 또는 A 및 B 및 C 함께"라는 것을 의미하는 것으로 의도된다. 추가로, 본원에서 및 청구범위에서 "~에 기초하여"라는 용어를 사용하는 것은 "적어도 부분적으로 ~에 기초하여"라는 것을 의미하는 것으로 의도되며, 이로써, 언급되지 않은 특징 또는 요소도 또한 허용된다.

[0062] 파라미터 범위가 제공되는 경우, 상기 범위 내의 모든 정수, 및 그의 1/10 또한 본 발명에 의해 제공된다. 예를

들어, "0.2-5 mg"은 0.2 mg, 0.3 mg, 0.4 mg, 0.5 mg, 0.6 mg 등 최대 5.0 mg까지로, 5.0 mg을 포함하는 값의 개시내용이다.

[0063] 본원 설명에서 및 하기 청구범위 전역에 걸쳐 사용되는 바, "하나"("a," "an") 및 "그"라는 의미는 문맥상 달리 명백하게 명시되지 않는 한, 복수의 지시대상을 포함한다.

[0064] 본원에서 사용되는 바, 병태, 질환 또는 장애, 또는 병태, 질환 또는 장애와 연관된 증상의 "치료하는" 또는 "치료"란, 임상 결과를 비롯한, 유익한 또는 원하는 결과를 얻기 위한 접근법을 지칭한다. 유익한 또는 원하는 임상 결과로는 하나 이상의 증상 또는 병태의 완화 또는 호전, 병태, 장애 또는 질환 정도의 감소, 병태, 장애 또는 질환의 상태 안정화, 병태, 장애 또는 질환 발생 예방, 병태, 장애 또는 질환 확산 예방, 병태, 장애 또는 질환 진행의 자연 또는 저속화, 병태, 장애 또는 질환 발병의 자연 또는 저속화, 병태, 장애 또는 질환 상태의 호전 또는 경감, 및 부분적 또는 완전한 관해를 포함할 수 있지만, 이에 제한되지 않는다. "치료하는"이라는 것은 또한 병태, 장애 또는 질환 진행 억제, 일시적으로 병태, 장애 또는 질환의 진행 저속화를 포함할 수 있고, 비록 일부 경우에서 그러하지만, 병태, 장애 또는 질환의 진행을 영구적으로 중단시키는 것을 포함한다. 여드름 치료의 경우, 상기 용어는 예컨대, 진피 장내 세균 불균형 및/또는 낭포성 병변, 화이트헤드(닫힌 상태의 막힌 모공), 블랙헤드(열린 상태의 막힌 모공 – 공기에 노출된 오일이 어두운 색, 예컨대, 갈색 또는 검은색을 띠는 경우), 몰 레드(mall red), 부드러운 돌기(구진), 여드름(농포; 그 끝에 고름이 있는 구진), 피부 표면 아래의 단단하고, 통증이 있는 덩어리(결절)의 개수 또는 크기 감소를 지칭할 수 있다.

[0065] 본원에서 사용되는 바, "치료하다" 및 "예방하다"라는 용어는 절대적인 용어인 것으로 의도되지 않는다. 실시양태에서, 치료란, 확립된 질환, 병태, 또는 질환 또는 병태의 증상의 중증도가 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100% 감소되는 것을 지칭할 수 있다. 실시양태에서, 질환을 치료하는 방법은 대조군과 비교하여 피험체에서 질환의 하나 이상의 증상이 10% 감소하였다면, 치료법인 것으로 간주된다. 따라서, 감소는 자연 또는 대조군 수준과 비교하여 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 또는 10% 내지 100% 사이의 임의 비율의 감소일 수 있다. 치료란, 질환, 병태, 또는 질환 또는 병태의 증상을 반드시 치유하거나, 또는 완전히 제거하는 것을 지칭하는 것은 아님을 이해한다. 실시양태에서, 하락시키는, 감소시키는, 또는 억제시키는이라고 언급하는 것은 대조군 수준과 비교하여 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 이상의 변화를 일으키는 것을 포함하고, 상기 용어는 완전한 제거를 포함할 수는 있지만, 반드시 포함하는 것은 아니다. 치료란, 증상 발병의 임의 자연, 증상 호전, 환자 피부 외관 개선 등을 지칭할 수 있다. 치료 효과는 치료를 받지 않은 개체 또는 개체 폴파, 또는 치료 이전의, 또는 치료 동안 다른 시점의 동일 환자와 비교될 수 있다. 실시양태에서, 질환의 중증도는 예컨대, 투여 이전의 개체와 비교하여, 또는 치료를 받지 않은 대조군 개체와 비교하여 적어도 10%만큼 감소된다. 일부 측면에서, 질환의 중증도는 적어도 25%, 50%, 75%, 80%, 또는 90%만큼 감소되거나, 또는 일부 경우에서, 표준 진단 기술을 이용해서는 더 이상 검출이 불가능해진다. 실시양태에서, 치료는 여드름의 적어도 하나의 증상을 감소시키는 데 효과적이다. 실시양태에서, 치료는 피험체의 얼굴, 이마, 흉부, 등, 및/또는 어깨 상의 여드름(농포) 수준을 감소시키는 데 효과적이다. 실시양태에서, 치료는 피험체의 얼굴, 이마, 흉부, 등, 및/또는 어깨 상의 화이트헤드(닫힌 상태의 막힌 모공) 수준을 감소시키는 데 효과적이다. 실시양태에서, 치료는 피험체의 얼굴, 이마, 흉부, 등, 및/또는 어깨 상의 블랙헤드(열린 상태의 막힌 모공) 수준을 감소시키는 데 효과적이다. 실시양태에서, 치료는 피험체의 얼굴, 이마, 흉부, 등, 및/또는 어깨 상의 구진 수준을 감소시키는 데 효과적이다. 실시양태에서, 치료는 피험체의 얼굴, 이마, 흉부, 등, 및/또는 어깨 상의 피부 표면 아래의 단단하고, 통증이 있는 덩어리(결절) 수준을 감소시키는 데 효과적이다. 실시양태에서, 치료는 피험체의 얼굴, 이마, 흉부, 등, 및/또는 어깨 상의 낭포성 병변 수준을 감소시키는 데 효과적이다. 실시양태에서, 수준(예컨대, 개수)은 치료 시작 전과 비교하여 감소된다. 실시양태에서, 수준(예컨대, 개수)은 여드름을 앓고 있지만, 치료는 받지 않은 상응하는 피험체와 비교하여 감소된다. 실시양태에서, 수준(예컨대, 개수)은 여드름을 앓고 있지만, 박테리오파지를 포함하는 치료는 받지 않은 상응하는 피험체와 비교하여 감소된다.

[0066] "유효량," "유효 용량," "치료적 유효량"이라는 용어 등은 본원에 기술된 바와 같은 장애를 호전시키는 데 충분한 작용제의 양을 지칭한다. 예를 들어, 주어진 파라미터에 대해, 치료적 유효량은 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 40%, 50%, 60%, 75%, 80%, 90%, 또는 적어도 100%의 증가 또는 감소를 보일 것이다. 치료 효능은 또한 "배" 증가 또는 감소로 표현될 수 있다. 예를 들어, 치료적 유효량은 대조군과 비교하여 적어도 1.2배, 1.5배, 2배, 5배 이상의 효과를 보일 수 있다.

[0067] "진단"이라는 용어는 피험체가 주어진 대사 장애를 앓을 상대적 확률을 지칭한다. 증상 및 진단 기준은 본원에 요약되어 있다. 유사하게, "예후"라는 용어는 특정의 추후 결과가 피험체에서 발생할 수 있는 상대적 확률을 지

칭한다. 예를 들어, 본 발명과 관련하여, 예후란, 개체에서 여드름이 발생할 가능성을 지칭할 수 있다. 예후란, 질환의 예상 중증도(예컨대, 증상의 중증도, 기능 감소 속도 등) 또한 지칭할 수 있다. 의학 진단 분야의 숙련가가 이해하는 바와 같이, 용어는 절대적 용어로 의도되지 않는다.

[0068] 박테리오파지를 포함하는 조성물 및 조합

한 측면에서, 본원에서는 적어도 하나의 P. 아크네스 박테리오파지, 적어도 하나의 항여드름 화합물, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하거나, 본질적으로 그로 구성되거나, 또는 그로 구성된 조성물을 제공한다.

한 측면에서, 본원에서는 적어도 하나의 프로피오니박테리움 아크네스 박테리오파지, 1개 이하의 항여드름 화합물, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 조성물을 제공한다.

한 측면에서, 본원에서는 적어도 하나의 프로피오니박테리움 아크네스 박테리오파지 및 1개 이하의 항여드름 화합물로 구성된 활성 성분, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 조성물을 제공한다.

한 측면에서, 본원에서는 적어도 하나의 P. 아크네스 박테리오파지, 적어도 하나의 항여드름 화합물, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 조성물로서, 여기서, 조성물은 프로바이오틱 박테리아를 포함하지 않는 것인 조성물을 제공한다.

실시양태에서, 적어도 하나의 항여드름 화합물은 벤조일 페옥시드이다. 실시양태에서, 벤조일 페옥시드는 2.5% 내지 10% (중량/부피)의 농도로 존재한다. 실시양태에서, 벤조일 페옥시드는 약 0.1%, 0.5%, 1%, 1.5%, 또는 2% 초과이되, 2.5% (중량/부피) 미만의 농도로 존재한다. 실시양태에서, 벤조일 페옥시드는 2.5% 내지 10%, 예컨대, 약 2.5%, 3%, 3.5%, 4%, 4.5%, 5%, 5.5%, 6%, 6.5%, 7%, 7.5%, 8%, 8.5%, 9%, 9.5%, 또는 10% (중량/부피)의 농도로 존재한다. 실시양태에서, 벤조일 페옥시드는 약 0.1%, 0.5%, 1%, 1.5%, 또는 2% 초과이되, 2.5% (중량/부피) 미만의 농도로 존재한다.

실시양태에서, 적어도 하나의 항여드름 화합물은 살리실산이다. 실시양태에서, 살리실산은 0.5% 내지 2% (중량/부피)의 농도로 존재한다. 실시양태에서, 살리실산은 약 0.1% 초과이되, 0.5% (중량/부피) 미만의 농도로 존재한다. 실시양태에서, 살리실산은 0.5% 내지 2%, 예컨대, 약 0.5%, 0.6%, 0.7%, 0.8%, 0.9%, 1%, 1.1%, 1.2%, 1.3%, 1.4%, 1.5%, 1.6%, 1.7%, 1.8%, 1.9%, 또는 2% (중량/부피)의 농도로 존재한다. 실시양태에서, 살리실산은 약 0.1% 초과이되, 0.5% (중량/부피) 미만의 농도로 존재한다.

실시양태에서, 적어도 하나의 항여드름 화합물은 황이다. 실시양태에서, 황은 3% 내지 10% (중량/부피)의 농도로 존재한다. 실시양태에서, 황은 약 0.1%, 0.5%, 1%, 1.5%, 2%, 또는 2.5% 초과이되, 3% (중량/부피) 미만의 농도로 존재한다. 실시양태에서, 황은 3% 내지 10%, 예컨대, 약 3%, 3.5%, 4%, 4.5%, 5%, 5.5%, 6%, 6.5%, 7%, 7.5%, 8%, 8.5%, 9%, 9.5%, 또는 10% (중량/부피)의 농도로 존재한다. 실시양태에서, 황은 약 0.1%, 0.5%, 1%, 1.5%, 2%, 또는 2.5% 초과이되, 3% (중량/부피) 미만의 농도로 존재한다. 실시양태에서, 레조르시놀은 2% (중량/부피)의 농도로 존재하고, 황은 3% 내지 8% (예컨대, 약 2.5%, 3%, 3.5%, 4%, 4.5%, 5%, 5.5%, 6%, 6.5%, 7%, 7.5%, 또는 8% (중량/부피)의 농도로 존재한다.

실시양태에서, 적어도 하나의 항여드름 화합물은 레조르시놀 및 황이다. 실시양태에서, 레조르시놀은 2% (중량/부피)의 농도로 존재하고, 황은 3% 내지 8% (중량/부피)의 농도로 존재한다. 실시양태에서, 레조르시놀은 2% (중량/부피)의 농도로 존재하고, 황은 3% 내지 8% (예컨대, 약 2.5%, 3%, 3.5%, 4%, 4.5%, 5%, 5.5%, 6%, 6.5%, 7%, 7.5%, 또는 8% (중량/부피)의 농도로 존재한다.

실시양태에서, 적어도 하나의 항여드름 화합물은 레조르시놀 모노아세테이트 및 황이다. 실시양태에서, 레조르시놀 모노아세테이트는 3% (중량/부피)의 농도로 존재하고, 황은 3% 내지 8% (중량/부피)의 농도로 존재한다. 실시양태에서, 레조르시놀 모노아세테이트는 3% (중량/부피)의 농도로 존재하고, 황은 3% 내지 8% (예컨대, 약 2.5%, 3%, 3.5%, 4%, 4.5%, 5%, 5.5%, 6%, 6.5%, 7%, 7.5%, 또는 8% (중량/부피)의 농도로 존재한다.

실시양태에서, P. 아크네스 박테리오파지는 약 1×10^6 , 2×10^6 , 3×10^6 , 4×10^6 , 5×10^6 , 6×10^6 , 7×10^6 , 8×10^6 , 9×10^6 , 1×10^7 , 2×10^7 , 3×10^7 , 4×10^7 , 5×10^7 , 6×10^7 , 7×10^7 , 8×10^7 , 9×10^7 , 1×10^8 , 2×10^8 , 3×10^8 , 4×10^8 , 5×10^8 , 6×10^8 , 7×10^8 , 8×10^8 , 9×10^8 , 1×10^9 , 2×10^9 , 3×10^9 , 4×10^9 , 5×10^9 , 6×10^9 , 7×10^9 , 8×10^9 , 9×10^9 , 1×10^{10} , 2×10^{10} , 3×10^{10} , 4×10^{10} , 5×10^{10} , 6×10^{10} , 7×10^{10} , 8×10^{10} , 9×10^{10} , 또는 1×10^{11} 플라크 형성 단위(pfu: plaque forming unit)의 양으로 존재한다. 실시양태에서, P. 아크네스 박테리오파지는 약 1×10^6 내지 1×10^{11} pfu의 양으로 존재한다. 실시

양태에서, *P. 아크네스* 박테리오파지는 약 1×10^6 내지 1×10^8 , 약 1×10^8 내지 1×10^9 , 약 1×10^9 내지 1×10^{10} , 약 1×10^9 내지 1×10^{11} 또는 약 1×10^{10} 내지 1×10^{11} pfu의 양으로 존재한다.

[0079] 실시양태에서, 프로바이오틱 박테리아는 약 1×10^6 , 2×10^6 , 3×10^6 , 4×10^6 , 5×10^6 , 6×10^6 , 7×10^6 , 8×10^6 , 9×10^6 , 1×10^7 , 2×10^7 , 3×10^7 , 4×10^7 , 5×10^7 , 6×10^7 , 7×10^7 , 8×10^7 , 9×10^7 , 1×10^8 , 2×10^8 , 3×10^8 , 4×10^8 , 5×10^8 , 6×10^8 , 7×10^8 , 8×10^8 , 9×10^8 , 1×10^9 , 2×10^9 , 3×10^9 , 4×10^9 , 5×10^9 , 6×10^9 , 7×10^9 , 8×10^9 , 9×10^9 , 1×10^{10} , 2×10^{10} , 3×10^{10} , 4×10^{10} , 5×10^{10} , 6×10^{10} , 7×10^{10} , 8×10^{10} , 9×10^{10} , 또는 1×10^{11} 콜로니 형성 단위(cfu: colony forming unit)의 양으로 존재한다. 실시양태에서, 프로바이오틱 박테리아는 약 1×10^6 내지 1×10^{11} cfu의 양으로 존재한다. 실시양태에서, 프로바이오틱 박테리아는 약 1×10^6 내지 1×10^8 , 약 1×10^8 내지 1×10^9 , 약 1×10^9 내지 1×10^{10} , 약 1×10^9 내지 1×10^{11} 또는 약 1×10^{10} 내지 1×10^{11} cfu의 양으로 존재한다.

[0080] 실시양태에서, 항여드름 화합물은 항생제, 레티노이드, 또는 알파-하이드록시산이다.

[0081] 한 측면에서, 본원에서 *P. 아크네스* 박테리오파지 및 효소를 포함하는 조성물을 제공한다.

[0082] 한 측면에서, 본원에서 적어도 하나의 *P. 아크네스* 박테리오파지, 적어도 하나의 항여드름 화합물을 포함하거나, 본질적으로 그로 구성되거나, 또는 그로 구성된 조합으로서, 여기서, 적어도 하나의 *P. 아크네스* 박테리오파지 및 적어도 하나의 항여드름 화합물은 각각 약학적으로 허용가능한 담체를 추가로 포함하는 조성물 중에 존재하는 것인 조합을 제공한다.

[0083] 한 측면에서, 본원에서는 *P. 아크네스* 박테리오파지 및 효소를 포함하는 조합을 제공한다.

[0084] 실시양태에서, *P. 아크네스* 박테리오파지는 선형 이중 가닥 DNA 게놈을 가진다.

[0085] 실시양태에서, *P. 아크네스* 박테리오파지는 박테리오파지 시포비리다(*Siphoviridae*)과 내에 있다.

[0086] 실시양태에서, 박테리오파지는 야생형 박테리오파지이다. 실시양태에서, 박테리오파지는 야생형 *P. 아크네스* 박테리오파지의 게놈 서열과 적어도 약 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.1%, 99.2%, 99.3%, 99.4%, 99.5%, 99.6%, 99.7%, 99.8%, 또는 99.9% 동일한 뉴클레오티드 서열을 포함하는 게놈을 가진다. 야생형 *P. 아크네스* 박테리오파지에 대한 게놈 서열의 비제한적인 예는 하기와 같다:

1 AGTGAAATAC CTCCCTTTG TGGTTTGTC TGTTTGTCA CTTTTGTGT TGGTGGTGAG
 61 TGTTGTGCAG CCTGAGCTTC CTGAGTCTCG TGAGTGGTGT GGGGAGACGC GTCGTTGGTG
 121 GCGTGTGTGG GGTGAGGATA GTCGCGCGCC GTATGTGTCT GATGAGGAGT GGTTGTTCT
 181 TATGGATGCT GCGGTGATTC ATGATTGTGT GTGGCGTGTAG GGTGCGCGGG ATTTGGTGGC
 241 TTCGCTTCGT GCGCATGTGA AGGCTTTAT GGGCATGTG GATAGGTATT CGGTTGATGT
 301 GGCCTCTGGT GGCGTGGTG GGGGTTCTGC TGCGCGATG ATTGACCGGT ATAGGAAGCG
 361 TAGGGGGCCT TGAGTAGGTG TCTGGTGTG TTGGGCTCA GGTTCCCTCGT CACCGTGTGG
 421 CTGCGCGTA TTCGGTGTCT GCTGGGGGTG ATGCTGGGGA GCTTGGTCGT GCGTATGGGT
 481 TGACGCCTGA TCCGTGGCAG CAGCAGGTGT TGGATGATTG GCTGGCTGTC GGTAGCAATG
 541 GCAGGCTTGC TTCTGGTGTG TGTGGGGTGT TTGTTCCGCG GCAGAATGGC AAGAATGCTA
 601 TTTTGGAGAT TGTGGAGTTG TTTAAGGCGA CTATTCAAGGG TCAGCGTATT TTGCAACGG
 661 CTCACGAGTT GAAAGTCGGCT CGTAAGGCGT TTATGCGGTT GAGGTGCGTT TTTGAGAATG
 721 AGCGGCAGTT TCCTGACTTG TATCGTATGG TGAAGTCGAT TCAGCGACG AATGGTCAGG
 781 AGGCTATTGT GTTGCATCAT CCGGATTGTG CCACTTTGA GAAGAAGTGT GGCTGCAGCG
 841 GTTGGGGTTC GGTTGAGTTT GTGGCTCGTA GCCGGGGTTC GGCTCGCGGG TTTACGGTTG
 901 ATGATTGGT GTGTGATGAG GCTCAGGAGT TGTCGGATGA GCAGTTGGAG GCTTGCTTC
 961 CTACGGTAAG TGCTGCCCG TCTGGTGATC CGCAGCAGAT TTTCCTGGT ACGCCGCCTG
 1021 GGCGTGGC TGATGGTCT GTGGTGTG TGTTGCGTGG GCAGGCGCTT GGTGGCGGTA
 1081 AAAGGTTGCG TGAGCGAGG TTTTCGATTC CTGACGAGTC TGATCCGGAT GATGTGTCGC
 1141 GGCAGTGGCG GAAGTGGCG GGGGATACGA ATCCGGCGTT GGGGCGTCGC CTGAATTGG
 1201 GGACCGTAAG CGATGAGCAT GAGTCGATGT CTGCTGCCGG TTTTGCTCGG GAGCGGCTTG
 1261 GCTGGTGGGA TCGTGGCAG TCTGGTGCCTG CTGTTGATTAAG TGGGCTCAAGT
 1321 CTGCGGTGGA TGAGGGCGAGT CTGGTTGGCG GAAAAGTGT TGTTGCTCGT TTTTCTCGTT
 1381 CTGGGGATCG GGTTGCTTG GCGGGTGCAG GCAAGACTGA TGCTGGGGTT CATGTTGAGG
 1441 TTATTGATGG GCTGTCGGGA ACGATTGTG ATGGTGTGGG CGGGTTGGCT GACTGGTTGG
 1501 CGGTTCCGTT GGGTGATACT GACCGGATCA TGTTGCGGG GTCTGGTGC GTGTTGTTGC
 1561 AGAAGGCCTT GACGGATCGT GGTATTCCGG GCCGTGGCGT GGTGGTTGCT GATACTGGCG
 1621 TTTATGTGGA GGCTTGTCA GCGTTCTTG AGGGTGTCA GTCGGGTGTG ATCAGTCATC
 1681 CTCGTGCTGA TTCTGCCGT GACATGTTGG ATATTGCTGT GAGGTGCGCT GTGAGAAGC
 1741 GTAAGGGGTC TCGTGGGGT TGGGGTCCCT CGTTAAGGA TGGTTCTGAG GTTCTTTGG
 1801 AGGCTGTGTC TTTGGCGTT TTGGGGGCTA AACGTGTTCG TCGTGGCCGT CGGGAGCGTA
 1861 GTGGTAGGAA CGGGGTGTCT GTGCTATGAA CTGGATGAG TTGGCTCTGA TTGAGGGCAT
 1921 GTACGATCGT ATCCAAAGGT TGTCTTCGTG GCATTGTTGT ATTGAGGGCT ACTATGAGGG
 1981 CTCTAAATCGG GTGCGTGACC TTGGTGTGGC TATTCCGCG GAGTTGCAGC GTGTGCAGAC
 2041 TGTGGTGTGCG TGGCCTGGTA TAGCTGTGGA TGCTTGGAG GAGCGTCTGG ATTGGCTTGG
 2101 CTGGACTAAT GGTGACGGCT ACGGCCTGA TGTTGTTGTAT GCTGCGAATC GGCTTGCTAC
 2161 GGCCTCGTGT GATGTGCATT TGGATGCGCT GATTTTGGG TTGTCGTTG TTGCGATCAT

[0087]

2221 TCCTCATGGT GATGGTACGG TGTCGGTTCG TCCGCAGTCA CCAAAGAATT GTACGGCAA
 2281 GTTTTCGGCT GACGGGCTC GTTTGGATGC GGGTTGGTG GTGCAGCAGA CGTGTGATCC
 2341 TGAGGTTGTT GAGGCTGAGC TTTTGCTTCC TGATGTGATT GTTCAGGTGG AGCGGGCGGG
 2401 TTCGCGTGAA TGGGTTGAGG TGGATCGTAT ACCGAATGTG TTGGGTGCGG TTCCGTTGGT
 2461 GCCTATTGTA AATCGTCGCC GTACTTCTAG GATTGATGGC CGTTCGGAGA TTACGAGGTC
 2521 TATTAGGGCT TACACGGATG AGGCTGTGCG CACACTGTTG GGGCAGTCTG TGAATCGTGA
 2581 TTTTTATGCG TATCCTCAGC GTTGGGTGAC TGCGGTGAGC GCGGATGAGT TTTCGCAGCC
 2641 TGGCTGGTC CTGTCGATGG CTTCTGTGTG GGCTGTGGAT AAGGATGATG ACGGTGACAC
 2701 TCCGAATGTG GGGTCGTTTC CTGTCAAATAG TCCTACACCG TATTGGATC AGATGAGACT
 2761 GTTGGCGCAG TTGACTGCGG GTGAGGCGGC TGTTCCGGAA CGCTATTGCG GGTTTATCAC
 2821 GTCTAACCCA CCTAGTGGGG AGGCTTGGC TGCGAGGAA TCTCGGCTTG TGAAGCGTGC
 2881 TGAGCGCGT CAAACGTCGT TTGGTCAGGG TTGGCTGTGCG GTTGGTTTTT TGGCTGCCAA
 2941 GGCGTTGGAT TCTCGTGTG ATGAGGCGA TTTTTTGGT GATGTTGGTT TCGCGTTGGC
 3001 TGATGCTTCG ACGCCTACCC GGGCGGCTAC GGCTGATGCT GTGACGAAGC TTGTTGGTC
 3061 CGGTATTGTC CTCGCTGATT CTCGTCACGGT GTTGGAGATG TTGGGGCTTG ATGATGTGCA
 3121 GGTTGAGGCT GTGATGCGTC ATCGTGCTGA GTCGTCTGAC CCGTTGGCGG TGCTTGCTGG
 3181 GGCTATATCG CGTCAAACTA ACGAGGTATG ATAGGCGATG GCTTCGGGGG TTGAGGCGAG
 3241 GCTTGCGGCG ACTGAGTATC AGCGTGAGGC GGTCAAGGTTT GCTGGGAAGT ATGCGGGCTA
 3301 TTATTCTGAG CTTGGTCGTT TGTGGCGTGC CGGCAGGATG AGTACACGC AGTATGTGCG
 3361 TTTGTGTGTC GAGTTGGAGC GTGCCGGCCA TGATGGTTCG GCATCGTTGG CTGCCAGGTT
 3421 TGTGTGGAT TTTGCCGGT TGAATGGTGT GGATCCGGGT TTGATTGTGT ATGACGAGTT
 3481 TGATGCTGCG GCGGCTTTGG CTAGGTCTAT TTGACCCACG AAGATTCTTG AGAGTGACCC
 3541 GGATAGGGCG AATGACACGA TTGATGCGAT GGCAGGGGT TTTGATCGGG CTGTTATGAA
 3601 TGCTGCCGT GACACGGTT AGTGGTCTGC GGGTGCAG GGTAGGTCGT GGCAGGGT
 3661 GACGGATGGT GATCCGTGTG CTTTTGTGC CATGTTGGCT ACGAGGTCGG ATTATAACGAC
 3721 AAAAGAGAGG GCACTTACTA CTGGACATAC TCGGCGTCAT AAGCGTGGTG GTAAGCGTCC
 3781 GTTTGGTCG AAGTATCATG ATCATTGTGG TTGTACGGTG GTTGAGGTTG TTGGCCCTTG
 3841 GGAACCAAAT AGGGCTGATG CCGAGTATCA GAGGACGTT GAGAAGGCCT GTGAGTGGGT
 3901 TGATGATCAT GGGTTGCAGC AATGCCCTGG CAATATTTTG AAGGCTATGC GTACTGTTGG
 3961 CGACATGAGA TAATTGTATG TGGTTCCGG TTGTGCGCCG CCGGTTATTG GTGCACAGGG
 4021 TTGTCTCCCG CACGGGGTC AACAATATTG TGGTTTTTC CGCAAGGAGT GTAGGGTTAG
 4081 GCTATGCCCG ATCAGAGTGT TGAGGAACAG AATGTTGACA ATGATGTTGT GGAGTCCGG
 4141 AAGGATAACG GCATTGTTGA TACAGTAAAA GACGATGGCG GGCAGGAGGT AGCCGACAAT
 4201 CAGTTGAAGA ATGAAGGCGA GGGTAAATCG CCGGGGACTG ATTGGAAGGC TGAGGCCCGT
 4261 AAGTGGGAGT CTCGTCGCTAA AAGTAATTTT GCCGAGTTGG AGAAGCTTCG CGCCTCGGAT

[0088]

4321 GGTGATGCGG GGTCTACGAT TGATGAGCTT CGCCGCAAGA ATGAGGAACCT CGAAGACCGG
 4381 ATCAATGGGT TTGTTCTTGA GGGTGTGAAG CGCGAGGTGG CTGCCGAGTG TGGCCTGTCG
 4441 GGTGATGCTG TCGCTTCTT GTCGGGTGGC GATAAGGAGT CGCTTGCCGA GTCTGCAGAA
 4501 GCTTGAGG GTTGATCGA CCATAGTAGT GGTGGCGCGG GTGTGCGCCG TCTTGCGGGG
 4561 AGTCCCCCG TTGATGATGT TAAACGACGT GAGGGTGTGCG CGTTTGTTGA TGCTCTTGTG
 4621 AATAATTCTA GGAGATGATT TGTGATGGCT GACGATTTTC TTTCTGCAGG GAAGCTTGAG
 4681 CTTCTGGTT CTATGATTGG TCGGGTTCGT GACCGTGCTA TCGATTCTGG TGTTTGGCG
 4741 AAGCTTCGCG CGGAGCAGCC GACTATTTTC GGGCCTGTGA AGGGTGCCTG GTTAGTGGT
 4801 GTTCTCGCG CCAAGATTGT TGGTGAGGGC GAGGTTAACCG CTTCCGGCTC TGTTGATGTT
 4861 TCGGCCTTTA CTGCGCAGCC TATCAAGGTT GTGACTCAGC AGCGTGTCTC GGATGAGTT
 4921 ATGTGGGCTG ATGCTGATTA CCGCTGGGT GTGCTTCAGG ATCTGATTTC CCCGGCTCTT
 4981 GGTGCTTCGA TTGGTCGCGC CGTGGATCTG ATTGCTTCC ATGGTATTGA TCCTGCCACT
 5041 GGTAAAGCGG CTTCCGCTGT GCATACTTCG CTGAAATAAGA CGAAGAATAT TGTTGATGCC
 5101 ACGGATTCTG CTACGGCTGA TCTTGTTAAG GCTGTCGGCC TGATTGCTGG TGCTGGTTG
 5161 CAGGTTCCCTA ACGGGGTTGC TTTGGATCCG CGCTTCTCGT TTGCGCTGTC TACTGAGGTG
 5221 TATCCGAAGG GGTCTCCGCT TGCCGGTCAG CCTATGTATC CTGCGCCGG GTTTGCCGGT
 5281 TTGGATAATT GGCGCGGGCT GAATGTTGGT GCTTCTCGA CTGTTCTGG CGCCCCGGAG
 5341 ATGTCGCCCTG CCTCTGGCGT TAAGGCTATT GTTGGTGATT TCTCTCGTGT TCATTGGGGT
 5401 TTCCAGCGTA ACTTCCCGAT CGAGCTTATC GAGTATGGT ACCCGATCA GACTGGGGT
 5461 GACTTGAAGG GCCATAATGA GGTTATGGTT CGTGCAGG CTGCTCTGTA TGTTGCGATT
 5521 GAGTCGCTTG ATTGCTTGC TGTTGTGAAG GAGAAGGCTG CCCCCGAAGCC TAATCCGCCG
 5581 GCCGAGAAGT GATTCAATTG TTGCGGTGAT GTTTCTATG TGCAGGGGGT GGTGTTGATG
 5641 GGTATCATTT TGAAGCCTGA GGATATTGAG CCTTCGCGC ATATTCTAG AGAGAAGCTT
 5701 GAGGCGATGA TTGCGCATGT GGAGGCTGTG GCTGTCAGTG TCGCCCCCTG TATCGCTAAA
 5761 CCGGATTCA AATACAAGGA TGCCGCTAAG GCTATTCTGC GCAGGGCCCT GTTGCCTGG
 5821 AATGATACCG GGGTTCCGG TCAGGTGAG TACGAGTCTG CGGGCCGTT TGCTCAGACT
 5881 ACACGGTCGA ATACTCCAC GAATTGTTG TGCCCTCTG AGATTGCCGC GTTGAAGAAG
 5941 TTGTGTGAGG GTGATGGTGG GGCTGGTAAA CGCTTCACTA TTACACCGAC CATGAGGAGT
 6001 AGTGTGAATC ATTCTGAGGT GTGTTCCACG GTGTGGGGGT AGGGTTGCTC GTGCGGATCT
 6061 GATATTAAACG GCTATGCTGG CCCTTGTGG GAGATATGAT ATGACCGGTT TTCCTTACGG
 6121 TGAAACGGTT GTGATGCTTC AACCGACTGT TCGTGTGAT GATCTGGCG ACAAGGTGGA
 6181 AGACTGGTCT AAGCCTGCG AGACTGTGTA CCATAACGTG GCCATCTATG CTTCCGTTTC
 6241 GCAGGAGGAT GAGGCTGCCG GCCGTGACTC TGACTATGAG CATTGGTCGA TGCTTTCAA
 6301 GCAGCCTGTT GTGGGTGCCG GTTATCGTTG CCGGTGGCGT ATTCAAGGGGTG TGGTTTGGGA
 6361 GGCGGACGGG TCTCCTATCG TGTGGCATCA TCCGATGTCT GGTTGGGATG CTGGTACGCA

[0089]

6421 GGTAAATGTG AAGCGTAAGA AGGGCTGATG GGTTGTGGCT CAGGATGTGA ATGTGAAGCT
 6481 GAACTTGGCG GGTATTGCGT AGGTGTTGAA GTCTTCTGGG GTGCAGTCGA TGTTGGCTGA
 6541 GCGTGGCGAG CGGGTGGAGGC GTGCCGCTTC GGCAGATGTT GGCAGTAATG CTTTGATAG
 6601 GGCCCAATAC CGTAGTGGTT TGTCGTCGGA GGTGCAGGTT CACCGTGTGG AGGCTGTGCC
 6661 GAGGATTGGC ACCACCTATA AGGGTGGAA GCCTATTGAG GCGAACATG GCACGTTGCC
 6721 GAGGTCGATT GGGGCTGCGT CGTGATCGTT TACGGTGATC CGCGTGTGTG GGCTAAACGT
 6781 GTGCTCAAGG ATGATGGCTG GCTGTCCGAT ATACCCCTGTG TGGGGACGGT GCCTGACGAT
 6841 TTCAGCGGTG ACCTGATTTG GTTGGCGTTG GATGGCGGCC CACAGTTGCA TGTCGCGAG
 6901 CAGGTGTTT TGCGGGTGAA CGTGTGTTCT GATATGCCCTG ATCGTGCCTAT GTCGCTAGCC
 6961 AGGCGGGTTG AGGCTGCCT TGTAGACGGT GTGGACGGTG ACCCGGTGGT GTTTTGTGCA
 7021 CGGTCTACTG GCCCTGATTT GCTGGTTGAT GGTGCACGTT TTGATGTGTA TTCGCTGTTT
 7081 GAGCTGATAT GCAGCCCTGT CGAATCCGAG TAAACGTTT GTTTGATAT TGTTGTTGT
 7141 TTTTGTTTG ATATTGTTT TGGGGTTAT GATGGCTGGA ACACGTAAG CGTCTAATG
 7201 TCGTCCCGC GTTACGGGTG ACGTCTATAT TGGTAAAGCT CATGCCGGTG ACACTATTGA
 7261 TGGTGTGAAG ACGGTCTCTG ACGGGCTTAC AGCTTAGGG TATCTGTCTG ATGACGGTT
 7321 TAAGATTAAGA CCGGAGCGTA AAACGGATGA TTTGAAGGCT TGGCAGAATG CGGATGTTGT
 7381 TCGCACTGTG GCTACGGAAT CGTCTATCGA GATTCTTTC CAGCTGATCG AGTCTAAGAA
 7441 GGAGGTTATC GAGCTGTTT GGCAGTCGAA GGTTACTGCC GGAGCCGATT CGGGTTCGTT
 7501 CGATATTCT CCTGGTCCA CGACGGGTGTCATGCCCTG TTGATGGATA TTGTTGATGG
 7561 CGATCAGGTT ATTGCGTACT ATTTCCCTGA GGTTGAGTTG ATCGATCGTG ACGAGATTAA
 7621 GGGTAAGAAT GGCAGGGTGT ATGGGTATGG TGTGACGGTG AAGGCGTATC CTGCCAGAT
 7681 TAATAAGAAG GGTGATGCCG TGTCTGGTGC GGGGTGGATG ACGGCTTTAA AAGCTGATAC
 7741 TCCTCCGACT CCTCCTCCGG CCCGAATCC TCCGAAGCCT GAGCCGGATC CGAATCCGCC
 7801 GTCTAATAAC TGATACACAT AGTTGAGGG ATTGTTGATA GATGAGTGAC ACGGGTTACA
 7861 CGTGAAGAT TGGTGAACCGT AGCTGGGTG TGCGGGATGC GGAGGAGACG GCTCAGGCTG
 7921 TTCTGCCCG CGTTTCCGT CGTGTGCTA AGATTGCCA GTCGGGTGAG TCTGCGGATT
 7981 TCGCCCAGGT TGAGGTGATG TTTCTATGT TGGAGGCTGC CGCCCCGGCT GACGCGGTGG
 8041 AGGCCCTGGA GGGGCTCCT ATGGGTCGTG TGCCCGAGAT TTTCCGCCAG TGGATGGAAT
 8101 ACAAGCCTGA CGGTAAGGGT GCCTCGCTGG GGGAAATAGTT TGGCTCCACG GCCTGATTGA
 8161 TGATTATCGT GGGGCCATCG AATACGATT CCGCACCAAG TTTGGTGTGTT CTGTTTATAG
 8221 TGTTGGTGGC CCGCAGATGT GTTGGGGTGA GGCTGTCCGG CTGGCTGGCG TGTTGTTAC
 8281 CGATACGTCT AGCCAGTTGG CGGCCACCT GAATGGTTGG AAGGCCCGT TTGAGTGGTG
 8341 CGAGTGGGCT GTGTTGGACA TGCTGGATCA TTACAGGTCT GCTAATAGTG AGGGGCAGCC
 8401 GGAGCCTGTG GCGAGGCTA CGGATGAGCG TAGGGCCCGG TTTACGTCTG GGCAGGTGGA
 8461 CGATATTCTG CGCGTGTTC GTGCTGGTGG CGGGGTGTCT CGCGAGATTA ATATTATGGG

[0090]

8521 GTGAATAGTG TATGTCGGT GAGATTGCTT CCGCATATGT GTCGTTGTAT ACGAAGATGC
 8581 CTGGTTGAA GCGGGATGTT GGTAAACAGC TTTCTGGGGT GATGCCTGCT GAGGGTCAGC
 8641 GTTCGGGTAG TTTGTTGCT AAGGGAATGA AGTTGGCTCT TGGTGGTGCG GCGATGATGG
 8701 GTGCCATCAA TGTGCTAAG AAGGGCCTCA AGTCGATTAA TGATGTGACT ATTGGTGGCG
 8761 GTATTGCTAG GGCGATGGCT ATTGATGAGG CTCAGGCTAA GTTGACTGGT TTGGGTCTATA
 8821 CGTCTCTGA CACGTCTCG ATTATGAATT CGGCTATTGA GGCTGTTACT GGTACGTCGT
 8881 ATGCGTTGGG GGATGCGCG TCTACGGCTG CGCGGTTGTC TGCTTCGGGT GTGAAGTCTG
 8941 GCGGGCAGAT GACGGATGTG TTGAAGACTG TCGCCGATGT GTCTTATATT TCGGGTAAGT
 9001 CGTTTCAGGA TACGGCGCT ATTTTACGT CTGTGATGGC TCGCGGTAAG TTGCAGGGCG
 9061 ATGACATGTT GCAGCTTACT ATGGCGGGT TTCTGTCCT GTCTTGCTT GCCAGGCAGA
 9121 CTGGTAAAC GTCTGCTGAG GTGTCGAGA TGGTGTCAAA GGGGCAGATT GATTTAACCA
 9181 CGTTGCGGC TGCGATGAAG CTTGGCATGG GTGGTGCTGC GCAGGGCTCT GGTAAGACGT
 9241 TTGAGGGCGC TATGAAGAAT GTTAAGGGCG CCGTGGGTTA TCTTGGTGCT ACGGCTATGG
 9301 CCCCGTTCT TAACGGGTTG CGGCAGATT TTGTTGCGTT GAATCCGGTT ATCAAGTCTG
 9361 TCACGGATTC CGTGAAGCCG ATGTTGCTG CCGTCGATGC TGGTATTCA CGTATGATGC
 9421 CGTCTATTTT GGCCTGGATT AACCGTATGC CGGCTATGAT CACTGAATG AATGCACAGA
 9481 TGCGCGCCAA GGTGGAGCAG TTGAAGGGCG TTTTGCAAG GTTGCAATTG CCTGTTCTA
 9541 AGGTGAATTT GGGTGCCATG TTTGCTGGCG GCACCGCAGT GTTCGGTATT GTTGCTGC
 9601 GTGTTGGAA GCTTGTCCG GGGTTTGCCT CGTTGGCGGT GTCGTTGAAG AATCTGTTGC
 9661 CGTCGTTGG TGCTTGAGG GGTGCGCCG GGGGGCTTGG TGGCGTGTG CGCGCCTTGG
 9721 GTGGCCCTGT TGGTATTGTG ATCGGCTTG TTGCTGCCAT GTTGCTACG AACGCCAGT
 9781 TCCGTGCCGC TGTTATGCAG CTTGTGGGG TGTTGGCCG GGCTTGGGG CAGATTATGG
 9841 TCGCCTTGCA GCCATTGTTG GGGATTGTTG CTGGCGTGGT TGCCAGGTTG GCTCCCGTT
 9901 TTGGCCAGAT TATTGGTATG GTTGCCTGGT TGCTGCCCG GCTGGTGCCT GTTATTGGTA
 9961 TGCTTATTGC CCGGCTGGTT CCTGTTATCA CCCAGATTAT TGGTATGGTA ACCCAGGTTG
 10021 CTGCCATGTT GTGCCCTATG CTGATGCCGG TTATTCAAGC TGTTGTTGCT GTGATACGGC
 10081 AGGTTATTGG TGTGGTCATG CAGTGATAC CTGTTTGAT GCGGGTTG CAGCAGATT
 10141 TGGGTGCTGT CATGTCGTT TTGCGCCGA TTGTTGGTT GATACGGTCG CTGATACCGG
 10201 TGATCATGTC GATTATGCCT GTGGTGGTGC AGGTTGTTGG TGCCGTGCTA CAGGTGGTGG
 10261 CCCGTATTAT TCCGGTTGTT ATGCCGATTG ATGTTTCGGT GATTGGATTC ATTGCCAAGA
 10321 TTTATGCTGC GGTTATCGTT TTTGAGGCTA AGGTTATTGG CGCTATTCTT CGTACTATT
 10381 CGTGGATTGT GAATCATTCA GTGTCGGCG TGAGGTCTAT GGGCACGGCC ATCCAGAATG
 10441 GCTGGAATCA TATCAAATCG TTACGTCGG CGTTTATTAA CGGTTTCAAG TCGATCATT
 10501 CTGCCGGTGT TGCCGGGTT GTGGGGTTT TTACGCGGCT TGGTTTGTG GTGCCCTCCC
 10561 ATGTGAGGTC TGGTTTAAC GCGGCCGTG GTGCTGTTTC TTCTGCGATG AATGCTATT

[0091]

10621 GGAGTGGTGT GTCTTCGGTG CGGTCTGCTG TTGGCGGGTT TTTGGGTCG ATGGCGTCTA
 10681 GGGTCGGTAG TGGTCTGCTG CGCGGGTTA ATGGTGCGGCT TCTTCTGCTA
 10741 TGCATGCTAT GGGGCTGCG GTGTCTAACG GTGTGATGG TGTGCTGGGG TTTTCCGGA
 10801 ATTTGCCTGG CAATATTAGG GGCGCCTTGG GTAGTATGGG GTCCCTGTTG GTGTGCGCTG
 10861 GCGGTGATGT GGTCTCTGGT TTGGGTAACG GTATCCGAA TGTTTGAGT GGCCTGTTGG
 10921 ATACGGTGCG TAACATGGGT TCCCAGATTG CGAACGCGGC GAAAGTCTGCG CTGGGTATTC
 10981 ATTCCCCGTC TCGGGTGTGTT CGTGACGAGG TTGGCCGTCA GGTTGTTGCC GGTTGGCTG
 11041 AGGGGATCAC CGGGAATGCT GGTTGGCGT TGATGCGAT GTCTGGTGTG GCTGGCCGTC
 11101 TTCCGGATGTC TGTGGATGCC CGGTTGGTG TCGGATCGTC TGTGGGCTCG TTTACCCCGT
 11161 ACGACGGTA TCGGCGTGC AACCAGAAGA GTGTTGTGGT GAATGTGAAC GGACCCACGT
 11221 ATGGGGATCC TGCGAGTTT GCGAACGCGA TTGAGCGTCA GCAGCGTAC GCTTTGAATG
 11281 CGTTGGCTTA CGTGATGATCG AGGGGGTGTGTT GTGCATGTTT ATTCTGACC CGTCTGATCG
 11341 TGCCGGTTG ACTGTGGATT GGACTATGTT TCCGTTGGTG GGAAATGCTC CGGAGCGTGT
 11401 GCTTCATTTG ACAGGATTATA CGGGGTCGTC TCCGGTCATG TTGTTGAATG ATTCTGGTGC
 11461 CGGCCTGGGT ATGCCGAGG TGGAGCAGTT TTCTCAAACG CATGTTGGTG TGATGGTTC
 11521 GGAGTGGCGC GGGTTAATG TGAAGCCTCG CGAGGTGACT TTGCGGTGT TGGTGTCGG
 11581 TGTTGACCCG GATCCGGTGG CGGGGTTTCG TGACGGTTT TTGAAGGCGT ATGACGCGTT
 11641 GTGGTCTGCG TTTCCCTCCGG GCGAGGTGGG GGAGTTGCT GTGAAGACTC CTGCGGTGCG
 11701 TGAGCGTGTG TTGAAAGTGC GGTTGATTC GGCTGATGAC ACGTTTACGG TTGATCCGGT
 11761 GAACCGTGGC TATGCGCGCT ATCTGTTGCA TTGACAGCT TATGATCCGT TTTGGTATGG
 11821 GGATGAGCAA AAGTTTCGTT TTGAAACGCA GAAGTTGCA GATTGGTTGG GTGGCGGCC
 11881 TGTCGGCAAG AAGGGTACCG CGTTTCTGT GGTGTTAACCA CGGGGTGTGG GCTCGGGCTG
 11941 GGATAACCTG TCTAATAAGG GTGATGTCG TCGGTGGCCT GTGATTGCGT TTGAGGGTCC
 12001 TTTGGAGTCG TGGTCTGTG AGATTGATGG TTGCGTGTG TCTTCGGACT ATCCGGTCGA
 12061 GGAGTTTGAT TGGATCACTA TTGATACGGA TCCTCGGCCAG CAGTCTGCGT TGTTGAACGG
 12121 GTTTGAGGAT GTGATGGATC GTTTGACAGA GTGGGAGTTT GCGCTATCC CGCCTGGCGG
 12181 TTCTAAAGAGT GTGAATATTG AGATGGTTGG TTGCGTGTG ATTGTTGTGT CGGTGCAGTA
 12241 CAGGTTTTG AGGGCTTGGT GAATAGTTGA TGGCTGGTCT TGTTCCGCAT GTAAACATTGT
 12301 TTACACCTGA TTATCGCCGT GTGGCGCTA TCAATTTCGTT TGAGTCGTTG AAGTTGTCGT
 12361 TGAAAGTGGAA TGGTTGTCG ACTTTGGAGT TGGTGGTGTG GGGGGATCAT TCGAGGCTTG
 12421 ACGGGTTGAC GAAGCCGGGT CGCGGCGTGG TTGTTGATTA TGTTGGTGGC CAGATTTTT
 12481 CTGGGCCTGT GCGTAAAGTG CATGGTGTGG GTCCCGTGGCG TTCTTCCCGT GTGACTATAA
 12541 CGTGTGAGGA TGATATTGCG CTGTTGTCG GTATGTTGAT GTGGCCTGTG AATTATCGTC
 12601 CTGGTTGGT TGTTATGGAG TGGCGTGCAG ACAGGGATTA TGCCCACATAT TCGGGTGCGG
 12661 CTGAGTCGGT TGCTAAGCAG GTGGTGGGGG ATAATGCTTG GCGTTTCCG CCTGGTTGTG

[0092]

