



(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) 선행기술조사문헌

KR1020120115920 A*

(뒷면에 계속)

전체 청구항 수 : 총 18 항

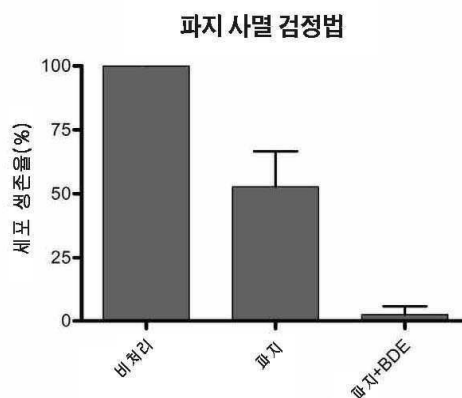
심사관 : 이미경

(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 프로피오니박테리움 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.

대표도 - 도5



(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 뉴클레오타이드 서열을 포함하거나, 또는 서열 번호 1의 뉴클레오타이드 서열로 이루어진 약학 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, *P. 아크네스* 바이오필름 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, 바이오필름 분해 효소가 글리코시다제, 프로테아제, DN아제, 제한 엔도뉴클레아제, 파파인, 브로멜라인, 트립신, 프로테이나제 K, 썬틸리신, 세라티오펩티다제, 디스퍼신, 알기네이트 리아제, 아밀라제, 또는 셀룰라제인 약학 조성물.

청구항 10

삭제

청구항 11

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

청구항 12

제9항에 있어서, 바이오필름 분해 효소가 디스퍼신 B, 프로테이나제 K 또는 셉틸리신인 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, 스태필로코커스속의 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* 유전자좌 또는 염색체의 리파제로부터 선택된 병독성 인자를 포함하는 플라스미드를 포함하지 않거나; 또는
- (i) 염색체의 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 에멀전, 수중유 에멀전 또는 유중수 에멀전을 포함하거나, 또는 (b) 조성물이 크림, 로션, 현탁제, 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 게놈이 서열 번호 1의 뉴클레오타이드 서열을 포함하거나, 또는 서열 번호 1의 뉴클레오타이드 서열로 이루어진 것이고, 상기 적어도 하나의 *P. 아크네스* 박테리오파지, 살리실산 및 약학적으로 허용가능한 담체 각각은 용기 내 단일 조성물 중에서 체제화되는 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 승인 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 이소트레티노인은 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 프로피오니박테리움 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 피험체에서 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 혐기성 인큐베이션 후, 사멸 영역(화살표 표시) 출현하였고, 이는 미노사이클린이 병원성 박테리아 및 공생 박테리아, 둘 모두를 사멸시킨 반면, PHIT-101은 공생 P. 그라누로섬은 방해하지 않으면서, 여드름 유발 박테리아를 사멸시킨다.

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

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

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

도 5. 바이오필름 분해 효소(BDE: biofilm degrading enzyme)를 이용한 파지 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_{ex}/590_{em}에서 형광을 기록하였다. PHIT-101은 액체 배양물 중에서도 같이 효과적으로 P. 아크네스를 사멸시킬 수는 없었지만, 바이오필름 분해 효소인 디스퍼신의 첨가가 박테리아 사멸을 액체 배양물과 유사한 수준으로까지 크기 증가시켰다.

도 6. 프로바이오틱 균주는 부착성(adherent) 배양에서 저수준의 리파제를 생산한다. 유전자 발현이 공지의 프로바이오틱 P. 아크네스 균주를 마이크로타이터 플레이트에서 바이오필름 조건하에서 성장시켰다. 72 hr 동안 성장시킨 후, 배양 상청액을 여과 멸균시키고, 37°C에서 4시간 동안 4-MU 팔미테이트 함께 인큐베이션시켜 세포외 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. 아크네스보다 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 혐기성 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 TNF α(도 8d)를 보였다. Pr-C는 ProII 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 게놈은 박테리아 내로 주입된다. 용원성 생활사에서, 상기 DNA는 박테리아 게놈 내로 통합되고, 그와 함께 수회의 생활사 동안 복제된다. 용균성 생활사에서, 게놈은 통합되지 않고, 계속 진행되어 숙주 기구를 하이재킹함으로써 그의 게놈 및 파지 구조 성분을 복제한다. 이어서, 완전히 조립된 파지는 전형적으로는 감염 후기 단계에서 엔도리신 및 홀린을 생산함으로써 세포를 용해시킨다. 이제, 유리된 파지는 또 다른 용균성 생활사를 개시하면서, 자유롭게 새로운 숙주 박테리아를 찾아낸다.