12721 TTATGAACGA TGATGAGAGT CGTGGCCGCT ATATTAAGGA TTTTCAGGTG CGGTTTCACG
 12781 TGTGTTGCCGA TAAGTTGTTG CCGGTGTTG CGTGGGCTCG GATGACTGTC ACGGTGAACC
 12841 AGTTTGAGAA TGCAGAGTT GATCAGCGTG GTTGTGTTGTT TGATTGTGTC CCTGCTGTGA
 12901 CCCGGACGCA TGTGTTGACT GCCGAGTCTG GTTCGATTGTG TCGTGGGAG TATGTGCGTG
 12961 ACGCCCGAA GGCTACTTCG GTGGTGGTTG GTGGCCGCGG CGAGGGCAAA GATCGGCTGT
 13021 TTTGCGAGGA TGTTGATTG ATGGCCGAGG ATGACTGGTT TGATCGTGT GAGGTGTTA
 13081 AGGATGCCCG TAACACGGAT TCCGAGAATG TGCATCTTAT TGATGAGGCT GAGCGGGTGT
 13141 TGTCCGAGTC GGGGGCTACG TCGGGTTTA AGATCGAGTT GGCTGAGTCG GATGTGTTGC
 13201 GGTTTGGGCC TGGCCGCTG ATGCCGGTG ATCTTATCTA TGTGGATGTC GGCTCGGGC
 13261 CTATTGCGGA GATTGTCGCG CAGATTGATG TGGAGTGTGA TTGCGCTGGT GATGGGTGGA
 13321 CGAAGGTGAC TCCGGTTGCT GGGGATTATG AGGATAATCC GTCGGCGCTG TTGGCTCGCC
 13381 GTGTGGCTGG TTTGGCTGCG GTGTGCGGG ATTGCAAAA ATTCTAATTG TTAGGGTTT
 13441 GTTGTGGTA TTGTGTTGAA AGGGTTTGAT GGTGTGTTGA CCGAGTATGA TTGGGCTCAA
 13501 ATGCTGGTC TGATGGTAA TATGCCGTCC GTGAAAGGGC CGGATGATT TCGTGTGCGC
 13561 ACTACGATTC AGGGTTCCAC GGTGTTGTTGAG GAGGTCTGC CGGGGCAGGC TTGGGCTCAC
 13621 GGGGTGATGT GCACGTCGAA TGCTGTTGAG ACGGTGACAG GTCAGCTTCC GGGCCGGGT
 13681 GAGACCCGCT ACGACTATGT TGTCTGTCG CGGGATTGGC AGGAGAATAC GGCAAGTTG
 13741 GAGATTGTTGCTGGGGCG TGCGGAGCGT GCCCGTGACG TGTTGCGTGC GGAGCCTGGC
 13801 GTGTACCATC AGCAGTTGTT GGCTACTTTG GTGGTGTGCT CTAACGGTT GCAGCAGCAG
 13861 CTTGACAGGA GGGCTATAGC GGCCCGTGTG GCCTTGGGG AGTCTACTGC ATGTGATCCT
 13921 ACCCTGTGG AGGGTGACCG GGTGATGGTG CCTCTGGGG CTGTGTTGGC TAATCATGCT
 13981 AACGAGTGGA TGCTGTTGTC TCCCGGATT GAGACGGGCA CTAAGTCGAT CATGTTGGC
 14041 GGGTCTGCTG TGTATGCTTA CACGATTCCG TTTGATCGCC AGTTGCTAG TCCGCCTGTT
 14101 GTGGTGGCGT CTATGGCTAC GGCAGCTGGG GGCACGACCC AGATTGATGT GAAAGCCTAC
 14161 AATGTGACTG CCCAAATTG TAGTTGGCG TTTATTACGA ATGATGGTTC GAAGCCGAAT
 14221 GTGTGCCTG CGGTGGCTAA TTGGATTGCT GTCGGGCTGT GACTGTACAG GTGTTGTTGGC
 14281 GGATGGTGTG ATGTTGGGG GCTGTGGTGT CGTGGTTAC CCCTGCACTG GTGGCCTCTA
 14341 TTTGTACCGC GTTGGCCACG GTTGGGTT CTGTTCAAGGC TGTCACGTCT AAATCTAGGA
 14401 GGCGTTGCG CCGCCTGTCG GCGCAGGTGG ATGCGATGGA AGAGTATACG TGGGGTGTGC
 14461 GGCGCGAGGT GCGAAGGTT AACGCCGGC TTCCCTGACGA GGTGGAGCCT ATGCATCTCC
 14521 CTGATTTGCC CGAGTTTTG AAAGATACTG TTGATGGTGG AGGTGAGTAG GGTTGAGGGAA
 14581 GTTGGAGGGAG GAGAAGCGGC AGCGCCGAA TTTTGAGAAG GCTTCACTGG TGTTGCTGTT
 14641 TTTGTCGCTT GTGTTATTGG CTGTTGTTGC TGCGGGTGCT TTGCGTTTCG GGGCTGTATC
 14701 CTCTGAGCGG GATTCCGAGC AGGCGAGGGC CCAGTCGAAT GGTACAGCCG CCAAGGGTTT
 14761 AGCCAGCAGT GTGCGGCAGG TGTTGCTCA GGGTGGACGG GAGTCTGTGC GGCTTCACCA

[0093]

14821 GTCTGGTTTG TGTGTGGATG CTCAGCGTGT TGAGCGTAGT GTGCAGGGTG TGCCGGTCC
 14881 TGCCGGTGAG CGCGGCCCGC AAGGCCCGGC AGGTGTGGAC GGCGGGGATG GTGTTAATGG
 14941 TTCGGCTGGG CTGGTGGCC CTGTGGTCC GCAGGGGTCC CGGGGTTGA ATGGTGTGAA
 15001 AGGTCTGAC GGGTTGCCTG GCGCTAACGG TTCGGATGGC CGTGTGTTG TGGACGGTGT
 15061 GAACGGAAT GATGGCGCTG ATGGTCGGGA TGGTCGGCC GGTGAGCGCG GTGATGTGGG
 15121 CCCCTCAGGT CCTGCCGGCC CGCAAGGTGC ACAGGGTGAA CGGGGTGAGC CGGGCCCGC
 15181 CGGTGCGAAT GGCACGAATG GCAAGGACGG TAAGGATGGT GCCGACGGCC GTGATGGCG
 15241 TTCGGTTGTG TCTGTGTACT GTTTCGGTGG CCTGCCAGGG TGTGAAACCA TCACCTGTGG
 15301 TTACCGTGTC ATCCCGTAAA TAGAAGAAGA GGGAAAGGGTG TTACTAGTGT TGATTGTGGT
 15361 TTTTGGTGGT GGTGTGTGGT GAGATACATT CCTGCAGCGC ATCACTCTGC CGGCTCTAAT
 15421 AATCCGGTGA ACAGGGTTGT GATTTCATGCA ACATGCCCGG ATGTGGGTT TCCGTCCGCC
 15481 TCACGTAAGG GGCGGCCGGT GTCTACAGCA AACTATTTCG CTTCCCCATC GTCTGGTGGT
 15541 TCGGCGCATT ATGTGTGTGA TATTGGGAG ACGGTGCAAT GCTTGTGCGA GTCTACGATT
 15601 GGTTGGCATG CCCCGCCGAA TCCGCATTCT TTGGGTATCG AGATTTGCGC GGATGGGGT
 15661 TCGCATGCCT CGTTCCGTGT GCGGGGGCAT GCTTACACTC GGGAGCAGTG GCTTGATCCG
 15721 CAGGTGTGGC CTGCCGTGA GAGGGCGCG GTGCTGTGTA GACGTTGTG TGACAAATAT
 15781 AATGTTCCGA AAAGGAAACT GTCGGCTGCC GATTGAGG CTGGCAGGCG GGGTGTGTG
 15841 GGCCATGTGG ATGTTACGGA TGCGTGGCAT CAGTCGGATC ATGACGATCC TGGGCCGTGG
 15901 TTTCCGTGGG ACAAAATTAT GGCGTCGTC AACGGCGGCA GTGGAGATAG TGGGGAGTA
 15961 ACTGTGGCTG ATGTAAAGC CTTGCATGAT CAGATTAAAC AATTGCTGC TCAGCTTACT
 16021 GGTCGGTGA ATAAGCTGCA CCATGATGTT GTGTGGTTC AGGTTCAGAA TGGTGATTG
 16081 GGTAACAGTG TTGATGCCCT GTCGTGGTG AAAAATCCTG TGACGGGGAA GCTGTGGCGC
 16141 ACTAAGGATG CCCTGTGGAG TGCTGTGTT TACGTGTTGG AGTGTGCTAG CCGCTTGAC
 16201 AGGCTCGAGT CTGCTGTCAA CGATTGAAA AAGTGTGTT GTGTTGTTGT GGGTAAACAG
 16261 TTTGGTTAG GTTGCTAGA CGGGCGGCT AAGACTTTG TGCAAACGTT TGTTGCTGTG
 16321 TTGGGGGTGA CGGGGGGTGT CACGTATACG GCGGAGTCGT TTCGTGGTTT GCCGTGGAG
 16381 TCTGCCTTGA TTACCGCTAC GGTTGCTGCC GTCTGTGCG TGGCTACCTC GTTTGGTAGC
 16441 CCGTCGTTG TGGCTGGTAA GCCGAAAACC ACGCCTGTGG ATGCGGGTTT GGTTCCGCCG
 16501 GATGATCCCG GAATAGTGGA GCCTCACATG GTGGATGTGT CGGATCCTGG CATGATCGAG
 16561 CCTGCAGATG ATGTGGATCT TGGTGTAGGC TATGTGCCGA AACATGCTGC CGAGTCGGAG
 16621 GTTGGCACGG TAGAGTCGAC TGTGCAAA GTGAATATAG ATGTGTGCC CAGCGGTGCT
 16681 GCCACGATTG TGTGGTGGTT CGCGCTGGGG CACTATTTT GTATATTGCG GTGTGGCTAT
 16741 GATTGTTGC TGTGGATGGT GTCTTCGAGC ATCTGGTACA GGTGGAGGCA GGTAGAGATA
 16801 GTTTCGCTGG CCTGGTCGAG AACGTTCCGG CCGATAACAT TTTTGGTGTGTT GTCGCGGTGG
 16861 CGGATGATAG ACCACATGAT CTCGTCGGCT GCCGCCTGCA ATAGTTTGCG CTGGTATGCC

[0094]

16921 ATTCCAGCGA GCCAGTCTAG TGCTTCCTGG CTTGCATAGG GTGTCTGGTC CTCGCTGTTG
 16981 CTTGTGGGT GTCCCTGACT GTCCGCATAGC CACAGGATT CGCTGCACTC GTCTAGCGTG
 17041 TCCTGGTCTA TAGCGAGATC GTCGAGGCTG ACATTGTTGA CGGTAAGGTT CACGTTGTCG
 17101 AGGGAGATGG GTACACCGTA CTGGTTTCG ACACCGTCAA CAATGTTTC CAATTGCTGC
 17161 ATATGGTGGTGG GCTGTGTTG GACGATACGG TGTATCGCTG TGGTGGGGT GGTGTAGGTG
 17221 ATATTGTTG TGTTGTTCAT CGTGTATGC CATTCCCTCG TTATCGTCTG GCCTGTAGTA
 17281 TGTGCTGTTT GCGTACTCGG TTAACGTAT CAGTGTGTTG TCTGCCACT GTTCACAGT
 17341 CTGCCTGTC ACTCCGAGTC GTTGGCGGC TGTGGCGTAG GTTGGTCAT ACCCGTATAC
 17401 TTCCCTGAAT GCTGCCAACG GTGCCAAATG TTTCGCTGT TTGGATGGCT GGCAGGCGAG
 17461 GGTGTAGTCG TCGATGGCTA GCTGTAGATC GATCATGGTG GCAATGTTGT TGCCGTGGTG
 17521 TTGTGGCGCG GTTGGTGGGG GTGGCATTCC TGGCTCCACA CTGGGTTTCC ATGGGCCTCC
 17581 GTTCCAGATC CATTGGCGG CTTGGATGAT GCTGCGGTG GTGTAAGGTT GGTTCACTGG
 17641 TCATCCCCCTG AACAGGTTGT CTGGGTTGCT GGTGCGGATT GTGTCGAATC GTCCGACGCA
 17701 GTGGCAGTAG TCGTACATGA GTTTGATAAT GTGTTGGTGG TCTCCAAAT AGGTGTTCC
 17761 GCTGATGCTG TAGGTGGCTG TGCCGCTTT ACTAATAGTG TATTTGGCGG TGATGGTTCC
 17821 GGGGTTTCG GTGTCGGTGA TGATGGCTGT GGTGGTGGTG CCTACGGTTT GGAGCACGGT
 17881 GGTTGGGTT CCGTCGTCGA TGGTGGTTT ACCATGAGG TGTGTTCTCC CTTTGTGTTA
 17941 GTTGCTGGTT TGGTGTGCG TAGATGAAT GATGTCGGGT AAGGGTTTCG GCTGGTCTAA
 18001 ATGTTGTTG TGTTGTTGG CTAGCCGTTT GGCTACCCCTG TAGCACATTT TGGTGTAGTG
 18061 TTTGTTGCT AGGTTGTTG ATTGTTCCCG CACCGCAATA TATAGCAGGG AGTCTGGTA
 18121 CAGGTCGTCT GCATTGATT CGGGGTAGTG TGCAGCTGT TTAGTGCATG CCCGGTTGAG
 18181 TGTGCGTAGA TGATGGTCTG TGGCCACAC CCACGATGCG GTGGTGGCTA GGTCGGCTT
 18241 GTTGCTGGT GCGCTCATGG CATCTCTTC ATCTGGCTAT CTGGTAGTTG TTTGGTGGTT
 18301 TGTTGTTGAT AGTGTAGCAC ACGAGTCCGG GTGTTCCGGT GGTGCCGTC TTGTGCCGGT
 18361 ACCATGTGGA TTCGCCCTCC ATGGATGGGC ATTGGATGAA GGTGCGTTGT CCTTGTGTCG
 18421 AGATTCTAG GTGGTGCCTG TGCCGGCCA TGAGGATGTG GGATGTGGTG CCGTTGTGGA
 18481 ATTCTTGTC GCGCCACAA TCATAGTGT TGCCGGTGCG CCATTGGTGG CCGTGGCGT
 18541 GTAGTATCCG TGTGCCGGCT ACTTCGACGG TGGTGGTCAT TTGTCCTCGG CTGGGAAAT
 18601 AAAAGTGTAG GTTGGGTAT TGGTGGTGA GCTGGTAGGC TTCTGCGATG GCGCGGCAGC
 18661 AGTCTACGTC GAAGGAGTCG TCGTAGGTGG TGACTCCCTT GCCGAAGCGT ACGGCTCTC
 18721 CGTGGTGCC GGGGATGGAT GTGATGGTCA CGTTTTGCA GTGGTGAAC ATGTGGATGA
 18781 GTTGATCAT GGCATGCGG GTGAGCCTGA TTGTTCCGT CAAGGGGGTT TGTGTCGCC
 18841 AGGCGTTGTT GCCTCCTTGT GACACGTATC CTTGATCAT GTCGCCGAGG AATGCGATGT
 18901 GGACTCGTTC GGGTTTGCCT GCCTGCTGCC AGTAGTGTGTT AGCTGATGTG AGGGAGCGCA
 18961 GGTAGTCGTC GGCGAAGTGT GATGTTCCC CGCCGGGGAT GCCTTGCGG ATTGGAAGT

[0095]

19021 CGCCTGCCCG GATGACGAAG GCCGCAGTGC TGTAGTCGGT GCGGGTGTCC TGTCGGGTT
 19081 TTGGGGGTGT CCATTCGGCT AGTTTATCGA CGAGTTCGTC TACAGGGTAG GGGTTTGTG
 19141 CGGGTTGGTG GTCGATGATT TTTGTACGG ATCTGCCTGT TTCTCCGTTG GGGAGTGTCC
 19201 ATTCGGAGAT GCGTGTGCGG CGTACGGTGC CGTTTGCAG ATCATCGCAG ATGGTGTCTG
 19261 CTTCGCTATC GTGGTGGCT AGCTGGGTGA GTAGCCGGTC TATGTTGTCT ATCACTGGGT
 19321 ATCCTCTTCT TGCGGGGTGG TGTTGGCTTG TTTGCAGCGG TAGTCTTTTA TAACGGTGGC
 19381 GGAGATGGGG TATCTGCCT GGGTGAGCTG TTTTGCTAGC CATGAGGCAG GGATGGTTT
 19441 GTCGGCGAGC ACGTGGCAG CTTGTTGCC GTAGCGTTGG ATGAGTGTGTT CAGTTTGGT
 19501 TGCCATGGTG TCCTATCGGT TGTGGTGTGG GCTGCCATCC TGTGCGCAG TCGCCGTCGT
 19561 GGCCTGGTT GCGTGTGCAC CACGATACGG TTCTGTCTGT GTGGTTGAGT GTTTGCCGC
 19621 ACATGACGTT TTGAGATGTC TCTGGCAGTG CGCCGTCACC CTGGTTGCTG GTTTGTGTG
 19681 CGAAGAGTGT TTTCTGGTTG GTGAAATGCT CGGACACAGGT GCCATTATGAT ACGGGTAGTA
 19741 TCCATGTTT CCATTGTTGT TGAGCCGGG TGTTCCAGTG GAATTGTTT GCTGCGTTCG
 19801 TGCGTTGTT GATGGTTTG TAGTAGCCGA CGAGGATGCG CTGGTGTCA CTGTCGGAG
 19861 GGTTTGGCC TCGCCAGTAT TGTGCCGCCA CGCGTAGCG GTTGCTGGCT GTGAAGGCGT
 19921 CCCAGCAGTA TTCAATAATG TGTGTTAGTA CACTATCGGG CATGCTCGT ACTTGGTTT
 19981 CGTCGAGCCA CGCGTCGACA ATGATGTTGC GTATGGCGCG TTTGTCTTTG GTGGTGGTT
 20041 TGAATGCGAT GCTCACAGTA CGGGCCTGTC GTCTGCGATG AAATCATTAA AGGATGATT
 20101 GCTTGCAGGG CGTGCTGTG TGATTTGCTG GTCAAGACAG CGGGGTGTT GCTGTTTCAG
 20161 ATAGTACCAAG TGGCAGCAT TGTAGGTTTC GTCTGTAGC CGGGTGAGAT GGTTTTCGGT
 20221 GATGATTGTTG TTCCACATAG TCCATGACAC GTCGAGCCGG TCCAATATTT CCATTGCTGG
 20281 AATGTTGAAC TGTTTCAGGA AGAGTATTTC GTGGGTGTTAG TATTCTTCT CGTACTGGTC
 20341 CCATCCACTT CGGGCCTGTG TGCGCTGGTT TTTGGGTAG GCTTCCCAGG ATACTTTG
 20401 CAAATGTTG GCCATGTCGT CGGGTAGTTT AATGTCAGGG TTGGCGCGGA TCATGGATCG
 20461 CATCCCATCA TAGGTGGTGC CCCAGGTGTG CATGATGTTAG GTGGGTCTT CACCATCAGC
 20521 CCATTTTCT GCACAGATGG CGAGGCGGAT GCGTCTCCTG GCTGATTGGC TGGTGTGCG
 20581 CGGGTTGGGG ATGGGCACG TGTCGAGGGG ATCCATGATG TTTGGGTGTA CCTTTCTGG
 20641 TTAGGTTGC TTGTGTTGGTT TTATTGTTAGC ACTGTGTCTA GTGCTGTTGT CAACCCCTGTT
 20701 TTGCGGCCCT GAAGGTTAGGT GTCTGTGACA TCCCCCAGGG TGAGGGCAC ATGGGTGGCT
 20761 TGGGGGAGTG CGGCCTGGAG TGTTTGGCC ATCTGGTGGC CGCCTTGTC TGGGTCTGAC
 20821 CAGATGTAGA TGTGGTCGTA GCCTTCAAAA AATTGGTCC AAAAGTTTG CCACGAGGTT
 20881 GCGCCGGGTA GGGCTACGGC TGGCCATCCG CATTGTTCGA GGATCATGGA GTCGAATTG
 20941 CCTTCGCAAA TGTGATTTG GGCTGCCGGG TTGGCCATGG CGGCCATGTT GTAGATGGAG
 21001 CCTGTGTCTC CTGCGGGGT TAGATATTG GGGTGGTTGT GGGTTTGCA ATCATGTTGG
 21061 AGTGAGCAGC GGAAACGCAT TTTCTGATT TCGGCTGGCC CTTCCCAGAC GGGGTACATG

[0096]

21121 TATGGGATGG TGATGCACTG GTTGTAGTTT TCGTGGCCTT GGATGGGTC ATTGTCGATG
 21181 TATCCAAGGT GGTGCTAGCG GGCTGTTCT TCGCTGATGC CTCTTGCCGA GAGCAGGTCG
 21241 AGTATGTTTT CGAGGGGGT TTCGCTAGCGG GCTGAGGCTT TCTGGATTG GCAGGGCTCC
 21301 GCAATGTTGT AGGGGCGTAT GCTGTCGTAC ATTGGGTTT TCTTCCTCTA ATCGTTGTT
 21361 CAGTTTGTGG AGTCCGCCTC CGATACCGCA TGTGTGGCAG TACAGACGC CCTTGTGAG
 21421 GTTGATGCTC ATGGAGGCT GGTGGTCGTC GTGGAACGGG CAGAGGATGT GTTGCTCGTT
 21481 CCGTGACGGG TTGTAGCGTA TCTGGTGGC GTCTAGGAGG CGGCAGGTGT CAGAGGTGTG
 21541 GGAGGAGCTC GTTGAGGGTT GATACCACAT AGGCTTCGCT CCAGGGTTTG TTGCGCTGTT
 21601 TCATGATGAC GAGTCGATG GTGGATTGGT TTTCGCGGTT TCGGTGTGTT TCGTAGTTGC
 21661 GTGCCTCCCG GCTGGCTTGT TTACAGAATT CGGCTAGGTG TGCGCTGCCT GCTTTGGCTT
 21721 CGATCACATA GGTTTGTGG CGGTTGTGA GGATGAGGTC GCCTTCGTCT TCTTTACCGT
 21781 TGAGGTGGAG GCGTTCTATA TCATAGCCGG TGTCGCGTAG CTGGTGGAGG AGTCTTGTGTT
 21841 CCCATTGCGC GCCGGCTCGG CGGGTTGCGT CCTGTTGTGT TGACATGATA GTCCTTTATG
 21901 TTCTTGTC ATGTTCCAGG GCTGTTTTTC TACTAGGGC CCGAAGAATG TGTATTGAGG
 21961 GTAGGCTCGT AGTCGTTCGT ATTTTGTCC GTCTGGGCTG GATTTGCCGG TTCTCTGTT
 22021 CAGGACGGCG ATGCGTGCCT CGCGGGGAT GGTGAGGCGG TTGCCGTTGT CTTCGCCACC
 22081 ATACAGGGAG ACTCCAATA TGAGTTGTGG TTTTCGGAG AGGCCGTTT TGATTTCCCG
 22141 CCTAGCTGGG GGGTGTTCGA TGTCGGTGCC GGTTTGTGTT GTTGCCTGGT GGGTACGAT
 22201 GATGGTGGAG CCAGTATCTC TACCTAAGGC TGTGATCCAT TGCGATGGCTT CTTGCTGTG
 22261 CTGATAGTCG GATTGCGAGT CTTGGATGTC CATCAGGTTG TCTATAACAA TAATGGTGG
 22321 GAAGGTGTT CACATTCCA TGAGGCTTG CAGTTCCATG GTGATGTCTG TCCATGTGAT
 22381 GGGTACTGG AATGAGAAGG TGATGTCAGG CCCGTGGTGG ATGCTGTCTC GATACTATC
 22441 TGCCCGTAG TTGTCGATGT TGTGTTGTAT CTGTTGGGTG GTGTGTTGGG TGTTGAGTGA
 22501 GATGATTGCT GTGGAGGCCT CCCAGGGTGT CATGTCCCT GATATGTAGA GGGCTGGCTG
 22561 GTTGAGCATC GCGGTGATGA ACATGGCTAG CCCTGATTT TGGCTGCCGG ACCGCCCGC
 22621 GATCATGACC AAATCCCCTT TGTTGGATGTG CATGTCCAGG TTGTCATACA AGGGTGCTAG
 22681 TTGGGGTATG CGGGCAGTT CGGGCGCTGT TTGGGAGGCC CTCTCGAAGG ATCTTGGAG
 22741 AGAGAGCATC GGGACCTAA TCTATCTGTT GGTTGGGTGT GTTTGGTGG TCAGATGGAG
 22801 TCGATGTCGA TGTCAACATC GGCGGGGCT GTGGTGTCT GTAGCTGGCC GTTGCTGCGT
 22861 TTGTCTACAT ATTGGCAAC CTTATCGTAG ATGGCGTCGT CGAGGGTTT GAGGACGACC
 22921 GCGTTGAACC CGTTTTGGT CGGCACGGTG GCAAGTTGA AGGCTTGTTC TTGCGCGAGA
 22981 TATCCTCTA GGTCCGGAT CATGGACTGT GGGCGGTCT GTGTGCGAG TGCTTTTCG
 23041 ATGATGGCGT TGGGGATGGT TTCTGGGTG CCGTTGTGA GATCCTGGAG GGTGTGGAAG
 23101 ATTGTGACAT CAGCGTAGAT GCGGTCTGCG ACCTGTCCAC CGTAGCCTTC GGTGTGTTG
 23161 TCTACGTCGC GGATTGAA GGCAGGGCG GTGGCGTCCT GGTTCGGGA GGGGTTGAAG

[0097]

23221 AAGGTGCTGT TGCTGTTGTT GTGGTAGTTG GCGAGTGCCA TGATTGTGTT ATCCTTACT
 23281 GTTGTGCTG TTTTGTTGT CTTATATTGG TTTATCGGGT GAGGCTGTT CGTTGCTGC
 23341 GGAAAGCCTC GGAAACGTC CTGTTACTGG TGATGGTCTT CTTGACTGTT TTGAGTAGGT
 23401 CTGCTAGCTG TGTCTGCTG GTGGCTTGT TTATCCGGTC GATGATGATG TCGTTTCCT
 23461 GTGATGCGAT TTTGTTGACG TAGTCTTGG CGGCTTTATC GTATCGGTCT TGAAGCAGGA
 23521 TTGCTGCGCT AGCGATGAGG GTTGCAGAT CCCAGTCTT GGATACGGTT TCGTCTTCA
 23581 ATCCTCCTAG CAGATCAATA ATGGATTGTT TGATGTCTTC TGCCTGTTCT CCGCGGATGA
 23641 CTGTCATGG GGCAGCATAG TCGCCACCGT ATTGAGTGT GATAGTTAGT TTTCCGCTGT
 23701 CTGTTGTTG CTCGTCGGTC ACGTGTTTC CTTTCGTTG TTTTCGGCTT CTGGTGGCTG
 23761 TACGGTGGT TCTATCGGGT ATCTGTAGGC GTCTTCCCG TTGACGGCCC AGCAGGGCGTC
 23821 CTTGACGGGG CATCCTTGC AGAGTGTGGT GACGTGGGGT ACGAAGATGC CTTGGCTGAT
 23881 TCCCTTCATT GCTTGACTGT ACATGGATGA TACATGCCGG TAGGTGTTGT TGTCAAGATC
 23941 AATGAGTTG GTTGCCTGTC CCTGCTCGAC TGATTGCTCG TCTCCCTTGG TGGTGGCGGG
 24001 TGTCCAAAATC ATGCCCTTCG TCACATGGAT GCCGTGTTGG GCGAGCATGT ACCGGTATGT
 24061 GTGCAGCTGC ATACTGTCTG CGGGTAGGCG TCCGGTTTG AGGTCCAAA TGAAGGTTTC
 24121 GCGGGTGTG GTGTCGGTGA ATACCCGGTC AATATATCCG ACTATTTTG TGTCACTCGTC
 24181 GAGGGTGGTT TCTACCGGGT ATTGATGCC TGGCTGGCC TCAATAACAG CGGTGGCGTA
 24241 TTCTGGTGG TTGCGCCTCC ATGTTTCCA GCGGTCCACA AAGGTGGGGC CGTACATCAT
 24301 CCACCAATTG TAGTCTTCT TGTGTTGCC GCCTGACTCG CACATGTTT TGCATATTCT
 24361 GCGGGAGGGC TTTATGTTTG TGCCTTCGGA TTCGGCGAGG GCGATTTGGG TGTGAAAT
 24421 GTTTGTGAAG GATGAGAGTT TGTCTGGCAG TGCAGGGTAT TCGGCGGGGT TGTACAGGTG
 24481 TAGGTCGTAT TGTTCGGTGA TGTGTTGTAT GGCGCTTCCG GCGATGGTGG CGTACCCAGGT
 24541 GTGGTGGTGG GCGTGGTAGC CGTGTGCTAG GCGCCATT TCGCCGCATT CGGCCCCTAC
 24601 TGTGAGTGA CTGTAGGAGA TGTGGCCTGG ATGGTTGATG TTTTCGGGT ATTGTGCTAG
 24661 GGGCATTACT TGTGCCCTT GTGGGTGTC CATGGGTGTC GGGTGTCTT GCCGGCGTGG
 24721 TGTGCTGGT AGGCGAGGAG TGCGAGGCAG TGCCAGGCAG CGTGTGCCAG ATGCCGAA
 24781 TGTGATTGCT GTGCGAGGTT GTTGCTTGC TGCCATGATA ACAGGTGCCG GTAGAGGGCG
 24841 TCGACACTGT GGCTCCACGG GTATCCTCCG GTCCAGTTGT TGTGCCGTGA CTTGGTGGCA
 24901 CCGTAGCCCG CCACGGAGCC TAGGCCGTGC AAGGCTGCCGG GGTGATGAG GGAGAGCCTG
 24961 CAGAGTTCA ATTCTTTCG GGCACCGCTG TTGGGGTCCGG TGTACATGCT GGTGGCTCA
 25021 TCCATGGTGT GTGTCCTTAAGCGTGGG TTACTGGTTA TTGTCGTGGG CGAGTGTAC
 25081 GCGGAGAATA ATGATGGCGA GGGTTTCAGC GATCAGTATG GGTGTTGTGA TCATTTAGTG
 25141 TCTCGGGGAT TATTGGTGAG TGTGATGCA CCTAGGAGGG TGGCGAGGGC GCATGCCGCG
 25201 ATGGTGGCGA GGGCTGCCTT GTGTGGGTG CCGGTTGCCT ACATCCATGT GATGATGCCG
 25261 CCTTGGATCC AGGCTAGACT GGTAGAACAC GTTTCGTAAC TGTGAGCTC AATGTTGTTG

[0098]

25321 TTGGGTGTGT TCATGCTTGC TCCTGAAGAA TGGTGTGAT GGTTTTATAA ATGTTGTACA
 25381 GGTGGTTTC GATAGATAAC AGTGTGTTGA TTTGGTGGTC GAGATCAATG TCTGGGTGGA
 25441 GGGTGTGAT CGGGCGCGG ATATCGGTGG CGGTGCGTAG GCTTACTGCT GCACCGTGGGA
 25501 TGATGTGGCA CATTCGGTGG AGGCCGACTT TGGCGATATA GTGTGACATG AGAGGCATAA
 25561 TAGGTGTGCT GTCTTCTCGG TCAGCGTGAA GGGTTGATGG ACATATCCTC TACCTGTGGT
 25621 TTGTCTTCGG TGCCGGAGAC TTGGCAGAAG ACTTTCACAT GCGTCTTGGA TGCTCCGGCC
 25681 TGTTGGCGG TGGCACCGTA GGCAGATAGTA AAGGTGTCTT TGTGGCGCC GATGACTTTG
 25741 TGTAGGAAGA GGTGATGTC GGGGTTGCGG TTCCATTGAC CACCGTTTC TGCAGGTGTC
 25801 TGGGTGGCTT TCTGATTGCA GGCAGTGTGCG GCGGTGATCA TGGTGGAGACC CTTGCTGGTT
 25861 TCTTCACCCCC TTGCTTGGGG TGCCGGTGG GCTTTGGCCT GCTCGGCTTG TAGGGAGCGG
 25921 ACTGCTGCGG CCTGGCGGGC CTTCTTCTCA GCCTTGCGCT GCTGGACGGT TTTGGGTGTC
 25981 CATTGGTGTG TGGCTGTGGT TACCTGTGGT GCGGGTTGTC AGGGCAGTGG CGGATTGTG
 26041 TCTGGGGCTG GCATGAAGGA TGCTGCGGCA ATAATGGCGA CTGTGGCGCC TGCAGTGGT
 26101 TAGCCTGTT TCTTGTTCAT GATTTATGT TCCCCTTCC GGGGTGTGTT TCGTTGCTGA
 26161 CATGGTTAAT ACTTCAGCG GCTGGGCCCA CTGTCAAGGC TGCGCTCAGT TTGTGTGAGC
 26221 GTTTCTGTG TGGCTAGGGG TGATGGCTTC TTTCGCCAA TAGGATGTGC CACCGCTGGT
 26281 CCAGTATCCG AGTTGTGTC GCTGCATGCC CTTGGCGTCC ATCTCGTCGA TAGTGAGGCA
 26341 CCTGCGGCAGA TTGGGGCCTG TCTTGACCCCC GTGGTCGCCT GTCCGGTGCA TGTCGCCTGA
 26401 GGTGGTACTC GTGAATGTTT CATGGCAGAT GGTACAGTGC TCTGGTCGAT ATCCGGTGT
 26461 TGTGCTATCG CACTTGTGGC ATGTCCATTC CATGATTGCT CCTATTTCC ATTATAAGAC
 26521 TTCCTGTAGT GCCATTTAG CGCCTTGCAGG GTCTGGGGGG TACAACATA TAGGTCAGGT
 26581 GTTTCTAGGC GATTCTAGGC TCATTGTGTC TGGCTGGGGT TTTATCGGGC ACACAGGGTG
 26641 AGCAGGTGGC CAACATTGAT GCGGGTCACA TTCCAGTAGA GTTGCCTGGC TTCCCCACTG
 26701 GTGAGCGGCT TCCACTCGTC ATGGCTGAAC ACGGTGCCAT CGGATGCGAT GAACGTGTTG
 26761 GGGCGTAGCT TGTGGAGTTC GGCTTCCACG CTCTGCCGGT AGGCTCGGC GAGGCCCTCA
 26821 AAATCCATGT GGTGGCAGGG GAGGTTTCG AGGCGTGTCA GGTCGAAGGG TGTGGGGCAG
 26881 TCGTAGCTGG CGGGGGTCTA GAGCTGGGTG AAGTGGTTGG CGATCTTCTG CATCATGATT
 26941 CCTTTCTGA TGATGGTGTG TTGAGGGTTT ATCGGGTGGA TGCGACAAGG ATGGCGTCTA
 27001 CATCGATCAT GTCGATGAGA TCGTGGAGTT CCTCGGCCTC GTTCTCAGTG AGTGGCTGCC
 27061 AGGCGTAGTC GCCGTATACG GCGCCGTCGA GGGTGACAGT CCACGGGGC CGGATGAGTC
 27121 GTATGGCTTC TTGTACTTTA GCGTGGTACA TGCGCGCAC CATATCCAGA TCGATGTGCGT
 27181 CTGAATGGTT TCCGGTGAGG CTGTGGAGGC TGAGCGGGTC GATGTCTGTC TGCGCTGAGA
 27241 GGGATGTGAA GGATGGGGTG ATGAGTGTGCA CATCCATGAG TGTGCTCCTT TCGGTGGTTG
 27301 TAGGGGTTGT TGTGGTTCT AGAGTGTGCG GGCTGCGACC CCACAGTCAGA GGTGTGCGCTC
 27361 AAACTCAGTG AGCGTTTCAT ATGGGTGTGAC AGATGTCAGT TAAGCCTTGA

[0099]

27421 TGGCCTCTCA CAGCGCCTCA AATCTTCTAG GGGTAGGATT ATGAAGGGTT GGCCCTGCTG
 27481 ATCGATTCTA GGCCCCATAC AGGGCGCTG AGGGGTGTT CTGAGTGATA GTGGGTGTT
 27541 CAGATGATCT AGCGAGTCAA GGTGCCGAGC TGAGACATAA GATCTATCAT CTAGGTGTT
 27601 GAGATGTATC ACATCCTCCC GGCTTGGTGT GCACCCCTCAA GGCCACCCAG TCGATCTGAC
 27661 GTGGAGGGTG TAGCCAGAA ATACTGTTA AAGCCTTCAC ACGGCGCCTA GGAGGCCCTT
 27721 ACAGGGTGGG GGCTAGGTAT TTATACCCCC AGCACATTCT GATCGATTCT AGACGCCTAC
 27781 AGGAGCCCGA TACACGATCA GCCATCCAGA CGCAGATCAT CAGCACCTAT CATGTTAGC
 27841 TAAGCCTCAA CTATGTTGGAC AGTGTGGTT ACTGTGGGGG AAGAAGGACA CGGTAAAAGA
 27901 AAGAGGGGGA GTATCAGCTT TAAAGCCTTA AGGTCTTAGC GCTTAGCACC GATGGTCTTA
 27961 GCAGTTAGCA CCGAGCCCCC TCAAGGGCTC GGCACTCAGCC CGAACAGGCA CAGCCATGAA
 28021 AGGAGTACAC GCCATCAGGG AAGGCTTCG AGTACGAGGA GCCTCAGCGA CGAGTACTCG
 28081 AAAGCCTGAG GGAACACCCA TCAGCACTGA TGAGCCTAGC GTATTGGAA AGGACACAAG
 28141 AGTGAAGTGT GACACCTGTC CGGGAGTGAA CCCCGTTCTG ACTAGGGGTT TCAGCCTTAA
 28201 CCACCCCTCAA AGGTTACAAG ACTCTAAGAA AATTAAAGGA AAAGTTAGG TTTAATTAA
 28261 GGACCTTTAC TACCAAAAAC ACCCGTTAC AGCCCTCAA CCCGCCTATA GAGCCAAAAC
 28321 CACCAGTTG ACTCATCCCA GGTGGGGTAT GATAGGCTGG ACAGGTAGCC AGCTGGACGC
 28381 AAGGCCGAA AGTGTAAACG CACTTTCCAA CCTCGCTTAC CATCAGTCTA CCAAACACTT
 28441 AAAGACCTAA GGGCTTAGCG CTAAGGTGCT GATAGCTTAG CACCGAGCCC CCTCAAGGGC
 28501 TCGGCATCAG TCTTAAAGCC TTAAATACTT AAAGTAACTA TAAAACTTTA AAAGCTTAAAC
 28561 ACTTAAGGAT ATAAACTTTA CATCAGTGT TAAGACTTAA AAACCTAAAA TAACTATTAA
 28621 GACTTAAAGT AACTATAAA CATTAAGAC CTTAAGTACT TAAAGTTAAC CATCAGTCTT
 28681 AAACTTTACT ATGATAAACCT ATAAGTCTTA AAACCTTATAG GTATAATAAT ATAATATAAG
 28741 TATTAAAGCT TATAAGTTAT AAAAGTTTA GAAGAGTTAA AGGGTTAACT TCTTTACTTC
 28801 TCTTCTCTCT TTGGTCTTT CTCTCTCTC TTCTTTCTT CATGGGGGA GAAGAGGAAC
 28861 CTTAACGTC AACGCTGATG GACTTTTCGC CGTGTGTCTC GTGTGCTTCT GGTCGCAAGC
 28921 TCCCACATCGCA CACTCCCCAC ACTCTTTCAC CTGTGTCCCT TTCAGGCTTA GCGTGTTCAG
 28981 CTGAAGGCCTGTC ACAGCGTGTGTC ACCTAAAC CCTTAACACCC AGGTAAGACT TAAAGTCAT
 29041 ATTATAAGTA GAAGACTTTA AAACCTTAAG GGTGTTCCCTG CTTAGCCTGT GTCCTTTAAC
 29101 GCTAGGCCTGAA AAGCCGTGAA ACCTGAAACAC CCATCCACCC CTCTTCTTT TACCGTGTCC
 29161 TTCTCTTTT GACACCGCTG GGGGGCGATG TGATCTTTT AACATGCCAG GGGGTGCGGG
 29221 TAGAAAACAA CCACCCACC ACAAAACAGAA CACCCCCCTCA AACGCACAAA ACAGCCCCCA
 29281 GGATCGATGA ACAGGCCAAG GGCAAGGTAT TCATACCCCC AGACGATTCC AGGCCGTTAG
 29341 AGAGGCCAAT AAGACCCGTA CAGGGCTAGG TGAGGAATAG ACACATCATG GCACGCACCA
 29401 ATCGCACAGC TAGCCAAGCC CACCGACGCT GGCAGCAACG ACTCATCACC CAAGCCCAAC
 29461 AACAAAGGCCA AACCGAATGC CCACTCTGCG GAGTCACCAT CACCTGGGAC ACACACGACCC

29521 TACCAACCAG CCCCGAAGCC GACCACATCA CACCCGTCAG CAGGGGAGGA CTCAACACCC
 29581 TCGACAACGG GCAAATCATC TGCAGAACAT GCAACAGAAG CAAAGGCAAT CGCAGCGAAC
 29641 CAAACATCAA ATTCCAACAA CAAACACAA AAACATTGAT TCCATGGTGA CAAACCCGCC
 29701 AACCCCCACC GGGGACACCC CCTGCACAGG CGTGCAAGAC CTCGTACGGC TT

(서열 번호 1).

[0101]

[0102]

실시양태에서, 박테리오파지는 수탁 번호 NCIMB 41349, 41350, 또는 41351하에 기탁된 박테리오파지이다. 실시양태에서, 박테리오파지는 수탁 번호 NCIMB 41349하에 기탁된 박테리오파지의 게놈과 적어도 약 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.1%, 99.2%, 99.3%, 99.4%, 99.5%, 99.6%, 99.7%, 99.8%, 또는 99.9% 동일한 뉴클레오티드 서열을 포함하는 게놈을 가진다. 실시양태에서, 박테리오파지는 수탁 번호 NCIMB 41350하에 기탁된 박테리오파지의 게놈과 적어도 약 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.1%, 99.2%, 99.3%, 99.4%, 99.5%, 99.6%, 99.7%, 99.8%, 또는 99.9% 동일한 뉴클레오티드 서열을 포함하는 게놈을 가진다. 실시양태에서, 박테리오파지는 수탁 번호 NCIMB 41351하에 기탁된 박테리오파지의 게놈과 적어도 약 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.1%, 99.2%, 99.3%, 99.4%, 99.5%, 99.6%, 99.7%, 99.8%, 또는 99.9% 동일한 뉴클레오티드 서열을 포함하는 게놈을 가진다.

[0103]

실시양태에서, 박테리오파지는 서열 번호 1의 뉴클레오티드 서열과 적어도 약 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.1%, 99.2%, 99.3%, 99.4%, 99.5%, 99.6%, 99.7%, 99.8%, 또는 99.9% 동일한 뉴클레오티드 서열을 포함하는 게놈을 가진다.

99.5%, 99.6%, 99.7%, 99.8%, 또는 99.9% 동일한 뉴클레오티드 서열을 포함하는 게놈을 가진다. 실시양태에서, 박테리오파지의 서열 번호 1의 뉴클레오티드 서열과 동일한 뉴클레오티드 서열을 포함하는 게놈을 가진다.

[0104] 실시양태에서, 박테리오파지의 게놈은 5' 단부에서 3' 단부 순으로 작은 터미나제, 큰 터미나제, 포털 단백질, gp4, 스캐폴드 단백질, 메이저 헤드 단백질, gp7, gp8, gp9, gp10, 메이저 테일 단백질, gp12, gp13, 테이프 줄자 단백질, 마이너 테일 서브유니트, 임의적으로, 프로테아제, gp17, gp18, 테일 단백질, 아미다제, 홀린, gp22, gp23, 시그마 인자, gp25, gp26, gp27, gp28, gp29, gp30, DNA 프리마제, DNA 프리마제 2, gp33, DNA 헬리카제, gp35, gp36, 엑소뉴클레아제, gp38, gp39, gp40, gp41, gp42, gp43, gp44, gp45, gp46, gp47, 및 gp48을 코딩한다.

[0105] 실시양태에서, 조성물은 P. 아크네스 바이오플름 분해 효소를 추가로 포함한다.

[0106] 실시양태에서, 효소는 항노화 효소이다. 실시양태에서, 항노화 효소는 슈퍼옥시드 디스뮤타제 또는 퍼옥시다제이다.

[0107] 실시양태에서, 효소는 P. 아크네스 바이오플름 분해 효소이다. 실시양태에서, 효소는 글리코시다제, 프로테아제, DNA아제, 또는 제한 엔도뉴클레아제이다. 실시양태에서, 효소는 글리코시다제이다. 실시양태에서, 글리코시다제는 글리코시드 하이드롤라제이다. 실시양태에서, 효소는 N-아세틸-D-글루코사민의 선형 중합체의 가수분해를 촉진한다. 실시양태에서, 효소는 β -헥소사미니다제이다. 실시양태에서, 효소는 아세틸글루코사민 중합체의 β -1,6-글리코시드 결합을 가수분해한다. 실시양태에서, 효소는 DN아제 I, 제한 엔도뉴클레아제, 파파인, 브로멜라인, 트립신, 프로테이나제 K, 섭틸리신, 세라티오펩티다제, 디스퍼신, 알기네이트 리아제, 아밀라제, 또는 셀룰라제이다. 실시양태에서, 효소는 디스퍼신 B이다. 실시양태에서, 효소는 프로테아제이고, 프로테아제는 프로테이나제 K 또는 섭틸리신이다.

[0108] 실시양태에서, 효소는 디스퍼신이다. 실시양태에서, 효소는 디스퍼신 B이다. 실시양태에서, 효소 활성 (예컨대, 천연 단백질과 비교하여 적어도 50%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 내의 활성)을 유지하는 디스퍼신 (예컨대, 디스퍼신 B)의 자연적으로 발생된 형태, 호몰로그, 이소폼, 또는 변이체이다. 실시양태에서, 변이체는 자연적으로 발생된 형태와 비교하여 전체 서열 또는 서열의 일부(예컨대, 50, 100, 150 또는 200개의 연속 아미노산 부분) 간에 적어도 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 가진다. 디스퍼신 B를 코딩하는 DNA 서열의 비제한적인 예는 하기와 같다:

```
ATGAATTGTTGCGTAAAAGGCAATTCCATATATCCGCAAAAAACAAGTACCAAGCA
GACCGGATTAATGCTGGACATGCCCGACATTTTATTACCCGAGGTGATTAAATC
CTTTATTGATACCACATGCCCTTCCGGCGGTAACTTCTGCACCTGCATTTCGAC
CATGAAAACATATGCGATAGAAAGCCATTACTTAATCAACGTGCGGAAAATGCCGT
GCAGGGCAAAGACGGTATTATATTAAATCCTTACCGGAAAGCCATTCTGAGTTA
TCGGCAACTTGACGATATCAAAGCCTATGCTAAGGCAAAAGGCATTGAGTTGATTCC
CGAACTTGACAGCCGAATCACATGACGGCGATTTAACTGGTGCAAAAGACA
GAGGGGTCAAGTACCTCAAGGATTAAATCACGCCAGGTAGATGATGAAATTGAT
ATTACTAATGCTGACAGTATTACTTTATGCAATCTTAATGAGTGAGGTTATTGATA
TTTTGGCGACAGCAGTCAGCATTTCATATTGGTGGCGATGAATTGGTTATTCTGT
GGAAAGTAATCATGAGTTATTACGTATGCCAATAAAACTATCCTACTTTAGAGAA
AAAAGGGTTGAAAACCGAATGTGGAATGACGGATTAATTAAAATACTTTGAGC
AAATCAACCGAATATTGAAATTACTTATTGGAGCTATGATGGCGATACGCAGGAC
AAAAATGAAGCTGCCGAGCGCCGTGATATGCCGGTCAGTTGCCGGAGTTGCTGGC
GAAAGGCTTACTGTCCTGAACTATAATTCTTACATTGTTCCGAAAGCT
TCACCAACCTCTCGCAAGATGCCCTTGCCCAAAGATGTTATAAAAATTGG
GATCTTGGTGGGGATGGACGAAACACCAAAACCGCGTACAAAATACTCATGA
AATAGCCGGCGCAGCATTATCGATCTGGGAGAAGATGCAAAGCGCTGAAAGACG
AAACAATTCAAGAAAACACGAAAAGTTATTGGAAGCGGTGATTCAAGACGAAT
GGGGATGAGTGA
```

(서열 번호 11).

[0109]

[0110] 디스퍼신 B 아미노산 서열의 비제한적인 예는 하기와 같다:

```
MNCCVKGNISIYPQKTSTKQTGLMLDIARHFYSPEVIKSFIDTISLSGGNFLHLHFSDHENY
AIESHLLNQRAENAVQGKDGIYINPYTGKPFLSYRQLDDIKAYAKAKGIELIPELDSPNH
MTAIFKLVQKDRGVKYLQGLKSRQVDEIDITNADSITFMQSLMSEVIDIFGDTSQHFHI
GGDEFGYSVESNHEFITYANKLSYFLEKKGLKTRMWNDGLIKNTFEQINPNIEITYWSYD
GDTQDKNEAAERRDMRVSLPELLAKGFTVLNYNSYYLYIVPKASPTFSQDAFAAKDVI
KNWDLGVWDGRNTKNRVQNTHEIAGAALSIWGEDAALKDETIQKNTKSLLEAVIHK
TNGDE
```

(서열 번호 12).

[0111]

[0112] 실시양태에서, 효소는 알기네이트 리아제이다. 실시양태에서, 효소는 알기네이트 리아제의 효소 활성(예컨대, 천연 단백질과 비교하여 적어도 50%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 내의 활성)을 유지하는 알기네이트 리아제의 자연적으로 발생된 형태, 호몰로그, 이소폼, 또는 변이체이다. 실시양태에서, 변이체는 자연적으로 발생된 형태와 비교하여 전체 서열 또는 서열의 일부(예컨대, 50, 100, 150 또는 200개의 연속 아미노산 부분) 간에 적어도 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 가진다. 알기네이트 리아제를 코딩하는 DNA 서열의 비제한적인 예는 하기와 같다:

```
ATGAAAACGTCCCACCTGATCCGTATGCCCTGCCCGGTGCCCTGCCGCCGGCATTG
CTCGCCAGCCAGGTCAAGCCAGGCCGCCGACCTGGTACCCCCGCCGGCTACTACGC
GGCGGTGGCGAGCGCAAGGGCAGCGCCGGCAGCTGCCCGGGTGGCGCCGCCGT
ATACCGGCAGCCTGGTCTTCACCAGCAAGTACGAAGGCTCCGATTGGCGCGGGCG
ACCCCTCAACGTCAAGCGGAGAAGACCTTCCGCTCGCAGATCAAGGACATACCGA
CATGGAGCGCGGCCACCAAGCTGGTCACCCAGTACATGCGCAGCGGCCGCGACG
GCGACCTGGCTGCGACTGAAGTGGATGAGCGCCTGGGCCGCCGGCGCCCTG
CAGAGCGACGACTTCAACCACACCGCAAGTCCATGCGCAAATGGCGCTGGCAG
CCTCTCCGGCGCCTACATGCGCTGAAGTTCTCCAGCTCGCGGCCCTCGCGGCCA
CGCCGAGCAGAGCGGGAAATCGAGGACTGGTCTGCCCGCTGGCACCCAGGTAG
TCCCGCAGCTGGAGCGGCCCTGCCGCTGAAGAAGATCAACAAACCATTCTACTGGCG
GCCTGGTCGGTGTGATGCCACCGCGGTGGTACCAACCGCCGACCTCTCGACTGG
GCGGTGAGCGAGTTCAAGGTCGCCACCAAGGTCGACGAGCAGGGCTTCTGCC
CAACGAACCTAAGCGCCGCCAGCGGCCCTGCCCTACCAACTATGCGCTGCCAC
CGCTGGCGATGATGCCCGTTGCCAGGTCAACGGCGTGACCTGCGCCAGGAG
AACCACGGGCCCTGCGCCTGGCGAGCGGGTGATGAAGGGAGTCGACGACGA
GGAAACCTCGAGGAGAAGACCGCGAGGACAGGACATGACCGACCTCAAGGTC
GACAACAAGTACGCCCTGGCTGGAGCCCTACTGCGCCCTACCGCTGCGAGGCCAA
GATGCTCGAGGCGAAGAAGGACCGCGAGCCGTTCAACAGTTCCGCCCTGGCGGCG
AAGTGACGCCGGTGTTCAGCCGCGAAGGGGGAAAGTTG
```

(서열 번호 13).

[0113]

[0114] 알기네이트 리아제 아미노산 서열의 비제한적인 예는 하기와 같다:

```
MKTSHLIRIALPGALAAALLASQVSQAADLVPPPGYYAAVGERKGSAGSCPAVPPPYTG
SLVFTSKYEGSDSARATLNVKAEKTFRSQIKDITDMERGATKLVTQYMRSGRDGDLAC
ALNWMSAWARAGALQSDDFNHTGKSMRKWALGSLSGAYMRLKFSSSRPLAAHAEQS
REIEDWFARLGTQVVRDWSGLPLKKINNHSYWAWSVMSTAVTNRRDLFDWAVSEF
KVAANQVDEQQFLPNELKRRQRALAYHNYALPPLAMIAAFAQVNGVDLRQENHGALQ
RLAERVMKGVDDEETFEEKTGEDQDMTDLKVDNKYAWLEPYCALYRCEPKMLEAKK
DREPFSFRLGGEVTRVFSREGGS
```

(서열 번호 14).

[0115]

[0116] 실시양태에서, 효소는 아밀라제이다. 실시양태에서, 효소는 아밀라제의 효소 활성(예컨대, 천연 단백질과 비교하여 적어도 50%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 내의 활성)을 유지하는 아밀라제의 자연적으로 발생된 형태, 호몰로그, 이소폼, 또는 변이체이다. 실시양태에서, 변이체는 자연적으로 발생된 형태와 비교하여 전체 서열 또는 서열의 일부(예컨대, 50, 100, 150 또는 200개의 연속 아미노산 부분) 간에 적어도 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 가진다. 아밀라제를 코딩하는 DNA 서열의 비제한적인 예는 하기와 같다:

```
ATGAAACAACAAAACGGCTTACGCCGATTGCTGACGCTGTTATTGCGCTCATC
TCCTTGCTGCCTCATTCTGCAGCAGCGCGGAAATCTTAATGGGACGCTGATGCAG
TATTTGAATGGTACATGCCAATGACGCCAACATTGGAAGCGTTGCAAAACGAC
TCGGCATATTGGCTGAACACGGTATTACTGCCGCTGGATTCCCCGGCATATAAG
GGAACGAGCCAAGCGGATGTGGCTACGGTCTACGACCTTATGATTAGGGGA
GTTTCATAAAAAGGGACGGTTCGGACAAAGTACGGCACAAAAGGAGAGCTGCAAT
CTGCGATAAAAGTCTTCATTCCCGCACATTAACGTTACGGGATGTGGTCATCA
ACCACAAAGGCGCGCTGATGCGACCGAAGATGTAACCGCGGTGAAGTCGATCCC
GCTGACCGCAACCGCTAATTTCAGGAGAACACCTAATTAAAGCCTGGACACATT
CATTTCGGGGCGCGCAGCACATACAGCGATTAAATGGCATTGGTACCATTTT
GACGGAACCGATTGGGACGAGTCCGAAAGCTGAACCGCATCTATAAGTTCAAGG
AAAGGCTTGGATTGGGAAGTTCCAATGAAAACGGCAACTATGATTATTGATGTA
TGCCGACATCGATTATGACCATCCTGATGTCGACGAGAAATTAGAGATGGGCA
CTTGGTATGCCAATGAACTGCAATTGGACGGTTCCGTCTGATGCTGTCACACACA
TTAAATTCTTTTGCAGGATTGGGTTAACATGTCAGGGAAAAACGGGAAGG
AAATGTTACGGTAGCTGAATATTGGCAGAATGACTGGCGCCTGGAAACACTATT
TGAACAAAACAAATTAAATCATTAGCTGTTGACGTGCCGCTTCATTACAGTTCC
ATGCTGCATCGACACAGGGAGGCGCTATGATATGAGGAAATTGCTGAACGGTAGC
GTCGTTCAAGCATCGTTGAAATCGTTACATTGTCGATAACCATGATAACACAG
CCGGGGCAATCGCTTGAGTCGACTGTCAAACATGGTTAACCGCTTGCTTACGCT
TTTATTCTCACAAGGGAACTGGGATACCCCTCAGGTTCTACGGGATATGTACGGG
ACGAAAGGAGACTCCAGCGCAAATTCTGCCTGAAACACAAAATTGAACCGAT
CTTAAAGCGAGAAACAGTATGCGTACGGAGCACAGCATGATTATTCGACCCACC
ATGACATTGTCGGCTGGACAAGGGAAAGGCACAGCTGGTTGCAAATTCAAGGTTG
GCGGCATTATAACAGACGGACCCGGTGGGCAAAGCGAATGTATGTCGGCCGGCA
AAACGCCGGTGGAGACATGGCATGACATTACGGAAACCGTTCGGAGGCCGGTTGTCA
TCAATTGGAAAGGCTGGGAGAGTTCACGTAAACGGGGTCGGTTCAATTATG
TTCAAAGATAG
```

(서열 번호 15).

[0117]

[0118] 아밀라제 아미노산 서열의 비제한적인 예는 하기와 같다:

MKQQKRLYARLLTLLFALIFLLPHSAAAANLNGTLMQYFEWYMPNDGQHWKRLQN
 DSAYLAEHGITAIVWIPPAYKGTQSADVGYGYAYDLYDLGEFHQKGTVRTKYGTKGELQS
 AIKSLHSRDINVYGDVVINHKGGADATEDVTAVEVDPADRNRRVISGEHLIKAWTHFHFP
 GRGSTYSDFKWHWYHFDGTDWDESRKLNRIYKFQGKAWDWEVSNENGNYDLYMYA
 DIDYDHPDVAEIKRWGTWYANELQLDGFRRLDAVKHFKFSFLRDWVNHVREKTGKEM
 FTVAEYWQNDLGALENYLNKTNFNSVFDVPLHYQFHAASTQGGGYDMRKLLNGTV
 VSKHPLKSVTFVDNHDTQPGQSLESTVQTWFKPLAYAFILTRESGYPQVFYGDMDYGTK
 GDSQREIPALKHKIEPILKARKQYAYGAQHDYFDHHDIVGWTREGDSSVANSGLAALIT
 DGPAGKRMVYGRQNAGETWHDITGNRSEPVVINSEGWGEFHNGGSVSIYVQR

(서열 번호 16).

[0119]

[0120]

실시양태에서, 효소는 셀룰라제이다. 실시양태에서, 효소는 셀룰라제의 효소 활성(예컨대, 천연 단백질과 비교하여 적어도 50%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 내의 활성)을 유지하는 셀룰라제의 자연적으로 발생된 형태, 호몰로그, 이소폼, 또는 변이체이다. 실시양태에서, 변이체는 자연적으로 발생된 형태와 비교하여 전체 서열 또는 서열의 일부(예컨대, 50, 100, 150 또는 200개의 연속 아미노산 부분) 간에 적어도 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 가진다. 셀룰라제를 코딩하는 DNA 서열의 비제한적인 예는 하기와 같다:

ATGAAGTTCAAGAGCACTTGCTTCTGCCGCCGCGCTGGTCCCGTTGGCTGTG
 CCTCATGGCTCCGGACATAAGAAGAGGGCGTCTGTGTTGAATGGTCGGATCGAAC
 GAGTCTGGTCTGAATTGGGACCAATATCCCAGGCGCTGGGAACCGACTACATC
 TTCCCCGACCCCTCGACCATCTCTACGTTGATTGGCAAGGGAATGAACCTCTCCGC
 GTCCAGTCATGATGGAGAGGTTGCTCCTGACTCGATGACTGGTCATACGACGAG
 GAGTATCTGCCAACTTGACGACTGTGGTAAAGCGGTACGGATGGAGGCGCGA
 TCGCTCATCGACCCCTCATAACTATGGCAGATACAACGGGAGATCATCTCCAGTAC
 ATCGGATTTCCAGACTTCTGGCAGAATCTGGCGGGCCAGTACAAAGATAACGACTT
 GTCATGTTGATACCAACAACGAATACTACGACATGGACCGAGGATCTCGTCTGA
 ATCTCAACCAAGCAGCCATTAACGGCATCCCGCCTGCAGGTGCAAGCCAGTACATT
 TCGCGAAGGCAACTCCTGGACCGGAGCTGGACATGGTCATGTCAACGATAAT
 ATGAAGAATTGACCGACCCAGAAAGACAAGATCGTCTATGAAATGCACCAGTACCT
 AGACTCCGACGGTTCCGGCACTTCCGAGACCTGTGTCCTCCGGACAATCGGAAAGG
 AGCGGATCACTGCTACACAGTGGCTCAAGGACAATAAGAAGGTGGCTTCATC
 GCGAATATGCCGGGGGTCCAATGATGTGTCGGAGTGCCGTGTCGGATGCT
 AGAGTACATGGCGAACACACCGACGTATGGAAGGGTGCCTGTTGGCAGCCG
 GGCCATGGTGGGGAGACTACATTTCAGCCTGGAGCCCCAGATGGAACTGCTTAC
 ACGGGTATGCTGGATATCCTGGAGACGTATCTGA

(서열 번호 17).

[0121]

[0122] 셀룰라제 아미노산 서열의 비제한적인 예는 하기와 같다:

MKFQSTLLLAAAAGSALAVPHGSGHKKRASVFEWFGSNESGAEGTNIPGVWGTDYIFP
 DPSTISTLIGKGMNFRVQFMMERLLPDSMTGSYDEEYLANLTTVVKAVTDGGAHALID
 PHNYGRYNGEIISSTSDFQTFWQNLAGQYKDNDLVMFDTNNEYDMDQDLVNLNQA
 AINGIRAAGASQYIFVEGNSWTGAWTWVDVNDNMKNLTDPEKIVYEMHQYLDSDGS
 GTSETCVSGTIGKERITDATQWLKDNNKKVGFIGEYAGGSNDVCRSAVSGMLEYMANNT
 DVWKGASWWAAGPWWGDYIFSLEPPDGTAYTGMLDILETYL

(서열 번호 18).

[0123]

[0124]

실시양태에서, 효소는 프로테이나제 K이다. 실시양태에서, 효소는 프로테이나제 K의 효소 활성(예컨대, 천연 단백질과 비교하여 적어도 50%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 내의 활성)을 유지하는 프로테이나제 K의 자연적으로 발생된 형태, 호몰로그, 이소폼, 또는 변이체이다. 실시양태에서, 변이체는 자연적으로 발생된 형태와 비교하여 전체 서열 또는 서열의 일부(예컨대, 50, 100, 150 또는 200개의 연속 아미노산 부분) 간에 적어도 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 가진다. 프로테이나제 K를 코딩하는 DNA 서열의 비제한적인 예는 하기와 같다:

```
ATCGCGTTGTCTGTTCTGAGTCTTCTTCCCCTCGCTCTGGCGCTCTGCCGTTGA
GCAGCGCTCCGAGGCTGCTCTGATCGAGGCCGCGAGATGGTTGCCAACAA
AGTACATTGTCAGTTCAAGGAGGGTAGCGCTCTTCTGCTCTCGATGCTGCCATGG
AGAAGATTTCTGGCAAGCCGACCACGCTACAAGAACGTCTTCAAGTGGTTCGCTG
CGACCCCTGACGAGAACATGGTCGGGTTCTCGCGCCCATCCGATGTTGAGTACA
TTGAGCAGGATGCTGTTGTCACCATCAACGCTGCGCAGACCAACGCTCCCTGGGCC
TTGCTCGCATCTCCAGCACCAGCCCCGTACCTCTACTTACTATGACGAATCTG
CCGGCCAAGGGCTCTCGCTACGTGATTGACACCGGTATCGAGGCATCGCACCCG
AGTTTGAGGGTCGTGCCAGATGGTCAAGACCTACTACTACTCCAGTCGCGACGGTA
ACGGTCACGGCACTCACTGCGCTGGTACCGTTGGCTCCGAACCTACGGTGTGCCA
AGAAGACCCAGCTTTGGTGTCAAGGTCTCGATGACAACGGCAGTGGCAGTAC
TCCACCATCATGCCGGTATGGACTTGTTGCCAGCGACAAGAACACCGCAACTGC
CCCAAAGGTGCGTTGCCCTTGCCCTGGCGGTGTTACTCCTCTCCGTGAACA
GCGCCGCTGCCAGGCTCCAGAGCTCTGGTGTACGGTCGCCGCTGCGCTGCCGTAA
ACAACGCTGACGCCGCAACTACTCCCTGCTCTGAGCCTCGGTCTGCACTGTCG
GTGCTCTGACCGCTACGACAGACGCTCCAGCTCTCAACTACGGCAGCGTTTGG
ACATCTTGGCCCTGGTACCGCATTCTCCACCTGGATCGGCGGCAGCACCCGCT
CCATCTCTGGAACCTCCATGGCTACTCCCCACGTTGCCGGTCTGCTGCCTACCTCAT
GACTCTTGGAAAGACTACCGCCGCCAGCGCTGCCGATACATTGCCGACACCGCCA
ACAAGGGCGACTTGAGCAACATTCCCTGGCACTGTCAACCTGCTGCCTACAACA
ACTACCAGGCTTAA
```

(서열 번호 19).

[0125]

프로테이나제 K 아미노산 서열의 비제한적인 예는 하기와 같다:

```
MRLSVLLSLLPLALGAPAVEQRSEAAPIEARLEMVANKYIVKFKEGSALSALDAAMEK
ISGKPDHVYKNVFSGFAATLDENMVRVLRAHPDVEYIEQDAVVTINAQTNAPWGLAR
ISSTSPGTSTYYDESGQQGSCVYVIDTIEASHPEFEGRAQMVKYYSSRDGNHGHT
HCAGTVGSRTYGVAKTQLFGVKVLDNGSGQYSTIIAGMDFVASDKNNRNCPKGVV
ASLSLGGGYSSSVNSAARLQSSGVMAVAAGNNNADARNYSPASEPSVCTVGASDRY
DRRSSFSNYGSVLDIFGPGTSILSTWIGGSTRSISGTSMATPHVAGLAAYLMTLGKTTAAS
ACRYIADTANKGDLSNIPFGTVNLLAYNNYQA
```

(서열 번호 20).

[0127]

실시양태에서, 효소는 섭틸리신이다. 실시양태에서, 효소는 섭틸리신의 효소 활성(예컨대, 천연 단백질과 비교하여 적어도 50%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 내의 활성)을 유지하는 섭틸리신의 자연적으로 발생된 형태, 호몰로그, 이소폼, 또는 변이체이다. 실시양태에서, 변이체는 자연적으로 발생된 형태와 비교하여 전체 서열 또는 서열의 일부(예컨대, 50, 100, 150 또는 200개의 연속 아미노산 부분) 간에 적어도 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 가진다. 섭틸리신을 코딩하는 DNA 서열의 비제한적인 예는 하기와 같다:

ATGATGAGGAAAAAGAGTTTGCTGGATGCTGACGGCCTCATGCTCGTGTTC
 ACGATGGCATTCAAGCGATTCCGCTCTGCTGCTCAACCGCGAAAAATGTTGAAAG
 GATTATATTGTCGGATTAAAGTCAGGAGTGAACCGCATCTGTCAAAAGGACAT
 CATCAAAGAGAGCGGCGGAAAAGTGGACAAGCAGTTAGAATCATCAACCGGGCA
 AAAGCGAAGCTAGACAAAGAACGCTTAAGGAAGTCAACCGGGATGTCG
 CTTATGTGGAAGAGGATCATGTGGCCCAGCCTTGGCGAAACCGTTACGGCA
 TTCCCTCTCATTAAGCGGACAAAGTGCAGGCTCAAGGCTTAAGGGAGCGAATGTA
 AAAGTAGCCGTCCTGGATAACAGGAATCCAAGCCTCTCATCCGGACTTGAACGTAGTC
 GGCAGCAAGCTTGCGCTGGGAAGCTTATAACACCGACGGAACGGACACGG
 CACACATGTTGCCGGTACAGTAGCTGCGCTTGACAATACAACGGGTGTATTAGGCGT
 TGCAGCCAAGCGTATCCTGTACCGGTTAAAGTACTGAATTCAAGCGGAAGCGGAA
 CTTACAGCGGCATTGTAAGCGGAATCGAGTGGCGACGACAAACGGCATGGATGTT
 ATCAACATGAGTCTTGAGGACCATCAGGCTCAACAGCGATGAAACAGGCGGTGA
 CAATGCATATGCAAGAGGGTTGCGTTGCGCTGCTGGAACAGCGGATCTT
 CAGGAAACACGAATACAATCGGCTATCCTGCGAAATACGACTCTGTCAATCGCAGTT
 GGCGCGGTAGACTCTAACAGCAACAGAGCTCATTTCAGCGTGGAGCAGAGCT
 TGAAGTCATGGCTCCTGGCGAGCGTGTACAGCACTTACCCACCAGCACTTATGC
 AACATTGAACCGAACGTCATGGCTCTCATGTTAGCGGGAGCAGCAGCTTGT
 CTTGTCAAAACATCGAACCTTCAGCTTACAAGTCCGAAACCGTCTCTCCAGTAC
 GGCGACTTATTGGGAAGCTCCTACTATGGAAAAGGTCTGATCAATGTCGAAGC
 TGCCGCTCAATAA

[0129] (서열 번호 21).

[0130]

펩타이신 아미노산 서열의 비제한적인 예는 하기와 같다:

MMRKKSFWLGMLTAFMLVFTMAFSDSASAAQPAKNVEKDYIVGFKSGVKTASVKKDII
 KESGGKVDKQFRIINAAKAKLDKEALKEVKNDPDVAYVEEDHVAHALAQTVPYIPLI
 KADKVQAQGFKGANVKVAVLDTGIQASHPDLNVVGASFVAGEAYNTDGNHGHTH
 AGTVAAALDNTTGVLGVAPSVSLYAVKVLNSSGSGSYSGIVSGIEWATTNGMDVINMSL
 GGASGSTAMKQAVDNAYAKGVVVVAAAGNSGSSGNTNTIGYPAKYDSVIAVGAVDSN
 SNRASFSSVGAELVMAPGAGVYSTYPTNTYATLNGTSMASPHVAGAAALILSKHPNLS
 ASQVRNRLSSTATYLGSSFYYGKGLINVEAAAQ

[0131] (서열 번호 22).

[0132]

실시양태에서, 효소는 트립신이다. 실시양태에서, 효소는 트립신의 효소 활성(예컨대, 천연 단백질과 비교하여 적어도 50%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 내의 활성)을 유지하는 트립신의 자연적으로 발생된 형태, 호몰로그, 이소폼, 또는 변이체이다. 실시양태에서, 변이체는 자연적으로 발생된 형태와 비교하여 전체 서열 또는 서열의 일부(예컨대, 50, 100, 150 또는 200개의 연속 아미노산 부분) 간에 적어도 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 가진다. 트립신을 코딩하는 DNA 서열의 비제한적인 예는 하기와 같다:

ATCGTCGGGGCTACACCTGCGCAGAGAATTCCGTCCCTTACCAAGGTGTCCCTGAAT
 GCTGGCTACCACTTCTGCGGGGGCTCCCTCATCAATGACCAGTGGGTGGTGTCCCGCG
 GCTCACTGCTACCAGTACCACTCAGGTGAGGCTGGGAGAATACAACATTGATGT
 CTTGGAGGGTGGTGAGCAGTTATCGATGCGCCAAGATCATCCGCCACCCCAAGTA
 CAGCAGCTGGACTCTGGACAATGACATCCTGCTGATCAAACACTCCACGCCTGCGGT
 CATCAATGCCCGGGTGTCCACCTTGCTGCTGCCAGTGCCTGTGCTCCGCAGGCAC
 AGAGTGCCTCATCTCCGGCTGGGCAACACCCCTGAGCAGTGGCGTCAACTACCCGG
 ACCTGCTGCAATGCCTGGTGGCCCGCTGCTGAGCCACGCCGACTGTGAAGCCTCAT
 ACCCTGGACAGATCACTAACACATGATCTGCGCTGGCTTCTGGAAAGGAGGCAAG
 GATTCCCTGCCAGGGTGAECTCTGGCGCCCTGTGGCTTGCAACGGACAGCTCCAGGGC
 ATTGTGTCCTGGGCTACGGCTGTGCCCAGAAGGGCAAGCCTGGGTCTACACCAA
 GGTCTGCAACTACGTGGACTGGATTCAAGGAGACCATGCCGCCAAC

(서열 번호 23).

[0133]

[0134]

트립신 아미노산 서열의 비제한적인 예는 하기와 같다:

IVGGYTCGANTVPYQVSLNSGYHFCGGSLINSQWVSAAHCYKSGIQVRLGEDNINVVE
 GNEQFISASKSIVHPSYNSTLNNDIMLKLKSAASLNSRVASISLPTSCASAGTQCLISGW
 GNTKSSGTSYPDVLKCLKAPI LSDSSCKSAYPGQITSNMFCAGYLEGGKDSCQGDSSGP
 VVCSGKLQGIVSWGSGCAQKNKPGVYTKVCNYVSWIKQTIASN

(서열 번호 24).

[0135]

[0136]

실시양태에서, 효소는 세라티오펩티다제이다. 실시양태에서, 효소는 세라티오펩티다제의 효소 활성(예컨대, 천연 단백질과 비교하여 적어도 50%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 내의 활성)을 유지하는 세라티오펩티다제의 자연적으로 발생된 형태, 호몰로그, 이소폼, 또는 변이체이다. 실시양태에서, 변이체는 자연적으로 발생된 형태와 비교하여 전체 서열 또는 서열의 일부(예컨대, 50, 100, 150 또는 200개의 연속 아미노산 부분) 간에 적어도 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 가진다. 세라티오펩티다제를 코딩하는 DNA 서열의 비제한적인 예는 하기와 같다:

ATGCAATCTACTAAAAAGGCAATTGAAATTACTGAATCCAGCCTCGCTGCCGCGAC
 AACCGGTTACGATGCTGTAGACGACCTGCTGCATTATCATGAGCGGGTAACGGGA
 TTCAGATTAATGGCAAGGATTCTTCTAAGCTGGCTGTTATTACCC
 GTGAGAACCAAACCTGGAACGGTTACAAGGTATTGGCCAGCCGGTCAAATTAACC
 TTCTCGTCCCGGACTATAAGTTCTTCCACCAACGTCGCCGGCAGACCGGGCTG
 AGCAAGTTCAGCGCGAACAGCAGCAGCAGGCTAAGCTGTCGCTGCAGTCCTGGC
 CGACGTCGCCAATATCACCTCACCGAAGTGGCGCCGGTCAAAGGCCAATATCA
 CCTTCGGCAACTACAGCCAGGATCGTCCCGGCCACTATGATTACGGCACCCAGGCCT
 ACGCCTCCTGCCAACACCATTGGCAGGGCAGGATTGGCGGCCAGACTTGGT
 ACAACGTAACCAATCCAACGTGAAGCATCCGGGACCGAAGACTACGGCCGCCAG
 ACGTTACCCATGAGATTGGCCATGCGCTGGGCTGAGCCACCCGGGCGACTACAA
 CGCCGGTGAGGGCAACCCGACCTATAGAGATGTCACCTATGCGGAAGATAACCGCC
 AGTTCAGCCTGATGAGCTACTGGAGTGAAACCAATACCGTGGGACACGGCGGT
 CACTATGCCCGGCTCCGCTGCTGGATGACATTGCCGCACTCAGCATCTGTATGGC
 GCCAACCTGTCGACCCGCACCGGACACCGTGTACGGCTTAACCTAACCGGT
 CGTGACTTCCTCAGCACCACCAACTCGCAGAAAGTGTACCGCTGGGAT
 GCGGGCGGCAACGATACTTCGACTTCTCCGGTACACCGCTAACAGCGCATCAAC
 CTGAACGAGAAATGGTTCTCGACGTGGGCGGCTGAAGGGCAACGTGTCGATCGC
 CGCCGGTGTGACCATTGAGAACGCCATTGGCGGTTCCGGCAACGACGTGATCGTGT
 GCAACCGGCCATAACGTGCTGAAAGGCGCGGGTAACGACGTGCTGTTCTC
 GGCAGGGCGGGCGGATGAATTGTGGGCGGTGCGGCAAAGACATCTCGTGT
 TGCCGCCAGCGATTCCGACCGGGCGCTCAGACTGGATCCGCGACTTCCAGAAAG
 GGATCGACAAGATCGACCTGTCGTTCTCAATAAGAACGCGAGAGCAGCGATT
 ATTCACTCGTCGATCACTCAGCGCACGCCGGTGAGGCGCTGCTGAGCTAAC
 GCGTCCAGCAACGTGACCGATTGTCGGTGAACATCGTGGGCATCAGGCCCGGA
 CTTCCCTGGTAAAATCGTCGGCAGGTAGACGTCGCCACGGACTTATCGTGAA

(서열 번호 25).

[0137]

[0138] 세라티오펩티다제 아미노산 서열의 비제한적인 예는 하기와 같다:

MQSTKKIAIEITESSLAAATTGYDAVDDLLHYHERGNGIQINGKDSFSNEQAGLFITRENQ
 TWNGYKVFQGPVKLTFSFPDYKFSSTNVAGDTGLSKFSAEQQQQAKLSLQSWADVANI
 TTEVAAGQKANITFGNYSQDRPGHYDGTQAYAFLPNTIWQGQDLGGQTWYNVNS
 NVKHPATEDYGRQTFTHEIGHALGLSHPGDYNAGEGNPTYRDVTYAEDETRQFSLMSYW
 SETNTGGDNGGHYAAAPLDDIAAIQHLYGANLSTRTGDTVYGFNSNTGRDFLSTSNS
 QKVIFAAWDAGGNDTFDFSGYTANQRINLNEKWFSVDVGLKGNVSIAGVTIENAIGGS
 GNDVIVGNAANNVLKGAGNDVLFGGGGADELWGGAGKDFVFSAAASDASPASDWI
 RDFQKGIDKIDLSFFNKEAQSSDFIHFDHFSGTAGEALLSYNASSNVTLSVNIGGHQA
 PDFLVKIVGQVVDVATDFIV

(서열 번호 26).

[0139]

[0140] 실시양태에서, 효소는 DN아제이다. 실시양태에서, 효소는 DN아제의 효소 활성(예컨대, 천연 단백질과 비교하여 적어도 50%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 내의 활성)을 유지하는 DN아제의 자연적으로 발생된 형태, 호몰로그, 이소폼, 또는 변이체이다. 실시양태에서, 변이체는 자연적으로 발생된 형태와 비교하여 전체 서열 또는 서열의 일부(예컨대, 50, 100, 150 또는 200개의 연속 아미노산 부분) 간에 적어도 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 가진다. 실시양태에서, 효소는 DN아제 I이다. 실시양태에서, DN아제 I는 소 체장 DN아제 I이다. 소 체장 DN아제 I를 코딩하는 DNA 서열의 비제한적인 예는 하기와 같다:

TTGAAGATTGCTGTTCAACATTAGAACCTTCGGTGAACACTAAATGTCTAACGCT
 ACTTTGGCATCTTACATCGTTAGAATTGTCAGAACAGATATGATATCGTTAATTCAA
 GAAGTTAGAGACTCTCACTGGITGCAGTTGGTAAATTGTTAGACTACTTGAACCAA
 GATGACCCAAACACTTACCAACTACGTTGTTCTGAACCATTGGTAGAAACTCTTAC
 AAAGAAAGATACTTATTCTGTTCAGACCAACAAAGTTCAGTTGTTACGACGTTACTTAC
 CAATACGACGACGGTGCAGATCTGTGGTAACGATTCTTCTCCAGAGAACCTGCT
 GTTGTAAATTCTCATCACACTCTACCAAGGTTAAAGAGTTGCTATCGTTGCTTGC
 ATTCTGCTCCTCTGACGCTGTTGCTGAAATTAACTCTTGTACGACGTTACTTAC
 TGTTCAACAGAAATGGCACTTGAACGACGTCATGTTGATGGGTGACTTTAACGCTGA
 TTGCTCTTATGTTACTTCTCAATGGCTTCAATTAGATTGAGAACATCTTCAACT
 TTCCAATGGTTAACCTGATTCCGCTGATACCACTGCTACTAGTACCAACTGTGCTT
 ACGATAGAACGTTGCTGGATCATTATTGCAATCTTCTGTTGTCAGGTTCAGC
 GGCCCTTCTGATTCCAAGCTGCATATGGTTGCTAATGAAATGGCTTAGCCATT
 TCTGATCACTACCCAGTTGAAGTCACATTGACATAA

(서열 번호 27).

[0141]

소 체장 DN아제 I 아미노산 서열의 비제한적인 예는 하기와 같다:

LKIAAFNIRTFGETKMSNATLASYIVRVRDYDIVLIQEVRDSHLAVGKLLDYLNQDDP
 NTYHYVVSEPLGRNSYKERYLFLFRPNKVSVLDTYQYDDGCESCGNDSFSREPAVKFS
 SHSTKVKEFAIVALHSAPSVAEINSLYDVYLDVQQKWHLNDVMLMGDFNADCSYV
 TSSQWSSIRLRTSSTFQWLIPDSADTTATSTNCAYDRIVVAGSLLQSSVPGSAAPDFQA
 AYGLSNEMALAIISDHYPVEVTLT

(서열 번호 28).

[0143]

실시양태에서, 조성물 또는 조합은 프로바이오틱 박테리아를 포함한다.

[0145]

실시양태에서, 프로바이오틱 박테리아는 프로바이오틱 *P. 속*의 종, 스타필로코커스속의 종(*Staphylococcus sp.*), 및/또는 코리네박테리움속의 종(*Corynebacterium sp.*) 박테리아이다.

[0146]

실시양태에서, 프로바이오틱 박테리아는 베타프로테오박테리아(*Betaproteobacteria*)과 내의 박테리아이다.

[0147]

실시양태에서, 프로바이오틱 박테리아는 프로바이오틱 *P. 아크네스* 박테리아이다.

[0148]

실시양태에서, *P. 아크네스* 박테리아는 (a) 서열 번호 2로 기재된 KPA171202 타입 균주 16S rDNA 서열과 비교하여 T992C 돌연변이를 포함하는 16S 리보솜 DNA(rDNA: ribosomal) 서열을 가지고/거나; (b) 서열 번호 2로 기재된 KPA171202 타입 균주 16S rDNA 서열과 비교하여 T838C 돌연변이를 포함하는 16S rDNA 서열을 가지고/거나; (c) 서열 번호 2로 기재된 KPA171202 타입 균주 16S rDNA 서열과 비교하여 C1322T 돌연변이를 포함하는 16S rDNA 서열을 가지고/거나; (d) 서열 번호 2로 기재된 KPA171202 타입 균주 16S rDNA 서열과 비교하여 C986T 돌연변이를 포함하는 16S rDNA 서열을 가지고/거나; (e) 서열 번호 3의 서열과 동일한 16S rDNA 서열을 가지고/거나; (f) 서열 번호 4의 서열과 동일한 16S rDNA 서열을 가지고/거나; (g) 선형 플라스미드를 포함하지 않고/거나; (h) 병독성 인자를 가지는 플라스미드를 포함하지 않고/거나; (i) 염색체외 리파제 및/또는 밀착 부착 병독성 인자를 코딩하는 플라스미드를 가지지 않는다.

[0149]

실시양태에서, *P. 아크네스* 박테리아는 (a) 부유성 배양에서 성장되었을 때, 병원성 *P. 아크네스* 균주에 의해 생산되는 리파제 수준의 약 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% 또는 95% 미만을 생산하고/거나; (b) 부착성 배양에서 성장되었을 때, 병원성 *P. 아크네스* 균주에 의해 생산되는 리파제 수준의 약 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% 또는 95% 미만을 생산하고/거나; (c) 병원성 *P. 아크네스* 균주보다 적어도 50% 적게 상피 세포에 부착되고/거나; (d) 병원성 *P. 아크네스* 균주보다 염증성이 더 적다.

[0150]

실시양태에서, 조합 또는 조성물은 적어도 하나의 추가 프로바이오틱 박테리아를 포함한다. 실시양태에서, 적어도 하나의 추가 프로바이오틱 박테리아는 프로피오니박테리움 그라누로섬(*Propionibacterium granulosum*) 및/또

는 프로피오니박테리움 아비둠(*Propionibacterium avidum*)을 포함한다.

- [0151] 실시양태에서, 병원성 *P. 아크네스* 균주는 (a) 서열 번호 2로 기재된 KPA171202 타입 균주 16S rDNA 서열과 비교하여 G1058C 돌연변이를 포함하는 16S rDNA 서열을 가지고/거나; (b) 서열 번호 2로 기재된 KPA171202 타입 균주 16S rDNA 서열과 비교하여 G1058C 및 A1201C 돌연변이를 포함하는 16S rDNA 서열을 가지고/거나; (c) 서열 번호 2로 기재된 KPA171202 타입 균주 16S rDNA 서열과 비교하여 G529A 돌연변이를 포함하는 16S rDNA 서열을 가지고/거나; (d) 서열 번호 2로 기재된 KPA171202 타입 균주 16S rDNA 서열과 비교하여 G1004A 및 T1007C 돌연변이를 포함하는 16S rDNA 서열을 가지고/거나; (e) 서열 번호 2로 기재된 KPA171202 타입 균주 16S rDNA 서열과 비교하여 G1268A 돌연변이를 포함하는 16S rDNA 서열을 가지고/거나; (f) 서열 번호 2로 기재된 KPA171202 타입 균주 16S rDNA 서열과 비교하여 T554C 및 G1058C 돌연변이를 포함하는 16S rDNA 서열을 가지고/거나; (g) 서열 번호 5의 서열과 동일한 16S rDNA 서열을 가지고/거나; (h) 서열 번호 6의 서열과 동일한 16S rDNA 서열을 가지고/거나; (i) 서열 번호 7의 서열과 동일한 16S rDNA 서열을 가지고/거나; (j) 서열 번호 8의 서열과 동일한 16S rDNA 서열을 가지고/거나; (k) 서열 번호 9의 서열과 동일한 16S rDNA 서열을 가지고/거나; (l) 서열 번호 10의 서열과 동일한 16S rDNA 서열을 가진다.
- [0152] 실시양태에서, 조합 또는 조성물은 적어도 하나의 추가 *P. 아크네스* 박테리오파지를 추가로 포함한다.
- [0153] 실시양태에서, 조성물 또는 조합은 약학적으로 허용가능한 담체를 포함한다. 실시양태에서, 약학적으로 허용가능한 담체는 에멀젼을 포함한다. 실시양태에서, 에멀젼은 수중유 에멀젼 또는 유중수 에멀젼이다. 실시양태에서, 조합(들)은 크림, 로션, 혼탁제, 또는 수용액을 포함하거나, 또는 그러한 형태이다.
- [0154] 실시양태에서, 박테리오파지를 포함하는 조성물을 제공한다. 실시양태에서, 조성물은 피부에의 국소 도포용으로 제제화된다(즉, 조성물은 국소용 조성물이다). 실시양태에서, 조성물은 약학 조성물이다.
- [0155] 한 측면에서, 야생형 *P. 아크네스* 박테리오파지 및 단리된 프로바이오틱 *P. 아크네스* 박테리아를 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 실시양태에서, 조성물은 약학적으로 허용가능한 담체를 추가로 포함한다.
- [0156] 한 측면에서, 박테리오파지 및/또는 단리된 프로바이오틱 *P. 아크네스* 박테리아 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.
- [0157] 실시양태에서, 약학 조성물은 피부에의 국소 투여용으로 제제화된다. 실시양태에서, 약학적으로 허용가능한 담체는 에멀젼을 포함한다. 실시양태에서, 에멀젼은 수중유 에멀젼 또는 유중수 에멀젼이다. 실시양태에서, 약학 조성물은 크림, 로션, 혼탁제, 또는 수용액 형태이다.
- [0158] 실시양태에서, 조성물 또는 조합은 적어도 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 *P. 아크네스* 박테리오파지를 포함한다. 실시양태에서, *P. 아크네스* 박테리오파지는 1 초파의 *P. 아크네스* 박테리오파지 타입을 포함한다.
- [0159] 실시양태에서, 단리된 프로바이오틱 *P. 아크네스* 박테리아를 포함하는 조합 또는 조성물은 적어도 하나의 추가 박테리아를 추가로 포함할 수 있다.
- [0160] 실시양태에서, *P. 아크네스* 박테리아는 서열 번호 2로 기재된 KPA171202 타입 균주 16S rDNA 서열과 비교하여 T992C, T838C, C1322T, 및/또는 C986T 돌연변이를 포함하는 16S rDNA 서열을 가진다. 실시양태에서, *P. 아크네스* 박테리아는 서열 번호 2로 기재된 KPA171202 타입 균주 16S rDNA 서열과 비교하여 T838C 및 C1322T 돌연변이를 포함하는 16S rDNA 서열을 포함한다. 실시양태에서, *P. 아크네스* 박테리아는 ProI 균주이다. 실시양태에서, *P. 아크네스* 박테리아는 서열 번호 2로 기재된 KPA171202 타입 균주 16S rDNA 서열과 비교하여 C986T 및 T992C 돌연변이를 포함하는 16S rDNA 서열을 포함한다. 실시양태에서, *P. 아크네스* 박테리아는 ProII 균주이다. 실시양태에서, *P. 아크네스* 박테리아는 (a) 서열 번호 2로 기재된 KPA171202 타입 균주 16S rDNA 서열과 비교하여 T992C 돌연변이를 포함하는 16S rDNA 서열을 포함하고/거나; (b) 서열 번호 2로 기재된 KPA171202 타입 균주 16S rDNA 서열과 비교하여 T838C 돌연변이를 포함하는 16S rDNA 서열을 포함하고/거나; (c) 서열 번호 2로 기재된 KPA171202 타입 균주 16S rDNA 서열과 비교하여 C1322T 돌연변이를 포함하는 16S rDNA 서열을 포함하고/거나; (d) 서열 번호 2로 기재된 KPA171202 타입 균주 16S rDNA 서열과 비교하여 C986T 돌연변이를 포함하는 16S rDNA 서열을 포함하고/거나; (e) 서열 번호 3의 서열과 동일한 16S rDNA 서열을 포함하고/거나; (f) 서열 번호 4의 서열과 동일한 16S rDNA 서열을 포함하고/거나; (g) 선형 플라스미드를 포함하지 않고/거나; (h) 병독성 인자를 포함하는 플라스미드를 포함하지 않고/거나; (i) 염색체와 리파제 및/또는 밀착 부착 병독성 인자를 코딩하는 플라스미드를 포함하지 않는다. 실시양태에서, *P. 아크네스* 박테리아는 서열 번호 3 또는 4의 서열과 동일한 16S rDNA 서열을 가진다.

[0161] 실시양태에서, *P. 아크네스* 박테리아는 (a) 부유성 배양에서 성장되었을 때, 병원성 *P. 아크네스* 균주에 의해 생산되는 리파제 수준의 약 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% 또는 95% 미만을 생산하고/거나; (b) 부착성 배양에서 성장되었을 때, 병원성 *P. 아크네스* 균주에 의해 생산되는 리파제 수준의 약 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% 또는 95% 미만을 생산하고/거나; (c) 병원성 *P. 아크네스* 균주보다 적어도 50% 적게 상피 세포에 부착되고/거나; (d) 병원성 *P. 아크네스* 균주보다 염증성이 더 적다. 실시양태에서, 병원성 *P. 아크네스* 균주는 (a) 서열 번호 2로 기재된 KPA171202 타입 균주 16S rDNA 서열과 비교하여 G1058C 돌연변이를 포함하는 16S rDNA 서열을 가지고/거나; (b) 서열 번호 2로 기재된 KPA171202 타입 균주 16S rDNA 서열과 비교하여 G1058C 및 A1201C 돌연변이를 포함하는 16S rDNA 서열을 가지고/거나; (c) 서열 번호 2로 기재된 KPA171202 타입 균주 16S rDNA 서열과 비교하여 G529A 돌연변이를 포함하는 16S rDNA 서열을 가지고/거나; (d) 서열 번호 2로 기재된 KPA171202 타입 균주 16S rDNA 서열과 비교하여 G1004A 및 T1007C 돌연변이를 포함하는 16S rDNA 서열을 가지고/거나; (e) 서열 번호 2로 기재된 KPA171202 타입 균주 16S rDNA 서열과 비교하여 G1268A 돌연변이를 포함하는 16S rDNA 서열을 가지고/거나; (f) 서열 번호 2로 기재된 KPA171202 타입 균주 16S rDNA 서열과 비교하여 T554C 및 G1058C 돌연변이를 포함하는 16S rDNA 서열을 가지고/거나; (g) 서열 번호 5의 서열과 동일한 16S rDNA 서열을 가지고/거나; (h) 서열 번호 6의 서열과 동일한 16S rDNA 서열을 가지고/거나; (i) 서열 번호 7의 서열과 동일한 16S rDNA 서열을 가지고/거나; (j) 서열 번호 8의 서열과 동일한 16S rDNA 서열을 가지고/거나; (k) 서열 번호 9의 서열과 동일한 16S rDNA 서열을 가지고/거나; (l) 서열 번호 10의 서열과 동일한 16S rDNA 서열을 가진다.

[0162] 서열 번호 2는 KPA171202 타입 균주에 대한 16S rDNA 서열이고, 이는 하기와 같다:

```

1   TTTTCATTG GAGAGTTG TCCTGGCTCA GGACGAACGC TGGCGGCGTG CTTAACACAT
61  GCAAGTCGAA CGGAAAGGCC CTGCTTTGT GGGGTGCTCG AGTGGCGAAC GGGTGAGTAA
121 CACGTGAGTA ACCTGCCCTT GACTTGGGA TAACTTCAGG AAACTGGGGC TAATACCGGA
181 TAGGAGCTCC TGCTGCATGG TGGGGGTTGG AAAGTTCCG CGGTTGGGG A TGGACTCGCG
241 GCTTATCAGC TTGTTGGTGG GGTAGTGGCT TACCAAGGCT TTGACGGGT GCGGGCCTGA
301 GAGGGTGACC GGCCACATTG GGACTGAGAT ACGGCCCAGA CTCCTACGGG AGGCAGCAGT
361 GGGGAATATT GCACAATGGG CGGAAGCCTG ATGCAGCAAC GCGCGTGC GGATGACGGC
421 CTTCGGGTTG TAAACCGTT TCGCCTGTGA CGAAGCGTGA GTGACGGTAA TGGGTAAAGA
481 AGCACCGGCT AACTACGTGC CAGCAGCCGC GGTGATACTGT AGGGTGCAG GCGTTGTCGG
541 ATTTATTGGG CGTAAAGGGC TCGTAGGTGG TTGATCGCGT CGGAAGTGT A TCTTGGGC
601 TTAACCCCTGA GCGTGCTTC GATACGGGTT GACTTGAGGA AGGTAGGGGA GAATGGAATT
661 CCTGGTGGAG CGGTGGAATG CGCAGATATC AGGAGGAACCA CCAGTGGCGA AGGCAGGTTCT
721 CTGGGCCTTT CCTGACGCTG AGGAGCGAAA GCGTGGGGAG CGAACAGGCT TAGATACCCT
781 GGTAGTCCAC GCTGTAAACG GTGGGTACTA GGTGTGGGT CCATTCCACG GGTTCGGTGC
841 CGTAGCTAAC GCTTTAAGTA CCCCCCTGG GGAGTACGGC CGCAAGGCTA A AACTCAAAG
901 GAATTGACGG GGCCCCGCAC AAGCGGCGGA GCATGCGGAT TAATTCGATG CAACGCGTAG
961 AACCTTACCT GGGTTTGACA TGGATCGGG A GTGCTCAGAG ATGGGTGTGC CTCTTTGGG
1021 GTCGGTTCAC AGGTGGTGCA TGGCTGTCGT CAGCTCGTGT CGTGAGATGT TGGGTTAAGT
1081 CCCGCAACGA GCGCAACCCCT TGGTCACTGT TGCCAGCAGC TTATGGTGGG GACTCAGTGG
1141 AGACCGCCGG GGTCAACTCG GAGGAAGGTG GGGATGACGT CAAGTCATCA TGCCCCTTAT
1201 GTCCAGGGCT TCACCATGTC TACAATGGCT GGTACAGAGA GTGGCGAGCC TGTGAGGGTG
1261 AGCGAATCTC GGAAAGCCGG TCTCAGTTCG GATTGGGGTC TGCAACTCGA CCTCATGAAG
1321 TCGGAGTCGC TAGTAATCGC AGATCAGCAA CGCTGCGGTG AATACGTTCC CGGGGCTTGT
1381 ACACACCAGCC CGTCAAGTCA TGAAAAGTTGG TAACACCCGA AGCCGGTGGC CTAACCGTTG
1441 TGGGGGAGGC GTCGAAGGTG GGACTGGTGA TTAGGACTAA GTCGTAACAA GGTAGCCGTA
1501 CGCGAAGGTG CGGCTGGATC ACCTCCTTTC TAAGGAG

```

[0163]

[0164] 서열 번호 3은 ProI 프로바이오틱 균주에 대한 16S rDNA 서열이고, 이는 하기와 같다:

[0165] 뉴클레오티드 838.838

[0166] ProI 돌연변이 T838C

[0167] 뉴클레오티드 1322.1322

[0168]

ProI 돌연변이 C1322T

```

1  TTTTCATTG GAGAGTTGA TCCTGGCTCA GGACGAACGC TGGCGGCGTG CTTAACACAT
61  GCAAGTCGAA CGGAAAGGCC CTGCTTTGT GGGGTGCTCG AGTGGCAAC GGGTAGTAA
121  CACGTGAGTA ACCTGCCCTT GACTTGGGA TAACTTCAGG AACTGGGGC TAATACCGA
181  TAGGAGCTCC TGCTGCATGG TGGGGGTTGG AAAGTTTCGG CGGTGGGA TGGACTCGC
241  GCTTATCAGC TTGTTGGTGG GGTAGTGGCT TACCAAGGCT TTGACGGGTAA GCGGGCCTGA
301  GAGGGTGACC GGCCACATTG GGACTGAGAT ACGGCCAGA CTCCTACGGG AGGCAGCAGT
361  GGGGAATATT GCACAATGGG CGGAAGCCTG ATGCAGCAAC GCGCGTGC CGATGACGGC
421  CTTGGGGTTG TAAACCGCTT TCGCCTGTGA CGAAGCGTGA GTGACGGTAA TGGGTAAAGA
481  AGCACCGGCT AACTACGTGC CAGCAGCCGC GGTGATACGT AGGGTGCAG CGTTGTCCGG
541  ATTTATTGGG CGTAAAGGCC TCGTAGGTGG TTGATCGCT CGGAAGTGTAA ATCTTGGGC
601  TTAACCCCTGA GCGTGTTTC GATACTGGTT GACTTGAGGA AGGTAGGGGA GAATGGAATT
661  CCTGGTGGAG CGGTGGAATG CGCAGATATC AGGAGGAACA CCAGTGGCGA AGGCGGTTCT
721  CTGGGCCTT CCTGACGCTG AGGAGCGAAA GCGTGGGAG CGAACAGGCT TAGATACCC
781  GGTAGTCCAC GCTGTAAACG GTGGGTACTA GGTGTGGGT CCATTCCACG GGTCCCGC
841  CGTAGCTAAC GCTTTAAGTA CCCCCCCTGG GGAGTACGGC CGCAAGGCTA AACTCAAAG
901  GAATTGACGG GGCCCCCGAC AACCGGGGA GCATGCGGAT TAATTGATG CAACCGTAG
961  AACCTTACCT GGGTTGACA TGGATCGGA GTGCTCAGAG ATGGGTGTGC CTCTTTGGG
1021  GTCCGGTTCAC AGGTGGTGCA TGGCTGTCGT CAGCTCGTGT CGTGAGATGT TGGGTAAAGT
1081  CCCGCAACGA GCGCAACCCCT TGTTCACTGT TGCCAGCACG TTATGGTGGG GACTCAGTGG
1141  AGACCGCCGG GGTCAACTCG GAGGAAGGTG GGGATGACGT CAAGTCATCA TGCCCTTAT
1201  GTCCAGGGCT TCACCGCATGC TACAATGGCT GGTACAGAGA GTGGCGAGCC TGTGAGGGTG
1261  AGCGAATCTC GGAAAGCCGG TCTCAGTTCG GATTGGGTC TGCAACTCGA CCTCATGAAG
1321  TTGGAGTCGC TAGTAATCGC AGATCAGCAA CGCTGCGGTG AATACGTTCC CGGGGCTTGT
1381  ACACACCGCC CGTCAAGTCA TGAAAGTTGG TAACACCCGA AGCCGGTGGC CTAACCGTTG
1441  TGGGGGAGCC GTCGAAGGTG GGACTGGTGA TTAGGACTAA GTCGTAACAA GGTAGCCGTA
1501  CCGGAAGGTG CGGCTGGATC ACCTCCTTTC TAAGGAG

```

[0169]

[0170]

서열 번호 4는 ProII 프로바이오틱 균주에 대한 16S rDNA 서열이고, 이는 하기와 같다:

[0171]

뉴클레오티드 986.986

[0172]

ProII 돌연변이 C986T

[0173]

뉴클레오티드 992.992

[0174]

ProII 돌연변이 T992C

1 TTTTCATTG GAGAGTTGAC TCCGGCTCA GGACGAACGC TGCGCCGTG CTTAACACAT
61 GCAAGTCGAA CGGAAAGGCC CTGCTTTGT GGGGTGCTCG AGTGGCGAAC GGGTGACTAA
121 CACGTGAGTA ACCTGCCCTT GACTTTGGGA TAACTCAGG AAACGGGGC TAATACCGGA
181 TAGGAGCTCC TGCTGCATGG TGGGGGTGG AAAGTTCGG CGGTTGGGGA TGACTCGCG
241 GCTTATCAGC TTGTTGGTGG GGTAGTGGCT TACCAAGGCT TTGACGGGTA GCCGGCCTGA
301 GAGGGTGACC GCCCACATTG GGACTGAGAT ACGGCCCAGA CTCCTACGGG AGGCAGCAGT
361 GGGGAATATT GCACAATGGG CGGAAGCCTG ATGCAGAAC GCCGCGTGC GGATGACGGC
421 CTTCGGGTTG TAAACCGCTT TCGCCTGTGA CGAAGCGTGA GTGACGGTAA TGGGTAAAGA
481 AGCACCGGCT AACTACGTGC CAGCAGCCGC GGTGATAACGT AGGGTGCAG GCGTGTCCGG
541 ATTTATTGGG CGTAAAGGGC TCGTAGGTGG TTGATCCGT CGGAAGTGTAA ATCTTGGGGC
601 TTAACCTGAA CGCTGCTTTC GATACGGGT GACTTGAGGA AGGTAGGGGA GAATGGAATT
661 CCTGGTGGAG CGGTGGAATG CGCAGATATC AGGAGGAACCA CCAGTGGCGA AGGCGGTTCT
721 CTGGGCCTT CCTGACGCTG AGGAGCGAAA CGCTGGGGAG CGAACAGGCT TAGATACCCCT
781 GGTAGTCCAC GCTGTAACG GTGGGTACTA GGTGTGGGT CCATTCACG GTTCCCGTGC
841 CGTAGCTAAC GCTTTAAGTA CCCCCGCCTGG GGAGTACGGC CGCAAGGCTA AAACCTCAAAG
901 GAATTGACGG GGCCCGCAG AAGCGGGGAA GCATGGGAT TAATCGATG CAACCGCTAG
961 AACCTTACCT GGGTTTGACA TGGATTGGGA GCGCTCAGAG ATGGGTGTGC CTCTTTGGG
1021 GTCGGTTCAC AGGTGGTGC TGGCTGTCGT CAGCTCGTGT CGTGAGATGT TGGGTTAAAGT
1081 CCCGCAACGA GCGCAACCCCT TGTTCACTGT TGCCAGCACG TTATGGTGGG GACTCAGTGG
1141 AGACCGCCGG GGTCAACTCG GAGGAAGGTG GGGATGACGT CAAGTCATCA TGCCCCTTAT
1201 GTCCAGGGCT TCACGCATGC TACAATGGCT GGTACAGAGA GTGGCGAGCC TGTGAGGGTG
1261 AGCGAATCTC GGAAAGCCGG TCTCAGTTCG GATTGGGTC TGCAACTCGA CCTCATGAAG
1321 TCGGAGTCGC TAGTAATCGC AGATCAGCAA CGCTGGGTG AATACGTTCC CGGGGCTTGT
1381 ACACACCGCC CGTCAAGTCA TGAAAGTTGG TAACACCCGA AGCCGGTGGC CTAACCGTTG
1441 TGGGGGAGCC GTCGAAGGTG GGACTGGTGA TTAGGACTAA GTCGTAACAA GGTAGCCGTA
1501 CGCGAAGGTG CGGCTGGATC ACCTCCCTTC TAAGGAG

[0175]

[0176]

을 생산한다. 실시양태에서, *P. 아크네스* 박테리아는 부착성 배양에서 성장되었을 때, 병원성 *P. 아크네스* 균주에 의해 생산되는 리파제 수준의 약 1-5%, 1-10%, 1-20%, 1-30%, 5-50%, 5-40%, 5-30%, 5-20%, 5-10%, 10-50%, 10-40%, 10-30%, 10-20%, 20-50%, 20-40%, 또는 20-30%를 생산한다. 실시양태에서, 리파제는 세포외 리파제이다.