도 11은 예시적인 박테리아 바이오필름의 형성을 도시한 것이다. 박테리아 세포는 성장에 바람직한 조건을 가지는 표면에 이르게 되고, 그에 부착하게 된다. 특정 임계값의 세포 밀도(정족수)가 바이오필름 형성을 유발할 때까지 세포는 복제하여 콜로니를 형성한다. 바이오필름은 다양한 비율로 다당류, 단백질, DNA 및 지질의 혼합물을 포함한다. 바이오필름은 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 바이오필름으로 막혀 있는 상태이다. 바이오필름 분해 효소(볼트 표시)는 P. 아크네스 바이오필름을 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 niches를 점유하여 그가 다시 성장하지 못하게 막고, 마이크로바이옴을 건강한 상태로 재조정한다.

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 퍼옥시드는 예컨대, 수일 초과로 보관되는 제제용으로, 시험된 파지를 함께 포함하는 복합 제제에는 적합하지 않지만(도 16 참조), 벤조일 퍼옥시드는 항여드름 조합(예컨대, 키트)의 일부로서 파지 제품과 함께 사용될 수 있다. 실시양태에서, 벤조일 퍼옥시드는 파지 조성물/제제를 포함하는 것을 도포하기 이전에 피부에 도포되고, 세척되는 클렌저 중의 활성 성분이다. 실시양태에서, 벤조일 퍼옥시드의 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 퍼옥시드, 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 퍼옥시드, 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 퍼옥시드, 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.

[0028] 정의

[0029] 하기 정의는 본 발명의 주제를 이해시키고, 첨부된 특허 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, 특허, 특허 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 숙련가가 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 돕기 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 능력이 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 결함 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, 바이오필름을 "분해하는"이라는 것은 (예컨대, 효소 활성화에 의해) 바이오필름의 일부를 형성하는 적어도 하나의 화합물의 공유 결합을 절단하는 것을 의미한다. 바이오필름의 일부를 형성할 수 있는 화합물의 비제한적인 예로는 중합체, 글리코시드, 단백질, 다당류, 및 핵산을 포함한다. 본원에서 사용되는 바, "P. 아크네스 바이오필름 분해 효소"는 P. 아크네스 바이오필름의 일부를 형성하는 적어도 하나의 화합물을 분해하는 효소이다.

[0035] 본원에서 제공된 효소는 효소 활성화(예컨대, 천연 단백질과 비교하여 적어도 50%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 내의 활성화)를 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 뉴클레오타이드(예컨대, 테옥시리보뉴클레오타이드 또는 리보뉴클레오타이드) 및 그의 중합체, 또는 그의 상보체를 지칭한다. "폴리뉴클레오타이드," "올리고뉴클레오타이드," "올리고"라는 용어 등은 일반적인 통상의 의미에서 뉴클레오타이드의 선형 서열을 지칭한다. 올리고뉴클레오타이드의 길이는 전형적으로 약 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15, 25, 30, 40, 50개 이상의 뉴클레오타이드, 최대 약 100개의 뉴클레오타이드 길이이다. 폴리뉴클레오타이드는 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, 포스포라미데이트, 포스포로티오에이트, 포스포로티오에이트 또는 0-메틸포스포로아미다이트 결합을 포함하는 대체 백본을 가질 수 있는 핵산 유사체가 포함되지만, 폴리뉴클레오타이드 및 올리고뉴클레오타이드는 일반적으로 포스포디에스테르 결합; 및 펩티드 핵산 백본 및 결합을 함유할 것이다. 다른 유사체 핵산은 미국 특허 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 폴리뉴클레오타이드 또는 폴리펩티드 서열의 일부는 두 서열의 최적의 정렬을 위해 (부가 또는 결실을 포함하지 않는) 참조 서열과 비교하여 부가 또는 결실(즉, 갭)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] 2중 이상의 핵산 또는 폴리펩티드 서열과 관련하여 "동일한" 또는 "동일성(%)"이라는 용어는 2중 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, 2중 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, 약 31000, 32000, 33000, 34000 또는 35000개 미만의 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 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 또는 적어도 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 (1977)] 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 지칭된다(문헌 [Altschul *et al.* 상기 문헌 동일]). 실시양태에서, 이들 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 뉴클레오타이드 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(뉴클레오타이드 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 복잡성 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 α 탄소, 카복실 기, 아미노 기, 및 R 기를 가지는 화합물을 지칭하며, 예컨대, 호모세린, 노르류신, 메티오닌 술폰사이드, 메티오닌 메틸 술폰음이 있다. 상기와 같은 유사체는 변형된 R 기(예컨대, 노르류신) 또는 변형된 펩티드 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, 뉴클레오타이드도 뉴클레오타이드에 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 유일한 코돈인 AUG, 및 보통 트립토판에 대한 유일한 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 펩티드, 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 증상이 존재할 때의 상태 뿐만 아니라, 이탈(예컨대, 장내 세균 불균형, 감염, 유전자 돌연변이, 유전적 결함 등)이 발생하기는 하였지만, 증상은 아직 나타나지 않은 상태를 포함한다. 실시양태에서, 질환은 여드름이다. 실시양태에서, 질환은 진피 장내 세균 불균형을 포함한다. 실시양태에서, 본원에서 제공된 방법, 조성물, 시스템, 파지, 및 프로바이오틱 박테리아는 제한 없이, 영양류(예컨대, 인간), 가축, 사육 동물, 및 가정 애완동물(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 중 다양성의 변화를 포함하고, 유익한 미생물의 감소 및/또는 잠재적인 장내 유해균(pathobiont)(병원성 또는 잠재적 병원성 미생물)의 증가 및/또는 전반적인 마이크로바이오타 중 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 돕는 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, 붕해제, 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 바이오필