[0177] 실시양태에서, *P. 아크네스* 박테리아(예컨대, 예로서, 비교를 위한 프로바이오틱 또는 병원성 *P. 아크네스* 박테리아)에 의해 생산되는 리파제 수준은 배양 상청액 중의 리파제 수준이다. 실시양태에서, 배양 상청액은 여과된 것이다. 실시양태에서, 배양 상청액은 액체(부유성) 배양물로부터의 것이다. 실시양태에서, 배양 상청액은 부착성 배양물로부터의 것이다. 리파제 수준을 검출하는 방법의 비제한적인 예로는 흡광도, 브래드퍼드(Bradford) 단백질 검정법, 뷔렛(Biuret) 시험 도출 검정법, 플루오레스민, 아미도 블랙, 콜로이드성 금, 질소 검출, 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC: High-performance liquid chromatography), 액체 크로마토그래피-질량 분석법 (LC/MS: Liquid chromatography-mass spectrometry), 효소 결합 면역흡착 검정법(ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay), 단백질 면역침강, 면역전기영동, 및 웨스턴 블로트를 포함한다.

[0178] 실시양태에서, *P. 아크네스* 박테리아는 병원성 *P. 아크네스* 균주보다 적어도 약 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% 또는 95% 적게 상피 세포에 부착된다. 실시양태에서, *P. 아크네스* 박테리아는 병원성 *P. 아크네스* 균주보다 적어도 약 50% 적게 상피 세포에 부착된다. 실시양태에서, *P. 아크네스* 박테리아는 병원성 *P. 아크네스* 균주보다 적어도 약 60% 적게 상피 세포에 부착된다. 실시양태에서, *P. 아크네스* 박테리아는 병원성 *P. 아크네스* 균주보다 적어도 약 70% 적게 상피 세포에 부착된다. 실시양태에서, *P. 아크네스* 박테리아는 병원성 *P. 아크네스* 균주보다 적어도 약 80% 적게 상피 세포에 부착된다. 실시양태에서, *P. 아크네스* 박테리아는 병원성 *P. 아크네스* 균주보다 적어도 약 90% 적게 상피 세포에 부착된다. 실시양태에서, *P. 아크네스* 박테리아는 병원성 *P. 아크네스* 균주보다 적어도 1-5%, 1-10%, 1-20%, 1-30%, 5-50%, 5-40%, 5-30%, 5-20%, 5-10%, 10-50%, 10-40%, 10-30%, 10-20%, 20-50%, 20-40%, 20-30%, 50-60, 50-70, 50-80, 50-90, 60-80, 70-90 적게 상피 세포에 부착된다.

[0179] 실시양태에서, *P. 아크네스* 박테리아(예컨대, 예로서, 비교를 위한 프로바이오틱 또는 병원성 *P. 아크네스* 박테리아)의 상피 세포에의 부착은 A-432 상피 세포를 사용하여 측정된다. 실시양태에서, 상피 세포는 조직 배양 플레이트 또는 플라스크 상에 융합성 상태이다. 실시양태에서, 부착은 배양된 상피 세포에 부착된 *P. 아크네스* 박테리아에 의해 형성된 콜로니의 개수를 측정함으로써 검출된다.

[0180] 실시양태에서, *P. 아크네스* 박테리아는 병원성 *P. 아크네스* 균주보다 염증성이 더 적다.

[0181] 실시양태에서, 병원성 *P. 아크네스* 균주의 박테리아, 또는 병원성 *P. 아크네스* 균주의 박테리아에 의해 생산된 화합물과 비교하여, *P. 아크네스* 박테리아, 또는 *P. 아크네스* 박테리아에 의해 생산된 화합물과 접촉한 면역 세포에 의해 방출된 염증성 시토카인의 수준이 더 낮다면(예컨대, 적어도 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 또는 90% 더 적다면), *P. 아크네스* 박테리아는 병원성 *P. 아크네스* 균주보다 염증성이 더 적은 것이다. 실시양태에서, *P. 아크네스* 박테리아와 접촉한 조직(예컨대, 피부 조직)에서 더 낮은 수준의 염증성 시토카인이 방출되었다면, *P. 아크네스* 박테리아는 병원성 *P. 아크네스* 균주보다 염증성이 더 적은 것이다. 실시양태에서, 조직은 피부 조직이다. 실시양태에서, 조직은 귀 조직, 예컨대, 마우스의 귀 조직이다. 실시양태에서, 염증성 시토카인은 IL-1 β , IL-6, IL-17, 또는 TNF α , 또는 그의 임의 조합이다.

[0182] 실시양태에서, 병원성 *P. 아크네스* 균주는 (a) 서열 번호 2로 기재된 KPA171202 타입 균주 16S rDNA 서열과 비교하여 G1058C 돌연변이를 포함하는 16S rDNA 서열을 가지고/거나; (b) 서열 번호 2로 기재된 KPA171202 타입 균주 16S rDNA 서열과 비교하여 G1058C 및 A1201C 돌연변이를 포함하는 16S rDNA 서열을 가지고/거나; (c) 서열 번호 2로 기재된 KPA171202 타입 균주 16S rDNA 서열과 비교하여 G529A 돌연변이를 포함하는 16S rDNA 서열을 가지고/거나; (d) 서열 번호 2로 기재된 KPA171202 타입 균주 16S rDNA 서열과 비교하여 G1004A 및 T1007C 돌연변이를 포함하는 16S rDNA 서열을 가지고/거나; (e) 서열 번호 2로 기재된 KPA171202 타입 균주 16S rDNA 서열과 비교하여 G1268A 돌연변이를 포함하는 16S rDNA 서열을 가지고/거나; (f) 서열 번호 2로 기재된 KPA171202 타입 균주 16S rDNA 서열과 비교하여 T554C 및 G1058C 돌연변이를 포함하는 16S rDNA 서열을 가지고/거나; (g) 서열 번호 5의 서열과 동일한 16S rDNA 서열을 가지고/거나; (h) 서열 번호 6의 서열과 동일한 16S rDNA 서열을 가지고/거나; (i) 서열 번호 7의 서열과 동일한 16S rDNA 서열을 가지고/거나; (j) 서열 번호 8의 서열과 동일한 16S rDNA 서열을 가지고/거나; (k) 서열 번호 9의 서열과 동일한 16S rDNA 서열을 가지고/거나; (l) 서열 번호 10의 서열과 동일한 16S rDNA 서열을 가진다.

[0183]

서열 번호 5는 하기와 같다(타입 균주 KPA171202의 16S 서열과 비교하여 돌연변이는 밑줄로 표시되어 있다):

```

AGAGTTTGATCCTGGCTCAGGACGAACGCTGGCGCGTGCTTAACACATGCAAGTC
GAACGGAAAGGCCCTGCTTTGTGGGTGCTCGAGTGGCGAACGGGTGAGTAACAC
GTGAGTAACCTGCCCTGACTTGGGATAACTCAGGAAACTGGGCTAATACCGGA
TAGGAGCTCCTGCTGCATGGTGGGGTTGGAAAGTTCGCGGTTGGGATGGACT
CGCGCTTATCAGCTTGTGGTAGTGGCTTACCAAGGCTTGACGGTAGCC
GGCCTGAGAGGGTGACCGGCCACATTGGGACTGAGATAACGGCCAGACTCCTACGG
GAGGCAGCAGTGGGAATATTGACAATGGCGGAAGCCTGATGCAGCAACGCCGC
GTGCGGGATGACGCCCTCGGGTTGTAACCGCTTCGCCTGTGACGAAGCGTGAGT
GACGGTAATGGTAAAGAACCGCTAAGTACGTGCCAGCAGCCCGGTGATAC
GTAGGGTGCAGCGTTGCGGATTATTGGCGTAAAGGGCTCGTAGGTGGTTGAT
CGCGTCGGAAGTGTAACTCTGGGCTAACCTGAGCGTGTGATACGGTTGA
CTTGAGGAAGGTAGGGAGAATGGAATTCTGGTGGAGCGGTGGAATGCGCAGATA
TCAGGAGGAACACCAACTGGCGAAGGCGTTCTGGGCCCTTCTGACGCTGAGGA
GCGAAAGCGTGGGAGCGAACAGGCTTAGATACCCCTGGTAGTCCACGCTGAAACG
GTGGGTACTAGGTGTGGGTCCATTCCACGGGTCCGTGCCGTAGCTAACGCTTAA
GTACCCCGCTGGGAGTACGGCCGAAGGCTAAAGGCTAACAGGAATTGACGGGC
CCCGCACAAAGCGCGGAGCATCGGATTAAATCGATGCAACCGTAGAACCTTACC
TGGGTTGACATGGATCGGAGTGCAGAGATGGGTGTGCCTTTGGGTCGGT
TCACAGGTGGTGCATGCCTGTCAGCTCGTGTGAGATGGTTAAGTCCC
GCAACGAGCGAACCCCTGTTCACTGTTGCCAGCACGTTATGGTGGGACTCAGTGG
AGACCGCCGGGTCAACTCGGAGGAAGGTGGGATGACGTCATGCC
TTATGTCAGGGCTTACGCATGCTACAATGGCTGGTACAGAGAGTGGCGAGCCTGT
GAGGGTAGCGAATCTGGAAAGCCGGTCTCAGTTGGATTGGGTCTGCAACTCG
ACCTCATGAAGTCGGAGTCGCTAGTAATCGCAGATCAGCAACGCTGCCGTGAATAC
GTTCCCGGGCTTGTACACACCGCCCGTCAAGTCATGAAAGTGGTAACACCCGAA
GCCGGTGGCCTAACCGTTGTGGGGAGCCGTCGAAGGTGGACTGGTATTAGGAC
TAAGTCGTAACAAGGTAGCCGTACCGGAAGGTGCGGCTGGATCACCTCTTCTAAG
GA

```

[0184]

[0185]

서열 번호 6은 하기와 같다(타입 균주 KPA171202의 16S 서열과 비교하여 돌연변이는 밑줄로 표시되어 있다):

AGAGTTGATCCTGGCTCAGGACGAACGCTGGCGCGTCTAACACATGCAAGTC
 GAACGGAAAGGCCCTGCTTGTGGGTGCTCGAGTGGGAACGGGTGAGTAACAC
 GTGAGTAACCTGCCCTGACTTGGGATAACTCAGGAAACTGGGGCTAATACCGGA
 TAGGAGCTCTGCTGCATGGTGGGGTTGGAAAGTTCGCGGTTGGGATGGACT
 CGCGGCTTATCAGCTTGTGGTGGGTAGTGGCTTACCAAGGCTTGACGGTAGGCC
 GGCCTGAGAGGGTGACCGGCCACATTGGGACTGAGATAACGCCAGACTCCTACGG
 GAGGCAGCAGTGGGAATATTGACAATGGCGGAAGCCTGATGCAGCAACGCCGC
 GTGCGGGATGACGCCCTCGGGTTGTAAACCGCTTCGCCTGTGACGAAGCGTGAGT
 GACGGTAATGGGTAAAGAAGCACCGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTGATAC
 GTAGGGTGCAGCGTTGTCCGGATTATTGGCGTAAAGGGCTCGTAGGTGGTTGAT
 CGCGTCGGAAGTGTAACTTGGGCTTAACCTGAGCGTCTTCGATACGGTTGA
 CTTGAGGAAGGTAGGGGAGAATGGAATTCTGGTGGAGCGGTGGAATGCGCAGATA
 TCAGGAGGAACACCAACTGGCGAAGGCGTTCTCTGGCCTTCCTGACGCTGAGGA
 GCGAAAGCGTGGGAGCGAACAGGCTTAGATACCTGGTAGTCCACGCTGAAACG
 GTGGGTACTAGGTGTGGGTCATTCCACGGGTTCCGTGCCGTAGCTAACGCTTAA
 GTACCCCCGCTGGGAGTACGGCCGAAGGCTAAACCTAAAGGAATTGACGGGGC
 CCCGCACAAGCGCGGAGCATCGGATTAATCGATGCAACCGTAGAACCTTACC
 TGGGTTTGACATGGATCGGAGTGCTCAGAGATGGGTGCGCTCTTGGGTCGGT
 TCACAGGTGGTGCATGCCCTGCTCAGCTCGTGTGAGATGTTGGGTTAAGTCCC
 GCAACGAGCGAACCCCTGTTACTGTTGCCAGCAGTTATGGTGGGACTCAGTGG
 AGACCGCCGGGTCAACTCGGAGGAAGGTGGGATGACGTCAAGTCATCATGCC
 TTATGTCAGGGCTTCACGCATGCTACAATGGCTGGTACAGAGAGTGGCGAGCCTGT
 GAGGGTGAAGCGAATCTGGAAAGCCGGTCTCAGTTGGATTGGGCTGCAACTCG
 ACCTCATGAAGTCGGAGTCGCTAGTAATCGCAGATCAGCAACGCTGCCGTGAATAC
 GTTCCCGGGCTGTACACACCGCCCGTCAAGTCATGAAAGTTGGTAACACCCGAA
 GCCGGTGGCCTAACCGTTGTGGGGAGCCGTCGAAGGTGGGACTGGTATTAGGAC
 TAAGTCGTAACAAGGTAGCCGTACCGGAAGGTGCGGCTGGATCACCTCCTTAAG
 GA

[0186]

[0187]

서열 번호 7은 하기와 같다(타입 균주 KPA171202의 16S 서열과 비교하여 돌연변이는 밑줄로 표시되어 있다):

AGAGTTGATCCTGGCTCAGGACGAACGCTGGCGCGTGCTAACACATGCAAGTC
 GAACGGAAAGGCCCTGCTTTGTGGGGTGCAGTGCGAACGGGTGAGTAACAC
 GTGAGTAACCTGCCCTGACTTGGGATAACTCAGGAAACTGGGGCTAATACCGGA
 TAGGAGCTCCTGCTGCATGGTGGGGTTGGAAAGTTCGCGGTTGGGATGGACT
 CGCGCTTATCAGCTTGGTGGGGTAGTGGCTTACCAAGGCTTGACGGGTAGCC
 GGCCTGAGAGGGTGACCGGCCACATTGGACTGAGATAACGGCCAGACTCCTACGG
 GAGGCAGCAGTGGGAATATTGCACAATGGCGGAAGCCTGATGCAGCAACGCCGC
 GTGCGGGATGACGGCCTCGGGTTGTAACCGCTTCGCGTGTACGAAGCGTGAGT
 GACGGTAATGGTAAAGAACGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCCGGT~~A~~ATAC
 GTAGGGTGCAGCGTTGCTGGATTATTGGCGTAAAGGGCTCGTAGGTGGTTGAT
 CGCGTCCAAGTGTAACTTGGGCTTAACCGCTGAGCGTGCTTCGATACGGGTGA
 CTTGAGGAAGGTAGGGAGAATGGAATTCTGGTGGAGCGGTGGAATGCGCAGATA
 TCAGGAGGAACACCAGTGGCGAAGGCCGTTCTGGCCTTCGACGCTGAGGA
 GCGAAAGCGTGGGAGCGAACAGGCTTAGATAACCGCTGGTAGTCCACGCTGAAACG
 GTGGGTACTAGGTGTGGGTCCATTCACGGGTTCCGTGGTAGCTAACGCTTAA
 GTACCCCGCCTGGGAGTACGGCGCAAGGCTAAACACTCAAAGGAATTGACGGGGC
 CCCGCACAAGCGCGGAGCATGGGATTAATTGATGCAACGCGTAGAACCTTACC
 TGGGTTGACATGGATCGGAGTGCTCAGAGATGGGTGCGCTTTGGGTCGGT
 TCACAGGTGGTGCATGGCTGTCGTCAAGCTCGTGTGAGATGTTGGGTTAAGTCCC
 GCAACGAGCGCAACCCTGTTCACTGTTGCCAGCACGTTATGGTGGGACTCAGTGG
 AGACCGCCGGGTCACCTGGAGGAAGGTGGGATGACGTCAGTCATCATGCC
 TTATGTCAGGGCTTCACGCATGCTACAATGGCTGGTACAGAGAGTGGCGAGCCTGT
 GAGGGTGAGCGAATCTGGAAAGCCGGTCTCAGTTGGATTGGGCTGCAACTCG
 ACCTCATGAAGTCGGAGTCGCTAGTAATGCAAGTCAGCAACGCTGCGGTGAATAC
 GTTCCCGGGCTTGTACACACCGCCCGTCAAGTCAGAAAGTTGGTAACACCCGAA
 GCCGGTGGCTAACGGTTGTGGGGAGCCGTGAAGGTGGACTGGTATTAGGAC
 TAAGTCGTAACAAGGTAGCGTACCGGAAGGTGCGGCTGGATCACCTCTTAAG
 GA

[0188]

[0189]

서열 번호 8은 하기와 같다(타입 균주 KPA171202의 16S 서열과 비교하여 돌연변이는 밑줄로 표시되어 있다):

AGAGTTGATCCTGGCTCAGGACGAACGCTGGCGCGTGTAAACACATGCAAGTC
 GAACGGAAAGGCCCTGCTTGTGGGTGCTCGAGTGGCGAACGGGTGAGTAACAC
 GTGAGTAACCTGCCCTGACTTGGGATAACTCAGGAAACTGGGGCTAATACCGGA
 TAGGAGCTCTGCTGCATGGTGGGGTTGGAAAGTTCGCGGTTGGGGATGGACT
 CGCGCTTATCAGCTTGGTGGGTAGTGGCTTACCAAGGCTTGACGGTAGCC
 GGCCTGAGAGGGTGACGCCACATTGGACTGAGATAACGCCAGACTCCTACGG
 GAGGCAGCAGTGGGAATATTGACAATGGCGGAAGCCTGATGCAGCAACGCCGC
 GTGCGGGATGACGCCCTCGGGTTGTAACCGCTTCGCGTGTGACGAAGCGTGAGT
 GACGGTAATGGTAAAGAACCGCTAACTACGTGCCAGCAGCCCGGTGATAC
 GTAGGGTGCAGCGTTGCCGATTATTGGCGTAAAGGGCTCGTAGGTGGTTGAT
 CGCGTCAAAGTGTAACTCTGGGCTTAACCTGAGCGTGTGATACGGGTGA
 CTTGAGGAAGGTAGGGAGAATGGAATTCCCTGGTGGAGCGGTGGAATGCGCAGATA
 TCAGGAGGAACACCACTGGCGAAGGCCGTTCTGGCCTTCTGACGCTGAGGA
 GCGAAAGCGTGGGAGCGAACAGGCTTAGATACCCCTGGTAGTCCACGCTGTAAACG
 GTGGGTACTAGGTGTGGGTCCATTCCACGGGTTCCGTGCCGTAGCTAACGCTTAA
 GTACCCCCGCTGGGAGTACGCCGAAAGCTAAAGGAATTGACGGGC
 CCCGCACAAGCGCGGAGCATGCCGATTAATTGATGCAACGCGTAGAACCTTACC
 TGGGTTGACATGGATCGGAAGCGCTCAGAGATGGGTGCGCTTTGGGGTCCG
 TCACAGGTGGTGCATGGCTGTCAGCTCGTGTGAGATGTTGGGTTAAGTCCC
 GCAACGAGCGAACCCCTGTTACTGTTGCCAGCACGTTATGGTGGGACTCAGTGG
 AGACCGCCCCGGTCAACTCGGAGGAAGGTGGGATGACGTCAAGTCATCATGCC
 TTATGTCAGGGCTTCACGCATGCTACAATGGCTGGTACAGAGAGTGGCGAGCCTGT
 GAGGGTGAGCGAATCTGGAAAGCCGGTCTCAGTCGGATTGGGCTGCAACTCG
 ACCTCATGAAGTCGGAGTCGCTAGTAATCGCAGATCAGCAACGCTGCCGTGAATAC
 GTTCCCCGGGCTTGTACACACCGCCCGTCAAGTCATGAAAGTTGGTAACACCCGAA
 GCCGGTGGCTAACCGTTGTGGGGAGCGCTGAAGGTGGGACTGGTATTAGGAC
 TAAGTCGTAACAAGGTAGCCGTACCGGAAGGTGCGGCTGGATCACCTCTTCAAG
 GA

[0190]

[0191]

서열 번호 9는 하기와 같다(타입 균주 KPA171202의 16S 서열과 비교하여 돌연변이는 밑줄로 표시되어 있다):

AGAGTTTGATCCTGGCTCAGGACGAACGCTGGCGCGTGCTTAACACATGCAAGTC
 GAACGGAAAGGCCCTGCTTTGTGGGTGCTCGAGTGGCAACGGGTGAGTAACAC
 GTGAGTAACCTGCCCTGACTTGGGATAACTTCAGGAAACTGGGCTAATACCGGA
 TAGGAGCTCCTGCTGCATGGTGGGGTTGGAAAGTTCGCGGTTGGGATGGACT
 CGCGGCTTATCAGCTTGGTGGGTAGTGGCTTACCAAGGCTTGACGGTAGCC
 GGCCTGAGAGGGTGACCGGCCACATTGGACTGAGATACGGCCAGACTCCTACGG
 GAGGCAGCAGTGGGAATATTGCACAATGGCGGAAGCCTGATGCAGCAACGCCGC
 GTGCGGGATGACGCCCTCGGGTTGAAACCGCTTCGCGTGACGAAGCGTGAGT
 GACGGTAATGGTAAAGAACCGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGGTGATAC
 GTAGGGTGCAGCGTTGCTGGATTATTGGCGTAAAGGGCTCGTAGGTGGTTGAT
 CGCGTCGGAAGTGTAACTCTGGGCTAACCTGAGCGTGCTTCGATACGGTTGA
 CTTGAGGAAGGTAGGGAGAATGGAATTCTGGTGGAGCGGTGGAATGCGCAGATA
 TCAGGAGGAACACCAGTGGCGAAGGCGTTCTGGGCTTCTGACGCTGAGGA
 GCGAAAGCGTGGGAGCGAACAGGCTTAGATACCCCTGGTAGTCCACGCTGTAAACG
 GTGGGTACTAGGTGTGGGTCCATTCCACGGGTTCCGTGCCGTAGCTAACGCTTAA
 GTACCCCGCCTGGGAGTACGGCGCAAGGCTAAAACCAAAGGAATTGACGGGGC
 CCCGCACAAGCGCGGAGCATCGGATTAAATTGATGCAACGCGTAGAACCTTACC
 TGGGTTTGACATGGATCGGAGTGCTCAGAGATGGGTGTGCCTTTGGGTCGGT
 TCACAGGTGGTGCATGGCTGTCAGCTCGTGTGAGATGTTGGGTTAAGTCCC
 GCAACGAGCGAACCCCTGTTCACTGTTGCCAGCACGTTATGGTGGGACTCAGTGG
 AGACCGCCCCGGTCAACTCGGAGGAAGGTGGGATGACGTCAAGTCATCATGCC
 TTATGTCAGGGCTTCACGCATGCTACAATGGCTGGTACAGAGAGTGGCAGCGCTAT
 GAGGGTGAGCGAATCTGGAAAGCCGGTCTCAGTTGGATTGGGCTGCAACTCG
 ACCTCATGAAGTCGGAGTCGCTAGTAATCGCAGATCAGAACGCTCGGGTAATAC
 GTTCCCGGGCTTGTACACACCGCCCGTCAAGTCATGAAAGTTGGTAACACCCGAA
 GCCGGTGGCCTAACCGTTGTGGGGAGCCGTCGAAGGTGGGACTGGTGATTAGGAC
 TAAAGTCGTAACAAGGTAGCCGTACCGGAAGGTGCGGCTGGATCACCTCTTAAG
 GA

[0192]

[0193]

서열 번호 10은 하기와 같다(타입 균주 KPA171202의 16S 서열과 비교하여 돌연변이는 밑줄로 표시되어 있다):

```

AGAGTTGATCCTGGCTCAGGACGAACGCTGGCGCGTGCCTAACACATGCAAGTC
GAACGGAAAGGCCCTGCTTGTGGGTGCTGAGTGGCGAACGGGTGAGTAACAC
GTGAGTAACCTGCCCTGACTTGGATAACTTCAGGAAACTGGGCTAATACCGA
TAGGAGCTCCTGCTGCATGGTGGGGTTGAAAGTTCGGCGTTGGGATGGACT
CGCGCTTATCAGCTTGTGGTAGTGGCTTACCAAGGCTTGACGGGTAGCC
GGCCTGAGAGGGTACCGGCCACATTGGACTGAGATACGGCCAGACTCCTACGG
GAGGCAGCAGTGGGAATATTGCACAATGGCGGAAGCCTGATGCAGCAACGCCG
GTGCGGGATGACGCCCTCGGGTTGAAACCGCTTCGCCTGTGACGAAGCGTGAGT
GACGGAATGGTAAAGAACCGCTAACTACGTGCCAGCAGCCCGGTGATAC
GTAGGGTGCAGCGTTGCCGGATTATTGGCGTAAAGGGCTCGTAGGTGGTTGAT
CGCGTGGAAAGTGTAACTTGGGCTTAACCGCTGAGCGTGTTCGATACGGGTGA
CTTGAGGAAGGTAGGGGAGAATGAAATTCTGGTGGAGCGGTGGAATGCGCAGATA
TCAGGAGGAACACCAGTGGCGAAGGCAGTCTCTGGCCTTCGACGCTGAGGA
GCGAAAGCGTGGGAGCGAACAGGCTAGATACCGCTGGTAGTCCACGCTGAAACG
GTGGGTACTAGGTGTGGGTCCATTCCACGGGTTCCGTGCGTAGCTAACGCTTAA
GTACCCCGCCTGGGAGTACGGCCCAAGGCTAAAACCAAAGGAATTGACGGGC
CCCGCACAAAGCGCGGAGCATCGGATTAATCGATGCAACGCGTAGAACCTTACC
TGGGTTGACATGGATCGGGAGTGTCAAGAGATGGGTGTGCCTCTTGGGTGCGT
TCACAGGTGGTGCATGCCTGTCAGCTCGTGTGAGATGTTGGGTTAAGTCCC
GCAACGAGCGCAACCCTGTTACTGTTGCCAGCACGTTATGGTGGGACTCAGTGG
AGACCGCCGGGTCAACTCGGAGGAAGGTGGGATGACGTCAGTCATCATGCC
TTATGTCCAGGGCTTCACGCATGCTACAATGGCTGGTACAGAGAGTGGCGAGCCTGT
GAGGGTGAGCGAATCTCGGAAAGCCGGTCTCAGTTCGGATTGGGCTGCAACTCG
ACCTCATGAAGTCGGAGTCGCTAGTAATCGCAGATCAGCAACGCTGCGGTGAATAC
GTTCCCGGGCTTGTACACACCGCCCGTCAAGTCATGAAAGTTGTAACACCCGAA
GCCGGTGGCCTAACCGTTGTGGGGAGCCGTGAAAGGTGGGACTGGTATTAGGAC
TAAGTCGTAACAAAGGTAGCCGTACCGGAAGGTGGCTGGATCACCTCCTTCTAAG
GA

```

[0194]

[0195]

실시양태에서, 적어도 하나의 추가 박테리아는 프로바이오틱 박테리아를 포함하거나, 본질적으로 그로 구성되거나, 또는 그로 구성된다. 실시양태에서, 적어도 하나의 박테리아는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 박테리아 균주 및/또는 종, 약 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 또는 2개 미만의 박테리아 균주 및/또는 종, 또는 1-10, 2-10, 3-10, 4-10, 5-10, 1-5, 2-5, 3-5, 또는 4-5개의 박테리아 균주 및/또는 종을 포함한다. 실시양태에서, 적어도 하나의 박테리아는 복수의 박테리아 균주 및/또는 종, 예컨대, 적어도 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개의 박테리아 균주 및/또는 종을 포함한다. 실시양태에서, 적어도 하나의 박테리아는 단리된 프로피오니박테리움 그라누로섬 박테리아, 단리된 프로피오니박테리움 아비둠 박테리아, 단리된 스타필로코쿠스 에피더미디스 (*Staphylococcus epidermidis*) 박테리아, 단리된 스타필로코쿠스 아우레우스 (*Staphylococcus aureus*) 박테리아, 및/또는 단리된 코리네박테리움 제이케이움 (*Corynebacterium jeikeium*) 박테리아를 포함한다. 실시양태에서, 적어도 하나의 박테리아는 단리된 프로피오니박테리움 그라누로섬 박테리아, 단리된 프로피오니박테리움 아비둠 박테리아, 단리된 스타필로코쿠스 에피더미디스 박테리아, 단리된 스타필로코쿠스 아우레우스 박테리아, 및/또는 단리된 코리네박테리움 제이케이움 박테리아 중 1개, 2개(의 임의 조합), 3개(의 임의 조합), 4개(의 임의 조합), 또는 5개를 포함한다.

[0196]

실시양태에서, 본원에서 제공된 조성물 또는 조합은 증진 펩티드 또는 효소를 포함한다. 실시양태에서, 증진 펩티드 또는 효소는 하기 특성: 바이오필름 분해, 피부 투과 개선, 항박테리아, (예컨대, 피부의) 염증 감소, (예컨대, 피부의) 자극 감소, (예컨대, 피부의) 발적 감소, 피부 탄력 보강, 주름 제거, 또는 다르게는 (예컨대, 피부의) 외관 개선 중 하나 이상, 또는 그의 임의 조합을 가진다.

[0197]

한 측면에서, *P. 아크네스* 박테리오파지 및 항여드름 화합물을 포함하는 조성물을 제공한다. 실시양태에서, 조성물은 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함한다. 실시양태에서, *P. 아크네스* 박테리오파지의 용량은 안정성을

위해 조정된다(예컨대, 증가 또는 감소된다). 실시양태에서, P. 아크네스 박테리오파지의 용량은 항여드름 화합물과의 조합시 그의 안정성을 위해 조정하는 항여드름 화합물에 의존하여 상향 또는 하향 조정된다.

[0198] 한 측면에서, P. 아크네스 박테리오파지 및 하나 이상의 항여드름 화합물을 포함하는 조합 또는 시스템을 제공한다. 한 예에서, 박테리오파지는 한 조성물 내에(예컨대, 한 베슬, 예컨대, 병, 튜브, 또는 다른 용기 내에) 있고, 하나 이상의 항여드름 화합물은 별개의 조성물 중에 (또 다른 베슬, 예컨대, 병, 튜브, 또는 다른 용기 내에) 있다. 실시양태에서, 박테리오파지를 포함하는 조성물은 약학적으로 허용가능한 담체를 포함한다. 실시양태에서, 항여드름 화합물을 포함하는 조성물은 약학적으로 허용가능한 담체를 포함한다. 실시양태에서, 추가의 하나 이상의 화합물(예컨대, 효소, 수화 화합물, 자외선 방사 흡수 또는 차단 화합물 등)은 박테리오파지를 포함하는 조성물, 하나 이상의 항여드름 화합물을 포함하는 조성물, 또는 (제3 베슬, 예컨대, 병, 튜브, 또는 다른 용기 내의) 제3의 별개의 조성물 중에 존재한다. 실시양태에서, 하나 이상의 프로바이오틱 박테리아는 박테리오파지를 포함하는 조성물, 하나 이상의 항여드름 화합물을 포함하는 조성물, 또는 (제3 베슬, 예컨대, 병, 튜브, 또는 다른 용기 내의) 제3의 별개의 조성물 중에 존재한다. 실시양태에서, 조합 또는 시스템은 투여 설명서를 추가로 포함한다. 실시양태에서, 조합 또는 시스템은 적어도 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 P. 아크네스 박테리오파지를 포함한다.

[0199] 한 측면에서, P. 아크네스 박테리오파지 및 하나 이상의 프로바이오틱 박테리아 및/또는 하나 이상의 화합물(예컨대, 하나 이상의 효소 또는 항여드름 화합물)을 포함하는 조합 또는 시스템을 제공한다. 한 예에서, 박테리오파지는 한 조성물 내에(예컨대, 한 베슬, 예컨대, 병, 튜브, 또는 다른 용기 내에) 있고, 하나 이상의 프로바이오틱 박테리아는 별개의 조성물 중에 (또 다른 베슬, 예컨대, 병, 튜브, 또는 다른 용기 내에) 있고, 임의적으로, 추가의 하나 이상의 화합물은 박테리오파지를 포함하는 조성물, 하나 이상의 프로바이오틱 박테리아를 포함하는 조성물, 또는 (제3 베슬, 예컨대, 병, 튜브, 또는 다른 용기 내의) 제3의 별개의 조성물 중에 존재한다. 실시양태에서, 조합 또는 시스템은 투여 설명서를 추가로 포함한다. 실시양태에서, 조합 또는 시스템은 적어도 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 P. 아크네스 박테리오파지를 포함한다.

[0200] 실시양태에서, 시스템, 조합, 또는 조성물은 효소, 예컨대, 바이오플름 분해 효소 또는 항노화 효소를 포함한다. 바이오플름 분해 효소의 비제한적인 예로는 DN아제(예컨대, DN아제 I), 프로테아제(예컨대, 파파인, 브로멜라인, 트립신, 프로테이나제 K, 섭틸리신, 또는 세라티오펩티다제), 글리코시다제(예컨대, 디스페신, 알기네이트 리아제, 아밀라제, 또는 셀룰라제)를 포함한다. 항노화 효소의 비제한적인 예로는 슈퍼옥시드 디스뮤타제, 및 퍼옥시다제를 포함한다.

[0201] 실시양태에서, 시스템, 조합, 또는 조성물은 국소용 레티노이드, 항생제, 및/또는 알파-하이드록시산을 포함한다. 실시양태에서, 시스템 또는 조성물은 국소용 레티노이드를 추가로 포함한다. 실시양태에서, 시스템 또는 조성물은 항생제를 추가로 포함한다. 실시양태에서, 시스템 또는 조성물은 벤조일 퍼옥시드, 살리실산, 황, 레조르시놀, 레조르시놀 모노아세테이트, 또는 그의 임의 조합을 추가로 포함한다. 실시양태에서, 벤조일 퍼옥시드는 2.5% 내지 10%, 예컨대, 약 2.5%, 3%, 3.5%, 4%, 4.5%, 5%, 5.5%, 6%, 6.5%, 7%, 7.5%, 8%, 8.5%, 9%, 9.5%, 또는 10 (중량/부피)%의 농도로 존재한다. 실시양태에서, 벤조일 퍼옥시드는 약 0.1%, 0.5%, 1%, 1.5%, 또는 2% 초파이드, 2.5% (중량/부피) 미만의 농도로 존재한다. 실시양태에서, 살리실산은 0.5% 내지 2%, 예컨대, 약 0.5%, 0.6%, 0.7%, 0.8%, 0.9%, 1%, 1.1%, 1.2%, 1.3%, 1.4%, 1.5%, 1.6%, 1.7%, 1.8%, 1.9%, 또는 2% (중량/부피)의 농도로 존재한다. 실시양태에서, 살리실산은 약 0.1% 초파이드, 0.5% (중량/부피) 미만의 농도로 존재한다. 실시양태에서, 황은 3% 내지 10%, 예컨대, 약 3%, 3.5%, 4%, 4.5%, 5%, 5.5%, 6%, 6.5%, 7%, 7.5%, 8%, 8.5%, 9%, 9.5%, 또는 10% (중량/부피)의 농도로 존재한다. 실시양태에서, 황은 약 0.1%, 0.5%, 1%, 1.5%, 2%, 또는 2.5% 초파이드, 3% (중량/부피) 미만의 농도로 존재한다. 실시양태에서, 레조르시놀은 2% (중량/부피)의 농도로 존재하고, 황은 3% 내지 8% (예컨대, 약 2.5%, 3%, 3.5%, 4%, 4.5%, 5%, 5.5%, 6%, 6.5%, 7%, 7.5%, 또는 8% (중량/부피)의 농도로 존재한다. 실시양태에서, 레조르시놀 모노아세테이트는 3% (중량/부피)의 농도로 존재하고, 황은 3% 내지 8% (예컨대, 약 2.5%, 3%, 3.5%, 4%, 4.5%, 5%, 5.5%, 6%, 6.5%, 7%, 7.5%, 또는 8% (중량/부피)의 농도로 존재한다. 실시양태에서, 레조르시놀 모노아세테이트는 약 0.1%, 0.5%, 1%, 1.5% 초파이드, 2% (중량/부피) 미만의 농도로 존재한다. 실시양태에서, 레조르시놀 모노아세테이트는 약 0.1%, 0.5%, 1%, 1.5%, 2%, 또는 2.5% 초파이드, 3% (중량/부피) 미만의 농도로 존재한다.

[0202] 실시양태에서, 본원에서 제공된 조성물은 보습제를 포함한다.

[0203] **여드름 치료 방법**

- [0204] 한 측면에서, 본원에서는 유효량의 본원에서 제공된 조성물 또는 조합을 투여하는 단계를 포함하는 여드름 예방 또는 치료를 필요로 하는 피험체에서 여드름을 예방 또는 치료하는 방법을 제공한다. 실시양태에서, 적어도 하나의 *P. 아크네스* 박테리오파지, 적어도 하나의 항여드름 화합물, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하거나, 본질적으로 그로 구성되거나, 또는 그로 구성된 유효량의 조성물이 피험체에게 투여된다. 실시양태에서, 적어도 하나의 *P. 아크네스* 박테리오파지, 적어도 하나의 항여드름 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체는 포함하는 유효량의 조성물로서, 여기서, 조성물은 프로바이오틱 박테리아는 포함하지 않는 것인 조성물이 피험체에게 투여된다. 실시양태에서, *P. 아크네스* 박테리오파지 및 효소를 포함하는 유효량의 조성물이 피험체에게 투여된다.
- [0205] 실시양태에서, 그의 실시양태를 비롯한, 본원에 기술된 바와 같이 박테리오파지를 포함하는 유효량의 조성물이 피험체에게 투여된다. 실시양태에서, 박테리오파지는 야생형 박테리오파지이다.
- [0206] 실시양태에서, 박테리오파지는 국소적으로 투여된다. 실시양태에서, 박테리오파지는 약학적으로 또는 화장적으로 허용가능한 담체를 추가로 포함하는 조성물(예컨대, 약학 또는 화장 조성물) 중에 존재한다.
- [0207] 실시양태에서, 본 방법은 프로바이오틱 박테리아를 피험체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0208] 한 측면에서, 여드름 치료를 필요로 하는 피험체에서 여드름을 치료하는 방법을 제공한다. 본 방법은 유효량의 프로바이오틱 *P. 아크네스* 박테리아를 피험체에게 투여하는 단계를 포함한다. 실시양태에서, 본 방법은 박테리오파지를 피험체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0209] 실시양태에서, *P. 아크네스* 박테리아는 서열 번호 2로 기재된 KPA171202 타입 균주 16S rDNA 서열과 비교하여 T992C, T838C, C1322T, 및/또는 C986T 돌연변이를 포함하는 16S rDNA 서열을 가진다. 실시양태에서, *P. 아크네스* 박테리아는 서열 번호 2로 기재된 KPA171202 타입 균주 16S rDNA 서열과 비교하여 T838C 및 C1322T 돌연변이를 포함하는 16S rDNA 서열을 포함한다. 실시양태에서, *P. 아크네스* 박테리아는 ProI 균주이다. 실시양태에서, *P. 아크네스* 박테리아는 서열 번호 2로 기재된 KPA171202 타입 균주 16S rDNA 서열과 비교하여 C986T 및 T992C 돌연변이를 포함하는 16S rDNA 서열을 포함한다. 실시양태에서, *P. 아크네스* 박테리아는 ProII 균주이다.
- [0210] 실시양태에서, *P. 아크네스* 박테리아는 (a) 서열 번호 2로 기재된 KPA171202 타입 균주 16S rDNA 서열과 비교하여 T992C 돌연변이를 포함하는 16S rDNA 서열을 포함하고/거나; (b) 서열 번호 2로 기재된 KPA171202 타입 균주 16S rDNA 서열과 비교하여 T838C 돌연변이를 포함하는 16S rDNA 서열을 포함하고/거나; (c) 서열 번호 2로 기재된 KPA171202 타입 균주 16S rDNA 서열과 비교하여 C1322T 돌연변이를 포함하는 16S rDNA 서열을 포함하고/거나; (d) 서열 번호 2로 기재된 KPA171202 타입 균주 16S rDNA 서열과 비교하여 C986T 돌연변이를 포함하는 16S rDNA 서열을 포함하고/거나; (e) 서열 번호 3의 서열과 동일한 16S rDNA 서열을 포함하고/거나; (g) 서열 번호 4의 서열과 동일한 16S rDNA 서열을 포함하고/거나; (h) 선형 플라스미드를 포함하지 않고/거나; (i) 병독성 인자를 포함하는 플라스미드를 포함하지 않고/거나; (j) 염색체와 리파제 및/또는 밀착 부착 병독성 인자를 코딩하는 플라스미드를 포함하지 않는다.
- [0211] 실시양태에서, 본 방법은 적어도 하나의 추가 프로바이오틱 박테리아를 피험체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0212] 실시양태에서, 적어도 하나의 추가 박테리아는 프로바이오틱 박테리아를 포함하거나, 본질적으로 그로 구성되거나, 또는 그로 구성된다. 실시양태에서, 적어도 하나의 박테리아는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 박테리아 균주 및/또는 종, 약 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 또는 2개 미만의 박테리아 균주 및/또는 종, 또는 1-10, 2-10, 3-10, 4-10, 5-10, 1-5, 2-5, 3-5, 또는 4-5개의 박테리아 균주 및/또는 종을 포함한다. 실시양태에서, 적어도 하나의 박테리아는 복수의 박테리아 균주 및/또는 종, 예컨대, 적어도 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개의 박테리아 균주 및/또는 종을 포함한다. 실시양태에서, 적어도 하나의 박테리아는 프로피오니박테리움속의 종, 스타필로코쿠스속의 종, 및/또는 코리네박테리움속의 종의 박테리아를 포함한다. 실시양태에서, 적어도 하나의 박테리아는 베타프로테오박테리아강 내의 박테리아를 포함한다. 실시양태에서, 적어도 하나의 박테리아는 단리된 프로피오니박테리움 그라누로섬 박테리아, 단리된 프로피오니박테리움 아비둠 박테리아, 단리된 스타필로코쿠스 에피더미디스 박테리아, 단리된 스타필로코쿠스 아우레우스 박테리아, 및/또는 단리된 코리네박테리움 제이케이움 박테리아를 포함한다. 실시양태에서, 적어도 하나의 박테리아는 단리된 프로피오니박테리움 그라누로섬 박테리아, 단리된 프로피오니박테리움 아비둠 박테리아, 단리된 스타필로코쿠스 에피더미디스 박테리아, 단리된 스타필로코쿠스 아우레우스 박테리아, 및/또는 단리된 코리네박테리움 제이케이움 박테리아 중 1, 2, 3,

4, 또는 5개를 포함한다.

[0213] 실시양태에서, 피험체는 그의 실시양태를 비롯한, 본원에 기술된 바와 같이 박테리오파지를 투여받는다.

[0214] 실시양태에서, 피험체는 P. 아크네스를 사멸시키는 항생체를 투여받는다. 실시양태에서, 항생제는 클린다마이신, 독시사이클린, 에리트로마이신, 또는 테트라사이클린, 또는 클린다마이신, 독시사이클린, 에리트로마이신, 또는 테트라사이클린의 유도체이다.

[0215] 실시양태에서, 항생제는 클린다마이신, 독시사이클린, 에리트로마이신, 또는 테트라사이클린, 또는 클린다마이신, 독시사이클린, 에리트로마이신, 또는 테트라사이클린의 유도체이다.

[0216] 실시양태에서, 본 방법은 피험체에게 효소, 예컨대, 바이오플름 분해 효소 또는 항노화 효소를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 바이오플름 분해 효소의 비제한적인 예로는 DN아제(예컨대, DN아제 I), 제한 엔도뉴클레아제, 프로테아제(예컨대, 파파인, 브로멜라인, 트립신, 프로테이나제 K, 섭틸리신, 또는 세라티오펩티다제), 글리코시다제(예컨대, 디스페신, 알기네이트 리아제, 아밀라제, 또는 셀룰라제)를 포함한다. 항노화 효소의 비제한적인 예로는 슈퍼옥시드 디스뮤타제, 및 퍼옥시다제를 포함한다.

[0217] 실시양태에서, 본 방법은 국소용 레티노이드, 항생제, 및/또는 알파-하이드록시산을 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 실시양태에서, 본 방법은 국소용 레티노이드를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 실시양태에서, 본 방법은 항생제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 실시양태에서, 본 방법은 피험체에게 벤조일 퍼옥시드, 살리실산, 황, 레조르시놀, 및/또는 레조르시놀 모노아세테이트를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 실시양태에서, 본 방법은 벤조일 퍼옥시드를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 실시양태에서, 본 방법은 살리실산을 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 실시양태에서, 본 방법은 황을 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 실시양태에서, 본 방법은 레조르시놀 및/또는 황을 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 실시양태에서, 본 방법은 레조르시놀 및/또는 레조르시놀 모노아세테이트를 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0218] 실시양태에서, 본 방법은 증진 웨티드 또는 효소를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 실시양태에서, 증진 웨티드 또는 효소는 하기 특성: 바이오플름 분해, 피부 투과 개선, 항박테리아, (예컨대, 피부의) 염증 감소, (예컨대, 피부의) 자극 감소, (예컨대, 피부의) 발적 감소, 피부 탄력 보강, 주름 제거, 또는 다르게는 (예컨대, 피부의) 외관 개선 중 하나 이상, 또는 그의 임의 조합을 가진다.

[0219] 실시양태에서, 적어도 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 P. 아크네스 박테리오파지가 피험체에게 투여된다. 실시양태에서, P. 아크네스 박테리오파지는 1 초파의 P. 아크네스 박테리오파지 유형을 포함한다.

여드름 치료를 위한 예시적인 방법 및 조성물

[0220] 한 측면에서, 본원에서는 박테리오파지를 포함하는 조성물을 제공한다. 실시양태에서, 박테리오파지는 조성물, 예컨대, 치료 또는 화장 조성물 중에 존재한다. 실시양태에서, 조성물은 프로바이오틱 박테리아 균주를 추가로 포함한다. 실시양태에서, 조성물은 인간 피부 모공 내 또는 그 위의 박테리아 바이오플름(예컨대, 그의 성분)을 분해하는 효소를 추가로 포함한다. 실시양태에서, 효소는 박테리오파지 및/또는 프로바이오틱 박테리아의 투과를 증진시킨다. 실시양태에서, 박테리오파지("파지")는 유익한 피부 박테리아는 사멸시키지 않으면서, 고도의 특이성 및 효능으로 여드름 유발 (즉, 병원성) P. 아크네스 균주를 파괴시킨다. 실시양태에서, 바이오플름 분해 효소는 바이오플름을 용해시켜 (예컨대, 숙주 세포에의 병원체 부착을 감소시킴으로써, 및/또는 박테리오파지의 병원성 세포에의 접근을 증가시킴으로써) 병원체의 감수성을 증가시킨다. 실시양태에서, 프로바이오틱 박테리아는 박테리오파지에 면역성을 띤다(예컨대, 박테리아에는 박테리오파지가 특이적으로 결합하는 세포 수용체가 존재하지 않는다). 실시양태에서, 프로바이오틱 박테리아는 사멸된 P. 아크네스 병원성 균주에 의해 남겨진 니치를 점유한다. 실시양태에서, 프로바이오틱 박테리아는 생존한 병원성 박테리아에 의한 피험체의 피부(예컨대, 모공)에서의 재콜로니 형성 또는 성장을 감소시키거나, 또는 방해한다.

[0221] 한 측면에서, 피부 질환 여드름의 치료적 처치를 위한 조성물을 제공한다. 실시양태에서, 조성물은 활성 성분의 투과를 증가시키기 위한 애주번트로서 용균성 P. 아크네스 박테리오파지, 및 임의적으로, 건강한 피부로부터 수득된 프로바이오틱 박테리아, 및/또는 임의적으로 바이오플流氓 분해 효소를 조성물 중에 포함한다.

[0222] 실시양태에서, 용균성 P. 아크네스 박테리오파지는 피부 면포에서 병독성 P. 아크네스를 감염시킨다. 실시양태에서, 박테리오파지는 P. 아크네스 내에서 복제되고, 용해한다. 실시양태에서, P. 아크네스가 용해할 때, 이는 새로운 비리온을 방출한다. 실시양태에서, 효소는 차단된 면포의 막힘을 뚫고, P. 아크네스 바이오플流氓을 용해

시키고, P. 아크네스에의 비리온의 접근을 증가시킨다. 실시양태에서, 용균성 P. 아크네스 파지의 지수적 증식은 유익한 피부 공생 박테리아의 성장은 방해하지 않으면서, 고도의 특이성으로 P. 아크네스를 빠르게 사멸시킨다. 실시양태에서, 이어서, P. 아크네스에 의해 빈 상태로 남겨진 니치는 프로바이오틱 박테리아에 의해 충전된다. 실시양태에서, 박테리아는 건강한 피부로부터 수득되고, 확장되어 니치를 점유함으로써 임의의 생존한 P. 아크네스 박테리아가 다시 성장하지 못하게 막는다. 실시양태에서, 이러한 전략법은 피험체에서 피부 마이크로바이옴의 균형을 맞추는 데 도움을 주며, 그의 마이크로바이옴을 건강한 피부 박테리아 군집이 되도록 재보정한다. 실시양태에서, 바이오플름 분해 효소는 차단된 면포의 막힘을 뚫고, 파지 및 프로바이오틱 박테리아의 도공에의 접근을 증가시키는 데 도움을 주는 애주번트로서 제제 중에 존재한다.

[0224] 한 측면에서, 박테리오파지, 프로바이오틱 박테리아, 및 (임의적으로) 박테리오파지의 투과를 증진시키는 효소를 포함하는 조합을 제공한다. 실시양태에서, 병원체는 사멸되고, 프로바이오틱 박테리아가 병원체를 대신한다. 실시양태에서, "사멸 및 대체" 접근법은 여드름을 치료하는 데 사용된다. 실시양태에서, 여드름을 유발하는 병원성 박테리아를 선택적으로 사멸시키는 생물제가 피험체에게 투여된다. 실시양태에서, 사멸된 병원체의 니치를 점유하도록 건강한 피부로부터 수득된 프로바이오틱 박테리아를 도포함한다. 실시양태에서, 상기 접근법을 통해 항생제와 연관된 만연한 약물 내성의 문제를 피할 수 있다. 실시양태에서, 활발하게 분열하는 프로바이오틱 박테리아 존재는 임의의 병원체가 다시 성장하는 것을 허용하지 않으면서 재발을 막는다. 실시양태에서, 피험체 피부 상의 장내 세균 불균형이 치료된다. 실시양태에서, 여드름과 연관된 마이크로바이옴은 건강한 상태로 재보정된다.

[0225] 실시양태에서, 박테리오파지는 자연적으로 발생된 P. 아크네스 박테리오파지이다.

[0226] 박테리오파지와 함께 공동 투여될 수 있는 효소의 비제한적인 예로는 바실러스 리체니포르미스(*Bacillus licheniformis*)로부터의 BL00275; DN아제 I; 제한 엔도뉴클레아제; 데옥시리보뉴클레아제(예컨대, 스타필로코쿠스 아우레우스로부터의 써모뉴클레아제, B. 리체니포르미스 NucB, DN아제 1L2); 글리코시드 하이드롤라제(예컨대, 디스페신 B, 알기네이트 리아제, 아밀라제, 셀룰라제, 글리카나제); 및 프로테아제(예컨대, 썬틸리신, 프로테이나제 K, 트립신, 세라티오펩티다제)를 포함한다.

[0227] 시스템 또는 조성물로 투여될 수 있거나, 그 중에 존재할 수 있는 프로바이오틱 박테리아의 비제한적인 예로는 하기 박테리아 종: 프로피오니박테리움 아크네스, 프로피오니박테리움 그라누로섬, 프로피오니박테리움 아비둠, 스타필로코쿠스 에페더미디스, 스타필로코쿠스 아우레우스, 및 코리네박테리움 제이케이움 중 하나 이상, 또는 그의 임의 조합을 포함한다. 실시양태에서, 프로바이오틱 박테리아 군주는 (a) 낮은 리파제 활성 및 인간 각질세포에의 부착 감소를 특징으로 하는, 유해한 면역 반응을 유도하지 않고, 피부를 콜로니화할 수 있고; (b) 프로피오니박테리움 아크네스와 유사한 니치를 점유할 수 있는 그의 능력에 기초하여 선택될 수 있다.

[0228] 실시양태에서, 바이오플름 분해 효소는 제제 중에 존재하고, 활성 성분(예컨대, 박테리오파지)의 효능을 증가시키는 애주번트로서 작용한다. 실시양태에서, 효소는 시험관내에서 P. 아크네스 바이오플름을 분해할 수 있는 능력을 가진다.

[0229] 실시양태

[0230] 실시양태 및 실시예는 본 발명을 더욱 완전히 쉽게 이해할 수 있도록 하기 위해 하기에 제공된다. 하기 실시양태 및 실시예는 본 발명의 제조 및 실시에 관한 예시적인 모드를 예를 들어 설명한다. 그러나, 대안적 방법을 사용하여 유사한 결과를 얻을 수 있는 바, 이에 본 발명의 범주는 이러한 실시양태 및 실시예에 개시된 특정 실시양태로 제한되는 것이 아니고, 이는 단지 예시를 목적으로 한 것이다.

[0231] 실시양태는 하기 실시양태 P1 내지 P56을 포함한다:

[0232] 실시양태 P1. 본질적으로 적어도 하나의 프로피오니박테리움 아크네스 박테리오파지, 적어도 하나의 항여드름화합물, 및 약학적으로 허용가능한 담체로 구성된 조성물.

[0233] 실시양태 P2. 적어도 하나의 프로피오니박테리움 아크네스 박테리오파지, 적어도 하나의 항여드름 화합물, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 조성물로서, 여기서, 조성물은 프로바이오틱 박테리아를 포함하지 않는 것인 조성물.

[0234] 실시양태 P3. 실시양태 P2에 있어서, 조성물이 P. 아크네스 바이오플름 분해 효소를 추가로 포함하는 것인 조성물.

[0235] 실시양태 P4. 실시양태 P1 내지 P3 중 어느 한 실시양태에 있어서, 적어도 하나의 항여드름 화합물이 벤조일 퍼

옥시드인 조성물.

- [0236] 실시양태 P5. 실시양태 P4에 있어서, 벤조일 퍼옥시드가 2.5% 내지 10% (중량/부피)의 농도로 존재하는 것인 조성물.
- [0237] 실시양태 P6. 실시양태 P4에 있어서, 벤조일 퍼옥시드가 약 0.1%, 0.5%, 1%, 1.5%, 또는 2% 초파이되, 2.5% (중량/부피) 미만의 농도로 존재하는 것인 조성물.
- [0238] 실시양태 P7. 실시양태 P1 내지 P3 중 어느 한 실시양태에 있어서, 적어도 하나의 항여드름 화합물이 살리실산인 조성물.
- [0239] 실시양태 P8. 실시양태 P7에 있어서, 살리실산이 0.5% 내지 2% (중량/부피)의 농도로 존재하는 것인 조성물.
- [0240] 실시양태 P9. 실시양태 P7에 있어서, 살리실산이 약 0.1% 초파이되, 0.5% (중량/부피) 미만의 농도로 존재하는 것인 조성물.
- [0241] 실시양태 P10. 실시양태 P1 내지 P3 중 어느 한 실시양태에 있어서, 적어도 하나의 항여드름 화합물이 황인 조성물.
- [0242] 실시양태 P11. 실시양태 P10에 있어서, 황이 3% 내지 10% (중량/부피)의 농도로 존재하는 것인 조성물.
- [0243] 실시양태 P12. 실시양태 P10에 있어서, 황이 약 0.1%, 0.5%, 1%, 1.5%, 2%, 또는 2.5% 초파이되, 3% (중량/부피) 미만의 농도로 존재하는 것인 조성물.
- [0244] 실시양태 P13. 실시양태 P1 내지 P3 중 어느 한 실시양태에 있어서, 적어도 하나의 항여드름 화합물이 레조르시놀 및 황인 조성물.
- [0245] 실시양태 P14. 실시양태 P13에 있어서, 레조르시놀이 2%의 농도로 존재하고, 황이 3% 내지 8% (중량/부피)의 농도로 존재하는 것인 조성물.
- [0246] 실시양태 P15. 실시양태 P1 내지 P3 중 어느 한 실시양태에 있어서, 적어도 하나의 항여드름 화합물이 레조르시놀 모노아세테이트 및 황을 포함하는 것인 조성물.
- [0247] 실시양태 P16. 실시양태 P15에 있어서, 레조르시놀 모노아세테이트가 3%의 농도로 존재하고, 황이 3% 내지 8% (중량/부피)의 농도로 존재하는 것인 조성물.
- [0248] 실시양태 P17. 실시양태 P1 내지 P3 중 어느 한 실시양태에 있어서, 항여드름 화합물이 항생제, 레티노이드, 또는 알파-하이드록시산인 조성물.
- [0249] 실시양태 P18. 프로피오니박테리움 아크네스 박테리오파지 및 효소를 포함하는 조성물.
- [0250] 실시양태 P19. 실시양태 P1 내지 P18 중 어느 한 실시양태에 있어서, P. 아크네스 박테리오파지가 용균성 P. 아크네스 박테리오파지인 조성물.
- [0251] 실시양태 P20. 실시양태 P1 내지 P19 중 어느 한 실시양태에 있어서, P. 아크네스 박테리오파지가 선형 이중 가닥 DNA 계놈을 포함하는 것인 조성물.
- [0252] 실시양태 P21. 실시양태 P1 내지 P20 중 어느 한 실시양태에 있어서, P. 아크네스 박테리오파지가 박테리오파지 시포비리다과 내에 있는 것인 조성물.
- [0253] 실시양태 P22. 실시양태 P1 내지 P21 중 어느 한 실시양태에 있어서, P. 아크네스 박테리오파지의 계놈이 서열 번호 1의 뉴클레오티드 서열과 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 뉴클레오티드 서열을 포함하는 것인 조성물.
- [0254] 실시양태 P23. 실시양태 P18 내지 P21 중 어느 한 실시양태에 있어서, 효소가 P. 아크네스 바이오플름 분해 효소인 조성물.
- [0255] 실시양태 P24. 실시양태 P3 또는 실시양태 P18 내지 P23 중 어느 한 실시양태에 있어서, 효소가 글리코시다제, 프로테아제, DN아제, 또는 제한 엔도뉴클레아제인 조성물.
- [0256] 실시양태 P25. 실시양태 P3 또는 실시양태 P18 내지 P24 중 어느 한 실시양태에 있어서, 효소가 글리코시다제인 조성물.

- [0257] 실시양태 P26. 실시양태 P25에 있어서, 글리코시다제가 글리코시드 하이드롤라제인 조성물.
- [0258] 실시양태 P27. 실시양태 P26에 있어서, 효소가 N-아세틸-D-글루코사민의 선형 중합체의 가수분해를 촉진하는 것인 조성물.
- [0259] 실시양태 P28. 실시양태 P27에 있어서, 효소가 β -헥소사미니다제인 조성물.
- [0260] 실시양태 P29. 실시양태 P28에 있어서, 효소가 아세틸글루코사민 중합체의 β -1,6-글리코시드 결합을 가수분해하는 것인 조성물.
- [0261] 실시양태 P30. 실시양태 P3 또는 실시양태 P18 내지 P24 중 어느 한 실시양태에 있어서, 효소가 DN아제 I, 제한 엔도뉴클레아제, 파파인, 브로멜라인, 트립신, 프로테이나제 K, 섭틸리신, 세라티오펩티다제, 디스퍼신, 알기네이트 리아제, 아밀라제, 또는 셀룰라제인 조성물.
- [0262] 실시양태 P31. 실시양태 P3 또는 실시양태 P18 내지 P24 중 어느 한 실시양태에 있어서, 효소가 디스퍼신 B인 조성물.
- [0263] 실시양태 P32. 실시양태 P3 또는 실시양태 P18 내지 P24 중 어느 한 실시양태에 있어서, 효소가 프로테아제이고, 프로테아제가 프로테이나제 K 또는 섭틸리신인 조성물.
- [0264] 실시양태 P33. 실시양태 P18 내지 P22 중 어느 한 실시양태에 있어서, 효소가 항노화 효소인 조성물.
- [0265] 실시양태 P34. 실시양태 P33에 있어서, 항노화 효소가 슈퍼옥시드 디스뮤타제 또는 퍼옥시다제인 조성물.
- [0266] 실시양태 P35. 실시양태 P18 내지 P34 중 어느 한 실시양태에 있어서, 프로바이오틱 박테리아를 추가로 포함하는 조성물.
- [0267] 실시양태 P36. 실시양태 P35에 있어서, 프로바이오틱 박테리아가 프로바이오틱 P. 속의 종, 스타필로코커스속의 종, 및/또는 코리네박테리움속의 종 박테리아인 조성물.
- [0268] 실시양태 P37. 실시양태 P35에 있어서, 프로바이오틱 박테리아가 베타프로테오박테리아강 내의 박테리아인 조성물.
- [0269] 실시양태 P38. 실시양태 P36에 있어서, 프로바이오틱 박테리아가 프로바이오틱 P. 아크네스 박테리아인 조성물.
- [0270] 실시양태 P39. 실시양태 P38에 있어서, P. 아크네스 박테리아가
- [0271] (a) 서열 번호 2로 기재된 KPA171202 타입 균주 16S DNA 서열과 비교하여 T992C 돌연변이를 포함하는 16S DNA 서열을 포함하고/거나;
- [0272] (b) 서열 번호 2로 기재된 KPA171202 타입 균주 16S DNA 서열과 비교하여 T838C 돌연변이를 포함하는 16S DNA 서열을 포함하고/거나;
- [0273] (c) 서열 번호 2로 기재된 KPA171202 타입 균주 16S DNA 서열과 비교하여 C1322T 돌연변이를 포함하는 16S DNA 서열을 포함하고/거나;
- [0274] (d) 서열 번호 2로 기재된 KPA171202 타입 균주 16S DNA 서열과 비교하여 C986T 돌연변이를 포함하는 16S DNA 서열을 포함하고/거나;
- [0275] (e) 서열 번호 3의 서열과 동일한 16S DNA 서열을 포함하고/거나;
- [0276] (f) 서열 번호 4의 서열과 동일한 16S DNA 서열을 포함하고/거나;
- [0277] (g) 선형 플라스미드를 포함하지 않고/거나;
- [0278] (h) 병독성 인자를 포함하는 플라스미드를 포함하지 않고/거나;
- [0279] (i) 염색체와 리파제 및/또는 밀착 부착 병독성 인자를 코딩하는 플라스미드를 포함하지 않는 것인 조성물.
- [0280] 실시양태 P40. 실시양태 P38에 있어서, P. 아크네스 박테리아가
- [0281] (a) 부유성 배양에서 성장되었을 때, 병원성 P. 아크네스 균주에 의해 생산되는 리파제 수준의 약 20% 미만을 생산하고/거나;
- [0282] (b) 부착성 배양에서 성장되었을 때, 병원성 P. 아크네스 균주에 의해 생산되는 리파제 수준의 약 10% 미만을

생산하고/거나;

[0283] (c) 병원성 P. 아크네스 균주보다 적어도 50% 적게 상피 세포에 부착되고/거나;

[0284] (d) 병원성 P. 아크네스 균주보다 염증성이 더 적은 것인 조성물.

[0285] 실시양태 P41. 실시양태 P35 내지 P40 중 어느 한 실시양태에 있어서, 적어도 하나의 추가 프로바이오틱 박테리아를 추가로 포함하는 조성물.

[0286] 실시양태 P42. 실시양태 P41에 있어서, 상기 적어도 하나의 추가 프로바이오틱 박테리아가 프로피오니박테리움 그라누로섬 및/또는 프로피오니박테리움 아비둠을 포함하는 것인 조성물.

[0287] 실시양태 P43. 실시양태 P40에 있어서, 상기 병원성 P. 아크네스 균주가

[0288] (a) 서열 번호 2로 기재된 KPA171202 타입 균주 16S DNA 서열과 비교하여 G1058C 돌연변이를 포함하는 16S DNA 서열을 포함하고/거나;

[0289] (b) 서열 번호 2로 기재된 KPA171202 타입 균주 16S DNA 서열과 비교하여 G1058C 및 A1201C 돌연변이를 포함하는 16S DNA 서열을 포함하고/거나;

[0290] (c) 서열 번호 2로 기재된 KPA171202 타입 균주 16S DNA 서열과 비교하여 G529A 돌연변이를 포함하는 16S DNA 서열을 포함하고/거나;

[0291] (d) 서열 번호 2로 기재된 KPA171202 타입 균주 16S DNA 서열과 비교하여 G1004A 및 T1007C 돌연변이를 포함하는 16S DNA 서열을 포함하고/거나;

[0292] (e) 서열 번호 2로 기재된 KPA171202 타입 균주 16S DNA 서열과 비교하여 G1268A 돌연변이를 포함하는 16S DNA 서열을 포함하고/거나;

[0293] (f) 서열 번호 2로 기재된 KPA171202 타입 균주 16S DNA 서열과 비교하여 T554C 및 G1058C 돌연변이를 포함하는 16S DNA 서열을 포함하고/거나;

[0294] (g) 서열 번호 5의 서열과 동일한 16S DNA 서열을 포함하고/거나;

[0295] (h) 서열 번호 6의 서열과 동일한 16S DNA 서열을 포함하고/거나;

[0296] (i) 서열 번호 7의 서열과 동일한 16S DNA 서열을 포함하고/거나;

[0297] (j) 서열 번호 8의 서열과 동일한 16S DNA 서열을 포함하고/거나;

[0298] (k) 서열 번호 9의 서열과 동일한 16S DNA 서열을 포함하고/거나;

[0299] (l) 서열 번호 10의 서열과 동일한 16S DNA 서열을 포함하는 것인 조성물.

[0300] 실시양태 P44. 실시양태 P18 내지 P43 중 어느 한 실시양태에 있어서, 적어도 하나의 추가 P. 아크네스 박테리오파지를 추가로 포함하는 조성물.

[0301] 실시양태 P45. 실시양태 P1 내지 P44 중 어느 한 실시양태에 있어서, 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 조성물.

[0302] 실시양태 P46. 실시양태 P45에 있어서, 약학적으로 허용가능한 담체가 에멀젼을 포함하는 것인 조성물.

[0303] 실시양태 P47. 실시양태 P46에 있어서, 에멀젼이 수중유 에멀젼 또는 유중수 에멀젼인 조성물.

[0304] 실시양태 P48. 실시양태 P1 내지 P47 중 어느 한 실시양태에 있어서, 크림, 로션, 혼탁제, 또는 수용액 형태인 조성물.

[0305] 실시양태 P49. 본질적으로 적어도 하나의 프로피오니박테리움 아크네스 박테리오파지, 및 적어도 하나의 항여드름 화합물로 구성된 조합으로서, 여기서, 적어도 하나의 프로피오니박테리움 아크네스 박테리오파지 및 적어도 하나의 항여드름 화합물을 각각 약학적으로 허용가능한 담체를 추가로 포함하는 조성물 중에 존재하는 것인 조합.

[0306] 실시양태 P50. 실시양태 P49에 있어서, 적어도 하나의 P. 아크네스 박테리오파지 및 적어도 하나의 항여드름 화합물이 별개의 조성물 내에 존재하는 것인 조합.

- [0307] 실시양태 P51. 실시양태 P50에 있어서, 적어도 하나의 P. 아크네스 박테리오파지 및 적어도 하나의 항여드름 화합물이 별개의 용기 내에 존재하는 것인 조합.
- [0308] 실시양태 P52. 프로피오니박테리움 아크네스 박테리오파지 및 효소를 포함하는 조합.
- [0309] 실시양태 P53. 실시양태 P52에 있어서, P. 아크네스 박테리오파지 및 효소가 별개의 조성물 내에 존재하는 것인 조합.
- [0310] 실시양태 P54. 실시양태 P53에 있어서, P. 아크네스 박테리오파지 및 효소가 별개의 용기 내에 존재하는 것인 조합.
- [0311] 실시양태 P55. 여드름 치료를 필요로 하는 피험체에게 유효량의 실시양태 P1 내지 P46 중 어느 한 실시양태의 조성물, 또는 실시양태 P49 내지 P54 중 어느 한 실시양태의 조합을 투여하는 단계를 포함하는, 여드름 치료를 필요로 하는 피험체에서 여드름을 치료하는 방법.
- [0312] 실시양태 P56. 실시양태 P55에 있어서, 조성물을 국소적으로 투여하는 것인 방법.
- [0313] 추가 실시양태는 하기 실시양태 1 내지 55를 포함한다:
- [0314] 실시양태 1. 적어도 하나의 프로피오니박테리움 아크네스 박테리오파지, 적어도 하나의 항여드름 화합물, 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 조성물.
- [0315] 실시양태 2. 실시양태 1에 있어서, 프로바이오틱 박테리아를 포함하지 않는 조성물.
- [0316] 실시양태 3. 실시양태 1 또는 2에 있어서, 조성물이 P. 아크네스 바이오플름 분해 효소를 추가로 포함하는 것인 조성물.
- [0317] 실시양태 4. 실시양태 1 내지 3 중 어느 한 실시양태에 있어서, 적어도 하나의 항여드름 화합물이 살리실산인 조성물.
- [0318] 실시양태 5. 실시양태 4에 있어서, 살리실산이 0.5% 내지 2% (중량/부피)의 농도로 존재하는 것인 조성물.
- [0319] 실시양태 6. 실시양태 5에 있어서, 살리실산이 약 0.1% 초과이되, 0.5% (중량/부피) 미만의 농도로 존재하는 것인 조성물.
- [0320] 실시양태 7. 실시양태 1 내지 3 중 어느 한 실시양태에 있어서, 적어도 하나의 항여드름 화합물이 황인 조성물.
- [0321] 실시양태 8. 실시양태 7에 있어서, 황이 3% 내지 10% (중량/부피)의 농도로 존재하는 것인 조성물.
- [0322] 실시양태 9. 실시양태 7에 있어서, 황이 약 0.1%, 0.5%, 1%, 1.5%, 2%, 또는 2.5% 초과이되, 3% (중량/부피) 미만의 농도로 존재하는 것인 조성물.
- [0323] 실시양태 10. 실시양태 1 내지 3 중 어느 한 실시양태에 있어서, 적어도 하나의 항여드름 화합물이 레조르시놀 및 황인 조성물.
- [0324] 실시양태 11. 실시양태 10에 있어서, 레조르시놀이 2%의 농도로 존재하고, 황이 3% 내지 8% (중량/부피)의 농도로 존재하는 것인 조성물.
- [0325] 실시양태 12. 실시양태 1 내지 3 중 어느 한 실시양태에 있어서, 적어도 하나의 항여드름 화합물이 레조르시놀 모노아세테이트 및 황을 포함하는 것인 조성물.
- [0326] 실시양태 13. 실시양태 12에 있어서, 레조르시놀 모노아세테이트가 3%의 농도로 존재하고, 황이 3% 내지 8% (중량/부피)의 농도로 존재하는 것인 조성물.
- [0327] 실시양태 14. 실시양태 1 내지 3 중 어느 한 실시양태에 있어서, 항여드름 화합물이 항생제, 레티노이드, 또는 알파-하이드록시산인 조성물.
- [0328] 실시양태 15. 실시양태 1 내지 14 중 어느 한 실시양태에 있어서, 프로피오니박테리움 아크네스 박테리오파지가 자연적으로 발생된 프로피오니박테리움 아크네스 박테리오파지인 조성물.
- [0329] 실시양태 16. 실시양태 1 내지 15 중 어느 한 실시양태에 있어서, P. 아크네스 박테리오파지가 용균성 P. 아크네스 박테리오파지인 조성물.
- [0330] 실시양태 17. 실시양태 1 내지 16 중 어느 한 실시양태에 있어서, P. 아크네스 박테리오파지가 선형 이중 가닥

DNA 게놈을 포함하는 것인 조성물.

- [0331] 실시양태 18. 실시양태 1 내지 17 중 어느 한 실시양태에 있어서, *P. 아크네스* 박테리오파지가 박테리오파지 시포비리다과 내에 있는 것인 조성물.
- [0332] 실시양태 19. 실시양태 1 내지 19 중 어느 한 실시양태에 있어서, *P. 아크네스* 박테리오파지의 게놈이 서열 번호 1의 뉴클레오티드 서열과 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 뉴클레오티드 서열을 포함하는 것인 조성물.
- [0333] 실시양태 20. 실시양태 3 내지 19 중 어느 한 실시양태에 있어서, 효소가 *P. 아크네스* 바이오플름 분해 효소인 조성물.
- [0334] 실시양태 21. 실시양태 3 내지 20 중 어느 한 실시양태에 있어서, 효소가 글리코시다제, 프로테아제, DN아제, 또는 제한 엔도뉴클레아제인 조성물.
- [0335] 실시양태 22. 실시양태 3 내지 21 중 어느 한 실시양태에 있어서, 효소가 글리코시다제인 조성물.
- [0336] 실시양태 23. 실시양태 22에 있어서, 글리코시다제가 글리코시드 하이드롤라제인 조성물.
- [0337] 실시양태 24. 실시양태 23에 있어서, 효소가 N-아세틸-D-글루코사민의 선형 중합체의 가수분해를 촉진하는 것인 조성물.
- [0338] 실시양태 25. 실시양태 24에 있어서, 효소가 β -헥소사미니다제인 조성물.
- [0339] 실시양태 26. 실시양태 25에 있어서, 효소가 아세틸글루코사민 중합체의 β -1,6-글리코시드 결합을 가수분해하는 것인 조성물.
- [0340] 실시양태 27. 실시양태 3 내지 20 중 어느 한 실시양태에 있어서, 효소가 DN아제 I, 제한 엔도뉴클레아제, 파파인, 브로멜라인, 트립신, 프로테이나제 K, 셉틸리신, 세라티오펩티다제, 디스퍼신, 알기네이트 리아제, 아밀라제, 또는 셀룰라제인 조성물.
- [0341] 실시양태 28. 실시양태 3 내지 20 중 어느 한 실시양태에 있어서, 효소가 디스퍼신 B인 조성물.
- [0342] 실시양태 29. 실시양태 3 내지 20 중 어느 한 실시양태에 있어서, 효소가 프로테아제이고, 프로테아제가 프로테이나제 K 또는 셉틸리신인 조성물.
- [0343] 실시양태 30. 실시양태 1 내지 29 중 어느 한 실시양태에 있어서, 항노화 효소를 추가로 포함하는 조성물.
- [0344] 실시양태 31. 실시양태 30에 있어서, 항노화 효소가 슈퍼옥시드 디스뮤타제 또는 퍼옥시다제인 조성물.
- [0345] 실시양태 32. 실시양태 1 내지 31 중 어느 한 실시양태에 있어서, 프로바이오틱 박테리아를 추가로 포함하는 조성물.
- [0346] 실시양태 33. 실시양태 32에 있어서, 프로바이오틱 박테리아가 프로바이오틱 *P. 속*의 종, 스타필로코커스속의 종, 및/또는 코리네박테리움속의 종 박테리아인 조성물.
- [0347] 실시양태 34. 실시양태 32에 있어서, 프로바이오틱 박테리아가 베타프로테오박테리아강 내의 박테리아인 조성물.
- [0348] 실시양태 35. 실시양태 33에 있어서, 프로바이오틱 박테리아가 프로바이오틱 *P. 아크네스* 박테리아인 조성물.
- [0349] 실시양태 36. 실시양태 35에 있어서, *P. 아크네스* 박테리아가
- [0350] (a) 서열 번호 2로 기재된 KPA171202 타입 균주 16S rDNA 서열과 비교하여 T992C 돌연변이를 포함하는 16S rDNA 서열을 포함하고/거나;
- [0351] (b) 서열 번호 2로 기재된 KPA171202 타입 균주 16S rDNA 서열과 비교하여 T838C 돌연변이를 포함하는 16S rDNA 서열을 포함하고/거나;
- [0352] (c) 서열 번호 2로 기재된 KPA171202 타입 균주 16S rDNA 서열과 비교하여 C1322T 돌연변이를 포함하는 16S rDNA 서열을 포함하고/거나;
- [0353] (d) 서열 번호 2로 기재된 KPA171202 타입 균주 16S rDNA 서열과 비교하여 C986T 돌연변이를 포함하는 16S rDNA 서열을 포함하고/거나;

- [0354] (e) 서열 번호 3의 서열과 동일한 16S rDNA 서열을 포함하고/거나;
- [0355] (f) 서열 번호 4의 서열과 동일한 16S rDNA 서열을 포함하고/거나;
- [0356] (g) 선형 플라스미드를 포함하지 않고/거나;
- [0357] (h) 병독성 인자를 포함하는 플라스미드를 포함하지 않고/거나;
- [0358] (i) 염색체외 리파제 및/또는 밀착 부착 병독성 인자를 코딩하는 플라스미드를 포함하지 않는 것인 조성물.
- [0359] 실시양태 37. 실시양태 35 또는 36에 있어서, *P. 아크네스* 박테리아가
- [0360] (a) 부유성 배양에서 성장되었을 때, 병원성 *P. 아크네스* 균주에 의해 생산되는 리파제 수준의 약 20% 미만을 생산하고/거나;
- [0361] (b) 부착성 배양에서 성장되었을 때, 병원성 *P. 아크네스* 균주에 의해 생산되는 리파제 수준의 약 10% 미만을 생산하고/거나;
- [0362] (c) 병원성 *P. 아크네스* 균주보다 적어도 50% 적게 상피 세포에 부착되고/거나;
- [0363] (d) 병원성 *P. 아크네스* 균주보다 염증성이 더 적은 것인 조성물.
- [0364] 실시양태 38. 실시양태 32 내지 37 중 어느 한 실시양태에 있어서, 적어도 하나의 추가 프로바이오틱 박테리아를 추가로 포함하는 조성물.
- [0365] 실시양태 39. 실시양태 38에 있어서, 상기 적어도 하나의 추가 프로바이오틱 박테리아가 프로피오니박테리움 그라누로섬 및/또는 프로피오니박테리움 아비둠을 포함하는 것인 조성물.
- [0366] 실시양태 40. 실시양태 37에 있어서, 상기 병원성 *P. 아크네스* 균주가
- [0367] (a) 서열 번호 2로 기재된 KPA171202 타입 균주 16S rDNA 서열과 비교하여 G1058C 돌연변이를 포함하는 16S rDNA 서열을 포함하고/거나;
- [0368] (b) 서열 번호 2로 기재된 KPA171202 타입 균주 16S rDNA 서열과 비교하여 G1058C 및 A1201C 돌연변이를 포함하는 16S rDNA 서열을 포함하고/거나;
- [0369] (c) 서열 번호 2로 기재된 KPA171202 타입 균주 16S rDNA 서열과 비교하여 G529A 돌연변이를 포함하는 16S rDNA 서열을 포함하고/거나;
- [0370] (d) 서열 번호 2로 기재된 KPA171202 타입 균주 16S rDNA 서열과 비교하여 G1004A 및 T1007C 돌연변이를 포함하는 16S rDNA 서열을 포함하고/거나;
- [0371] (e) 서열 번호 2로 기재된 KPA171202 타입 균주 16S rDNA 서열과 비교하여 G1268A 돌연변이를 포함하는 16S rDNA 서열을 포함하고/거나;
- [0372] (f) 서열 번호 2로 기재된 KPA171202 타입 균주 16S rDNA 서열과 비교하여 T554C 및 G1058C 돌연변이를 포함하는 16S rDNA 서열을 포함하고/거나;
- [0373] (g) 서열 번호 5의 서열과 동일한 16S rDNA 서열을 포함하고/거나;
- [0374] (h) 서열 번호 6의 서열과 동일한 16S rDNA 서열을 포함하고/거나;
- [0375] (i) 서열 번호 7의 서열과 동일한 16S rDNA 서열을 포함하고/거나;
- [0376] (j) 서열 번호 8의 서열과 동일한 16S rDNA 서열을 포함하고/거나;
- [0377] (k) 서열 번호 9의 서열과 동일한 16S rDNA 서열을 포함하고/거나;
- [0378] (l) 서열 번호 10의 서열과 동일한 16S rDNA 서열을 포함하는 것인 조성물.
- [0379] 실시양태 41. 실시양태 1 내지 40 중 어느 한 실시양태에 있어서, 적어도 하나의 추가 *P. 아크네스* 박테리오파지를 추가로 포함하는 조성물.
- [0380] 실시양태 42. 실시양태 1 내지 41 중 어느 한 실시양태에 있어서, 약학적으로 허용가능한 담체가 에멀젼을 포함하는 것인 조성물.

- [0381] 실시양태 43. 실시양태 42에 있어서, 에멀젼이 수중유 에멀젼 또는 유중수 에멀젼인 조성물.
- [0382] 실시양태 44. 실시양태 1 내지 44 중 어느 한 실시양태에 있어서, 크림, 로션, 혼탁제, 또는 수용액 형태인 조성물.
- [0383] 실시양태 45. 적어도 하나의 프로피오니박테리움 아크네스 박테리오파지 및 적어도 하나의 항여드름 화합물을 포함하는 조합으로서, 여기서, 적어도 하나의 프로피오니박테리움 아크네스 박테리오파지 및 적어도 하나의 항여드름 화합물은 각각 약학적으로 허용가능한 담체를 추가로 포함하는 조성물 중에 존재하는 것인 조합.
- [0384] 실시양태 46. 실시양태 45에 있어서, 적어도 하나의 P. 아크네스 박테리오파지 및 적어도 하나의 항여드름 화합물이 별개의 조성물 내에 존재하는 것인 조합.
- [0385] 실시양태 47. 실시양태 46에 있어서, 적어도 하나의 항여드름 화합물이 벤조일 페옥시드인 조합.
- [0386] 실시양태 48. 실시양태 47에 있어서, 벤조일 페옥시드가 2.5% 내지 10% (중량/부피)의 농도로 존재하는 것인 조합.
- [0387] 실시양태 49. 실시양태 47에 있어서, 벤조일 페옥시드가 약 0.1%, 0.5%, 1%, 1.5%, 또는 2% 초과이되, 2.5% (중량/부피) 미만의 농도로 존재하는 것인 조합.
- [0388] 실시양태 50. 여드름 치료를 필요로 하는 피험체에게 유효량의 실시양태 1 내지 44 중 어느 한 실시양태의 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 여드름 치료를 필요로 하는 피험체에서 여드름을 치료하는 방법.
- [0389] 실시양태 51. 실시양태 50에 있어서, 조성물을 국소적으로 투여하는 것인 방법.
- [0390] 실시양태 52. 여드름 치료를 필요로 하는 피험체에게 유효량의 실시양태 45 내지 49 중 어느 한 실시양태의 조합을 투여하는 단계를 포함하는, 여드름 치료를 필요로 하는 피험체에서 여드름을 치료하는 방법.
- [0391] 실시양태 53. 프로피오니박테리움 아크네스 박테리오파지 및 효소를 포함하는 조성물.
- [0392] 실시양태 54. 프로피오니박테리움 아크네스 박테리오파지 및 효소를 포함하는 조합.
- [0393] 실시양태 55. 본질적으로 적어도 하나의 프로피오니박테리움 아크네스 박테리오파지, 적어도 하나의 항여드름 화합물, 및 약학적으로 허용가능한 담체로 구성된 조성물.
- [0394] 실시예
- [0395] 하기 실시예는 본 발명의 특정의 구체적인 실시양태를 예시하는 것이고, 본 발명의 범주를 제한하고자 하는 것은 아니다.
- [0396] 본원의 실시양태는 하기 실시예 및 상세한 프로토콜에 의해 추가로 예시된다. 그러나, 실시예는 단지 실시양태를 예시하는 것으로 의도된 것이며, 본원의 범주를 제한하는 것으로 해석되지 않아야 한다. 본 출원 전역에 걸쳐 인용된 모든 참고문헌 및 공개 특허 및 특허 출원의 내용은 본원에서 참조로 포함된다.
- [0397] 실시예 1. P. 아크네스 박테리오파지 PHIT-101은 선택적으로 및 효율적으로 P. 아크네스를 사멸시킨다.
- [0398] P. 아크네스 박테리오파지는 유전적으로 고도로 유사하고, 다중의 P. 아크네스 균주에 대해 광범위한 다양성을 보이는 것으로 나타났다. 본 실험을 위해 리드 박테리오파지(PHIT-101)를 사용하였다. PHIT-101은 시험된 모든 P. 아크네스 균주 타입을 사멸시킨 단일 용균성 파지이다(데이터는 제시되지 않음). PHIT-101은 서열 번호 1의 서열을 가진다. 상기 파지의 효능 및 특이성을 보여주기 위해, 하기와 같이 플레이트 검정법을 수행하였다. P. 아크네스 KPA171202 및 P. 그라누로섬(밀접한 관계가 있지만, 양성인 피부 박테리아)을 별개의 BHI-아가 플레이트 상에 플레이팅하였다. 멸균 면 패드를 각 플레이트 상에 배치하였다. 여드름 치료에 일반적으로 사용되는 항생제인 미노사이클린, 또는 2×10^7 pfu/mL 역가로 과자 용액 중에 멸균 면 패드를 침지시켰다. 37°C에서 3일 동안 혼기 방식으로 플레이트를 인큐베이션시킨 후, 미노사이클린 패드는, 여드름 유발 P. 아크네스 및 공생 P. 그라누로섬, 둘 모두에 사멸 영역을 보이면서, 무차별적으로 박테리아를 사멸시켰다(도 1). 그에 반해, PHIT-101은 유익한 P. 그라누로섬의 성장을 방해하지 않으면서, 오직 P. 아크네스만을 사멸시켰다.
- [0399] 합성 피부 마이크로바이옴 검정법에서 선택적으로 사멸시킬 수 있는 PHIT-101의 능력에 관한 추가 증거를 얻었다. 피부 모공 중의 마이크로바이오타 중 60-80%를 차지하는 3개의 피부 박테리아인 P. 아크네스, P. 그라누로섬, 및 P. 아비듐을 포함하는 합성 피부 마이크로바이옴을 제제화하였다(문헌 [Science (2009) 324:1190-

1192]). 상기 합성 피부 마이크로바이옴을 PHIT-101(최종 농도 5×10^5 pfu/mL)의 존재 또는 부재하에서 혼기 방식으로 성장시켰다. 37°C에서 48시간 동안 인큐베이션시킨 후, 세포를 펠릿화하고, 세척하고, 일루미나 MiSeq에서 16S 앰플리콘 차세대 서열분석(NGS: next-generation sequencing)을 사용하여 3개 종의 상대적인 비율을 측정하였다. 도 2의 결과는, PHIT-101이 공생 P. 그라누로섬 및 P. 아비둠의 성장에는 부정적인 영향을 미치지 않으면서, P. 아크네스를 거의 완전히 사멸시킬 수 있다는 것을 나타낸다.

[0400] P. 아크네스 바이오플름을 파괴하는 바이오플름 분해 효소(BDE) 스크리닝

[0401] 최근 수개의 보고(문헌 [Exp Dermatol (2014) 23:687, Br J Dermatol (2015) 172:13])를 통해 P. 아크네스가 피부 모공에서 상당량의 바이오플름을 생산하고, 이는 항생제 투과를 방해하고, 불량한 치료 결과를 초래한다고 확립되었다. 이를 입증하기 위해, 수개의 P. 아크네스 균주의 바이오플름 생산을 정량화하였다. 도 3은 단일 피험체의 마이크로바이오타로부터 단리된 다중 균주의 부착성 배양이 유사한 조건하에서 현저히 다른 수준의 바이오플름을 생산한다는 것을 보여준다. 따라서, 부유성 세포를 이용한 이전의 개념 증명은 P. 아크네스의 피부 상에서 성장이 이루어진 실제 조건을 반영하지 못했다.

[0402] 어떤 과학 이론으로도 제한하지 않으면서, 본 발명자들은 바이오플름이 고착성 P. 아크네스 세포의 파지 사멸에 대한 유의적인 장벽을 제공할 수 있다는 가설을 세웠다. 상기 가설은 부유성 P. 아크네스(99% 사멸, 도 2)와 달리, PHIT-101은 오직 바이오플름에 둘러싸인 P. 아크네스 세포 중 약 50%를 사멸시킬 수 있었던 것으로 나타난 세포 생존 검정법(도 5)에서 입증되었다. 바이오플름 분해가 파지 사멸을 개선시키는지 여부를 측정하기 위해, 다수의 효소를 스크리닝하여 P. 아크네스에 특이적인 BDE를 찾았다. 스크린은 바이오플름 중에서 발견될 수 있는 물질 타입: DNA, 다당류 및 단백질을 분해할 수 있는 3개 부류의 효소를 포함하였다. 도 4는 스크린에서, DN 아제가 중간 정도의 활성을 보인 반면, 가장 우수한 바이오플름 분해율은 프로테아제, 및 아그레가티박터 악티노마이세텀코미탄스(*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*)로부터의 글리코시드 하이드롤라제인 디스퍼신에서 관찰되었다.

[0403] 파지와 쌍을 형성하는 데 BDE를 선택하는 데 있어서, 디스퍼신은 하기 2가지 이유에서 선택되었다: 먼저, 글리코시드 하이드롤라제로서, 이는 파지 그 자체의 단백질 코트를 공격할 가능성은 없고, 이로써, 가능한 파지 분해를 피할 수 있었기 때문이다. 두번째로, P. 아크네스는 스타필로코쿠스 아우레우스와 함께 강건한 바이오플름을 공동 형성하고(문헌 [Anaerobe (2016) 40:63-67]), 디스퍼신은 상기 두 유기체 모두로부터의 바이오플름에 대해 활성을 띠기 때문이다. 디스퍼신 첨가가 고착성 P. 아크네스에서 파지 사멸의 효능을 증가시키는지 여부를 측정하였다. 도 5는 파지에 ~99% 사멸률을 복구시키면서, PHIT-101의 박테리아 사멸이 디스퍼신의 존재하에서 증진되었다는 것을 보여준다.

[0404] 실시예 2. 프로바이오틱 박테리아

[0405] 프로바이오틱 균주의 유전자형 특징화

[0406] 병원성 균주 타입 및 프로바이오틱 균주 타입으로의 계통발생적 분류를 유도하는 16S rDNA 서열 중 점 돌연변이, 및 병독성 인자를 보유하는 병원성 균주에서 발견되는 선형 플라스미드의 부재에 기초하여 P. 아크네스 균주를 특징화하였다. 16S-특이적 프라이머를 이용하여, 각 아크네스 균주의 전장의 16S rDNA 서열을 증폭시키고, 생어-서열분석하였다. 프로바이오틱 균주는 ProI 또는 ProII의 리보서열(RS: ribosequenc)을 가지는 것으로 확인되었다. ProI 균주는 KPA171202 타입 균주의 16S rDNA 서열(NIH 수탁 번호 NC_006085.1)과 비교하여 T838C 및 C1322T 돌연변이를 가진다. ProII 균주는 KPA171202 서열과 비교하여 C986T 및 T992C 돌연변이를 가진다. 추가로, 특이적 프라이머 쌍을 이용하여 각 균주 내의 선형 플라스미드의 존재 또는 부재를 측정하였다. 염색체외 리파제 뿐만 아니라, *Tad* (밀착 부착) 병독성 인자를 보유하는 상기 플라스미드가 프로바이오틱 균주에는 없는 것으로 확인되었다.

[0407] 실시양태에서, 프로바이오틱 균주는 주로 서열 번호 3 및 서열 번호 4와 같은, 그의 16S 서열에 의해 특징화된다. 실시양태에서, 프로바이오틱 균주는 병독성 인자, 예컨대, 염색체외 리파제 및 *Tad* 유전자좌를 보유하는 플라스미드의 부재에 의해 유전자형에 의해 확인될 수 있다.

[0408] 프로바이오틱 균주 코호트를 그의 면역원성 잠재성에 대하여 추가로 특징화하였다. 낮은 리파제 생산, 및 상피세포에의 더 적은 밀착 부착이라는 2가지 인자에 기초한 리드 프로바이오틱 후보. 프로바이오틱 리드 후보 선별에 있어서 상기 특징의 표현형 입증이 중요하였다.

[0409] 프로바이오틱 P. 아크네스 균주의 면역원성 잠재성 시험: 리파제 활성.

- [0410] 리파제는 피지 트리글리세리드를 가수분해시키고, 모피지낭에서 자극성 유리 지방산을 방출함으로써 여드름의 발병에서 중요한 역할을 한다. 리파제는 강력한 화학주성 및 염증유발성 항원이다. 그러므로, 리파제는 항여드름 약물용 약리학적 표적으로서 높은 관심의 대상이 된다. 실시양태에서, 전반적인 전략법은 높은 수준의 리파제를 분비하는 병원성 *P. 아크네스*를 저분비성 프로바이오틱 *P. 아크네스*로 대체시키는 것이다. 본 발명자들의 패널에서 각 균주에 대한 리파제 발현 표현형을 정량화하기 위해, 프로바이오틱 *P. 아크네스* 균주의 리파제 생산을 형광성 리파제 활성 검정법을 이용하여 병원성 *P. 아크네스* 균주와 비교하였다.
- [0411] 가장 큰 관심의 대상이 된 관찰결과 중 하나는 부유성 배양 대 부착성 배양에서 성장되었을 때, 각 균주는 상이한 양의 리파제를 분비하였다는 것이다. 이는 이전에 *P. 아크네스* 균주에서 보고된 바 있다(문헌 [Res Microbiol, (2007) 158:386-392]). 추가로, 본 데이터에서는 상기 균주가 액체 배양에서 성장되었을 때에는 병원성 균주와 프로바이오틱 균주의 리파제 생산량 사이에서 유의적인 차이는 없었던 것으로 나타났다. 그러나, 상기 균주가 바이오플름 조건하에서 성장되었을 때에는 흥미로운 변화가 관찰되었다. 균주 사이의 생산 가변성이 여전히 관찰될 수 있지만, 수개의 프로바이오틱 균주는 병원성 균주보다 유의적으로 더 적은 리파제 활성을 가졌다(도 11). 흥미롭게도, 프로바이오틱 코호트 내의 모든 균주가 낮은 리파제 활성을 가지는 것은 아니었다. 예를 들어, 균주 Pr-1 및 Pr-5의 리파제 생산은 프로바이오틱 균주에 대한 임계값을 초과하였고, 추가로 개발하지 않았다. 따라서, 고착성 *P. 아크네스* 세포에서의 리파제 생산을 정량화함으로써, 프로바이오틱 균주를 스크리닝하고, 가장 일관되게 낮은 수준의 리파제 활성을 가지는 상기 리드 후보를 선별할 수 있었다.
- [0412] 따라서, 병원성 균주 및 프로바이오틱 균주는 부유성 배양에서는 유사한 양의 리파제를 분비하였지만, 프로바이오틱 균주는 부착성 배양에서는 병원성 균주보다 훨씬 더 적은 리파제를 분비하였다. 도 8은 병원성 균주와 비교하여 상위 프로바이오틱 후보가 낮은 리파제 프로파일을 가졌다는 것을 보여준다.
- [0413] 프로바이오틱 *P. 아크네스* 균주의 면역원성 잠재성 시험: 세포 부착.
- [0414] 이용가능한 병원성 균주가 다른 포유동물 병원체의 병독성에서 중요한 역할을 하는 밀착 부착(*tad*) 유전자좌를 가지는 것으로 확인되었다(문헌 [J Bacteriol (2000) 182:6169-6176]; [Nat Rev Microbiol (2007) 5:363-375]; [PNAS (2003) 100:7295-7300]). 숙주 세포에의 부착이 클수록 병독성을 증가시킬 수 있거나, 염증성 숙주 반응을 유도할 수 있다. 프로바이오틱 균주는 이전에 유전자형 분석에 의해 *tad* 유전자좌를 함유하지 않는 것으로 입증되었으며, 따라서, 상피 세포에 더 적게 밀착 부착되는 것으로 예측되었다. 부착에 있어 주목할 만한 차이가 있는지 여부를 사정하기 위해 A-431 진피 상피 세포에의 병원성 균주 및 프로바이오틱 균주의 부착을 비교하였다. 도 9는 상위 3개의 프로바이오틱 후보가 병원성 균주보다 더 적게 상피 세포에 밀착 부착되었다는 것을 보여주는 것이다. 흥미롭게도, 상이한 *P. 아크네스* 과의 균주 사이에 세포 부착에 있어서 미묘하지만, 지속적인 차이가 다시 한번 발견되었다. 따라서, ProI 리보서열을 가지는 *P. 아크네스* 균주는 약간 더 높은 세포 부착을 보인 반면(도 9에서 Pr-2), ProII 균주는 더 적게 세포에 밀착 부착되었다(도 9에서, Pr-B, Pr-C).
- [0415] 마우스 귀 염증 모델에서의 병원성 및 프로바이오틱 *P. 아크네스* 비교
- [0416] 프로바이오틱 균주는 더 적게 리파제를 생산하였고, 상피 세포에 더 적게 밀착 부착되었음을 보여주는 프로바이오틱 균주의 낮은 면역원성 잠재성을 입증할 때, 상기 균주의 염증성 반응을, 여드름과 관련하여 *P. 아크네스*의 염증 잠재성을 평가하는 데 잘 확립되어 있고, 이전부터 사용되어 온 마우스 귀 염증 모델에서 시험하였다. 병원성 균주 및 프로바이오틱 균주의 염증 잠재성을 하기 연구에서 비교하였다: 10^{10} cfu의 균주를 CBA/J 마우스 귀에 주사하였다. 5마리의 마우스로 이루어진 코호트를 각 균주에 배정하였다. 5일 후, 귀를 절제하고, 염증에 대해 시험하였다. 여러 염증성 시토카인(IL-1 β , IL-6, IL-17, TNF α)의 수준을 측정하였고, 조직 절편을 조직학적 방법에 의해 조사하였다. 도 10은 프로바이오틱 균주와 비교하여 병원성 균주가 유의적으로 더 높은 수준으로 IL-1 β , IL-6, IL-17, TNF α 를 가졌다는 것을 보여준다.
- [0417] 미니돼지 피부 모델에서 프로바이오틱 균주의 급성 진피 안전성 및 독성.
- [0418] 미니돼지 모델을 사용하여 프로바이오틱 균주를 피부 자극에 대해 시험하였다. 돼지는 중개 연구에서 사용되는 주요 동물 중 하나미여, 돼지 피부는 생리적으로, 해부학적으로, 생화학적으로 및 면역학적으로 인간 피부와 유사하다. 미니돼지는 특히 일반적으로 여드름과 같은 인간의 진피 질환 및 병태를 모델링하는 데 사용된다(문헌 [Vet Pathol (2012) 49:344-356]). 프로바이오틱 균주를 구분된 피부 부위에 두 용량 - 10^8 cfu 및 10^9 cfu로 3마리의 별개의 미니돼지 피부에 도포하였다. 임상 징후에 대하여 매일 동물을 관찰하였고, 투약 부위의 피부를 드레이즈 스코어링 시스템(Draize Scoring System)를 사용하여 투약 이전, 투약 실행 후 0.5, 1, 4, 8, 및 24시간째에 점수화하였다. 전 기간 동안 리드 프로바이오틱 균주와 연관된 홍반 또는 부종은 없었고, 전 기간 동

안 드레이즈 점수는 0인 것으로 관찰되었다. 이는 동물 피부 모델에서 본 발명자들의 프로바이오틱 균주의 급성 노출에 대한 안전성을 입증한다.