를일 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 바이오필름과 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"이라는 용어는 문맥상 더욱 제한된 범위를 요구하지 않는 한, 언급된 또는 청구된 수치 값 의 또는 범위의 $\pm 10\%$ 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 지연 또는 저속화, 병태, 장애 또는 질환 발병의 지연 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 지연, 증상 호전, 환자 피부 외관 개선 등을 지칭할 수 있다. 치료 효과는 치료를 받지 않은 개체 또는 개체 풀과, 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

[0069] 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.

[0070] 한 측면에서, 본원에서는 적어도 하나의 프로피오니박테리움 아크네스 박테리오파지, 1개 이하의 항여드름 화합물, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 조성물을 제공한다.

[0071] 한 측면에서, 본원에서는 적어도 하나의 프로피오니박테리움 아크네스 박테리오파지 및 1개 이하의 항여드름 화합물로 구성된 활성 성분, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 조성물을 제공한다.

[0072] 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.

[0073] 실시양태에서, 적어도 하나의 항여드름 화합물은 벤조일 퍼옥시드이다. 실시양태에서, 벤조일 퍼옥시드는 2.5% 내지 10% (중량/부피)의 농도로 존재한다. 실시양태에서, 벤조일 퍼옥시드는 약 0.1%, 0.5%, 1%, 1.5%, 또는 2% 초과이되, 2.5% (중량/부피) 미만의 농도로 존재한다. 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% 초과이되, 2.5% (중량/부피) 미만의 농도로 존재한다.

[0074] 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.

[0075] 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.

[0076] 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.

[0077] 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.

[0078] 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 비 제한적인 예는 하기와 같다:

1 AGTGAAATAC CTCCTTTTG TGGTTTTGTC TGTTTGTGCA CTTTTTGTGT TGGTGGTGAG
 61 TGTGTGTCAG CCTGAGCTTC CTGAGTCTCG TGAGTGGTGT GGGGAGACGC GTCGTTGGTG
 121 GCGTGTGTGG GGTGAGGATA GTCGCGCGCC GTATGTGTCT GATGAGGAGT GGTGTTTCT
 181 TATGGATGCT GCGGTGATTC ATGATTGTGT GTGGCGTGAG GGTCGCGCGG ATTTGGTGGC
 241 TTCGCTTCGT GCGCATGTGA AGGCTTTTAT GGGCATGTTG GATAGGTATT CGGTTGATGT
 301 GCGCTCTGTT GCGCGTGGTG GGGGTTCTGC TGTGGCGATG ATTGACCGGT ATAGGAAGCG
 361 TAGGGGGGCT TGAGTAGGTG TCTGGTGTG TTGGGTCTCA GGTTCCTCGT CACCGTGTGG
 421 CTGCGCGGTA TTCGGTGTCT GCTGGGGGTG ATGCTGGGGA GCTTGGTCTG GCGTATGGGT
 481 TGACGCCTGA TCCGTGGCAG CAGCAGGTGT TGGATGATTG GCTGGCTGTC GGTAGCAATG
 541 GCAGGCTTGC TTCTGGTGTG TGTGGGGTGT TTGTTCCGCG GCAGAAATGGC AAGAATGCTA
 601 TTTTGGAGAT TGTGGAGTTG TTTAAGGCGA CTATTCAGGG TCGCCGTATT TTGCATACGG
 661 CTCACGAGTT GAAGTCGGCT CGTAAGGCGT TTATGCGGTT GAGGTCGTTT TTTGAGAATG
 721 AGCGGCAGTT TCCTGACTTG TATCGTATGG TGAAGTCGAT TCGTGCGACG AATGGTCAGG
 781 AGGCTATTGT GTTGATCAT CCGGATTGTG CCACTTTTGA GAAGAAGTGT GGCTGCAGCG
 841 GTTGGGGTTC GGTGTGATTT GTGGCTCGTA GCCGGGGTTC GGCTCGCGGG TTTACGGTTG
 901 ATGATTTGGT GTGTGATGAG GCTCAGGAGT TGTCGGATGA GCAGTTGGAG GCTTTGCTTC
 961 CTACGGTAAG TGCTGCCCGG TCTGGTGATC CGCAGCAGAT TTTCCTTGGT ACGCCGCCTG
 1021 GGCCGTTGGC TGATGGTTCT GTGGTGTGTC GTTTGCGTGG GCAGGCGCTT GGTGGCGGTA
 1081 AAAGGTTTGC GTGGACGGAG TTTTCGATTC CTGACGAGTC TGATCCGGAT GATGTGTCGC
 1141 GGCAGTGGCG GAAGTTGGCG GGGGATACGA ATCCGGCGTT GGGGCGTCGC CTGAATTTTG
 1201 GGACCGTAAG CGATGAGCAT GAGTCGATGT CTGCTGCCGG TTTTGCTCGG GAGCGGCTTG
 1261 GCTGGTGGGA TCGTGGCCAG TCTGCTGCGT CTGTGGTTCC TGCTGATAAG TGGGCTCAGT
 1321 CTGCGGTGGA TGAGGCGAGT CTGGTTGGCG GGAAAGTGTT TGGTGTCTCG TTTTCTCGTT
 1381 CTGGGGATCG GGTGCTTTG GCGGGTGCCG GCAAGACTGA TGCTGGGGTT CATGTTGAGG
 1441 TTATTGATGG GCTGTCGGGA ACGATTGTTG ATGGTGTGGG CCGGTTGGCT GACTGGTTGG
 1501 CGGTTCTGTT GGGTGATACT GACCGGATCA TGGTTGCCGG GTCTGGTGCG GTGTTGTTGC
 1561 AGAAGGCGTT GACGGATCGT GGTATTCCGG GCCGTGGCGT GGTGGTTGCT GATACTGGCG
 1621 TTTATGTGGA GGCTTGTCTG GCGTTTCTTG AGGGTGTCTG GTCGGGTGTG ATCAGTCATC
 1681 CTCGTGCTGA TTCTCGCCGT GACATGTTGG ATATTGCTGT GAGGTCGGCT GTGCAGAAGC
 1741 GTAAGGGGTC TGCGTGGGGT TGGGGTTCCT CGTTTAAGGA TGGTTCTGAG GTTCCTTTTG
 1801 AGGCTGTGTC TTTGGCGTTT TTGGGGGCTA AACGTGTTTC TCGTGCCCGT CGGGAGCGTA
 1861 GTGGTAGGAA GCGGGTGTCT GTGGTATGAA CTCGGATGAG TTGGCTCTGA TTGAGGCGAT
 1921 GTACGATCGT ATCCAAAGGT TGTCTTCGTG GCATTGTTGT ATTGAGGGCT ACTATGAGGG
 1981 CTCTAATCGG GTGCGTGACC TTGGTGTGGC TATTCCGCCG GAGTTGCAGC GTGTGCAGAC
 2041 TGTGGTGTGCG TGGCCTGGTA TAGCTGTGGA TGCTTTGGAG GAGCGTCTGG ATTGGCTTGG
 2101 CTGGACTAAT GGTGACGGCT ACGGCCTTGA TGGTGTGTAT GCTGCGAATC GGCTTGCTAC
 2161 GCGCTCGTGT GATGTGCATT TGGATGCGCT GATTTTTGGG TTGTCGTTTG TTGCGATCAT

[0087]