표 1

급성 진피 안전성/독소 미니데지 피부 모델은 프로바이오틱 균주의 우수한 안전성 프로파일을 보여준다. 프로바이오틱 박테리아를 3마리의 수컷 미니데지의 구분된 피부 부위 상에 일반(10^8 cfu) 및 급성(10^9 cfu) 용량으로 도포하고, 적용 후 24시간 동안 모니터링하였다. 홍반 및 부종을 드레이즈 스코어링 시스템을 이용하여 평가하였다. 드레이즈 점수는 홍반 및 부종의 상대적 중증도를 제공한다. 홍반 및 부종이 완전히 존재하지 않음을 나타내는 드레이즈 점수 0은 모니터링 전 기간 동안에 걸쳐 모든 피부 부위에서 관찰되었다.

군 (동물)	투약 부위	처리	용량 수준	드레이즈 점수가 0이 아닌 부위의 총 개수 *
수컷 3마리	좌측 #1	P. 아크네스 일반	$\sim 10^8$ CFU	0
	우측 #1	P. 아크네스 급성	$\sim 10^9$ CFU	0
	좌측 #2	PHIT-101 일반	$\sim 10^8$ CFU	0
	우측 #2	PHIT-101 급성	$\sim 10^9$ CFU	0

[0419]

[0420] 실시예 3. 항여드름 화합물을 포함하는 조성물 중의 박테리오파지 안정성

[0421] 파지가 살리실산 또는 벤조일 퍼옥시드(BPO)를 포함하는 복합 제제에서 안정적인지 여부를 측정하기 위해, 파지를 저농도 및 고농도의 상기 작용제와 함께 공동 인큐베이션시켰다. 처방전 없이 살 수 있는 일반 의약품 사용에 관한 미국 식품 의약 관리국(FDA: Food and Drug Administration)의 여드름 논문에 명시된 상기 작용제의 허용 농도에 의해 농도 범위를 결정하였다. 살리실산의 경우, 농도 범위는 0.5% (w/v) 내지 2% (w/v)인 반면, BPO의 경우, 범위는 2.5% (w/v) 내지 10% (w/v)이다. 완충처리된 파지 용액을 상기 작용제에 첨가하였고, 4°C에서의 그의 안정성을 60-90일 동안에 걸쳐 시험하였다. 도 15는 파지가 저용량 및 고용량의 살리실산 존재, 둘 모두에서 안정적이라는 것을 보여준다. 그에 반해, 도 16은 벤조일 퍼옥시드가 파지를 탈안정화시키고, 관찰된 파지 생존능 감소율은 더 높은 고농도의 BPO에서 더욱 급격하다.

[0422] 실시예 4 (예측). 살리실산과 박테리오파지의 조합을 이용한 치료

[0423] 프로피오니박테리움 아크네스 박테리오파지 및 살리실산을 포함하는 조성물에 대한 이중 맹검, 위약 대조군 연구를 수행하여 상기 치료와 위약, 프로피오니박테리움 아크네스 박테리오파지 단독, 및 살리실산 단독과의 비교 효능을 측정한다. 프로피오니박테리움 아크네스 박테리오파지의 존재 및 그의 부재하에서 부재하에 0.5% (w/v) 및 2% (w/v) 농도의 살리실산을 투여한다. 프로피오니박테리움 아크네스 박테리오파지를 포함하는 모든 조건에서, 파지는 용량당 10^9 pfu(플라크 형성 단위)인 용량으로 존재하다. 비교적 중증인 여드름을 가지는 10명의 피험체를 각각의 하기 군으로 치료한다:

[0424] (i) 위약 (활성제 무함유)

[0425] (ii) 단일 활성제로서 0.5% 살리실산

[0426] (iii) 단일 활성제로서 2% 살리실산

[0427] (iv) 단일 활성제로서 프로피오니박테리움 아크네스 박테리오파지

[0428] (v) (단일 조성물 중) 0.5% 살리실산 및 프로피오니박테리움 아크네스 박테리오파지의 조합

[0429] (vi) (단일 조성물 중) 2% 살리실산 및 프로피오니박테리움 아크네스 박테리오파지의 조합.

[0430] 살리실산과 프로피오니박테리움 아크네스 박테리오파지의 조합은 여드름 치료에 있어서 상가 효과보다 큰 효과를 달성하고, 즉, 시너지 효과 (박테리오파지 및 살리실산의 조합 효과가 박테리오파지 및 살리실산을 각각 별

개로 사용하였을 때의 그의 효과의 총합보다 더 크다)를 달성한다. 치료 효과는 병변 개수 및 IGA(시험자의 전반적 평가: investigator global assessment) 점수를 이용하여 측정한다.

[0431] 실시예 5 (예측). 황과 박테리오파지의 조합을 이용한 치료

프로피오니박테리움 아크네스 박테리오파지 및 황을 포함하는 조성물에 대한 이중 맹검, 위약 대조군 연구를 수행하여 상기 치료와 위약, 프로피오니박테리움 아크네스 박테리오파지 단독, 및 황 단독과의 비교 효능을 측정한다. 3% (w/v) 및 10% (w/v) 농도의 황을 프로피오니박테리움 아크네스 박테리오파지의 존재 및 그의 부재하에서 투여한다. 프로피오니박테리움 아크네스 박테리오파지를 포함하는 모든 조건에서, 파지는 용량당 10^9 pfu인 용량으로 존재하다. 비교적 중증인 여드름을 가지는 10명의 피험체를 각각의 하기 군으로 치료한다:

[0433] (i) 위약 (활성제 무함유)

[0434] (ii) 단일 활성제로서 3% 황

[0435] (iii) 단일 활성제로서 10% 황

[0436] (iv) 단일 활성제로서 프로피오니박테리움 아크네스 박테리오파지

[0437] (v) (단일 조성물 중) 3% 황 및 프로피오니박테리움 아크네스 박테리오파지의 조합

[0438] (vi) (단일 조성물 중) 10% 황 및 프로피오니박테리움 아크네스 박테리오파지의 조합.

[0439] 황과 프로피오니박테리움 아크네스 박테리오파지의 조합은 여드름 치료에 있어서 상가 효과보다 큰 효과를 달성하고, 즉, 시너지 효과 (박테리오파지 및 황의 조합 효과가 박테리오파지 및 황을 각각 별개로 사용하였을 때의 그의 효과의 총합보다 더 크다)를 달성한다. 치료 효과는 병변 개수 및 IGA(시험자의 전반적 평가) 점수를 이용하여 측정한다.

[0440] 실시예 6 (예측). 벤조일 퍼옥시드와 박테리오파지의 조합을 이용한 치료

프로피오니박테리움 아크네스 박테리오파지 및 BPO를 포함하는 조성물에 대한 이중 맹검, 위약 대조군 연구를 수행하여 상기 치료와 위약, 프로피오니박테리움 아크네스 박테리오파지 단독, 및 BPO 단독과의 비교 효능을 측정한다. 2.5% (w/v) 및 10% (w/v) 농도의 BPO를 프로피오니박테리움 아크네스 박테리오파지의 존재 및 그의 부재하에서 투여한다. 프로피오니박테리움 아크네스 박테리오파지를 포함하는 모든 조건에서, 파지는 용량당 10^9 pfu인 용량으로 존재하다. 비교적 중증인 여드름을 가지는 10명의 피험체를 각각의 하기 군으로 치료한다:

[0442] (i) 위약 (활성제 무함유)

[0443] (ii) 단일 활성제로서 2.5% BPO

[0444] (iii) 단일 활성제로서 10% BPO

[0445] (iv) 단일 활성제로서 프로피오니박테리움 아크네스 박테리오파지

[0446] (v) (단일 조성물 중) 2.5% BPO 및 프로피오니박테리움 아크네스 박테리오파지의 조합

[0447] (vi) (단일 조성물 중) 10% BPO 및 프로피오니박테리움 아크네스 박테리오파지의 조합.

[0448] BPO와 프로피오니박테리움 아크네스 박테리오파지의 조합은 여드름 치료에 있어서 상가 효과보다 큰 효과를 달성하고, 즉, 시너지 효과 (박테리오파지 및 BPO의 조합 효과가 박테리오파지 및 BPO를 각각 별개로 사용하였을 때의 그의 효과의 총합보다 더 크다)를 달성한다. 치료 효과는 병변 개수 및 IGA(시험자의 전반적 평가) 점수를 이용하여 측정한다.

[0449] 실시예 7 (예측). 벤조일 퍼옥시드와 박테리오파지의 조합을 이용한 검정법

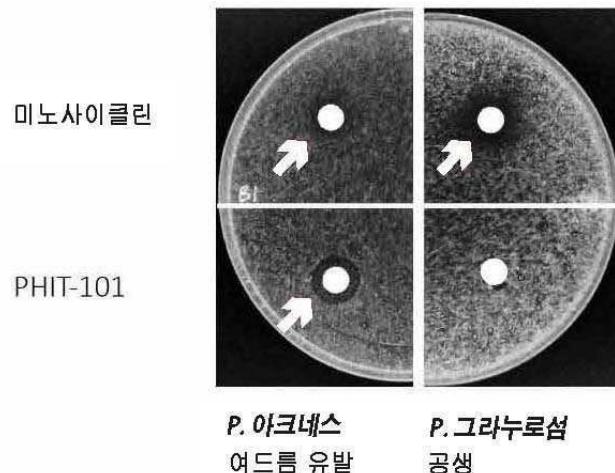
[0450] 부유성 및 고착성 병원성 P. 아크네스 박테리아를 사멸시키는 데 있어서 (i) BPO; (ii) 프로피오니박테리움 아크네스 박테리오파지; 또는 (iii) 프로피오니박테리움 아크네스 박테리오파지 + BPO의 효능을 측정하는 시험관내 연구를 수행한다.

[0451] BPO와 프로피오니박테리움 아크네스 박테리오파지의 조합은 고착성 병원성 P. 아크네스 박테리아를 사멸시키는 데 있어서 상가 효과보다 큰 효과를 달성하고, 즉, 시너지 효과 (박테리오파지 및 BPO의 조합 효과가 박테리오파지 및 BPO를 각각 별개로 사용하였을 때의 그의 효과의 총합보다 더 크다)를 달성한다. (살리실산 및 레티노

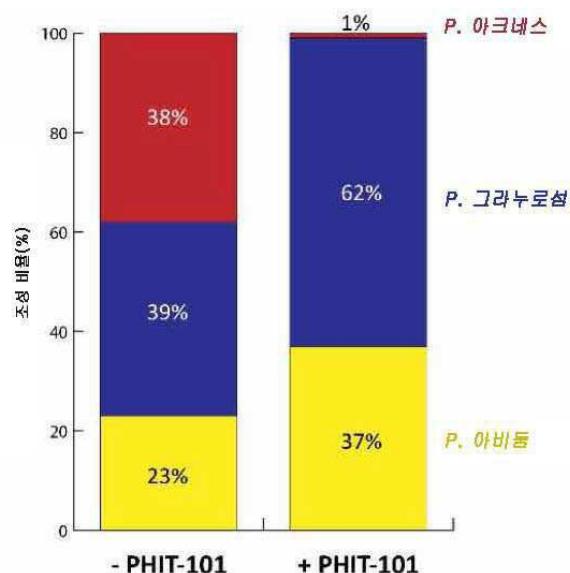
아드와 유사한) BPO의 각질용해 작용은 피부 모공을 투파하여 모공 내의 심부로 접근할 수 있도록 하는 데 과자리를 지원한다.

도면

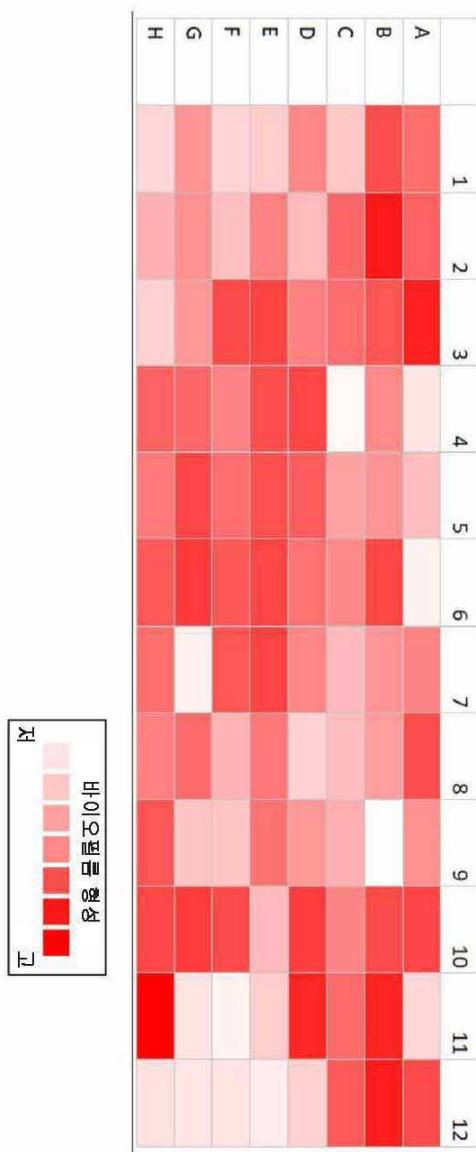
도면1



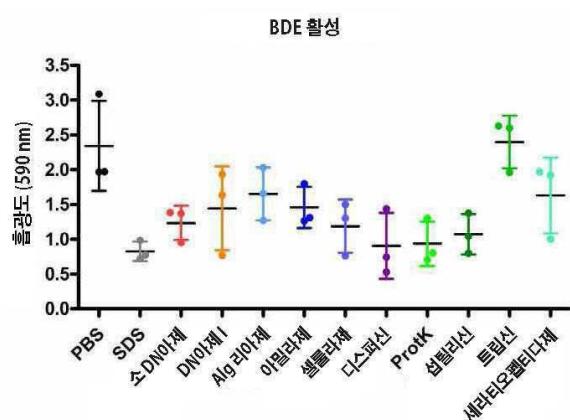
도면2



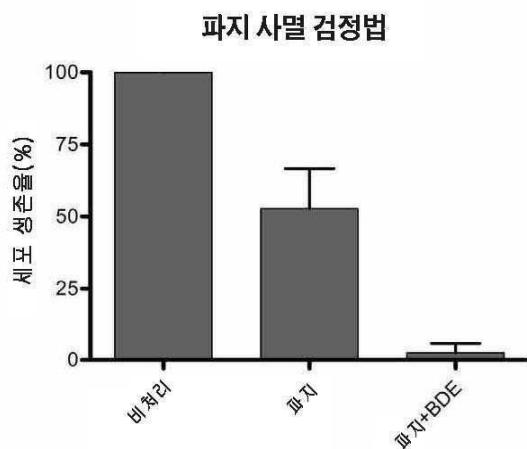
도면3



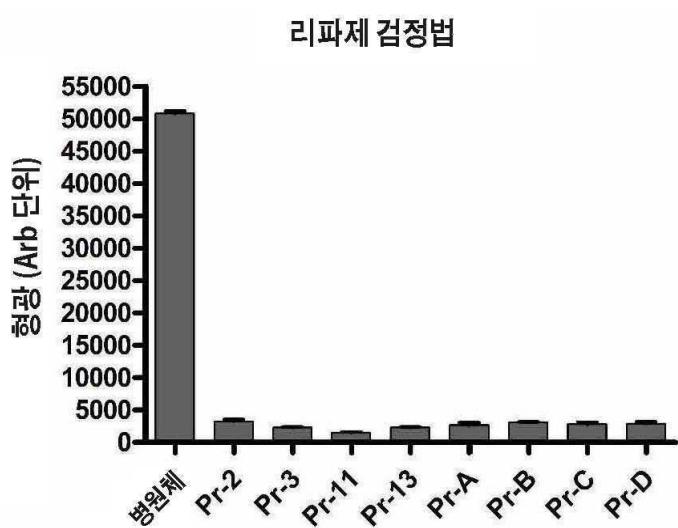
도면4



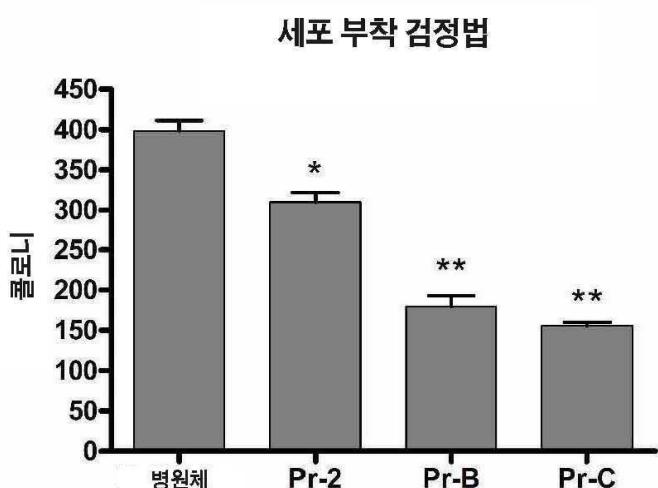
도면5



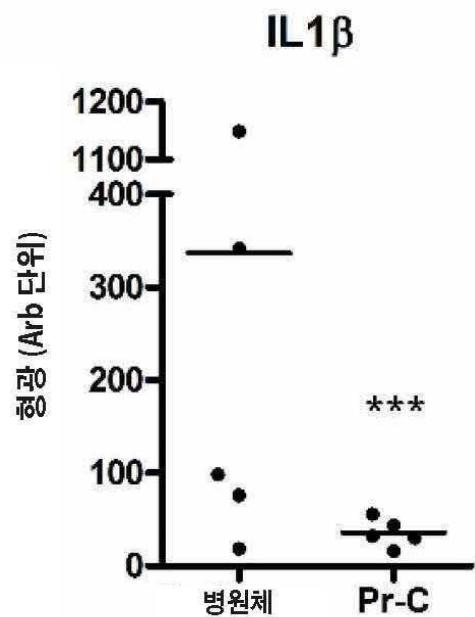
도면6



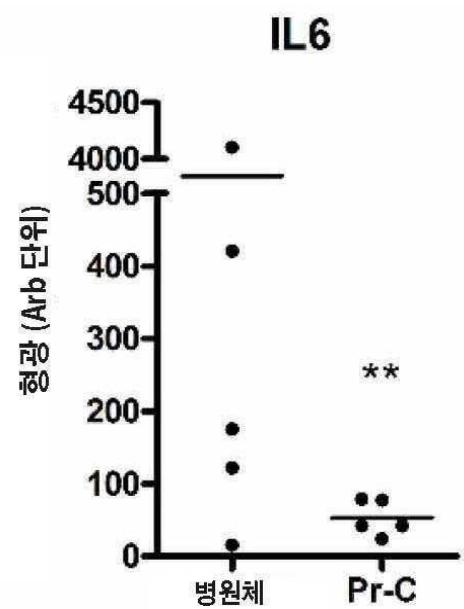
도면7



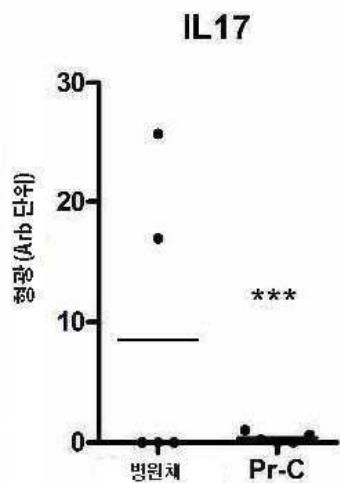
도면8a



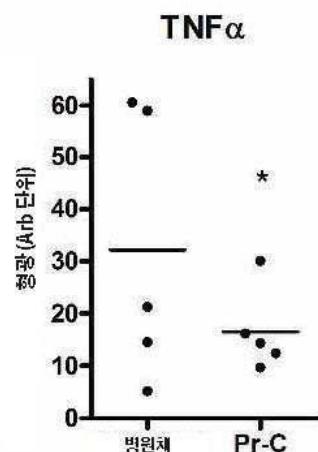
도면8b



도면8c

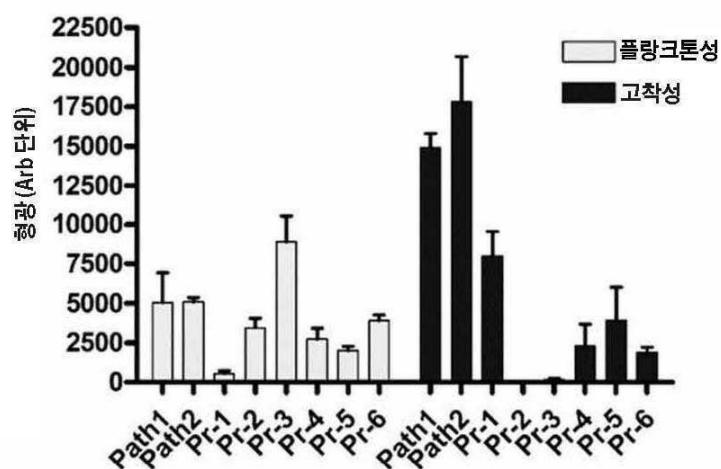


도면8d

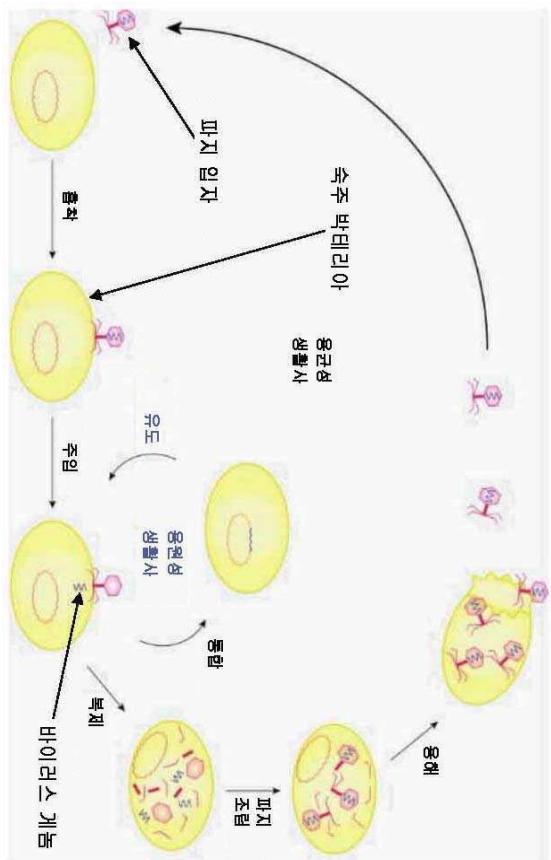


도면9

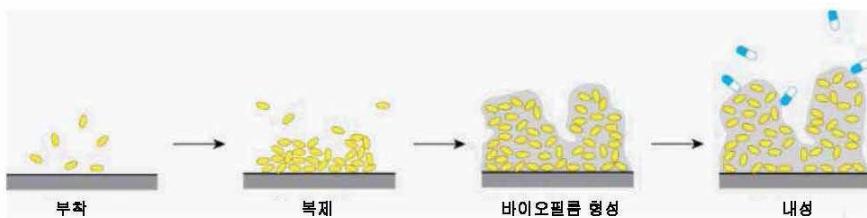
플랑크톤성 및 고착성 *P. 아크네스*의 리파제 활성



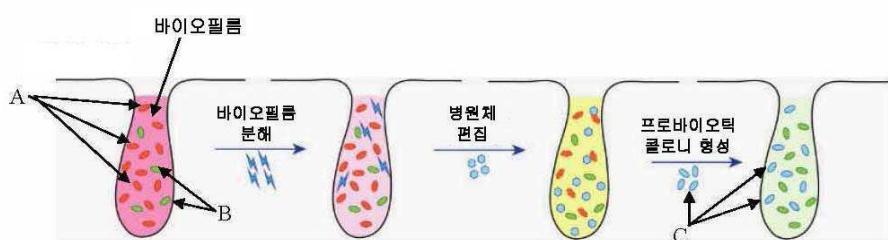
도면10



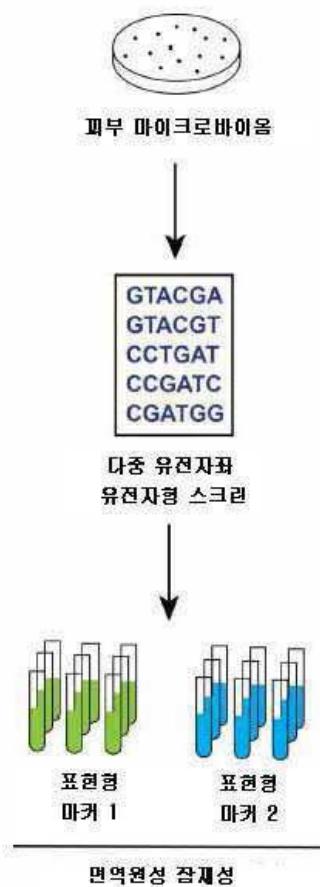
도면11



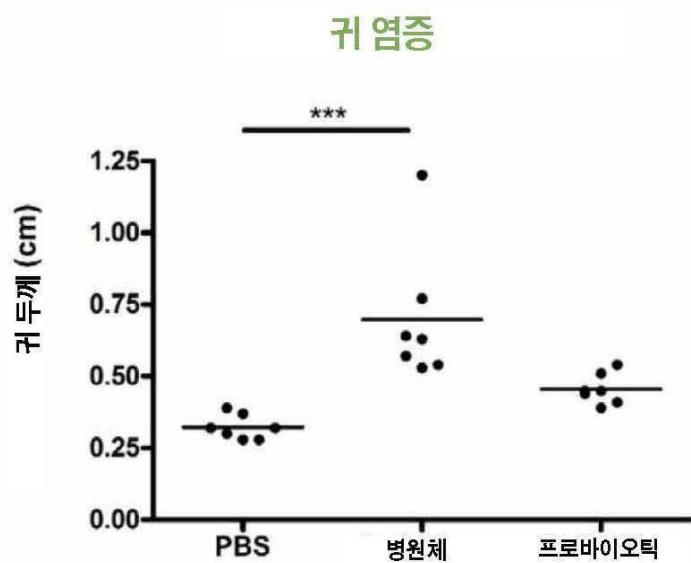
도면12



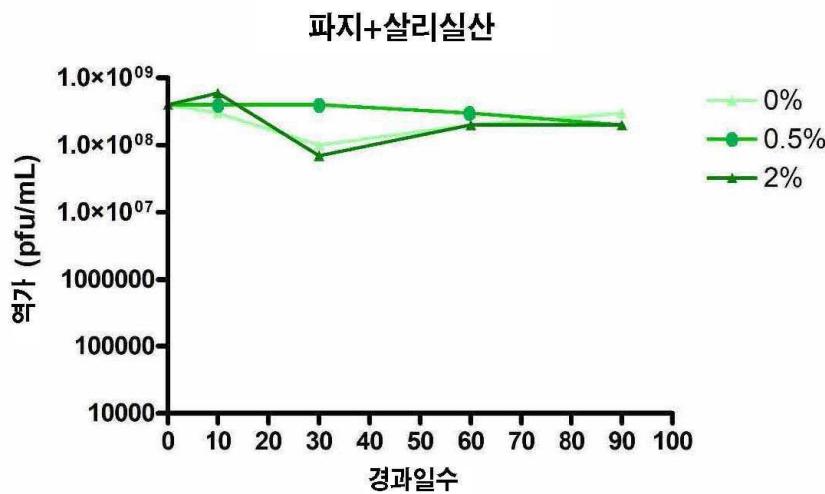
도면13



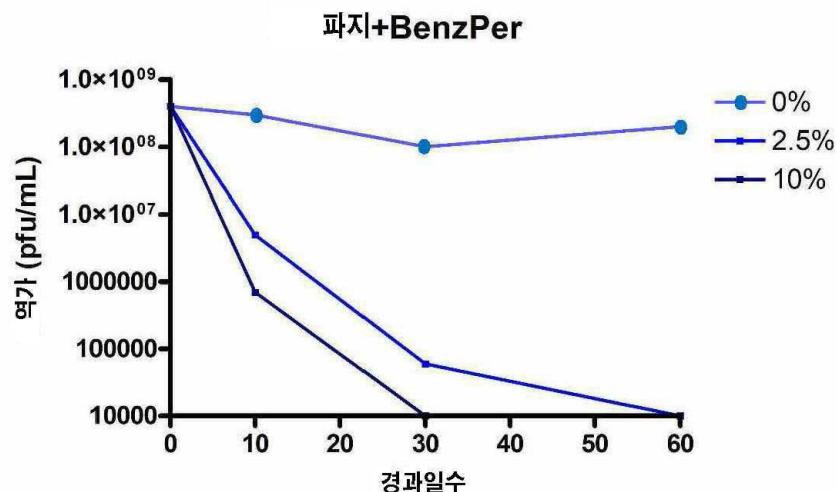
도면14



도면15



도면16



서 열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> Phi Therapeutics Inc.

<120> COMPOSITIONS COMPRISING PROPIONIBACTERIUM ACNES BACTERIOPHAGES

FOR TREATING ACNE

<130> 052004-503001W0

<150> 62/488,326

<151> 2017-04-21

<160> 28

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 29752

<212> DNA

<213> *Propionibacterium acnes* bacteriophage

<400> 1

agt gaaatac ctccctttg tggtttgtc tgtttgtcga cttttgtgt tggtggtag 60

tgttgtgcag cctgagcttc ctgagtcgt tgagtggtgt ggggagacgc gtcgttggtg 120

gcgtgtgtgg ggtgaggata gtcgcgcgcc gtagtgtgtct gatgaggaggat ggttgtttct 180

tatggatgct gcgggtgattc atgattgtgt gtggcgtgag ggtcgccgg atttgtggc 240

ttcgcttcgt ggcgtatgtt gggcatgttg gataggttatt cggttgatgt 300

ggcgtctggt ggccgtggtg ggggttctgc tgtggcgatg attgaccggt ataggaagcg 360

tagggggct tgagttagtg tctggtgttggggctca ggttcctcgtaaccgtgtgg 420

ctgcggcgta ttccgtgtct gctgggggtg atgctgggga gcttggtcgt gcgtatgggt 480

tgacgcctga tccgtggcag cagcaggtgt tggatgattg gctggctgtc ggttagcaatg 540

gcaggcttgc ttctggtgtg tgtgggtgt ttgttccgcg gcagaatggc aagaatgcta 600

ttttggagat tgtggagtgtttaaggcga ctattcaggg tcgcccgtatt ttgcatacgg 660

agcggcagtt tcctgacttg tatcgtatgg tgaagtcgat tcgtgcgacg aatggtcagg 780

aggctattgt gttgcataccggattgtg ccactttga gaagaagtgt ggctgcagcg 840

gttgggttc ggtttagttt gtggctcgta gccgggttc ggctcgccggg tttacggttgg 900

atgatttgggt gtgtgatgag gctcaggagt tgtcgatga gcagttggag gctttgcttc 960

88 8 88 8 8 8888 8 88 88888 8 8 8 8

© 2003 by Pearson Education, Inc., publishing as Pearson Addison Wesley. All rights reserved.

8888 8 88 8 8 8 8888 8 8 8 8 8888 8 8 88

5 88 5 5 888 5 8 5 88 5 888 5 88 5 88 5 88

tttatgtgga ggcttgcag gcgttcttg aggggtcag gtcgggtgtg atcagtcac	1680
ctcgctgta ttctcgccgt gacatgttg atattgtgt gaggcggct gtgcagaagc	1740
gtaaggggtc tgcgtgggt tgggttcct cguttaagga tggttctgag gttccttgg	1800
aggctgtgtc tttggcgttt ttggggcta aacgtgttcg tcgtggccgt cgggagcgta	1860
gtggtaggaa gcgggtgtct gtggatgaa ctggatgag ttggctctga ttgagggcat	1920
gtacgatcgt atccaaaggt tgtctcggt gcattgtgt attgaggcgt actatgaggg	1980
ctctaatcgg gtgcgtgacc ttgggtggc tattccgccc gagttgcagc gtgtgcagac	2040
tgtgggtcgt tggcctggta tagctgtgaa tgcttggag gagcgtctgg attggcttg	2100
ctggactaat ggtgacggct acggccttga tgggtgtat gtcgcaatc ggcttgctac	2160
ggcgtcggt gatgtgcatt tggatgcgt gattttggg ttgtcgttt ttgcgatcat	2220
tcctcatggt gatggtacgg tgcgggtcg tcccgagtca ccaaagaatt gtacggcaaa	2280
gttttcggct gacgggtctc gtttggatgc ggggttgggt gtgcagcaga cgtgtgatcc	2340
tgagggttggt gaggctgagc ttttgcgtcc tggatgttattt gttcagggtgg agcggcgggg	2400
ttcgcgtgaa tgggttggg tggatgtat accgaatgtg ttgggtgcgg ttccgttgg	2460
gcctattgtg aatcgtcgcc gtactctag gatgtatggc cggtcgagaa ttacgaggtc	2520
tatagggtc tacacggatg aggctgtgcg cacactgttgc gggcagtctg tgaatcgtga	2580
tttttatgcg tattcctcagc gttgggtgac tggcgtgagc gcgatgagt ttgcagcc	2640
tggctgggtc ctgtcgatgg cttctgttg ggctgtggat aaggatgtg acggtgacac	2700
tccgaatgtg gggcggttc ctgtcaatag tcctacaccg tattcgatgc agatgagact	2760
gttggcgacag ttgactgcgg gtgaggcgcc tggatgttgc ggttatttgc gtttatcac	2820
gtctaaacca cctagtgggg aggcttggc tggcggaggaa tctcggttttgc tgaagcgtgc	2880
ttagggcgtt caaacgtcgatgg tggatgttgc gttggatgtt tggatgttgc	2940
ggcgttggat tctcggttttgc atgaggccga ttttttggat gatgttggat tgcgttggcg	3000
tgtatgttgc acgcctaccc gggcggtac ggtgtatgtt gtcgacgttgc ttgttgggtc	3060
cggtatggat cctgctgatt ctcgtacggt gttggagatg ttgggttttgc atgatgtgca	3120
gggttggatgttgc gtatgttgc atcgtgttgc gtcgttgc acggcgttgc tgcttgcgttgc	3180
ggctatatacg cgtcaaaacta acggatgttgc ataggcgatg gttcggttttgc ttggatgttgc	3240
gttgcggcg actgatgttgc acgttgcgtt ggtcgttgc gttcggttttgc ttggatgttgc	3300
ttatgttgcgtt cttggatgttgc tggatgttgc cggcgttgc gttcggttttgc ttggatgttgc	3360
ttttgtgtgtt gagttggatgttgc gtcgttgc acggcgttgc gttcggttttgc ttggatgttgc	3420

cagggtccta acggggttgc tttggatccg gcgttctcg ttgcgcgtc tactgaggtg	5220
tatccgaagg ggtctccgct tgccggtcag cctatgtatc ctgcgcgg gtttgcgg	5280
ttggataatt ggcgcggct gaatgttggt gcttctcgta ctgtttctgg cgccccggag	5340
atgtcgcccg cctctggcgt taaggctatt gttgggtatt tctctcggt tcatgggt	5400
ttccagcgta acttcccgtat cgagcttatac gagtatggt acccgatca gactggcg	5460
gacttgaagg gccataatga gtttatggtt cgtccgagg ctgtccgtat tggtgcatt	5520
gagtcgcttg attcgttgc tttgtgaag gagaaggctg cccgaagcc taatccggcg	5580
gccgagaact gattcatttgc ttgcgggtat gtttctatg tgcaggggt ggtgttgatg	5640
gttatcattt tgaaggctga ggatatttgc ccttcgcgcg atattcttag agagaagtt	5700
gaggcgatga ttgcgcgtgtt ggaggctgtg gctgtcagtg tcgcgcctg ttcgcgtaaa	5760
ccggatttca aatacaagga tggcgctaa gctattctgc gcaggcccgtt gttgcgtgg	5820
aatgataccg ggtttcggg tcaagggtcag tacgagtctg cggcccggtt tgctcagact	5880
acacggtcga atactccac gaatttggtt tggcctctg agattgccgc gttgaagaag	5940
ttgtgtgagg gtgtatgggg ggctggtaaa gcgttacta ttacaccgac catgaggagt	6000
agtgtgaatc attctgaggt gtgttccacg gtgtgggtg agggttgctc gtgcggatct	6060
gatattaacg gctatgctgg cccttgcgg gagatatgtat atgaccgggtt ttccttacgg	6120
tgaaacgggtt gtgtatgttc aaccgactgt tcgtgtcgat gatcttgcgc acaagggtgga	6180
agactggctt aaccgtcg agactgtgtat ccataacgtg gccatctatg cttccgtttc	6240
gcaggaggat gaggctgcgcg gccgtgactc tgactatgag cattggcgat tgctttcaa	6300
gcagccgtttt gtgggtgcgcg gttatcgat ccgggtggcgtt attcgggtg tggtttggga	6360
ggcggacggg tctccatcg tggcatca tccgtatctt ggttggatg ctggatcgca	6420
ggtaatgtt aacgttataa agggctgtat ggttggcgtt caggatgtat atgtgaagct	6480
gaacttgcgcg ggtattcggtt aggtgttggaa gtcttgcgg gtgcgtcgat tggtggcgtat	6540
gcgtggcgag cgggtggggcgtt gtcggcgttc ggcgtatgtt ggcgtatgtt ctgttgcgtat	6600
ggcccaatac cgtatgtgtt tgcgtcgat ggtgcgtgtt caccgtgtgg aggctgtggc	6660
gaggattggc accacctata aggggtggaa gcgtatttgc gcaaggatgt gcacgttggc	6720
gaggtcgatt gggctgcgtt cgtatgttgc tccgtgtgtt ggcgtaaacgt	6780
gtgctcaagg atgtggctg gctgtccat ataccctgtt tggggacggt gcctgacgt	6840
ttcagcggtt acctgatttgc ttggcgtt gatggcgcc cacagtgc ttttcgcgag	6900
caggtgtttt tgcgggtgaa cgtgtttctt gatatgcgtt atcgtgcgtt gtcgtatgtt	6960
aggcggttggt aggtgtcct tttgttgcgtt gttggacggt acccggttggt gttttgtcgat	7020

cggctctactg	gccctgattt	gctggttgat	gggcacgtt	ttgatgtgt	ttcgctgttt	7080														
gagctgat	at	gcaggcctgt	cgaatccgag	taaacgtttt	gtttgat	7140														
tttttgtt	at	ttt	tgggggttat	gatggctgga	acacgtaaag	7200														
tcgttccgcg	gtt	acgggtg	acgtctata	tggtaaagct	catgccgg	7260														
tggtgtgaag	acggttcc	tg	acggc	ttac	agctttaggg	7320														
taagattaaa	ccggagcgta	aaacggatga	tttgaaggct	tg	gcagaatg	7380														
tcgcactgt	g	cgtacggat	cgtctatcg	gatttcttc	cagctgatcg	7440														
ggaggttac	gagctt	ttt	ggcagtcgaa	ggttactg	ccggccgatt	7500														
cgtat	tttct	cctgg	tgcc	cgacgggt	tc	atg	ttgtgtatgg	7560												
cgtcaggtt	attcg	ctact	atttcc	tg	gatgttg	7620														
ggtaagaat	ggc	gagggt	gt	atgg	tg	tgacgtt	7680													
taataagaag	gg	tgt	gtgc	gg	gggtggat	acgg	ctt	aa	aagctgata	7740										
tcctccgact	cct	c	cc	cc	aaatcc	tcc	ga	cc	gct	ccgc	7800									
gtctaataac	tgata	acacat	ag	ttt	gagg	at	tt	gt	ata	gt	ac	cg	gtt	tac	7860					
cgttgaagat	tggtg	acc	gt	ac	ttgggt	tg	ccggat	gc	gagg	agac	g	c	agg	ctg	7920					
ttc	ctg	cc	cg	ttt	cc	gt	gt	ctg	ct	gggt	tg	t	cg	gg	att	7980				
tcgcccaggt	tgagg	gtat	ttt	tat	gt	tgagg	ct	gc	ccc	gg	ct	g	cg	gg	tt	8040				
aggcc	ctg	ga	ggg	ctt	c	atgg	t	cg	tg	gag	at	tt	cc	cc	ag	at	8100			
acaaggc	ctg	taagg	gt	cc	gt	gg	aaat	at	tt	gg	cc	ac	gc	t	tt	ga	8160			
tgattatc	gt	ttt	ggg	ccat	cg	aaat	cg	ac	cc	aa	gt	ttt	at	at	tt	at	8220			
tgttgg	tt	gg	cc	cg	agat	gt	ttt	ggg	gt	ta	gg	tt	gt	gt	ac	8280				
cgtac	gt	ct	ag	cc	at	tt	gg	cc	ac	ct	at	gg	tt	gg	tt	gt	8340			
cgag	tt	gg	gt	tt	gg	ac	ca	tt	gg	at	ca	at	gt	gt	at	gt	8400			
ggag	cc	ct	gt	gc	gagg	ct	ta	gg	cc	ta	gg	at	gg	cc	gg	tt	8460			
cgtat	ttt	tg	cg	ct	gt	tt	gg	gt	gt	tt	gg	at	gt	gt	tt	gg	at	8520		
gtgaat	at	gt	tc	tgt	gt	tt	gg	at	gt	tt	gg	at	gt	tc	tgt	gt	tt	gg	at	8580
ctgg	ttt	gaa	gg	cg	ggat	gt	tt	gg	gt	tt	gg	at	gt	tc	tgt	gt	tt	gg	at	8640
gttc	gg	gg	tt	tt	gt	tt	tt	gt	tt	gt	tt	gt	gt	tc	tgt	gt	tt	gg	at	8700
gtgc	cc	at	ca	t	tt	gt	ca	aa	at	gt	tt	gt	gt	tc	tgt	gt	tt	gg	at	8760
gtat	tt	gt	tc	at	gt	tt	gg	at	gt	tt	gg	at	gt	tc	tgt	gt	tt	gg	at	8820
cgtt	tc	ta	c	ac	gt	tt	gg	at	gt	tt	gg	at	gt	tc	tgt	gt	tt	gg	at	8880

atgcgttggg ggatgcggcg tctacggctg cggcgttgc tgcttcgggt gtgaagtctg	8940
gcgggcagat gacggatgtt ttgaagactg tcgcccgtgt gtcttatatt tcggtaagt	9000
cgttcagga tacggcgct attttacgt ctgtatggc tcgcggtaag ttgcaggcg	9060
atgacatgtt gcagctact atggcgggtg ttccctgtcct gtcttgctt gccaggcaga	9120
ctggtaaaac gtcgtcgag gtgtcgaga tgggtcaaa gggcagattt gatttaaca	9180
cgttgcggc tgcgtgaag ctggcatgg gtgggtcgc gcaggcgtct ggtaagacgt	9240
ttgagggcgc tatgaagaat gtaagggcg ccctgggtt tcttgggtct acggctatgg	9300
ccccgtttct taacgggtt cggcagattt ttgtgcgtt gaatccgggtt atcaagtctg	9360
tcacggattc cgtgaagccg atgtttgtc ccgtcgatgc tggatttcag cgtatgtgc	9420
cgtctatccc ggcgtggatt aaccgtatgc cggctatgtat cactgaatg aatgcacaga	9480
tgcgcgcca ggtggagcag ttgaagggcg ttttgcag gttgcatttgc cctgttcata	9540
aggtgaattt ggggtccatg ttgcgtggcg gcaccgcgtt gttcggtattt gttgtcggt	9600
gtgttggaa gcttgtcgcg ggtttgccc cgttggcggt gtgttgcag aatctgttgc	9660
cgtcgtttgc tgcttgagg ggtgcccgcc gggggcttgg tggcgtgttt cgcgccttgg	9720
gtggccctgt tggattgtt atcggcttgc ttgctgccat gttgcgtacg aacgcggcgt	9780
tccgtgccgc ttttatgcag cttgtgggg tggttggccg ggcttgggg cagattatgg	9840
tcgccttgca gccatttttc gggatttttg ctggcggtt tgccaggatgg gctccgttt	9900
ttggccagat tattggatg gttgcgtt tggctgccc gctggcgctt gttattggta	9960
tgcttattgc cggctgggtt cctgttatca cccagattat tggatggta acccagggtt	10020
ctgcccattttt gttgcctatg ctgtatgcgg ttattcaggc tgggttgcgtt gtgatacgcc	10080
aggttattgg tgggtcatg cagttatac ctgtttgtat gcccgtgtt cagcagattt	10140
tgggtgttcatg tgggtcatg cagttatac ctgtttgtat gcccgtgtt cagcagattt	10200
tgatcatgtc gattatgcgt tggtgggtc aggttgggtt tgccgtgcta caggtgggtt	10260
cccgatattt tccgggtt atgcggattt atgttgcgtt gattggattt attgccaaga	10320
tttatgtgc ggttatcgat tttgaggctt aggttattgg cgttattttt cgtactattt	10380
cgtggattgtt gaatcattca gtgtctggcg tgaggctat gggcacggcc atccagaatg	10440
gctggaaatca tatcaaatcg tttacgtcg cgttattaa cggttcaag tcgatcattt	10500
ctgcccgtgt tggcgccgtt gtggggttt ttacgcggct tgggttgcgtt gttgcctccc	10560
atgtgagggtc tggtttaac cggcccggtt gtgtgtttc ttctgcgtatg aatgttattt	10620

ggagtgttgt gtttcggtg gcgtctgctg ttggcgggtt ttcgggtcg atggcgtcta	10680
gggtcgtag tgggtctgtg cgccgggtta atgggtcccg gagtgccgct tcttctgcta	10740
tgcattgtat ggggtctgctg gtgtctaacc gtgtcatgg tggctgggg ttttccgaa	10800
atttccctgg caatattagg ggcgccttgg gtagtatggg gtcctgttgg tggccgttgg	10860
gccgtatgtt ggtgtctggg ttggtaacg gtatccgaa tgcttgagt ggcctgttgg	10920
atacgggtcgta taacatgggt tccagattt cgaacgcggc gaagtcgtcg ctgggtattt	10980
attccccgtc tcgggtgtt cgtgacgagg ttggccgtca ggttggtgcc ggttggctg	11040
aggggatcac cggaatgct ggttggcgt tggatgcgt gtctgggtg gctggccgtc	11100
ttccggatgc tggatgcc cggttgggtg tgcgtcg tgggtcg tttacccgt	11160
acgaccggta tcggcgtcg aacgagaaga gtttgggtt gaatgtgaac ggacccacgt	11220
atggggatcc tggcgagttt gcaagcgaa ttgagcgta gcagcggtac gcttgaatg	11280
cgttggctta cgtgtatcg aggggggtttt gtgcattttt attcctgacc cgtctgtatcg	11340
tgccggtttgg actgtggatt ggactatgtt tccgttgggg gtaatgctc cggagcggt	11400
gcttcatttgc acggattata cgggtcgta tccgtcatg ttgttaatg attcggtcg	11460
cgccctgggt atgcctgagg tggagcgtt ttctcaaaccg catgttgggtg tgcattgggtc	11520
ggagtggcgc gggtaatg tgaaggctcg cgaggtgact ttggcgggtt tgggtcggtt	11580
tgttgcaccg gatccgggtt gcggtttcg tgacggttt ttgaaggcgat atgacgcgtt	11640
gtggctcg tttccctccgg gcgaggtggg ggagttgtct gtgaagactc ctggcggtcg	11700
tgagcggttg ttgaagtgc ggttggattt ggctgtac acgttacgg ttgatccgg	11760
gaaccgtggc tatgcgcgt atctgttgc ttgacagat tatgatccgt ttgttatgg	11820
ggatgagcaa aagttcggtt ttagtaacgc gaagttgcag gattgggtgg gtggcgcccc	11880
tgtcgcaag aagggtaccg cgttccgtt ggtttaaca cgggtgtgg gctcggtcg	11940
ggataacctg tctaataagg gtgtgtgcc tgcgtggct gtgattcg tggagggtcc	12000
tttggagtcg tggctgtgc agattgtgg ttgcgtgtg tttcgact atccgtcg	12060
ggagtttgcgat tggatacta ttgatacgga tcctcgccag cagtctcgat tggtaacgg	12120
gtttgaggat gtgtggatc gtttgacaga gtggagttt ggcctatcc cgcctggcg	12180
ttctaaatgt gtgaatattt agatgggtgg ttgggtgtt attgttgtt cgggtcgat	12240
caggtttttgc agggcttggt gaatagttga tggctgggtt tggccgtat gtaacatgtt	12300
ttacacctga ttatcgccgt gtggcgccata tcaattttt tggatcgatgg aagtgtcg	12360
tgaagtggaa tgggttgcg actttggtt gggggatcat tcgagggttgc	12420
acgggttgcgaa gaagccgggtt ggcggctgg ttggatgtt tgggtggc cagatgtttt	12480

ttatgaacga tgatgagagt cgtggccgct atattaagga tttcaggtg cggtttcacg	12780
tgtttgccga taagtttgtc ccggtgttgt cgtgggctcg gatgactgtc acggtaacc	12840
agtttgagaa tgcgaagttt gatcagcgtg gtttgttgc tgattgtgtg cctgcgtgaa	12900
cccgacgca tgtgttgact gccgagtcgt gttcgattgt gtcgtggag tatgtgcgtg	12960
acgccccgaa ggctacttcg gtgggttgtc gtggccgcgg cgagggcaaa gatcggctgt	13020
tttgcgagga tggatttcg atggccgagg atgactggtt tgatcgtgtc gaggtgttta	13080
aggatgcggc taacacggat tccgagaatg tgcatcttat tgatgaggct gagcgggggt	13140

tgtccgagtc gggggctacg tcggggtta agatcgagtt ggctgagtcg gatgtgttc	13200
ggtttggcc tggccgcctg atgcgggtg atcttatcta tgtggatgtg ggctcgggc	13260
ctattgcgga gattgtgcgc cagattgatg tggagtgtga ttcgcctggt gatgggtgga	13320
cgaaggtgac tccgggtgct ggggattatg aggataatcc gtcggcgctg ttggctcgcc	13380
gtgtggctgg ttggctgcg ggtgtgcggg attgcaaaa attctaattg ttagggttt	13440
gttgggtta ttgtgtgtaa agggttgcgat ggtgtgttgc ccgagttatgc ttggctcaa	13500
atgtctggtc tgatgggtaa tatggcgatcc gtgaaaggc ccgatgattt tcgtgtcgcc	13560

actacgattc agggttccac ggttgtgtg gaggtcctgc cggggcaggc ttgggctcac	13620
gggttcatgt gcacgtcgaa tgctgttag acggtgacag gtcatgttcc gggccgggt	13680
gagacccgct acgactatgt tgtccgtcg cgggattggc aggagaatac ggccaagttg	13740
gagattgttc ctggggggcg tgccggacgt gcccgtgacg tgggtgtgc ggagcgtggc	13800
gtgttaccatc agcagttgtt ggctactttg gtgggtgtcg ctaacgggtt gcagcagcag	13860
cttgacagga gggctatacg ggccgtgtg gcgtttgggg agtctactgc atgtgtatct	13920
accctgtgg aggggtgaccg ggtgtatgggt cctctgggg ctgtgttgcc taatcatgtc	13980

aacgagtgga tgctgtgtc tccgggatt gagacggca ctaagtcgt catgttggc	14040
gggtctgctg tgtatgctt cacgattccg tttgatcgcc agtttgctag tccgcctgtt	14100
gtggtgtgcgt ctatggctac ggcggctggg ggcacgaccc agattgtatgt gaaaggctac	14160
aatgtgactg cccaaaattt tagttggcg tttattacga atgatggttc gaagccgaat	14220
ggtgtgcctg cggtggctaa ttggattgtc gtggcgtgt gactgtacag gtgttgtggc	14280
ggatggtgtg atgttggggg gctgtgggtg cgtggttac tcctgcactg gtggcctcta	14340

tttgtaccgc gttggccacg gttttgggtt ctgttcaggc tgtcacgtct aaatcttagga	14400
ggcgtttgcg ccgcctgtcg gcgcaggtgg atgcgatgga agagtatacg tgggtgtgc	14460
ggcgcgaggt gcbaagggtt aacgcgggc ttccctgacga ggtggagcct atgcacatctcc	14520
ctgatttgcc cgagtttttgc aaagatactg ttgatggtgg aggtgagtag ggttggaggga	14580
gttggaggag gagaagcggc agcgcgc当地 tttgagaag gcttcactgg tttgctgttt	14640
tttgcgtt gtgttattgg ctgtgggtgc tgcgggtgct ttgcgttgc gggctgtatc	14700
ctctgagcgg gattcggagc aggcgaggc当地 ccagtc当地 ggtacagccg ccaagggtt	14760
agccacgact gtgcggcagg tgtgtgctca ggttggacgg gagtctgtgc ggcttcacca	14820
gtctgggttg tgtgtggatg ctcagcgtgt tgagcgtagt gtgcagggtg tgccgggtcc	14880
tgccgggtgag cgcggccgc当地 aaggccggc当地 aggtgtggac ggccgggatg gtgttaatgg	14940
ttcggctggg ctggttggcc ctgtgggtcc gcaggggtcc cgggttga atgggtgtgaa	15000
aggtcctgac gggttgc当地 ggc当地 acgg ttcgatggc cgtgatggt tggacgggt	15060
gaacggcaat gaaggcgctg atggcggga tggcggcc ggtgagcgc当地 gtgatgtgg	15120
ccccc当地 cctgccc当地 cgc当地 aggtgaa cgggtgagc ggccggccgc当地	15180
cggtgcaat ggc当地 acgaaatg gcaaggacgg taaggatggt ggc当地 acggcc当地 gtgatggc当地	15240
ttcggttg tctgtgtact gtttcgggtgg cctgccagg tggaaacca tcacctgtgg	15300
ttaccgtgtc atccgtaaa tagaagaaga gggaaagggtt ttactagtgt tgatgtgg	15360
ttttgggtgt ggtgtgtgtt gagatacatt cctgcagcgc当地 atcaactgtc cggctctaaat	15420
aatccggta acagggtgtt gattcatgca acatgccc当地 atgtgggtt tccgtccgccc当地	15480
tcacgtaagg ggc当地 gggc当地 gtctacagca aactatttc当地 ctccccatc gtctgggtgt	15540
tcggcgc当地 attgtgtgtga tattggggag acggtgcaat gcttgc当地 gtctacgatt	15600
ggttggcatg cccccc当地 tccgc当地 attct ttgggtatcg agattgc当地 ggatgggggt	15660
tcgc当地 atgcct cttccgtgt gccc当地 gcat gcttacactc gggaggc当地 gtgc当地	15720
cagggtgtggc ctgc当地 cgttga gagggc当地 ggccgtgtta gacgttgg tgc当地 aataat	15780
aatgttccga aaaggaaact gtc当地 ggctgcc gatttgaagg ctggcaggc当地 ggggtgtgt	15840
ggccatgtgg atgttacgga tgc当地 tggcat cagtc当地 gatgc当地 atccgtgg	15900
tttccgtgg acaaattt当地 ggccgtgtc当地 aacggc当地 ggca gtggagatag tgggagat	15960
actgtggctg atgtgaaagc cttgc当地 atgat cagat当地 aaatgtctgc tcagcttact	16020
ggttc当地 ggtga ataagctgca ccatgatgtt ggtgtggc当地 aggttca当地 aaatggatttgc当地	16080

ggtaaacgtg ttgatgcctt gtcgtgggtg aagaatcctg tgacggggaa gctgtggcgc	16140
actaaggatg ccctgtggag tgtctggat tacgtgtgg agtgtcgtag ccgtcttgc	16200
aggctcgagt ctgctgtcaa cgatttgaaa aagtgtatggt ggtttgtgt gggtaaacag	16260
ttttggtagt gtttgcaga gcggcggt aagacttttg tgcaaacgtt tggtgtgt	16320
ttgggggtga cggcggtgt cacgtatacg gcggagtcgt ttctgtgtt gccgtggag	16380
tctgcgttga ttacggctac gtttgctgctg gtcctgtcg tggctaccc ttttggtagc	16440
ccgtcgtttggctgtttaa gccgaaaacc acgcctgtgg atgcgggtt ggttccggccg	16500
gatgatcccg gaatagtggaa gcctcacatg gtggatgtgt cggatcctgg catgatcgag	16560
cctgcagatg atgtggatct tgggtgttagcc tatgtgccga aacatgtgc cgagtggag	16620
gttggcacgg tagagtcgac tggcataa gtgaatatacg atgtgtgccc cagcgggtgt	16680
gccacgatttgggtt gggctgggg cactatggt gtatattgtcg gtgtggctat	16740
gattcgttgc tgcgtatggt gtctcgagc atctggtaca ggtggaggca ggttagagata	16800
gtttcgctgg cctggtcgag aacgttccgg ccgataacat ttttgggtt gtcgggtgg	16860
cggatgatag accacatgtat ctcgtcggtt gccgcctgca atagtttgc ctggatgctg	16920
attccagcga gccagtcgtg tgcttcctgg cttgcattgg gtgtctggc ctcgctgttgc	16980
cttgggggt gtctgcact gtcgcatacg cacaggattt cgctgcactc gtctagcg	17040
tcctggctta tagcgagatc gtcgaggctg acattgttgc cggtaagggtt cacgttgc	17100
aggagatgg gtacaccgtt acgggttgc acaccgttcaaaatgttttcaatgtgc	17160
atgttgggtt gctgtgttgc gacgatacgg tgatcgctg tggtaggggtt ggttaggtt	17220
atattgtgtt tgggttcat cgtgttatgc catttcgttgc ttatcgctg gcctgtgtt	17280
tgtgtgtttt gctgtactcggtt aacgttcat cagtgtttgg tctgcccact gtttcacagt	17340
ctgccttgc actccgagtc gttggcgcc tggcgtag gttggcat acccgatac	17400
ttccctgaat gctgccaacc gtcgcataatg ttttcgttgc tggatggctt ggcaggcg	17460
gggttagtcg tcatggctt gctgtatgtt gatcatgggtt gcaatgttgc tgccgtgttgc	17520
ttgtggcgcc gttgggtgggg gttggcattcc tggctccaca ctgggttcc atggccctcc	17580
gttccagatc cattggcggtt cttggatgtt gtcgtcggtt gtttaggtt gttcactgg	17640
tcatccctg aacaggttgc tgggttgc ggtggattt gttcgaaatc gtccgacgca	17700
gtggcagtag tgcgtatgtt gttgataat gtttgggttgc tctccaaat aggtgtttcc	17760
gctgatgctg taggtggctg tgccgtctt actaatagtg tattttggcg tggatgtttc	17820
ggggttttcg gttcggttgc tggatggctgtt ggtgggttgc cttacgggtt ggagcacgg	17880
gttttgggtt ccgtcggttgc tgggtttt aaccatgagg tggatgtttcc ctttgggttta	17940

gttgctggtt tggttgtcg cttagatgaat gatgtcggtt aagggtttcg gctggctaa	18000
atgttgtgtg gtttgttgg ctagccgtt ggctaccctg tagcacattt tggtgtatg	18060
tttgtgtct agtttgtgtt attgttcccg caccgaata tatagcaggg agtcttgta	18120
caggctgtct gcattgattt cgggtatgt tgccgtt ttatgtcatg cccggatgag	18180
tgtgcgtaga ttagtggctg tggcccacac ccacgtgac gtgggtgcta ggtcggttt	18240
tgttgtcgat cggtcatgg catcttttc atctggctat ctggtagttt ttttgtgttt	18300
tgttgtgtat agtgtgtcac acgagtccgg ggttccgggt ggtgcccgtc ttgtgcccgt	18360
accatgtgaa ttgccttcc atggatggc attggatgaa ggtgcgttgt cttgttccgg	18420
agatttttagt ggggtgcctg tgcggccca tgaggatgtg ggatgtgggt ccgttgtgaa	18480
attcttgtcc gcgccaccaa tcatagtgtt tgccgtgac ccattgttgg ccgtggccgt	18540
gttagtacgg tgcggcgtt acttcgacgg tgggtgtat ttctgtctcg ctggggaaat	18600
aaaagtgttag ttggggat tgggtggta gctggtaggc ttctgcgtat ggcggcagc	18660
agtctacgtc gaaggagtcg tcgttaggtgg tgactcctt gccaagcgt acggcttc	18720
cgtgggtgcc gggatggat gtatggta cgttttgca gtggtcgaac atgtggatga	18780
gttgcattat ggcattgcgg gtgagcctga ttgttccgtt caagggggtt tgcgtgc	18840
aggcgttgtt gcctcctgtt gacacgtatc cttcgatcat gtcggcagg aatgcgtat	18900
ggactcggtt ggtttgcctt gcctgctgcc agtagtgtt agctgtatgtt agggagcgt	18960
gttagtgcgtc ggcgaagtgtt gatgtttccc cggccggat gccttgcgc atttggaaat	19020
cgccctgcccc gatgacgaag gcccgtgc ttagtgcgtt gcccgtgtcc ttgcgggtt	19080
ttgggggtgtt ccattcggtt agtttatcga cgagttcgatc tacaggtagt gggtttgtt	19140
cgggttgtt gtcgtatgtt ttgttgcgtt atctgcgtt ttctccgtt gggaggtgtcc	19200
attcgagat gctgtgcgg cgtacgtgc cgtttgcgtt atcatgcgtt atgggtgtct	19260
cttcgtatc gtgggtggctt agctgggtgtt gtagccgtt tttgtgtctt atcactgggt	19320
atcctcttct tgcgggttgg tgggtgttgc ttgtggctt tttgcggccg tagtcttttta taacgggtggc	19380
ggagatgggg tttctgttgcgtt ggggtgttgcgtt tttgtgttgcgtt catgaggcgg ggtatgggtttt	19440
gtcgccgagc acgtcgccag cttgttgcgtt gtagcgttgg atgaggtttt cagttttgtt	19500
tgccatgggtt tcctatcggtt tgggtgttgg gctgcgttcc tgcggccgtt tcgcgtcgat	19560
ggccctgggtt gctgtgcac cacgatacgg ttctgtctgtt gtgggtgtt gtttgcgc	19620
acatgacgtt ttgttagatgc tctggcgttgc cggccgttccatcc ctgggtgttgcgtt gtttgtgtt	19680
cgaagagtgtt ttctgtgttgg tggaaatgtt cggacacgtt gccattatgtt acgggtatgtt	19740
tccatgtttt ccattgttgcgtt tgggtgttgg tgggtgttgcgtt gtttgcgttgcgtt gtttgcgttgcgtt	19800

tggcttgttt gatggtttg tagtagccga cgaggatgca ctgggtttca ctgtcgggag	19860
ggtttggcc tcgccagat tggccgcca cggcgtagcg gttgctggct gtgaaggcgt	19920
cccagcagta ttcaataatg tggtagtgcactatcgga cagtcgtacttgggttt	19980
cgtcgagcca cgcgtcgaca atgatgtgc gtatggcggtttgtcttgcgtt	20040
tgaatgcgt gctcacagta cggccgttcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgtt	20100
gcttgcgcgg cgtgcttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgtt	20160
atagtaccag tggcacgcat tggtagtttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgtt	20220
gatgattgt ttccacatag tccatgacac gtcgagccgg tccaatattt ccattgtcg	20280
aatgttgaac tggttcagga agagtatttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgtt	20340
ccatccactt cgggtcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgtt	20400
caaatgttttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgtt	20460
catccatca taggtggtgc cccaggtgtgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgtt	20520
ccattttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgtt	20580
ccgggttggggatggggcacgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgtt	20640
tttaggttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgtt	20700
ttgccggccttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgtt	20760
tggggagtg cggccgtggagttttggccatctggtgcgttgcgttgcgttgcgttgcgtt	20820
cagatgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgtt	20880
gcccgggttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgtt	20940
ccttcgcataaaatgtcatttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgtt	21000
cctgtgtctctggccgggttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgtt	21060
agtggcggcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgtt	21120
tatggatgg tggatgcactgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgtt	21180
tatccaagggttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgtt	21240
agtatgttttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgtt	21300
gcaatgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgtt	21360
cagtttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgtt	21420
gttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgtt	21480
ccgtgacgggttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgtt	21540

ggaggagctc gttgagggtt gataccacat aggctcgct ccagggttt ttgcgtgtt	21600
tcatgatgac gagtccgatg gtggatttgtt ttgcgtgtt tcgtatgtc	21660
gtgcctcccg gctggcttgtt ttcacgaatt cggctaggtg tgcgtgtct gcttggctt	21720
cgcacacata ggttttgttgc cggttgiga ggttgggtc gccttcgtct tcttaccgt	21780
tgaggtggag gcgttctata tcatagccgg tgcgtgtctt ctggtggagg agtcttgtt	21840
cccatccggc gccggctcg cggttgctg cctgttgtt tgacatgata gtcctttagt	21900
ttctgtgtc atgttccagg gctgttttc tactagggc ccgaagaatg tgtattcggg	21960
gtaggctcgat agtcgttcgt attttgtcc gtcgtggctg gatttgcgg ttctctgttt	22020
caggacggcg atcggtgcct cggcggggat ggttggcccg ttgcgttgtt ctgcacc	22080
atacagggag actccaaata tgagttgtgg ttttcggag aggcgttt tgattcccg	22140
cctagctggg ggggttcga tgcgtgtcc ggtttgtcg gtttgcgtgtt ggggtacgat	22200
gatggtggag ccagtatctc tacctaaggc tgtgtatccat tgcgtgtctt ctgtgtgc	22260
ctgtatgtcg gattcgcagt ctggatgtc catcaggttgc tctataacaa taatgggtgg	22320
gaagggttcc cacatttcca tgtaggcttgc cagttccatg gtgtgtctg tccatgtgat	22380
gggtgactgg aatgagaagg tggatgtgtcc ggcgtgggtt atgctgtctc gatagtattc	22440
tggcccttag ttgtcgatgt tggatgttctt ctgtgggtt gtttgcgtgtt tggtgatgt	22500
gatgattcgat gtggaggccct cccagggtgtt catgtccctt gatgttgcgtt gggctggctg	22560
gttggatgtc ggggtgtatgtt acatggcttgc ccctgtttt tggctggcc accggccgc	22620
gatcatgacc aaatcccattt tggatgttgc catgtccagg ttgtcataca aggggtgttag	22680
ttggggatgtt cggggcgtt cggggctgtt ttggggaggcc ctctcgaaagg atctttggag	22740
agagagcatc gggacctttaa tctatctgtt gtttgggtgtt gtttgggttgc tcaatggag	22800
tcgtatgtcgtat gtcgtatgtc ggcggggctt gtggatgtcgat ctagctggcc gtttgcgtgt	22860
ttgtctatcat attcggcaac ctatgtcgat atggcgatgtt cgagggtttt gaggacgacc	22920
gcgttgcgtat ctttttgttgc ggcacgggtt gcaagtttgc ttcgtgttgc ggggttgcgtt	22980
tatgttgcgtat ggtcgccgtt catggatgtt gggcggtgtt tggatgtgttgc tgcgtgttgc	23040
atgtatggcgat tggggatgtt ttctgggttgc cggatgttgc gatctggatgtt ggtgtgttgc	23100
attgtgacat cagcgatgtat gcggtctgcg acctgtccac cgtacgttgc ggtgtgtgttgc	23160
tctacgtcgcc ggttttgcgaa ggcgtatggcg gtttgcgttgc gtttgcgttgc ggggttgcgtt	23220
aagggtgtgtt tgcgtgttgc gtttgcgttgc ggcgtatggcg gtttgcgttgc ggggttgcgtt	23280
gttgcgtgttgc ttttgcgttgc tttatattgg tttatggatgtt ggggttgcgttgc gtttgcgttgc	23340
ggaaagcctc gggaaacgtca ctgttactgg tgcgtgttgc tttatattgg tttatggatgtt ggggttgcgtt	23400

ctgcttagctg tgtcttgctg gtggcttgtt ttatccggtc gatgatgatg tcgtttcct	23460
gtgtatgcgtat tttgttgacg tagtcttgg cgctttatc gtatcggtct tgaagcagga	23520
tttgtgcgtt agcgatgagg gttgcgagat cccagtcattt ggatacggtt tcgttttca	23580
atccctcttag cagatcaata atggattgtt tgatgtcttc tgccgggtct ccgcggatga	23640

ctgtccatgg ggcggcatag tcgccaccgt atttgagtgt gatagttgt tttccgctgt	23700
ctgtggtgtg ctcgtcggtc acgtgtttc ctttcgttg ttttcggctt ctgggtggctg	23760
tacggtggtt tctatcggtt atctgttaggc gtcttcccg ttgacggccc agcaggcgtc	23820
cttgacgggg catccttgc agagtgtggt gacgtggggt acgaagatgc cttggctgat	23880
tccttcatt gcttgactgt acatggatga tacatgccgg taggtgttgt tgtcaagatc	23940
aatgagttcg gttgctgtgc cctgctcgac tgattgctcg tctcccttgg tggtggcggg	24000
tgtccaaaac atgccttgc tcacatggat gccgtgttgg gcgagcatgt accggatatgt	24060

gtgcagctgc atactgtctg cgggtaggcg tccggtttg aggtccaaa tgaaggttc	24120
gccggtgtcg gtgtcggtga ataccggtc aatatatccg actattttg tgtcatcg	24180
gagggtggtt tctaccgggtt attcgatgcc tggctggccg tcaataacag cggtggcgta	24240
ttctgggtgg ttgcgcctcc atgtttcca gcggtccaca aaggtggggc cgtacatcat	24300
ccaccaattt tagtctttct tgtgtggccc gcctgactcg cacatgttt tgcataattct	24360
gccggaggc ttatgtttg tgccttcgga ttccggcgagg gcgatttggg tgtcgaaaat	24420
gttgtgtaaag gatgagggat ttgtctggcgat tgccagggtat tccggccgggt tgtagcagggt	24480

taggtcgat	tgttcggta	tgtggtgtat	ggcgcttcg	gcgatggtgg	cgtaccagg	24540
gtggtgttg	gcgtggtagc	cgtgtgctag	gcccatttt	tcgcccatt	cggccactg	24600
tgtgagtgaa	ctgttaggaga	tgtggcctgg	atggttgatg	gtttcgggt	attgtgctag	24660
gggcattact	tgtcgccttt	gtgggigttc	catgggttgc	gggtgtctt	gccggcgtgg	24720
tgttgcgtgt	aggcgaggag	tgcgaggcag	tgccaggcag	cgtgtgccag	atgcggcaaa	24780
tgtgattcgt	tgtcgaggtt	gttgccttc	tgccatgata	acaggtgccg	gtagagggcg	24840
tcgacactgt	ggctccacgg	gtatcttcg	gtccagttgt	tgtcgccgt	cttggggca	24900

ccgtggcgttccacggagcc	tagggcgtgc	aaggctgcgg	ggtcgatgag	ggagagcctg	24960	
cagagtttca	attctttcg	ggcacccgt	ttggggtcg	tgtacatgt	ggtgggctca	25020
tccatggtgt	gtgtgcct	taagcgtgg	ttactggta	ttgtcgtgg	cgagtgtac	25080
ggcgagaata	atgatggcga	gggttcagc	gatcagtatg	ggtgttgtga	tcatttagt	25140
tctcgggat	tattggtgag	tgttgatgc	cctaggaggg	tggcgaggc	gcatgcggcg	25200
atggtggcga	gggctgcctt	gtgtgggtg	ccggttgcgt	acatccatgt	gatgatgcgg	25260

ccttggatcc aggctagact ggtgaagaac gtttcgtaac tgtgttagctc aatgttgttgc	25320
ttgggtgtgt tcatgcttgc tcctgaagaa tggtgttgc ggtttataa atgttgtaca	25380
ggtcggtttc gatagataac agttgggtga ttgggggtc gagatcaatg tctgggttgc	25440
gggtgtcgat gcggggggcg atatcggtgg cggtgcgtag gcttactgtc gcaccgtgg	25500
tgtatgtggca catgtcggtg aggccgactt tggcgatata gtgtgacatg agaggcataa	25560
taggtgtgtcttgcgtgaa gggttgcgttgc acatatcctc tacctgtgg	25620
ttgtcttcgg tgccggagac ttggcagaag actttcacat gcgtcttgc tgctccggcc	25680
tgtttggcg tggcaccgtt ggcgatagta aagggtgttttgc gatgacttgc	25740
tgttaggaaga ggtcgatgtc ggggttgcgc ttccatttgc caccgtttc tgccgtgtc	25800
tgggtggctt tctgatttgc ggcgtgtgcg gcggtgatca tgggtgacacc cttgtgttgc	25860
tcttcacccc ttgcttggc ttgcccgtgg gctttggcct gctcggttgc tagggagcgg	25920
actgctgcgg cctggcgggc cttcttctca gccttgcgt gctggacgg tttgggtgtc	25980
cattcgggttgcgtggt tacctgtggt gcggttgcg aggccgatgttgcgatgtcg	26040
tctggggctg gcatgaagga tgctgcggca ataatggcga ctgtggcgc tgcgatgtgt	26100
tagcctgttt tcttgcgttcat gatttatgt tccctttcc ggggtgttgc tggtgtgt	26160
catggtaat acttcagcg gctggccca ctgtcaaggc tgcgtcagt ttgtgtgagc	26220
gtttcttgcgtg tggctagggg tggatggcttc ttgcggccaa taggatgtgc caccgtgttgc	26280
ccagtagatccg agtttgggtgc gctgcgttgc cttggcggtcc atctcgatca tagtggggca	26340
cctgcggcga ttggggcctg tcttgcgttgc gttggcggttgc gtcgggttgc tgctggcgttgc	26400
gggtggactc gtgaatgtttt catggcagat ggtacagtgc tctggatgtatccgggtat	26460
tgtgtatcg cacttgcgttgc atgtccatttgc catgattgttgc cttttttcc attataagac	26520
ttcctgtgttgc gccatgttgc ggcgttgcgg gtcgtggggg tacaactata taggtcagg	26580
gtttcttaggc gattcttaggc tcattgtgtg tggctgggtt tttatcgcc acacagggttgc	26640
agcagggtggc caacattgtat ggggttcaca ttccagtaga gttgcgttgc ttcccaactg	26700
gtgagcggttgc tccactcgatc atggctgttgc acgggtgttgc cggatgtgttgc	26760
ggggcggttgc tggatggatcc ggtttccacg ctctggcggttgc ggggttgc gaggccctca	26820
aaatccatgtt ggtcgccagg gagggtttcg aggccgtgtca ggtcgaaagg tggatgggttgc	26880
tcgttagctgg cgggggtgttgc gaggctgggttgc aagtgggttgc cgtatcttgc catcatgttgc	26940
cctttctgttgc tggatgggttgc ttgggggttgc atcggttgc tgccacaagg atggcgatgttgc	27000

catcgatcat gtcgatgaga tcgtggagtt cctcgccctc gtttcagtg agtggctgcc	27060
aggcgtagtc gccgtatacg gcgcgtcga gggtgacagt ccacggggc cggatgagtc	27120
gtatggcttc ttgtacttta gcgtggtaca tgcggcgcac catatccaga tcgatgtcgt	27180
ctgaatgttt tccggtgagg ctgtggagc tgagcgggtc gatgtctgtc tgcctgtaga	27240
gggatgtgaa ggtatgggtg atgagtgtgc catccatgag tgtgctcctt tcggtggttg	27300
taggggttgt tgggtttct agagtggtgc ggctgcgacc ccacagtcaa ggtgtcgctc	27360
aaactcagtg agcgtttcat atgggtgtgt tgggtgtgac agatgtcact taaggcttga	27420
tggcctctca cagcgcctca aatcttctag gggtaggatt atgaagggtt ggcctgctg	27480
atcgattctta gccccatac agggcgtctg aggggtgtgt ctgagtgata gtgggtgtgg	27540
cagatgatct agcgagtcaa ggtgccgagc tgagacataa gatctatcat ctaggtgtgt	27600
gagatgtatc acatcctccc ggcttggtgt gcacctcaa ggcacccag tcgatctgac	27660
gtggagggtg tagcccgaaa atactgttta aagccttac acggcgccta ggagcgcctt	27720
acagggtggg ggcttaggtat ttatcccccc agcacattct gatcgattct agacgcctac	27780
aggagccgaa tacacgatca gccatccaga cgcagatcat cagcacctat catggttagc	27840
taaggctcaa ctatgtggac agtgttggtt actgtggggg aagaaggaca cggtaaaaga	27900
aagaggggaa gatcagctt taaaggctta aggtttagc gtttagcacc gatggcttta	27960
gcagtttagca ccgagccccc tcaagggtct ggcattcagcc cgaacaggca cagccatgaa	28020
aggagtacac gccatcaggg aaggcttgc agtacgagga gcctcagcga cgagtaactcg	28080
aaaggcttag ggaacacccca tcagcactga tgagccttagc gtattcgaa aggacacaag	28140
agtgaagtgt gacagctgtc cggaggtgaa ccccggtctg actaggggtt tcagccttaa	28200
ccaccctcaa aggttacaag actctaagaa aatttaagga aaagtttagg tttaatttt	28260
ggacctttac tacaaaaaac acccgtttac agccctaaaa cccgcctata gagccaaaac	28320
caccagtttgc actatccca ggtgggtat gataggctgg acaggtagcc agctggacgc	28380
aaggccggaa atgtctaactg cactttccaa cctcggttac catcgtctaa ccaaacactt	28440
aaagacctaa gggcttagcg ctaagggtct gatagcttag caccgagccc cctcaaggc	28500
tcggcatcag tcttaaagcc ttaataactt aaagtaacta taaaacttta aaagcttaac	28560
acttaaggat ataaacttta catcagtgtt taagacttaa aaacttaaaa taactattaa	28620
gacttaaagt aactataaaa cattaaagac cttaagtact taaagttaac catcagtctt	28680
aaactttact atgataacct ataagtctta aagcttataag gtataataat ataatataag	28740
tattaaagct tataagttat aaaagttta gaagagttaa agggtaact tctttacttc	28800
tcttctctct ttgggtcttt ctctttctc ttctttctt catcgaaaaa gaagagggaaac	28860

ctttaacgtc aacgctgatg gactttcgc cgtgtgtctc gtgtgcttct ggtcgcaagc	28920
tcccatcgca cactccccac actcttac acgtgtccct ttcaggctta gcgtgttcag	28980
ctgaaggcgt acagcgtgtc acgcttaaac ccttaacacc aggttaagact taaagtgtat	29040
attataagta gaagacttta aaaccttaag ggtgttcctg cttagcctgt gtccttaac	29100

gcttaggcgt aagccgtgaa acgtgaacac ccatccaccc ctcttctttt taccgtgtcc	29160
ttcttctttt gacaccgctg gggggcgatg ttagtctttt aacatgccag ggggtgcggg	29220
tagaaaaaca ccacccacc acaaacagaa caccctca aacgcacaaa acagcccca	29280
ggatcgatga acagggcaag ggcaaggat tcatatcccc agacgattcc aggccgttag	29340
agaggcaaat aagaccgta cagggctagg tgaggaatag acacatcatg gcacgcacca	29400
atcgacacgc tagccaagcc caccgacgct ggccggcaacg actcatcacc caagcccaac	29460
aacaaggcca aaccgaatgc ccactctgctg gtagtaccat cacctggac acacacgacc	29520

taccaaccag ccccgaaagcc gaccacatca caccgtcag caggggagga ctcaacaccc	29580
tcgacaacgg gcaaatacatc tgcagaacat gcaacagaag caaaggaaat cgcaagcgaac	29640
caaacatcaa attcaacaa caaaccacaa aaacattgtat tccatggta caaaccggcc	29700
aaccccccacc ggggacaccc cctgcacagg cgtgcaagac ctctgacggc tt	29752

<210> 2

<211> 1537

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 16S DNA sequence for the KPA171202 type strain

<400> 2

tttttcattg gagagtttga tcctggctca ggacgaacgc tggcggcgtg cttaacacat	60
-------------------------------------------------------------------	----

gcaagtgcgaa cggaaaggcc ctgttttgtt ggggtgctcg agtggcgaac gggtgagtaa	120
cacgtgagta acctgcccctt gactttggta taacttcagg aaactggggc taataccgga	180
taggagctcc tgcgtcatgg tgggggttgg aaagttcgg cggttgggta tggactcgcg	240
gcttatcagc ttgttgggtgg ggttagtggct taccaaggct ttgacgggta gcccggctga	300
gagggtgacc gcccacattt ggactgagat acggcccaga ctccctacggg aggcagcagt	360
ggggaaatatt gcacaatggg cggaaagcctg atgcagcaac gccgcgtgcg ggtacggc	420
cttcgggttg taaaccgctt tcgcctgtga cgaagcgtga gtgacggtaa tggtaaaga	480

agcacccggct aactacgtgc cagcagccgc ggtgatacgt agggtgcgag cggtgtccgg	540
atttatttggc cgtaaaggc tcgttaggtgg ttgatcgctg cggaaagtgtat atcttgggc	600

ttaaccctga gcgtgcttc gatacgggtt gacttgagga agtagggga gaatgaaatt	660
cctggggag cggggaaatg cgccagatc aggaggaaaca ccagtggcga aggccgttct	720
ctgggcctt cctgacgctg aggagcgaaa gcgtggggag cgaacaggct tagataccct	780
gttagtccac gcgttaaacg gtgggtacta ggtgtgggt ccattccacg gttccgtgc	840
cgttagcta ac gcttaagta cccgcctgg ggagtaggcg cgaaggcta aaactcaaag	900
gaattgacgg gccccgcac aagcggcgg a gcatgcggat taattcgatg caacgcgtag	960
aactttaccc gggttgaca tggatcggg a gtgctcagag atgggtgtc ctctttggg	1020
gtcggttac aggtggtgc tggctgtcg cagctcggt cgtgagatgt tgggttaagt	1080
cccgcaacga ggcgaaccct ttttcaactgt tgccagcacg ttatggtggg gactcagtgg	1140
agaccggccgg ggtcaactcg gaggaagggtg gggatgacgt caagtcatca tgcccttat	1200
gtccagggtc tcacgcatgc tacaatggct ggtacagaga gtggcgagcc tgtgagggtg	1260
agcgaatctc gggaaagccgg tctcagttcg gattggggtc tgcaactcga cctcatgaag	1320
tcggagtgc tagtaatcgc agatcagcaa cgctgggtg aatacgttcc cggggcttgt	1380
acacaccggcc cgtcaagtca tggaaagttgg taacacccga agccgggtgg ctaaccgttg	1440
tgggggagcc gtcgaagggtg ggactgggtga ttaggactaa gtcgttaacaa ggtagccgta	1500
ccggaaagggtg cggctggatc acctcccttc taaggag	1537
<210> 3	
<211> 1537	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> 16S DNA sequence for the ProI probiotic strain	
<400> 3	
ttttcattg gagagttga tcctggctca ggacgaacgc tggcggcgtg cttAACACAT	60
gcaagtgcggaa cggaaaggcc ctgttttgtt ggggtgctcg agtggcgaac ggggtgagtaa	120
cacgtgagta acctgcccctt gactttggta taacttcagg aaactggggc taataccggaa	180
taggagctcc tgcgtcatgg tgggggttgg aaagttcgg cgggtgggta tggactcgcg	240
gtttatcgc ttgttgtgg ggttagtggct taccaaggct ttgacgggtt gccggcctga	300
gagggtgacc gcccacattt ggactgagat acggcccaga ctcctacggg aggcagcgt	360
ggggaaatatt gcacaatggg cggaaagcccg atgcagcaac gccgcgtgcg ggtacggc	420
tttgggttgc taaaccgctt tcgcctgtga cgaagcgtga gtgacggtaa tggtaaga	480
agcacccgct aactacgtgc cagcagccgc ggtgatacgt agggtgcgag cggtgtccgg	540

atttattggg cgtaaaggc tcgttagtgg ttgatcgctt cggaagtgtatcttgggc	600
ttaaccctga gcgtgcatttc gatacgggtt gacttgagga aggtagggga gaatgaaatt	660
cctgggtggag cggtggaatgcgcagatatcaggaggaaca ccagtggcga aggccgttct	720
ctgggcctt cctgacgcttggagcgaaa gcgtggggag cgaacaggct tagataccct	780
ggtagtccac gctgtaaacgttgggtacta ggtgtgggtt ccattccacggttccgc	840
cgttagctaac gctttaagttcccgcttgggactacggcgcgcgaaactcaaa	900

gaattgacgg ggcccccac aagcggcgga gcatgcggat taattcgatg caacgcgtag	960
aaccttacct gggtttgcaca tggatcgaaa gtgcctcagag atgggtgtgc ctctttggg	1020
gtcggttcac aggtggtgc a tggctgtcgt cagctcgtgt cgtgagatgt tgggttaagt	1080
cccgcaacga gcgcacccct tgttcactgt tgccagcacg ttatggtggg gactcagtgg	1140
agaccggccgg ggtcaactcg gaggaagggtt gggatgacgt caagtcatca tgcccttat	1200
gtccagggtt tcacgcatgc tacaatggctt ggtacagaga gtggcgagcc tgtgagggtt	1260
agcgaatctc ggaaagccgg tctcgttgc gattgggttc tgcaactcg a cctcatgaag	1320

ttggagtcgc tagtaatcgc agatcagcaa cgctcggtg aatacgttcc cggggcttgt	1380
acacaccgcc cgtaagtca tgaaagtgg taacacccga agccggtgcc ctaaccgttgc	1440
tgggggagcc gtcgaagggtg ggactgggtga ttaggactaa gtctgtacaa ggttagccgtat	1500
ccggaaagggtg cggtggatc acctccttcc taaggagg	1537

<210> 4

<211> 1537

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 16S rRNA sequence for the ProII probiotic strain

<400> 4

ttttcattg gagagttga tcctggctca ggacgaacgc tggccgcgtg cttAACACAT 60

gcaagtgcggaa	cgaaaaggcc	ctgtttgt	gggtgctcg	agtggcaac	gggtgagtaa	120
cacgtgagta	acctgcctt	gacttggga	taacttcagg	aaactgggc	taataccgga	180
taggagctcc	tgctgcatgg	tgggggttgg	aaagttcgg	cggttggga	tggactcgcg	240
gcttatcagc	ttgttggtgg	ggttagtgct	taccaaggct	ttgacggta	gccggcctga	300
gagggtgacc	ggccacattg	ggactgagat	acggcccaga	ctcctacggg	aggcagcagt	360
ggggaaatatt	gcacaatggg	cggaagcctg	atgcagcaac	gccgcgtgcg	ggatgacggc	420
cttcgggttgc	taaaccgctt	tcgcctgtga	cgaaggctga	gtgacggtaa	tgggtaaaga	480

agcacccggt aactacgtgc cagcagccgc ggtgatacgt agggtgcgag cttgtccgg	540
attatttggg cgtaaaggc tcgttagtgg ttgatcgctt cgaaagtgt aatcttgggc	600
ttaaccctga gcgtgccttc gatacgggtt gacttgggaa aggttagggaa gaatggaaat	660
cctgggtggag cgggtggaaatg cgcagatatc aggaggaaca ccagtgccga aggccgttct	720
ctgggcctt cctgacgctg aggagcgaaa gcgtggggag cgaacaggct tagataccct	780
ggtagtccac gctgtaaacg gtgggtacta ggtgtgggtt ccattccacg gttccgtgc	840
cgtagcta ac gctttaagta cccgcctgg ggagtacggc cgcaaggcta aaactcaaag	900
gaattgacgg ggcccccac aagccgcgg acatgcggat taattcgatg caacgcgtag	960
aaccttaccc gggtttgcata tggattgggaa gcgcctcagag atgggtgtgc ctctttggg	1020
gtcggttac aggtggtgca tggctgtcg cagtcgtgt cgtgagatgt tgggttaagt	1080
ccgcacacg agcacccct tggtaactgt tgccagcagc ttatggggaa gactcagtgg	1140
agaccgcgg ggtcaactcg gaggaaagggtt gggatgacgt caagtcatca tgcccttat	1200
gtccagggtt tcacgcatac tacaatggctt ggtacagaga gtggcgagcc tgtgagggtt	1260
agcgaatctc gaaaggccgg tctcagttcg gattgggtc tgcaactcga cctcatgaag	1320
tcggagtgc tagtaatcg agatcagcaa cgctgcggta aatacggtcc cggggcttgt	1380
acacaccgcg cgtcaagtca taaaagttgg taacacccga agccgggtggc ctaaccgttg	1440
tgggggagcc gtcgaagggtt ggactgggtttaa gtcgtaaaca ggttagccgtt	1500
ccggaaagggtt cggctggatc acctcccttc taaggag	1537
<210> 5	
<211> 1525	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> 16S DNA sequence	
<400> 5	
agagtttggat cctggctcag gacgaacgctt ggccgggtgc ttaacacatg caagtcgaac	60
ggaaaggccccc tgctttgtt ggggtgcgtga gtggcgaaacg ggtgagtaac acgtgagtaa	120
cctggcccttgc actttgggat aacttcaggaa aacttgggtt aataccggat aggagctct	180
gctgtcatgtt gggggtttggaa aagtttcgcc ggttggggat ggactcgccgg cttatcagct	240
tgttgggtttt gtagtggctt accaaggctt tgacgggtt ccggcccttgcg agggtgaccg	300
gccacattgg gactgagata cggcccgacac tcctacggga ggcagcgtt gggaaatatttgc	360
cacaatgggc ggaaggccttga tgcagcaacg ccgcgtgcgg gatgacggcc ttccgggttt	420
aaaccgcctt cgcctgttgcgaa gaaagggtt gtagcgttgcgat ggttaaagaa gcaaccggctt	480

actacgtgcc agcagccgca gtgatacgt a ggggtgcgagc gttgtccgga tttattggc	540
gtaaaggcgt ctaggtgg t gatcgctc ggaagtgtaa tcttgggct taaccctgag	600
cgtgtttcg atacgggtt acttgaggaa ggttagggag aatggattc ctggtgagc	660
ggtgaatgc gcagatatca ggaggaacac cagtggcga ggcggttctc tggcccttc	720
ctgacgctga ggagcggaaag cgtggggagc gaacaggctt agataccctg gtatccacg	780
ctgttaaacgg tgggtactag gtgtggggtc cattccacgg gttccgtgcc gtagctaacg	840
ctttaagtac cccgcctggg gagtacggcc gcaaggctaa aactcaaagg aattgacggg	900
cccccgacaca agcggcggag catgcggatt aattcgatgc aacgcgtaga accttacctg	960
ggtttgacat ggatcggtgg tgctcagaga tgggtgtgcc tctttgggg tcggttcaca	1020
gggtggtgcgtc gcctgtcgta agctcggtc gtgagatgtt gggtaagtc ccgcaacgag	1080
cgcaaccctt gttcactgtt gccagcacgt tatgggtggg actcagtgg aaccggccgg	1140
gtcaactcg aggaagggtgg ggatgacgtc aagtccat gccccttatg tccagggtt	1200
cacgcatgct acaatggctg gtacagagag tggcgagcgt gtgagggtga gcgaatctcg	1260
gaaagccggt ctcagttcg attgggtct gcaactcgac ctcatgaagt cggagtcgct	1320
agtaatcgca gatcagcaac gctgcggta atacgttccc ggggcttgta cacaccgccc	1380
gtcaagtcat gaaagtgg aacacccgaa gccgggtggcc taaccgttgt gggggagccg	1440
tcgaagggtgg gactgggtat taggactaag tcgttaacaag gtggccgtac cggaagggtgc	1500
ggctggatca cctcctttct aagga	1525
<210> 6	
<211> 1525	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> 16S Sequence	
<400> 6	
agagtttgat cctggctcag gacgaacgct ggcggcgtgc ttaacacatg caagtcaac	60
ggaaaggccc tgctttgtg ggggtgcgtca gtggcgaacg ggtgagtaac acgtgagtaa	120
cctggcccttg acttggat aacttcagga aactgggct aataccggat aggagctct	180
gctgcgttgtt ggggttgaa aagttcggc ggttgggat ggactcgccg cttatcagct	240
tgttggtgg gtagtggctt accaaggctt tgacggtag cggccctgag agggtgaccg	300
gccacattgg gactgagata cggcccgac tcctacggga ggcagcagt gggaaatttgc	360
cacaatgggc ggaaggctga tgcagcaacg ccgcgtgcgg gatgacggcc ttcgggttgt	420

aaaccgctt cgcctgtgac gaagcgttag tgacggtaat gggtaaagaa gcaccggcta	480
actacgtgcc agcagccgag gtgatacgt a gggtagcggc gttgtccgga tttattggc	540
gtaaaggct cgttaggtggt tgatcgctc ggaagtgtaa tcttgggct taaccctgag	600
cgtgcttcg atacggggtt acttgaggaa ggttagggag aatggaattc ctggtgagc	660
ggtgaaatgc gcagatatac ggaggaacac cagtggcgaa ggcggttctc tggcccttc	720
ctgacgctga ggagcggaaag cgtggggagc gaacaggctt agataccctg gtatccacg	780
ctgtaaacgg tgggtactag gtgtgggtc cattccacgg gttccgtgcc gtagctaacg	840
ctttaagtac cccgcctggg gagtacggcc gcaaggctaa aactcaaagg aattgacggg	900
ccccgcaca agcggcggag catcggtt aattcgatgc aacgcgtaga accttacctg	960
ggtttgacat ggatcggtt tgctcagaga tgggtgtgcc tctttgggg tcggttcaca	1020
ggtggtgcat gcctgtcgac agctcggtc gtgagatgtt gggtaagtc ccgcaacgag	1080
cgcaaccctt gttactgtt gccagcacgt tatgggtggg actcagtgg aaccggccgg	1140
gtcaactcg aggaaggtgg ggtgacgtc aagtcatcat gccccttatg tccagggttt	1200
cacgcgtt acaatggctg gtacagagag tggcgagcgt gtgagggtga gcgaatctcg	1260
gaaagccgtt ctcagttcg attgggtct gcaactcgac ctcatgaagt cggagtcgt	1320
agtaatcgca gatcagcaac gtcgcgtga atacgttccc gggcttgtt cacaccgccc	1380
gtcaagtcat gaaagtttgtt aacaccgaa gccgggtggcc taaccgttgtt gggggagccg	1440
tcgaagggtgg gactgggtat taggactaag tcgttaacaag gtagccgtac cggaagggtgc	1500
ggctggatca cctcctttctt aagga	1525
<210> 7	
<211> 1525	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> 16S Sequence	
<400> 7	
agagttttagt cctggctcag gacgaacgtt ggcggcgtgc ttaacacatg caagtcaac	60
ggaaaggccc tgcgtttgtt gggtagtgcgtt gttggcaacg ggtgagtaac acgtgagtaa	120
cctggcccttgc actttggat aacttcagga aactgggtt aataccggat aggagctctt	180
gctgcgttgtt ggggttggat aagtttcggc ggttgggtt ggtactcgccg cttatcgtt	240
tgttgggtgg gtagtggctt accaaggctt tgacgggtt cggccgtt ggggtgaccg	300
gccacattgg gactgagata cggcccgac tcctacggta ggcagcgtt gggatatttgc	360

cacaatggc ggaaggctga tgcagcaacg ccgcgtcggt gatgacggcc ttgggttgt	420
aaaccgttt cgcctgtgac gaagcgtgag tgacggtaat ggtaaagaa gcaccggcta	480
actacgtgcc agcagccggt gtaatacgtt ggggtcgagc gttgtccgga tttattggc	540
gttaaggct cgttaggttgt tgatcggtc ggaagtgtaa tcttgggct taaccctgag	600
cgtgcgttcg atacgggttg acttgaggaa ggttagggag aatggaattc ctggtgagc	660
ggtggaatgc gcagatatac ggaggaacac cagtggcgaa ggccgttctc tggccttc	720
ctgacgtga ggagcggaaag cgtggggagc gaacaggctt agataccctg gtagtccacg	780
ctgtaaacgg tgggtactag gtgtggggtc cattccacgg gttccgtgcc gtagctaacg	840
ctttaagtac cccgcctggg gagtacggcc gcaaggctaa aactcaaagg aattgacggg	900
gccccgcaca agcggcggag catgcggatt aattcgatgc aacgcgtaga accttacctg	960
ggtttgacat ggatcgggag tgctcagaga tgggtgtgcc tctttgggg tcggttcaca	1020
ggtggtgcat ggctgtcgtc agctcggtc gtgagatgtt gggtaagtc ccgcaacgag	1080
cgcaaccctt gttcactgtt gccagcacgt tatggggggg actcagtggaa gaccggccgg	1140
gtcaactcg aggaagggtgg ggtatgacgtc aagtcatcat gccccttatg tccagggtt	1200
cacgcgtgtc acaatggctg gtacagagag tggcgagcct gtgagggtga gcgaatctcg	1260
gaaagccggc ctcagttcgg attgggtct gcaactcgac ctcatgaagt cggagtcgct	1320
agtaatcgca gatcagcaac gctcggtga atacgttccc gggcttgc cacaccgccc	1380
gtcaagtcat gaaagggttgtt aacacccgaa gccgggtggcc taaccgttgtt gggggagccg	1440
tcgaagggtgg gactgggtgat taggactaag tcgttaacaag gtggccgtac cgaaagggtgc	1500
ggctggatca cctcctttct aagga	1525
<210> 8	
<211> 1525	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> 16S Sequence	
<400> 8	
agagtttgat cctggctcag gacgaacgct ggcggcgtgc ttaacacatg caagtcaac	60
ggaaaggccc tgctttgtg gggtgctcga gtggcgaacg ggtgagtaac acgtgagtaa	120
cctggcccttg acttggat aacttcagga aactgggct aataccggat aggagctct	180
gctgcgttgtt ggggttgga aagttcggc ggttgggat ggactcgccg cttatcagct	240
tgttggtggg gtagtggctt accaaggctt tgacgggtag ccggcctgag agggtgaccg	300

gccacattgg gactgagata cggcccagac tcctacggga ggcagcagtggaaatattg	360
cacaatgggc ggaaggctga tgcagcaacg ccgcgtcggtatgacggcc ttccgggttgt	420
aaaccgctt cgcctgtgac gaagcgtgag tgacggtaat gggtaaagaa gcaccggcta	480
actacgtgcc agcagccgac gtgatacgtaa gggtgcgagc gtgtccggatttatiggc	540
gttaaggcgt ctaggtggt tgatcgctc ggaagtgtaa tcttgggct taaccctgag	600
cgtgccttcg atacgggttg acttgaggaa ggttagggag aatggaattc ctggtgagc	660
ggtggaatgc gcagatatac ggaggaacac cagtggcgaa ggcggttctc tggcccttc	720

ctgacgctga ggagcgaaag cgtggggagc gaacaggctt agataccctg gtatgtccacg	780
ctgttaaacgg tgggtactag gtgtgggttc cattccacgg gtccgtgcc gtactaacc	840
ctttaagtac cccgcctggg gagtacggcc gcaaggctaa aactcaaagg aattgacggg	900
gccccgcaca agccggcgag catgcggatt aattcgatgc aacgcgtaga accttacctg	960
ggttgacat ggatcgaaag cgctcagaga tgggtgtgcc tctttgggg tcgggtcaca	1020
ggtggtgcat ggctgtcgctc agctcggtc gtgagatgtt gggtaagtcccgcaacgag	1080
cgcaaccctt gttcactgtt gccagcacgt tatggtgaaa actcagtggaa gaccggccggg	1140

gtcaactcg aggaaagggtgg ggatgacgtc aagtcatcat gccccttatg tccagggttt	1200
cacgcacgtc acaatggctg gtacagagag tggcgagcgt gtgagggtga gcgaatctcg	1260
gaaagccggt ctcaaggctggg attgggtct gcaactcgac ctcatgaagt cggagtcgct	1320
agtaatcgca gatcagcaac gctcggtga atacgttccc gggctgtta cacaccgccc	1380
gtcaagtcat gaaagggtgg aacaccgaa gccgggtggcc taaccgttgtt gggggagccg	1440
tcgaagggtgg gactgggtgat taggactaag tcgttaacaag gtggccgtac cggaagggtgc	1500
ggctggatca cctcctttct aagga	1525

<210> 9

<211> 1525

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 16S Sequence

<400> 9

agagtttgat cctggctcag gacgaacgct ggcggcgtgc ttaacacatg caagtcaac	60
ggaaaggccc tgctttgtg gggtgctcga gtggcgaaacggtgagtaac acgtgagtaa	120
cctgcccttgc acttggat aacttcagga aactgggtat aataccggat aggagctct	180
gctgcattgtt ggggttgaa aagttcggc ggttgggat ggactcgcgg cttatcagct	240
tgttggtggg gtatggctt accaaggctt tgacggtag ccggctgag agggtgaccg	300

gccacattgg gactgagata cggcccagac tcctacggga ggcagcagtg gggaatattg 360

cacaatggc ggaagcctga tgcagcaacg ccgcgtgcgg gatgacggcc ttgggttgt	420
aaaccgctt cgcctgtgac gaagcgtgag tgacggtaat ggtaaagaa gcaccggcta	480
actacgtgcc agcagcccggt gtgatacgta gggtgcgagc gttgtccgga ttatggc	540
gtaaaggct cgtagggtt tgatcgctc ggaagtgtaa tcttgggct taaccctgag	600
cgtgcttcg atacgggttg acttgaggaa ggttagggag aatggaaattc ctggtgagc	660
ggtggaatgc gcagatatacg gaggaaacac cagtggcgaa ggccgttctc tggccttc	720
ctgacgctga ggagcggaaag cgtggggagc gaacaggctt agataccctg gtatccacg	780

ctgttaaacgg tgggtactag gtgtgggtc cattccacgg gttccgtgcc gtagctaacg	840
ctttaagtac cccgcctggg gagtacggcc gcaaggctaa aactcaaagg aattgacggg	900
gccccgcaca agcggcggag catgcccatt aattcgatgc aacgcgtaga accttacctg	960
ggtttgacat ggatcgggag tgctcagaga tgggtgtgcc tctttgggg tcggttcaca	1020
ggtgtgtcat ggctgtcgcc agctcggtc gtgagatgtt gggttaagtcccgcaacgag	1080
cgcaaccctt gttcaactgtt gccagcacgt tatgggtggg actcagtgga gaccggcggg	1140
gtcaactcggtt aggaagggtgg ggatgacgtc aagtcatcat gccccttatgtccagggtt	1200

cacgcatgt acaatggctg gtacagagag tggcgagcc atgagggtga gcgaatctcg	1260
gaaagccggt ctcagttcg attgggtct gcaactcgac ctcatgaagt cggagtcgct	1320
agtaatcgca gatcagcaac gctgcggta atacgttccc gggcttgta cacaccgcc	1380
gtcaagtcat gaaagtgtt aacacccgaa gccggtgcc taaccgttgt gggggagccg	1440
tcgaagggtgg gactggtgat taggactaag tcgtaacaag gttagccgtac cggaagggtgc	1500
ggctggatca cctccttct aagga	1525