2221 TCCTCATGGT GATGGTACGG TGTCGGTTCG TCCGCAGTCA CCAAAGAATT GTACGGGCAA
 2281 GTTTTCGGCT GACGGGTCTC GTTTGGATGC GGGTTTGGTG GTGCAGCAGA CGTGTGATCC
 2341 TGAGGTTGTT GAGGCTGAGC TTTTGCTTCC TGATGTGATT GTTCAGGTGG AGCGGCGGGG
 2401 TTCGCGTGAA TGGGTTGAGG TGGATCGTAT ACCGAATGTG TTGGGTGCGG TTCCGTTGGT
 2461 GCCTATTGTG AATCGTCGCC GTACTTCTAG GATTGATGGC CGTTCGGAGA TTACGAGGTC
 2521 TATTAGGGCT TACACGGATG AGGCTGTGCG CACACTGTTG GGGCAGTCTG TGAATCGTGA
 2581 TTTTATGCG TATCCTCAGC GTTGGGTGAC TGGCGTGAGC GCGGATGAGT TTTCGCAGCC
 2641 TGGCTGGGTC CTGTCGATGG CTTCTGTGTG GGCTGTGGAT AAGGATGATG ACGGTGACAC
 2701 TCCGAATGTG GGGTCGTTTC CTGTCAATAG TCCTACACCG TATTCGGATC AGATGAGACT
 2761 GTTGGCGCAG TTGACTGCGG GTGAGGCGGC TGTCCGGAA CGCTATTTTC GGTATATCAC
 2821 GTCTAACCCA CCTAGTGGGG AGGCTTTGGC TGCCGAGGAA TCTCGGCTTG TGAAGCGTGC
 2881 TGAGCGGCGT CAAACGTCGT TTGGTCAGGG TTGGCTGTCG GTTGGTTTTT TGGCTGCCAA
 2941 GGCCTTGGAT TCTCGTGTG ATGAGGCCGA TTTTTTGGT GATGTTGGTT TGCCTTGGCG
 3001 TGATGCTTCG ACGCCTACCC GGGCGGCTAC GGCTGATGCT GTGACGAAGC TTGTTGGTGC
 3061 CGGTATTTTG CCGTGTGATT CTCGTACGGT GTTGGAGATG TTGGGGCTTG ATGATGTGCA
 3121 GGTGAGGCT GTGATGCGTC ATCGTGCTGA GTCGCTGAC CCGTTGGCGG TGCTTGCTGG
 3181 GGCTATATCG CGTCAACTA ACGAGGTATG ATAGGCGATG GCTTCGGGGG TTGAGGCGAG
 3241 GCTTGCGCGC ACTGAGTATC AGCGTGAGGC GGTGAGTTT GCTGGGAAGT ATGCGGGCTA
 3301 TTATTCTGAG CTTGGTCGTT TGTGGCGTGC CGGCAGGATG AGTGACACGC AGTATGTGCG
 3361 TTTGTGTGTG GAGTTGGAGC GTGCCGGCCA TGATGGTTCG GCATCGTTGG CTGCCAGGTT
 3421 TGTGTCGGAT TTTGCGCGGT TGAATGGTGT GGATCCGGGT TTGATTGTGT ATGACGAGTT
 3481 TGATGCTGCG GCGGCTTTGG CTAGGTCTAT TTCGACCACG AAGATTCTTG AGAGTGACCC
 3541 GGATAGGGCG AATGACACGA TTGATGCGAT GCGGCGGGT TTTGATCGGG CTGTTATGAA
 3601 TGCTGGCCGT GACACGGTTG AGTGGTCTGC GGGTGCGCAG GGTAGGTCGT GGCCTCGGGT
 3661 GACGGATGGT GATCCGTGTG CTTTTGTGC CATGTTGGCT ACGAGGTCGG ATTATACGAC
 3721 AAAAGAGAGG GCACTTACTA CTGGACATAC TCGGCGTCAT AAGCGTGGTG GTAAGCGTCC
 3781 GTTTGGTTCG AAGTATCATG ATCATTGTGG TTGTACGGTG GTTGAGGTTG TTGGCCCTTG
 3841 GGAACCAAAT AGGGCTGATG CCGAGTATCA GAGGACGTAT GAGAAGGCCT GTGAGTGGGT
 3901 TGATGATCAT GGGTTGCAGC AATCGCCTGG CAATATTTTG AAGGCTATGC GTACTGTTGG
 3961 CGACATGAGA TAATTTGATG TGGTTTCCGG TTGTGCGCCG CCGGTTATTG GTGCACAGGG
 4021 TTGTCTCCCG CACGGGGGTC AACAAATATTG TGTGTTTTTC CGCAAGGAGT GTAGGGTTAG
 4081 GCTATGGCCG ATCAGAGTGT TGAGGAACAG AATGTTGACA ATGATGTTGT GGAGTCCGGA
 4141 AAGGATAACG GCATTGTTGA TACAGTAAAA GACGATGGCG GGCAGGAGGT AGCCGACAAT
 4201 CAGTTGAAGA ATGAAGGCGA GGGTAAATCG CCGGGGACTG ATTGGAAGGC TGAGGCCCGT
 4261 AAGTGGGAGT CTCGTGCTAA AAGTAATTTT GCCGAGTTGG AGAAGCTTCG CGCCTCGGAT

[0088]

4321 GGTGATGCGG GGTCTACGAT TGATGAGCTT CGCCGCAAGA ATGAGGAACT CGAAGACCGG
 4381 ATCAATGGGT TTGTTCTTGA GGGTGTGAAG CGCGAGGTGG CTGCCGAGTG TGGCCTGTCTG
 4441 GGTGATGCTG TCGCTTTCTT GTCGGGTGGC GATAAGGAGT CGCTTGCCGA GTCTGCGAAA
 4501 GCTTTGAAGG GTTTGATCGA CCATAGTAGT GGTGGCGCGG GTGTGCGCCG TCTTGCGGGG
 4561 AGTGCCCCCG TTGATGATGT TAAACGACGT GAGGGTGTCTG CGTTTGTGGA TGCTCTTGTC
 4621 AATAATTCTA GGAGATGATT TGTGATGGCT GACGATTTTC TTTCTGCAGG GAAGCTTGAG
 4681 CTTCTGGT CTATGATTGG TCGGTTTCGT GACCGTGCTA TCGATTCTGG TGTTTTGGCG
 4741 AAGCTTTCGC CGGAGCAGCC GACTATTTTC GGGCCTGTGA AGGGTGCCGT GTTTAGTGGT
 4801 GTTCCTCGCG CCAAGATTGT TGGTGAGGGC GAGGTAAAGC CTTCCGCGTC TGTTGATGTT
 4861 TCGGCGTTTA CTGCGCAGCC TATCAAGGTT GTGACTCAGC AGCGTGTCTC GGATGAGTTT
 4921 ATGTGGGCTG ATGCTGATTA CCGTCTGGGT GTGCTTCAGG ATCTGATTTC CCCGGCTCTT
 4981 GGTGCTTCGA TTGGTCGCGC CGTGGATCTG ATTGCTTTCC ATGGTATTGA TCCTGCCACT
 5041 GGTAAGCGG CTTCCGCTGT GCATACTTCG CTGAATAAGA CGAAGAATAT TGTTGATGCC
 5101 ACGGATTCTG CTACGGCTGA TCTTGTTAAG GCTGTCGGCC TGATTGCTGG TGCTGGTTTG
 5161 CAGGTTCCTA ACGGGGTTGC TTTGGATCCG GCGTTCCTCGT TTGCGCTGTC TACTGAGGTG
 5221 TATCCGAAGG GGTCTCCGCT TGCCGGTCAG CCTATGTATC CTGCCGCCGG GTTTGCCGGT
 5281 TTGGATAAAT GCGCGGGGCT GAATGTTGGT GCTTCTTCGA CTGTTTCTGG CGCCCCGAG
 5341 ATGTCGCCCTG CCTCTGGCGT TAAGGCTATT GTTGGTGATT TCTCTCGTGT TCATTGGGGT
 5401 TTCCAGCGTA ACTTCCCGAT CGAGCTTATC GAGTATGGTG ACCCGGATCA GACTGGGCGT
 5461 GACTTGAAGG GCCATAATGA GGTATGGTT CGTGCCGAGG CTGTCTGTA TGTTGCGATT
 5521 GAGTCGCTTG ATTCTTTTGC TGTGTGAAG GAGAAGGCTG CCCCAGAGCC TAATCCGCCG
 5581 GCCGAGAACT GATTCAATTTG TTGCGGTGAT GTTTTCTATG TGCAGGGGGT GGTGTTGATG
 5641 GGTATCATTT TGAAGCCTGA GGATATTGAG CCTTTCGCCG ATATTCTAG AGAGAAGCTT
 5701 GAGGCGATGA TTGCCGATGT GGAGGCTGTG GCTGTCAGTG TCGCCCCCTG TATCGCTAAA
 5761 CCGGATTTCA AATACAAGGA TGCCGCTAAG GCTATTCTGC GCAGGGCCCT GTTGCGCTGG
 5821 AATGATACCG GGGTTTCGGG TCAGGTGCAG TACGAGTCTG CGGGCCCCGT TGCTCAGACT
 5881 ACACGGTCGA ATACTCCAC GAATTTGTTG TGGCCTTCTG AGATTGCCGC GTTGAAGAAG
 5941 TTGTGTGAGG GTGATGGTGG GGCTGGTAAA GCGTTCAC TAACACCGAC CATGAGGAGT
 6001 AGTGTGAATC ATTCTGAGGT GTGTTCCACG GTGTGGGGTG AGGGTTGCTC GTGCGGATCT
 6061 GATATTAACG GCTATGCTGG CCCTTTGTGG GAGATATGAT ATGACCGGTT TTCCTTACGG
 6121 TGAAACGGTT GTGATGCTTC AACCGACTGT TCGTGTGAT GATCTTGCG ACAAGGTGGA
 6181 AGACTGGTCT AAGCCTGTCTG AGACTGTGTA CCATAACGTG GCCATCTATG CTTCCGTTTC
 6241 GCAGGAGGAT GAGGCTGCCG GCCGTGACTC TGACTATGAG CATTGGTCGA TGCTTTTCAA
 6301 GCAGCCTGTT GTGGGTGCCG GTTATCGTTG CCGGTGGCGT ATTCGGGGTG TGGTTTGGGA
 6361 GGCGGACGGG TCTCTATCTG TGTGGCATCA TCCGATGTCT GGTGGGATG CTGGTACGCA

[0089]