<210> 10

<211> 1525

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 16S Sequence

<400> 10

tgttgtgg gtagtgtt accaaggctt tgacggtag ccggctgag agggtgaccg	300
gccacattgg gactgagata cggcccgac tcctacggta ggcagcagt gggatattg	360
cacaatgggc ggaaggctga tgcagcaacg ccgcgtcgat gatgacggcc ttcgggttgt	420

aaaccgctt cgccgtgac gaagcgtgag tgacgtaat gggtaaagaa gcaccggcta	480
actacgtgcc agcagcccggtgtacgtta ggggtgcgagc gttggccgat tttttgggc	540
gtaaaggct cgttaggtgt tgatcgctc ggaagtgtaa tcttgggct taaccctgag	600
cgtgcattcg atacgggttgc acttgaggaa ggttagggag aatggattc ctggtgagc	660
ggtgaaatgc gcagatatacgagggacac cagtggcgaa ggcggttctc tggcccttc	720
ctgacgttgc ggagcgaaag cgtggggagc gaacaggctt agataccctg gtagtccacg	780
ctgtaaacgg tgggtacttag gtgtgggtc cattccacgg gttccgtgcc gtagctaacg	840

cttaagtac cccgcctggg gagtacggcc gcaaggctaa aactcaaagg aattgacggg	900
ccccgcaca agcggcgag catgcggatt aattcgatgc aacgcgtaga accttacgt	960
ggtttgacat ggatcggtgg tgctcagaga tgggtgtgcc tctttgggg tcgggtcaca	1020
ggtaggtcat gcctgtcgatc agctcgatc gttagatgtt gggtaagtc ccgcaacgag	1080
cgcaaccctt gttcactgtt gccagcacgt tatgggtggg actcagtgaa gaccggccgg	1140
gtcaactcg aggaagggtgg ggatgacgtc aagtcatcat gccccttatg tccagggtt	1200
cacgcgttgc acaatggctg gtacagagag tggcgagcgtt gtgagggtga gcgaatctcg	1260

gaaagccgtt cttagttcgattgggtct gcaactcgac ctcatgaagt cggagtcgct	1320
agtaatcgca gatcagcaac gctgcgtga atacgtccc gggctgtta cacaccgccc	1380
gtcaagtcat gaaagtttgtt aacacccgaa gccgggtggcc taaccgttgtt gggggagccg	1440
tcgaagggtgg gactgggtat taggactaag tcgttaacaag gtggccgtac cgaaagggtgc	1500
ggctggatca cctccttctt aagga	1525

<210> 11

<211> 1089

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> DNA sequence that encodes Dispersin B

<400> 11

atgaattgtt gcgtaaaagg caattccata tatccgaaaa aaacaagtac caagcagacc	60
ggattaatgc tggacatcgcccgacatttt tattcacccg aggtgattaa atcccttatt	120
gataccatca gccttccgg cgtaattttt ctgcacatgc attttccga ccatgaaaac	180

tatgcgatag aaagccattt acttaatcaa cgtgcggaaa atgccgtgca gggcaaagac 240
 ggtatttata ttaatcctta taccggaaag ccattctga gttatcgca acttgacat 300
 atcaaaggct atgctaaggc aaaaggcatt gagttgattc ccgaacttga cagcccgaat 360
 cacatgacgg cgatcttaa actggtgcaa aaagacagag gggtaagta cttcaagga 420

ttaaaatcac gccaggtaga tcatgaaatt gatattacta atgctgacag tattacttt 480
 atgcaatctt taatgagtga ggttattgtat attttggcg acacgagtca gcattttcat 540
 attggcgatc atgaatttgg ttattctgtg gaaagtaatc atgagtttat tacgtatgcc 600
 aataaactat cctactttt agagaaaaaa gggtaaaaaa cccgaatgtg gaatgacgga 660
 ttaattaaaa atactttga gcaaataac ccgaatattg aaattactta ttggagctat 720
 gatggcgata cgccaggacaa aaatgaagct gccgagcgcc gtgatatgct ggtcagttt 780
 ccggagttgc tggcgaaagg cttaactgtc ctgaactata attccttattt tctttacatt 840

gttccgaaag cttcaccaac cttctcgaa gatgccgcct ttgccccaa agatgttata 900
 aaaaattggg atcttgggtt ttgggatgga cgaaacacca aaaaccgcgt acaaaaact 960
 catgaaatag ccggcgacgc attatcgatc tggggagaag atgaaaaagc gctgaaagac 1020
 gaaacaattt agaaaaacac gaaaagtttta ttggaagcgg tgattcataa gacgaatggg 1080
 gatgagtga 1089

<210> 12

<211> 362

<212> PRT

<213> Aggregatibacter actinomycetemcomitans

<400> 12

Met Asn Cys Cys Val Lys Gly Asn Ser Ile Tyr Pro Gln Lys Thr Ser

1	5	10	15
Thr Lys Gln Thr Gly Leu Met Leu Asp Ile Ala Arg His Phe Tyr Ser			

20	25	30	35
Pro Glu Val Ile Lys Ser Phe Ile Asp Thr Ile Ser Leu Ser Gly Gly			

35	40	45	50
Asn Phe Leu His Leu His Phe Ser Asp His Glu Asn Tyr Ala Ile Glu			

50	55	60	65
Ser His Leu Leu Asn Gln Arg Ala Glu Asn Ala Val Gln Gly Lys Asp			

65	70	75	80
----	----	----	----

Gly Ile Tyr Ile Asn Pro Tyr Thr Gly Lys Pro Phe Leu Ser Tyr Arg

85 90 95

Gln Leu Asp Asp Ile Lys Ala Tyr Ala Lys Ala Gly Ile Glu Leu

100 105 110

Ile Pro Glu Leu Asp Ser Pro Asn His Met Thr Ala Ile Phe Lys Leu

115 120 125

Val Gln Lys Asp Arg Gly Val Lys Tyr Leu Gln Gly Leu Lys Ser Arg

130 135 140

Gln Val Asp Asp Glu Ile Asp Ile Thr Asn Ala Asp Ser Ile Thr Phe

145 150 155 160

Met Gln Ser Leu Met Ser Glu Val Ile Asp Ile Phe Gly Asp Thr Ser

165 170 175

Gln His Phe His Ile Gly Gly Asp Glu Phe Gly Tyr Ser Val Glu Ser

180 185 190

Asn His Glu Phe Ile Thr Tyr Ala Asn Lys Leu Ser Tyr Phe Leu Glu

195 200 205

Lys Lys Gly Leu Lys Thr Arg Met Trp Asn Asp Gly Leu Ile Lys Asn

210 215 220

Thr Phe Glu Gln Ile Asn Pro Asn Ile Glu Ile Thr Tyr Trp Ser Tyr

225 230 235 240

Asp Gly Asp Thr Gln Asp Lys Asn Glu Ala Ala Glu Arg Arg Asp Met

245 250 255

Arg Val Ser Leu Pro Glu Leu Leu Ala Lys Gly Phe Thr Val Leu Asn

260 265 270

Tyr Asn Ser Tyr Tyr Leu Tyr Ile Val Pro Lys Ala Ser Pro Thr Phe

275 280 285

Ser Gln Asp Ala Ala Phe Ala Ala Lys Asp Val Ile Lys Asn Trp Asp

290 295 300

Leu Gly Val Trp Asp Gly Arg Asn Thr Lys Asn Arg Val Gln Asn Thr

305 310 315 320

His Glu Ile Ala Gly Ala Ala Leu Ser Ile Trp Gly Glu Asp Ala Lys

325	330	335
Ala Leu Lys Asp Glu Thr Ile Gln Lys Asn Thr Lys Ser Leu Leu Glu		
340	345	350
Ala Val Ile His Lys Thr Asn Gly Asp Glu		
355	360	
<210> 13		
<211> 1103		
<212> DNA		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> DNA sequence that encodes an alginate lyase		
<400> 13		
atgaaaacgt cccacctgat ccgtatcgcc ctgcccgtg ccctcgccgc ggcattgctc		60
gccagccagg tcagccaggc cgccgacctg gtaccccccgc cccgctacta cgcggcggtc		120
ggcgagcgca agggcagcgc cggcagctgc cccgcgggtgc cgccgcgttta taccggcagc		180
ctgggtttca ccagcaagta cgaaggctcc gattcgccgc gggcaccct caacgtcaag		240
gcggagaaga cttccgctc gcagatcaag gacatcacccg acatggagcg cggcgccacc		300
aagctggtca cccagttatc ggcgcagcggc cggcgcggcg acctggcctg cgcactgaac		360
tggatgagcg cctggggcccg cgccggcgcc ctgcagagcg acgacttcaa ccacaccggc		420
aagtccatgc gcaaattgggc gctgggcagc ctctccggcg cttacatgcg cctgaagttc		480
tccagctcgc ggccgctcgc ggcccacgccc gagcagagcc gggaaatcga ggactggttc		540
gccccggctcg gcacccaggt agtccgcgac tggagcggcc tgccgctgaa gaagatcaac		600
aaccatttctt actggggccgc ctgggtcggtg atgtccaccg cgggtgggtgac caaccggcgc		660
gacccctttcg actggggcggt gaggcgatcc aagggtcgccg ccaaccagggt cgacgagcag		720
ggcttccctgc ccaacgaact caagcgccgc cagcgcgc ctcgcctacca caactatgcg		780
ctgccaccgc tggcgatgtat cgccgcgttc gcccaggta acggcgctga cctgcgcgc		840
gagaaccacg gcccctgca gcccctggcc gagcgggtga tgaaggaggat cgacgacgag		900
gaaacccctcg aggagaagac cggcgaggac caggacatga ccgaccccaa ggtcgacaac		960
aagtacgcct ggctggagcc ctactgcgcc ctctaccgct gcgagccgaa gatgtcgag		1020
gcgaagaagg accgcgagcc gttcaacagt ttccgcctcg gcccggcgaaat gacgcgggtg		1080
ttcagcccgcg aagggggaaat ttg		1103
<210> 14		
<211> 367		

<212> PRT

<213> *Flavobacterium multivorum*

<400> 14

Met Lys Thr Ser His Leu Ile Arg Ile Ala Leu Pro Gly Ala Leu Ala

1 5 10 15

Ala Ala Leu Leu Ala Ser Gln Val Ser Gln Ala Ala Asp Leu Val Pro

20 25 30

Pro Pro Gly Tyr Tyr Ala Ala Val Gly Glu Arg Lys Gly Ser Ala Gly

35 40 45

Ser Cys Pro Ala Val Pro Pro Tyr Thr Gly Ser Leu Val Phe Thr

50 55 60

Ser Lys Tyr Glu Gly Ser Asp Ser Ala Arg Ala Thr Leu Asn Val Lys

65 70 75 80

Ala Glu Lys Thr Phe Arg Ser Gln Ile Lys Asp Ile Thr Asp Met Glu

85 90 95

Arg Gly Ala Thr Lys Leu Val Thr Gln Tyr Met Arg Ser Gly Arg Asp

100 105 110

Gly Asp Leu Ala Cys Ala Leu Asn Trp Met Ser Ala Trp Ala Arg Ala

115 120 125

Gly Ala Leu Gln Ser Asp Asp Phe Asn His Thr Gly Lys Ser Met Arg

130 135 140

Lys Trp Ala Leu Gly Ser Leu Ser Gly Ala Tyr Met Arg Leu Lys Phe

145 150 155 160

Ser Ser Ser Arg Pro Leu Ala Ala His Ala Glu Gln Ser Arg Glu Ile

165 170 175

Glu Asp Trp Phe Ala Arg Leu Gly Thr Gln Val Val Arg Asp Trp Ser

180 185 190

Gly Leu Pro Leu Lys Lys Ile Asn Asn His Ser Tyr Trp Ala Ala Trp

195 200 205

Ser Val Met Ser Thr Ala Val Val Thr Asn Arg Arg Asp Leu Phe Asp

210 215 220

Trp Ala Val Ser Glu Phe Lys Val Ala Ala Asn Gln Val Asp Glu Gln
 225 230 235 240
 Gly Phe Leu Pro Asn Glu Leu Lys Arg Arg Gln Arg Ala Leu Ala Tyr
 245 250 255
 His Asn Tyr Ala Leu Pro Pro Leu Ala Met Ile Ala Ala Phe Ala Gln
 260 265 270
 Val Asn Gly Val Asp Leu Arg Gln Glu Asn His Gly Ala Leu Gln Arg

275 280 285
 Leu Ala Glu Arg Val Met Lys Gly Val Asp Asp Glu Glu Thr Phe Glu
 290 295 300
 Glu Lys Thr Gly Glu Asp Gln Asp Met Thr Asp Leu Lys Val Asp Asn
 305 310 315 320
 Lys Tyr Ala Trp Leu Glu Pro Tyr Cys Ala Leu Tyr Arg Cys Glu Pro
 325 330 335
 Lys Met Leu Glu Ala Lys Asp Arg Glu Pro Phe Asn Ser Phe Arg

340 345 350
 Leu Gly Gly Glu Val Thr Arg Val Phe Ser Arg Glu Gly Gly Ser
 355 360 365
 <210> 15
 <211> 1539
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> DNA sequence that encodes an amylase
 <400> 15
 atgaaaacaac aaaaacggct ttacgcccga ttgctgacgc tggatgtgg
 ttgctgcctc attctgcagc agcggcggca aatcttaatg ggacgctgat
 gaatggtaca tgcccaatga cggccaaacat tggaagcggt tgcaaaacga
 ttggctgaac acggattac tgccgtctgg attcccccgg catataaggg
 gcggatgtgg gctacggtgc ttacgacctt tatgatttag gggagttca
 tcccgcgaca ttaacgttta cggggatgtg gtcataacc acaaaggcgg
 accgaagatg taaccgcggt tgaagtgcgt cccgctgacc gcaaccgcgt
 60 120 180
 240 300 360 420 480

ttggctgaac acggattac tgccgtctgg attcccccgg catataaggg
 gcggatgtgg gctacggtgc ttacgacctt tatgatttag gggagttca
 tcccgcgaca ttaacgttta cggggatgtg gtcataacc acaaaggcgg
 accgaagatg taaccgcggt tgaagtgcgt cccgctgacc gcaaccgcgt
 240 300 360 420 480

gaacaccta a ttaaaggctg gacacat ttt catttccgg ggccgcggcag cacatacagc 540
gattttaat ggcattggta ccatttgac ggaaccgatt gggacgagtc ccgaaagctg 600

aaccgcatct ataagttca aggaaggct tgggattggg aagttccaa tgaaaacggc 660
aactatgatt atttgatgta tgccgacatc gattatgacc atcctgatgt cgacgagaa 720
attaagagat gggcacttg gtatgcaat gaactgcaat tggacggtt ccgtcttgat 780
gctgtcaaac acattaaatt ttcttttg cgggattggg ttaatcatgt cagggaaaaa 840
acgggaaagg aaatgtttac ggtagctgaa tattggcaga atgacttggg cgccgtggaa 900
aactattga acaaaacaaa tttaatcat tcagtgttg acgtgccgt tcattatcag 960
ttccatgtc catgcacaca gggaggcggc tatgatatga ggaattgtc gaacggtagc 1020

gtcggttcca agcatccgtt gaaatcggtt acattgtcg ataaccatga tacacagccg 1080
ggccaatcgc ttgagtcgac tgtccaaaca tggtttaagc cgcttgctt cgctttatt 1140
ctcacaaggaa aatctggata ccctcaggtt ttctacggg atatgtacgg gacgaaagga 1200
gactcccagc gcgaaattcc tgccttgaaa cacaaaattt aaccgatctt aaaagcgaga 1260
aaacagtatg cgtacggagc acagcatgtat tatttcgacc accatgacat tgtcggtgg 1320
acaaggaaag gcgacagctc gggtgcaat tcaggtttgg cggcattaat aacagacgga 1380
cccggtgggg caaagcgaat gtatgtcgcc cggcaaaacg ccggtgagac atggcatgac 1440

attaccgaa accgttcgga gccgggttgc atcaattcgg aaggctggg agagttcac 1500
gtaaacggcg ggtcggttgc aatttatgtt caaagatag 1539

<210> 16

<211> 512

<212> PRT

<213> Bacillus licheniformis

<400> 16

Met Lys Gln Gln Lys Arg Leu Tyr Ala Arg Leu Leu Thr Leu Leu Phe

1 5 10 15

Ala Leu Ile Phe Leu Leu Pro His Ser Ala Ala Ala Ala Asn Leu

20 25 30

Asn Gly Thr Leu Met Gln Tyr Phe Glu Trp Tyr Met Pro Asn Asp Gly

35 40 45

Gln His Trp Lys Arg Leu Gln Asn Asp Ser Ala Tyr Leu Ala Glu His

50 55 60

Gly Ile Thr Ala Val Trp Ile Pro Pro Ala Tyr Lys Gly Thr Ser Gln
 65 70 75 80
 Ala Asp Val Gly Tyr Gly Ala Tyr Asp Leu Tyr Asp Leu Gly Glu Phe
 85 90 95
 His Gln Lys Gly Thr Val Arg Thr Lys Tyr Gly Thr Lys Gly Glu Leu
 100 105 110
 Gln Ser Ala Ile Lys Ser Leu His Ser Arg Asp Ile Asn Val Tyr Gly
 115 120 125
 Asp Val Val Ile Asn His Lys Gly Gly Ala Asp Ala Thr Glu Asp Val
 130 135 140
 Thr Ala Val Glu Val Asp Pro Ala Asp Arg Asn Arg Val Ile Ser Gly
 145 150 155 160
 Glu His Leu Ile Lys Ala Trp Thr His Phe His Phe Pro Gly Arg Gly
 165 170 175
 Ser Thr Tyr Ser Asp Phe Lys Trp His Trp Tyr His Phe Asp Gly Thr
 180 185 190
 Asp Trp Asp Glu Ser Arg Lys Leu Asn Arg Ile Tyr Lys Phe Gln Gly
 195 200 205
 Lys Ala Trp Asp Trp Glu Val Ser Asn Glu Asn Gly Asn Tyr Asp Tyr
 210 215 220
 Leu Met Tyr Ala Asp Ile Asp Tyr Asp His Pro Asp Val Ala Ala Glu
 225 230 235 240
 Ile Lys Arg Trp Gly Thr Trp Tyr Ala Asn Glu Leu Gln Leu Asp Gly
 245 250 255
 Phe Arg Leu Asp Ala Val Lys His Ile Lys Phe Ser Phe Leu Arg Asp
 260 265 270
 Trp Val Asn His Val Arg Glu Lys Thr Gly Lys Glu Met Phe Thr Val
 275 280 285
 Ala Glu Tyr Trp Gln Asn Asp Leu Gly Ala Leu Glu Asn Tyr Leu Asn
 290 295 300
 Lys Thr Asn Phe Asn His Ser Val Phe Asp Val Pro Leu His Tyr Gln

305 310 315 320
 Phe His Ala Ala Ser Thr Gln Gly Gly Tyr Asp Met Arg Lys Leu
 325 330 335
 Leu Asn Gly Thr Val Val Ser Lys His Pro Leu Lys Ser Val Thr Phe
 340 345 350
 Val Asp Asn His Asp Thr Gln Pro Gly Gln Ser Leu Glu Ser Thr Val

 355 360 365
 Gln Thr Trp Phe Lys Pro Leu Ala Tyr Ala Phe Ile Leu Thr Arg Glu
 370 375 380
 Ser Gly Tyr Pro Gln Val Phe Tyr Gly Asp Met Tyr Gly Thr Lys Gly
 385 390 395 400
 Asp Ser Gln Arg Glu Ile Pro Ala Leu Lys His Lys Ile Glu Pro Ile
 405 410 415
 Leu Lys Ala Arg Lys Gln Tyr Ala Tyr Gly Ala Gln His Asp Tyr Phe

 420 425 430
 Asp His His Asp Ile Val Gly Trp Thr Arg Glu Gly Asp Ser Ser Val
 435 440 445
 Ala Asn Ser Gly Leu Ala Ala Leu Ile Thr Asp Gly Pro Gly Gly Ala
 450 455 460
 Lys Arg Met Tyr Val Gly Arg Gln Asn Ala Gly Glu Thr Trp His Asp
 465 470 475 480
 Ile Thr Gly Asn Arg Ser Glu Pro Val Val Ile Asn Ser Glu Gly Trp

 485 490 495
 Gly Glu Phe His Val Asn Gly Gly Ser Val Ser Ile Tyr Val Gln Arg
 500 505 510
 <210> 17
 <211> 996
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> DNA sequence that encodes a cellulase
 <400> 17
 atgaagttc agagcactt gttttgcc gccggctg gttccgcgtt ggctgtgcct 60

catggctcg gacataagaa gagggcgtct gtgttgaat ggtcggatc gaacgagtct 120
ggtgcgtaat ttgggaccaa tatccaggc gtctgggaa ccgactacat cttcccgac 180

ccctcgacca tctctacgtt gattggcaag ggaatgaact tctccgcgt ccagttcatg 240
atggagaggt tgcttcctga ctcgtact ggttcatacg acgaggagta tctggccaac 300
ttgacgactg tggtaaaagg ggtcacggat ggaggcgcgc atgcgcctcat cgaccctcat 360
aactatggca gatacaacgg ggagatcatc tccagtacat cggatttcca gactttctgg 420
cagaatctgg cggccagta caaagataac gacttggta tgtttgatac caacaacgaa 480
tactacgaca tggaccagga tctcgtgctg aatctcaacc aaggcagccat taacggcatc 540
cgcgctgcag gtgcagcca gtacatttc gtcgaaggca actcctggac cggagcttgg 600

acatgggtcg atgtcaacga taatatgaag aatttgcaccc acccagaaga caagatcg 660
tatgaaatgc accagtacct agactccgac ggttccggca ctccggagac ctgtgtctcc 720
gggacaatcg gaaaggagcg gatcactgt gctacacagt ggctcaagga caataagaag 780
gtcggttca tcggcaata tgccgggggg tccaatgttg tggtcgag tgccgtgtcc 840
gggatgttag agtacatggc gaacaacacc gacgtatgga agggtgcgtc gtggtggca 900
gccggccat ggtggggaga ctacatttc agcctggagc cccagatgg aactgcttac 960
acgggtatgc tggatatcct ggagacgtat ctctga 996

<210> 18

<211> 331

<212> PRT

<213> Aspergillus niger

<400> 18

Met Lys Phe Gln Ser Thr Leu Leu Leu Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala

1 5 10 15

Leu Ala Val Pro His Gly Ser Gly His Lys Lys Arg Ala Ser Val Phe

20 25 30

Glu Trp Phe Gly Ser Asn Glu Ser Gly Ala Glu Phe Gly Thr Asn Ile

35 40 45

Pro Gly Val Trp Gly Thr Asp Tyr Ile Phe Pro Asp Pro Ser Thr Ile

50 55 60

Ser Thr Leu Ile Gly Lys Gly Met Asn Phe Phe Arg Val Gln Phe Met

65 70 75 80

Met Glu Arg Leu Leu Pro Asp Ser Met Thr Gly Ser Tyr Asp Glu Glu
 85 90 95
 Tyr Leu Ala Asn Leu Thr Thr Val Val Lys Ala Val Thr Asp Gly Gly
 100 105 110
 Ala His Ala Leu Ile Asp Pro His Asn Tyr Gly Arg Tyr Asn Gly Glu
 115 120 125
 Ile Ile Ser Ser Thr Ser Asp Phe Gln Thr Phe Trp Gln Asn Leu Ala
 130 135 140
 Gly Gln Tyr Lys Asp Asn Asp Leu Val Met Phe Asp Thr Asn Asn Glu
 145 150 155 160
 Tyr Tyr Asp Met Asp Gln Asp Leu Val Leu Asn Leu Asn Gln Ala Ala
 165 170 175
 Ile Asn Gly Ile Arg Ala Ala Gly Ala Ser Gln Tyr Ile Phe Val Glu
 180 185 190
 Gly Asn Ser Trp Thr Gly Ala Trp Thr Trp Val Asp Val Asn Asp Asn
 195 200 205
 Met Lys Asn Leu Thr Asp Pro Glu Asp Lys Ile Val Tyr Glu Met His
 210 215 220
 Gln Tyr Leu Asp Ser Asp Gly Ser Gly Thr Ser Glu Thr Cys Val Ser
 225 230 235 240
 Gly Thr Ile Gly Lys Glu Arg Ile Thr Asp Ala Thr Gln Trp Leu Lys
 245 250 255
 Asp Asn Lys Lys Val Gly Phe Ile Gly Glu Tyr Ala Gly Gly Ser Asn
 260 265 270
 Asp Val Cys Arg Ser Ala Val Ser Gly Met Leu Glu Tyr Met Ala Asn
 275 280 285
 Asn Thr Asp Val Trp Lys Gly Ala Ser Trp Trp Ala Ala Gly Pro Trp
 290 295 300
 Trp Gly Asp Tyr Ile Phe Ser Leu Glu Pro Pro Asp Gly Thr Ala Tyr
 305 310 315 320
 Thr Gly Met Leu Asp Ile Leu Glu Thr Tyr Leu

325 330

<210> 19

<211> 1155

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> DNA sequence that encodes proteinase K

<400> 19

atgcgttgt ctgttctt gagtcttctt cccctcgctc tcggcgctcc tgccgtttag	60
cagcgctccg aggctgctcc tctgatcgag gcccgcggcg agatggttgc caacaagtac	120
attgtcaagt tcaaggaggg tagcgcttt tctgtctcg atgctgccat ggagaagatt	180

tctggcaagg ccgaccacgt ctacaagaac gtcttcagtgttgc gacccttgac	240
gagaacatgg ttccgggttct ccgcgcctt cccgatgttgc agtacattga gcaggatgt	300
gttgtcacca tcaacgctgc cgagaccaac gctccctgg gccttgctcg catccagc	360
accagccccg gtacccctac ttactactat gacgaatctg ccggccaagg ctccgtc	420
tacgtgattt acaccgtat cgaggcatcg caccccgagt ttgagggctg tgcccaagat	480
gtcaagacct actactactc cagtcgcgac ggtaacggtc acggactca ctgcgttgt	540
accgttgctt cccgaaccta cgggtcgcc aagaagaccc agtctttgg tgtcaagg	600

ctcgatgaca acggcagtgg ccagtaactcc accatcatcg ccggtatggat ctttgttgc	660
agcgacaaga acaaccgcaa ctgccccaaa ggtgtcggtgc ctccttgctc cttggcggt	720
ggttactctt ctcctcgaa cagcgccgtt gccaggctcc agagctctgg tgcgttgtc	780
gccgtcgctg ccggtaaccaa caacgctgac gcccgcactt actccctgc ttctgagccc	840
tccgtctgca ctgtcggtgc ttctgaccgc tacgacagac gctccagctt ctccaaactac	900
ggcagcggtt tggacatctt tggccctggt accagcatc tctccacctg gatggcgcc	960
agcacccgctt ccatctctgg aacttccatg gctactcccc acgttgcggg tctcgctgcc	1020

tacccatga ctttggaaa gactaccgccc gccagcgctt gccgatacat tgccgacacc	1080
gccaacaagg gcgacttgag caacattccc ttccggactg tcaacctgtc tgcctacaac	1140
aactaccagg cttaa	1155

<210> 20

<211> 384

<212> PRT

<213> Parengyodontium album

<400> 20

Met Arg Leu Ser Val Leu Leu Ser Leu Leu Pro Leu Ala Leu Gly Ala
 1 5 10 15
 Pro Ala Val Glu Gln Arg Ser Glu Ala Ala Pro Leu Ile Glu Ala Arg
 20 25 30

Gly Glu Met Val Ala Asn Lys Tyr Ile Val Lys Phe Lys Glu Gly Ser
 35 40 45
 Ala Leu Ser Ala Leu Asp Ala Ala Met Glu Lys Ile Ser Gly Lys Pro
 50 55 60
 Asp His Val Tyr Lys Asn Val Phe Ser Gly Phe Ala Ala Thr Leu Asp
 65 70 75 80
 Glu Asn Met Val Arg Val Leu Arg Ala His Pro Asp Val Glu Tyr Ile
 85 90 95

Glu Gln Asp Ala Val Val Thr Ile Asn Ala Ala Gln Thr Asn Ala Pro
 100 105 110
 Trp Gly Leu Ala Arg Ile Ser Ser Thr Ser Pro Gly Thr Ser Thr Tyr
 115 120 125
 Tyr Tyr Asp Glu Ser Ala Gly Gln Gly Ser Cys Val Tyr Val Ile Asp
 130 135 140
 Thr Gly Ile Glu Ala Ser His Pro Glu Phe Glu Gly Arg Ala Gln Met
 145 150 155 160

Val Lys Thr Tyr Tyr Ser Ser Arg Asp Gly Asn Gly His Gly Thr
 165 170 175
 His Cys Ala Gly Thr Val Gly Ser Arg Thr Tyr Gly Val Ala Lys Lys
 180 185 190
 Thr Gln Leu Phe Gly Val Lys Val Leu Asp Asn Gly Ser Gly Gln
 195 200 205
 Tyr Ser Thr Ile Ile Ala Gly Met Asp Phe Val Ala Ser Asp Lys Asn
 210 215 220

Asn Arg Asn Cys Pro Lys Gly Val Val Ala Ser Leu Ser Leu Gly Gly
 225 230 235 240
 Gly Tyr Ser Ser Ser Val Asn Ser Ala Ala Ala Arg Leu Gln Ser Ser

245	250	255
Gly Val Met Val Ala Val Ala Ala Gly Asn Asn Asn Ala Asp Ala Arg		
260	265	270
Asn Tyr Ser Pro Ala Ser Glu Pro Ser Val Cys Thr Val Gly Ala Ser		
275	280	285

Asp Arg Tyr Asp Arg Arg Ser Ser Phe Ser Asn Tyr Gly Ser Val Leu		
290	295	300
Asp Ile Phe Gly Pro Gly Thr Ser Ile Leu Ser Thr Trp Ile Gly Gly		
305	310	315
Ser Thr Arg Ser Ile Ser Gly Thr Ser Met Ala Thr Pro His Val Ala		
325	330	335
Gly Leu Ala Ala Tyr Leu Met Thr Leu Gly Lys Thr Thr Ala Ala Ser		
340	345	350

Ala Cys Arg Tyr Ile Ala Asp Thr Ala Asn Lys Gly Asp Leu Ser Asn		
355	360	365
Ile Pro Phe Gly Thr Val Asn Leu Leu Ala Tyr Asn Asn Tyr Gln Ala		
370	375	380

<210> 21

<211> 1140

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> DNA sequence that encodes subtilisin

<400> 21

atgatgagga aaaagagttt ttggcttggg atgctgacgg cttcatgct cgtttcacg	60
atggcattca gcgattccgc ttctgctgtt caaccggcga aaaatgttga aaaggattat	120

attgtcgat ttaagtctagg agtggaaaacc gcatctgtca aaaaggacat catcaaagag	180
agcggcgaa aagtggacaa gcagtttaga atcatcaacg cggcaaaagc gaagctagac	240
aaagaagcgc ttaaggaagt caaaaatgtt ccggatgtcg cttatgttga agaggatcat	300
gtggccatg cttggcgca aaccgttct tacggcattc ctctcattaa agcggacaaa	360
gtgcaggctc aaggctttaa gggagcgaat gtaaaagttag ccgtccttggaa tacaggaatc	420
caagcttctc atccggactt gaacgttagtc ggcggagcaa gctttgttgc tggcgaagct	480

tataaacccg acggcaacgg acacggcaca catgttgccg gtacagtagc tgcgcttgac	540		
aataacaacgg gtgtattagg cgttgcgcca agcgtatcct tgtacgcgt taaagtactg	600		
aattcaagcg gaagcggAAC ttacagcggc attgtaaagcg gaatcgagt ggcgacgaca	660		
aacggcatgg atgttatcaa catgagtctt ggaggaccat caggctcaac agcgatgaaa	720		
caggcggttg acaatgcata tgcaagaggg gttgtcggt tgccgctgc tggAACAGC	780		
ggatcttcag gaaacacgaa tacaatcgcc tatcctgcga aatacgactc tgtcatcgca	840		
gttggcgcgg tagactctaa cagcaacaga gcttcattt ccagcgtcgg agcagagctt	900		
gaagtcatgg ctccctggcgc aggcgtgtac agcacttacc caaccagcac ttatgcaaca	960		
ttgaacggaa cgtcaatggc ttctcctcat gtagcggag cagcagctt gatcttgtca	1020		
aaacatccga acctttcagc ttccacaaggc cgcaaccgtc tctccagtc ggcgacttat	1080		
ttggaaagct cttctacta tggaaaaggct ctgatcaatg tcgaagctgc cgctcaataa	1140		
<210> 22			
<211> 379			
<212> PRT			
<213> Bacillus licheniformis			
<400> 22			
Met Met Arg Lys Lys Ser Phe Trp Leu Gly Met Leu Thr Ala Phe Met			
1	5	10	15
Leu Val Phe Thr Met Ala Phe Ser Asp Ser Ala Ser Ala Gln Pro			
20	25	30	
Ala Lys Asn Val Glu Lys Asp Tyr Ile Val Gly Phe Lys Ser Gly Val			
35	40	45	
Lys Thr Ala Ser Val Lys Asp Ile Ile Lys Glu Ser Gly Gly Lys			
50	55	60	
Val Asp Lys Gln Phe Arg Ile Ile Asn Ala Ala Lys Ala Lys Leu Asp			
65	70	75	80
Lys Glu Ala Leu Lys Glu Val Lys Asn Asp Pro Asp Val Ala Tyr Val			
85	90	95	
Glu Glu Asp His Val Ala His Ala Leu Ala Gln Thr Val Pro Tyr Gly			
100	105	110	
Ile Pro Leu Ile Lys Ala Asp Lys Val Gln Ala Gln Gly Phe Lys Gly			

115	120	125
Ala Asn Val Lys Val Ala Val Leu Asp Thr Gly Ile Gln Ala Ser His		
130	135	140
Pro Asp Leu Asn Val Val Gly Gly Ala Ser Phe Val Ala Gly Glu Ala		
145	150	155
160		
Tyr Asn Thr Asp Gly Asn Gly His Gly Thr His Val Ala Gly Thr Val		
165	170	175
Ala Ala Leu Asp Asn Thr Thr Gly Val Leu Gly Val Ala Pro Ser Val		
180	185	190
Ser Leu Tyr Ala Val Lys Val Leu Asn Ser Ser Gly Ser Gly Ser Tyr		
195	200	205
Ser Gly Ile Val Ser Gly Ile Glu Trp Ala Thr Thr Asn Gly Met Asp		
210	215	220
Val Ile Asn Met Ser Leu Gly Gly Ala Ser Gly Ser Thr Ala Met Lys		
225	230	235
240		
Gln Ala Val Asp Asn Ala Tyr Ala Lys Gly Val Val Val Val Ala Ala		
245	250	255
Ala Gly Asn Ser Gly Ser Ser Gly Asn Thr Asn Thr Ile Gly Tyr Pro		
260	265	270
Ala Lys Tyr Asp Ser Val Ile Ala Val Gly Ala Val Asp Ser Asn Ser		
275	280	285
Asn Arg Ala Ser Phe Ser Ser Val Gly Ala Glu Leu Glu Val Met Ala		
290	295	300
Pro Gly Ala Gly Val Tyr Ser Thr Tyr Pro Thr Asn Thr Tyr Ala Thr		
305	310	315
320		
Leu Asn Gly Thr Ser Met Ala Ser Pro His Val Ala Gly Ala Ala Ala		
325	330	335
Leu Ile Leu Ser Lys His Pro Asn Leu Ser Ala Ser Gln Val Arg Asn		
340	345	350
Arg Leu Ser Ser Thr Ala Thr Tyr Leu Gly Ser Ser Phe Tyr Tyr Gly		
355	360	365

Lys Gly Leu Ile Asn Val Glu Ala Ala Ala Gln

370 375

<210> 23

<211> 669

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> DNA sequence that encodes trypsin

<400> 23

atcgtcgaaa	gctacacactg	cgcagagaat	tccgtccctt	accaggtgtc	cctgaatgt	60
ggcttaccact	tctcgaaaa	ctccctcatac	aatgaccagt	gggtgggtgc	cgcggctcac	120
tgcttaccagt	accacatcca	ggtgaggctg	ggagaataca	acattgtatgt	cttggagggt	180

ggtgaggcgt	tcatcgatgc	gtccaaagatc	atccggccacc	ccaagtacag	cagctggact	240
ctggacaatg	acatcctgct	gatcaaactc	tccacgcctg	cggtcataa	tgcccggtg	300
tccaccttgc	tgtgtccccag	tgcctgtgt	tccgcaggca	cagagtgcct	catctccggc	360
tggggcaaca	ccctgagcag	tggcgtcaac	tacccggacc	tgctgcaatg	cctggtgccc	420
ccgctgctga	gccacgcccga	ctgtgaagcc	tcataccctg	gacagatcac	taacaacatg	480
atctgcgtcg	gcttcctgga	aggaggcaag	gattctgcc	agggtgactc	tggccgcct	540
gtggcttgca	acggacagct	ccagggcatt	gtgtcctggg	gctacggctg	tgcccagaag	600

ggcaaggctg	gggtctacac	caaggtctgc	aactacgtgg	actggattca	ggagaccatc	660
------------	------------	------------	------------	------------	------------	-----

gccggccaaac

669

<210> 24

<211> 223

<212> PRT

<213> Bos taurus

<400> 24

Ile Val Gly Gly Tyr Thr Cys Gly Ala Asn Thr Val Pro Tyr Gln Val

1	5	10	15	
---	---	----	----	--

Ser Leu Asn Ser Gly Tyr His Phe Cys Gly Gly Ser Leu Ile Asn Ser

20	25	30	
----	----	----	--

Gln Trp Val Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Lys Ser Gly Ile Gln Val

35	40	45	
----	----	----	--

Arg Leu Gly Glu Asp Asn Ile Asn Val Val Glu Gly Asn Glu Gln Phe

50	55	60	
Ile Ser Ala Ser Lys Ser Ile Val His Pro Ser Tyr Asn Ser Asn Thr			
65	70	75	80
Leu Asn Asn Asp Ile Met Leu Ile Lys Leu Lys Ser Ala Ala Ser Leu			
85	90	95	
Asn Ser Arg Val Ala Ser Ile Ser Leu Pro Thr Ser Cys Ala Ser Ala			

100	105	110	
Gly Thr Gln Cys Leu Ile Ser Gly Trp Gly Asn Thr Lys Ser Ser Gly			
115	120	125	
Thr Ser Tyr Pro Asp Val Leu Lys Cys Leu Lys Ala Pro Ile Leu Ser			
130	135	140	
Asp Ser Ser Cys Lys Ser Ala Tyr Pro Gly Gln Ile Thr Ser Asn Met			
145	150	155	160
Phe Cys Ala Gly Tyr Leu Glu Gly Lys Asp Ser Cys Gln Gly Asp			

165	170	175
Ser Gly Gly Pro Val Val Cys Ser Gly Lys Leu Gln Gly Ile Val Ser		
180	185	190
Trp Gly Ser Gly Cys Ala Gln Lys Asn Lys Pro Gly Val Tyr Thr Lys		
195	200	205
Val Cys Asn Tyr Val Ser Trp Ile Lys Gln Thr Ile Ala Ser Asn		
210	215	220

<210> 25
<211> 1464
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><223> DNA sequence that encodes serratiopeptidase

<400> 25

atgcaatcta ctaaaaaggc aattgaaatt actgaatcca gcctcgctgc cgcgacaacc	60
ggttacgatg ctgttagacga cctgctgcat tatcatgagc gggtaacgg gattcagatt	120
aatggcaagg attcatttc taacgagcaa gctgggctgt ttattacccg tgagaaccaa	180
acctggaacg gttacaaggt atttggccag ccggtaaaat taaccttctc gttcccgac	240
tataagttct cttccaccaa cgtcgccggc gacaccgggc tgagcaagtt cagcgcggaa	300

cagcagcgc aggctaagct gtcgctgcag tcctggccg acgtcgccaa tatcaccc 360

accgaagtgg cggccggtaa aaggccaaat atcacccatcg gcaactacag ccaggatcg 420

cccgccact atgattacgg cacccaggcc tacgccttc tgcggaaacac catttggcag 480

ggccaggatt tggccggcca gacttggtaa aacgtaaacc aatccaacgt gaagcatccg 540

gcccggcggccg actacggccg ccagacgttc acccatgaga ttggccatgc gctggcctg 600

agccacccgg gcgactacaa cgccgggtgag ggcaacccga cctatagaga tgtcacctat 660

gcggaaagata cccgcagtt cagcctgtatg agctactgga gtgaaaccaa taccgggtggc 720

gacaacggcg gtcactatgc cgccgctccg ctgctggatg acattggccgc cattcagcat 780

ctgtatggcg ccaacctgtc gacccgcacc ggcgacacccg tgtacggctt taactccaaat 840

accggcgtg acttcctcag caccaccaggc aactcgaga aagtgtatctt tgcggcctgg 900

gatgcggccg gcaacgatac cttcgacttc tccggtaaca ccgctaaccg ggcacatcaac 960

ctgaacgaga aatgggtctc cgacgtggc ggcctgaagg gcaacgtgtc gatcgccccc 1020

ggtgtgacca ttgagaacgc cattggcggt tccggcaacg acgtgtatgtt cggcaacgcg 1080

gccaataacg tgctgaaagg cggcgcgggt aacgacgtgc tggtcgccgg cggcggggcg 1140

gatgaattgt gggccgggtgc cggcaaaagac atcttcgtgt tctctggccgc cagcgattcc 1200

gcaccggcg cttagactg gatccgcgac ttccagaaag ggatcgacaa gatcgaccc 1260

tcgttcttca ataaagaagc gcagagcagg gatttcatttc acttcgtcga tcacttcagg 1320

ggcacggccg gtgaggcgct gctgagctac aacgcttcca gcaacgtgtc cgatttgcg 1380

gtgaacatcg gtggccatca ggcgcggac ttccctggta aaatcgccgg ccaggttagac 1440

gtcgccacgg actttatcggt gttaa 1464

<210> 26

<211> 487

<212> PRT

<213> Serratia sp

<400> 26

Met Gln Ser Thr Lys Lys Ala Ile Glu Ile Thr Glu Ser Ser Leu Ala

1 5 10 15

Ala Ala Thr Thr Gly Tyr Asp Ala Val Asp Asp Leu Leu His Tyr His

20 25 30

Glu Arg Gly Asn Gly Ile Gln Ile Asn Gly Lys Asp Ser Phe Ser Asn

35 40 45

Glu Gln Ala Gly Leu Phe Ile Thr Arg Glu Asn Gln Thr Trp Asn Gly

50 55 60

Tyr Lys Val Phe Gly Gln Pro Val Lys Leu Thr Phe Ser Phe Pro Asp

65 70 75 80

Tyr Lys Phe Ser Ser Thr Asn Val Ala Gly Asp Thr Gly Leu Ser Lys

85 90 95

Phe Ser Ala Glu Gln Gln Gln Ala Lys Leu Ser Leu Gln Ser Trp

100 105 110

Ala Asp Val Ala Asn Ile Thr Phe Thr Glu Val Ala Ala Gly Gln Lys

115 120 125

Ala Asn Ile Thr Phe Gly Asn Tyr Ser Gln Asp Arg Pro Gly His Tyr

130 135 140

Asp Tyr Gly Thr Gln Ala Tyr Ala Phe Leu Pro Asn Thr Ile Trp Gln

145 150 155 160

Gly Gln Asp Leu Gly Gly Gln Thr Trp Tyr Asn Val Asn Gln Ser Asn

165 170 175

Val Lys His Pro Ala Thr Glu Asp Tyr Gly Arg Gln Thr Phe Thr His

180 185 190

Glu Ile Gly His Ala Leu Gly Leu Ser His Pro Gly Asp Tyr Asn Ala

195 200 205

Gly Glu Gly Asn Pro Thr Tyr Arg Asp Val Thr Tyr Ala Glu Asp Thr

210 215 220

Arg Gln Phe Ser Leu Met Ser Tyr Trp Ser Glu Thr Asn Thr Gly Gly

225 230 235 240

Asp Asn Gly Gly His Tyr Ala Ala Ala Pro Leu Leu Asp Asp Ile Ala

245 250 255

Ala Ile Gln His Leu Tyr Gly Ala Asn Leu Ser Thr Arg Thr Gly Asp

260 265 270

Thr Val Tyr Gly Phe Asn Ser Asn Thr Gly Arg Asp Phe Leu Ser Thr

275 280 285

Thr Ser Asn Ser Gln Lys Val Ile Phe Ala Ala Trp Asp Ala Gly Gly

290	295	300	
Asn Asp Thr Phe Asp Phe Ser Gly Tyr Thr Ala Asn Gln Arg Ile Asn			
305	310	315	320
Leu Asn Glu Lys Trp Phe Ser Asp Val Gly Gly Leu Lys Gly Asn Val			
325	330	335	
Ser Ile Ala Ala Gly Val Thr Ile Glu Asn Ala Ile Gly Gly Ser Gly			
340	345	350	
Asn Asp Val Ile Val Gly Asn Ala Ala Asn Asn Val Leu Lys Gly Gly			
355	360	365	
Ala Gly Asn Asp Val Leu Phe Gly Gly Gly Ala Asp Glu Leu Trp			
370	375	380	
Gly Gly Ala Gly Lys Asp Ile Phe Val Phe Ser Ala Ala Ser Asp Ser			
385	390	395	400
Ala Pro Gly Ala Ser Asp Trp Ile Arg Asp Phe Gln Lys Gly Ile Asp			
405	410	415	
Lys Ile Asp Leu Ser Phe Phe Asn Lys Glu Ala Gln Ser Ser Asp Phe			
420	425	430	
Ile His Phe Val Asp His Phe Ser Gly Thr Ala Gly Glu Ala Leu Leu			
435	440	445	
Ser Tyr Asn Ala Ser Ser Asn Val Thr Asp Leu Ser Val Asn Ile Gly			
450	455	460	
Gly His Gln Ala Pro Asp Phe Leu Val Lys Ile Val Gly Gln Val Asp			
465	470	475	480
Val Ala Thr Asp Phe Ile Val			
485			
<210> 27			
<211> 783			
<212> DNA			
<213> Artificial Sequence			
<220><223> DNA sequence that encodes a bovine pancreatic DNase I			
<400> 27			
ttgaagattt ctgtttcaa cattagaact ttccgtgaaa ctaaaatgtc taacgctact 60			

ttggcattt acatcgtag aattgtcaga agatatgata tcgtttaat tcaagaagtt	120
agagactctc acttggttgc agttggtaaa ttgttagact acttgaacca agatgaccca	180
aacacttacc actacgttgt ttctgaacca ttggtagaa actcttacaa agaaagatac	240
ttattcttgt tcagaccaaa caaagttca gttttggata cttaccaata cgacgacggt	300
tgcaaatctt gtggtaacga ttcttctcc agagaacctg ctgtgtttaa attctcatca	360
cactctacca agttaaaga gttcgctatc gttgcttgc attctgctcc ttctgacgct	420
gttgctgaaa ttaactctt gtacgacgtt tacttagatg ttcaacagaa atggcacttg	480
aacgacgtca tggatggg tgacttaac gctgattgct cttatgttac ttcttctcaa	540
tggtcttcaa ttagatttag aacatctca acttccaat ggttaattcc tgattccgct	600
gataccactg ctactgtac caactgtgct tacgttagaa tcgttgc tggatcatta	660
ttgcaatctt ctgtgtccc aggttcagcg gccccttcg attccaagc tgcatatgg	720
ttgtctaattg aaatggctt agccatttct gatcaactacc cagttgaagt cacattgaca	780
taa	783
<210> 28	
<211> 260	
<212> PRT	
<213> Bos taurus	
<400> 28	

Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Arg Thr Phe Gly Glu Thr Lys Met

1	5	10	15
Ser Asn Ala Thr Leu Ala Ser Tyr Ile Val Arg Ile Val Arg Arg Tyr			
20	25	30	
Asp Ile Val Leu Ile Gln Glu Val Arg Asp Ser His Leu Val Ala Val			
35	40	45	
Gly Lys Leu Leu Asp Tyr Leu Asn Gln Asp Asp Pro Asn Thr Tyr His			
50	55	60	
Tyr Val Val Ser Glu Pro Leu Gly Arg Asn Ser Tyr Lys Glu Arg Tyr			

65	70	75	80
Leu Phe Leu Phe Arg Pro Asn Lys Val Ser Val Leu Asp Thr Tyr Gln			
85	90	95	
Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Ser Cys Gly Asn Asp Ser Phe Ser Arg Glu			

100	105	110
Pro Ala Val Val Lys Phe Ser Ser His Ser Thr Lys Val Lys Glu Phe		
115	120	125
Ala Ile Val Ala Leu His Ser Ala Pro Ser Asp Ala Val Ala Glu Ile		
130	135	140
Asn Ser Leu Tyr Asp Val Tyr Leu Asp Val Gln Gln Lys Trp His Leu		
145	150	155
Asn Asp Val Met Leu Met Gly Asp Phe Asn Ala Asp Cys Ser Tyr Val		
165	170	175
Thr Ser Ser Gln Trp Ser Ser Ile Arg Leu Arg Thr Ser Ser Thr Phe		
180	185	190
Gln Trp Leu Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala Thr Ser Thr Asn		
195	200	205
Cys Ala Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Ser Leu Leu Gln Ser Ser		
210	215	220
Val Val Pro Gly Ser Ala Ala Pro Phe Asp Phe Gln Ala Ala Tyr Gly		
225	230	235
Leu Ser Asn Glu Met Ala Leu Ala Ile Ser Asp His Tyr Pro Val Glu		
245	250	255
Val Thr Leu Thr		
260		