6421 GGTTAATGTG AAGCGTAAGA AGGGCTGATG GGTGTGGCT CAGGATGTGA ATGTGAAGCT
 6481 GAACTTGCCG GGTATTCTGT AGGTGTTGAA GTCTTCTGGG GTGCAGTCGA TGTGGGCTGA
 6541 GCGTGGCGAG CGGGTGAGGC GTGCGGCTTC GCGAATGTT GCGGGTAATG CTTTGTATAG
 6601 GGCCCAATAC CGTAGTGGTT TGTCTCGGA GGTGCAGGTT CACCGTGTGG AGGCTGTGGC
 6661 GAGGATTGGC ACCACCTATA AGGGTGGGAA GCGTATTGAG GCGAAGCATG GCACGTTGGC
 6721 GAGGTGATG GGGGCTGCGT CGTGATCGTT TACGGTGATC CGCGTGTGTG GGCTAAACGT
 6781 GTGCTCAAGG ATGATGGCTG GCTGTCCGAT ATACCCTGTG TGGGGACGGT GCCTGACGAT
 6841 TTCAGCGGTG ACCTGATTTG GTTGGCGTTG GATGGCGGCC CACAGTTGCA TGTTCGCGAG
 6901 CAGGTGTTTT TGCGGGTGAA CGTGTCTTCT GATATGCCTG ATCGTGCCAT GTCGCTAGCC
 6961 AGGCGGGTTG AGGCTGTCCT GTAGACGGT GTGGACGGTG ACCCGGTGGT GTTTTGTGCA
 7021 CGGTCTACTG GCCCTGATTT GCTGGTTGAT GGTGCACGTT TTGATGTGTA TTCGCTGTTT
 7081 GAGCTGATAT GCAGGCCTGT CGAATCCGAG TAAACGTTTT GTTTTGATAT TGTGTTTGT
 7141 TTTTGTGTTG ATATTGTTTT TGGGGTTAT GATGGCTGGA ACACGTAAAG CGTCTAATGT
 7201 TCGTTCGCG GTTACGGGTG ACGTCTATAT TGGTAAAGCT CATGCCGGTG AACTATTGA
 7261 TGGTGTGAAG ACGGTTCCCTG ACGGGCTTAC AGCTTTAGGG TATCTGTCTG ATGACGGGTT
 7321 TAAGATTAAG CCGGAGCGTA AAACGATGA TTTGAAGGCT TGGCAGATG CGGATGTTGT
 7381 TCGCACTGTG GCTACGGAAT CGTCTATCGA GATTTCTTTC CAGCTGATCG AGTCTAAGAA
 7441 GGAGGTTATC GAGCTGTTTT GGCAGTCGAA GGTTACTGCC GGAGCCGATT CGGGTTCGTT
 7501 CGATATTTCT CCTGGTGCCA CGACGGGTGT TCATGCCCTG TTGATGGATA TTGTTGATGG
 7561 CGATCAGGTT ATTCGCTACT ATTTCCCTGA GGTGAGTTG ATCGATCGTG ACGAGATTAA
 7621 GGGTAAGAAT GCGCAGGTGT ATGGGTATGG TGTGACGTTG AAGGCGTATC CTGCCAGAT
 7681 TAATAAGAAG GGTGATGCGG TGTCTGGTCG GGGGTGGATG ACGGCTTTAA AAGCTGATAC
 7741 TCCTCCGACT CCTCCTCCGG CCCCGAATCC TCCGAAGCCT GAGCCGGATC CGAATCCGCC
 7801 GTCTAATAAC TGATACACAT AGTTTGAGGG ATTGTTGATA GATGAGTGAC ACGGGTTACA
 7861 CGTTGAAGAT TGGTGACCGT AGCTGGGTGT TGGCGGATGC GGAGGAGACG GCTCAGGCTG
 7921 TTCCTGCCCG CGTTTTCCGT CGTGCTGCTA AGATTGCCCA GTCGGGTGAG TCTGCGGATT
 7981 TCGCCAGGT TGAGGTGATG TTTTCTATGT TGGAGGCTGC CGCCCCGCT GACGCGGTGG
 8041 AGGCCCTGGA GGGGCTTCCT ATGGTTCGTG TGGCCGAGAT TTTCCGCCAG TGATGGAAT
 8101 ACAAGCCTGA CGGTAAGGGT GCCTCGCTGG GGAATAGTT TGGCTCCACG GCCTGATTGA
 8161 TGATTATCGT GGGGCCATCG AATACGATTT CCGCACCAAG TTTGGTGTGTT CTGTTTATAG
 8221 TGTGTTGGC CCGCAGATGT GTTGGGGTGA GGCTGTCCG CTGGCTGGCG TGTGTGTAC
 8281 CGATACGTCT AGCCAGTTGG CGGCCACCT GAATGGTTGG AAGCGCCCGT TTGAGTGGTG
 8341 CGAGTGGGCT GTGTTGGACA TGCTGGATCA TTACAGGTCT GCTAATAGTG AGGGGAGCC
 8401 GGAGCCTGTG GCGAGGCCTA CGGATGAGCG TAGGGCCCG TTTACGCTG GGCAGGTGGA
 8461 CGATATTTTG GCGCGTGTTC GTGCTGGTGG CGGGGTGTCT CGCGAGATTA ATATTATGGG

[0090]

8521 GTGAATAGTG TATGTCTGGT GAGATTGCTT CCGCATATGT GTCGTTGTAT ACGAAGATGC
 8581 CTGGTTTGAA GCGGATGTT GTTAAACAGC TTTCTGGGGT GATGCCTGCT GAGGGTCAGC
 8641 GTTCGGGTAG TTTGTTTGCT AAGGGAATGA AGTTGGCTCT TGGTGGTGC GCGATGATGG
 8701 GTGCCATCAA TGTTGCTAAG AAGGGCCTCA AGTCGATTTA TGATGTGACT ATTGGTGGCG
 8761 GTATTGCTAG GCGGATGGCT ATTGATGAGG CTCAGGCTAA GTTGAAGTGGT TTGGGTCATA
 8821 CGTCTTCTGA CACGCTTTCG ATTATGAATT CCGCTATTGA GGCTGTTACT GGTACGTCGT
 8881 ATGCGTTGGG GGTATGCGCG TCTACGGCTG CCGCGTTGTC TGCTTCGGGT GTGAAGTCTG
 8941 GCGGGCAGAT GACGGATGTG TTGAAGACTG TCGCCGATGT GTCTTATATT TCGGGTAAGT
 9001 CGTTTCAGGA TACGGGCGCT ATTTTACGT CTGTGATGGC TCGCGGTAAG TTGCAGGGCG
 9061 ATGACATGTT GCAGCTTACT ATGGCGGGTG TTCTGTCTCT GTCTTTGCTT GCCAGGCAGA
 9121 CTGTTAAAAC GTCTGCTGAG GTGTCGCAGA TGGTGTCAA GGGGCAGATT GATTTTAAAC
 9181 CGTTTTCGGC TGCGATGAAG CTGGGCATGG GTGGTGTGTC GCAGGCGTCT GGTAAGACGT
 9241 TTGAGGGCGC TATGAAGAAT GTTAAGGGCG CCCTGGGTTA TCTTGGTGTCT ACGGCTATGG
 9301 CCCCCTTTCT TAACGGGTTG CCGCAGATTT TTGTTGCGTT GAATCCGGTT ATCAAGTCTG
 9361 TCACGGATTC CGTGAAGCCG ATGTTTGCTG CCGTCGATGC TGGTATTCAG CGTATGATGC
 9421 CGTCTATTTT GCGGTGGATT AACCGTATGC CCGCTATGAT CACTCGAATG AATGCACAGA
 9481 TCGCGCCCAA GGTGGAGCAG TTGAAGGGCG TTTTGTCAAG GTTGCAATTG CCTGTTCTTA
 9541 AGGTGAATTT GGGTGCCATG TTTGCTGGCG GCACCGCAGT GTTCGGTATT GTTGCTGCGG
 9601 GTGTTGGGAA GCTTGTGCGG GGGTTTGCCG CGTTGGCGGT GTCGTTGAAG AATCTGTTGC
 9661 CGTCGTTTGG TGCTTTGAGG GGTGCCCGCG GGGGGCTTGG TGGCGTGTTC CGCGCCTTGG
 9721 GTGGCCCTGT TGGTATTGTG ATCGGCTTGT TTGCTGCCAT GTTTGCTACG AACGCCCAGT
 9781 TCCGTGCCGC TGTATGTCAG CTTGTGGGGG TGGTTGGCCG GGCTTTGGGG CAGATTATGG
 9841 TCGCCTTGCA GCCATTGTTT GGGATTGTTG CTGGCGTGGT TGCCAGGTTG GCTCCCGTTT
 9901 TTGGCCAGAT TATTGGTATG GTTGCTGGTT TGGCTGCCCG GCTGGTGCCT GTTATTGGTA
 9961 TGCTTATTGC CCGGCTGGTT CCTGTTATCA CCCAGATTAT TGGTATGGTA ACCCAGGTTG
 10021 CTGCCATGTT GTTGCCTATG CTGATGCCCG TTATTCAGGC TGTGTTTGCT GTGATACGGC
 10081 AGGTTATTGG TGTGGTCATG CAGTTGATAC CTGTTTGTAT GCCGGTTGTG CAGCAGATTT
 10141 TGGGTGCTGT CATGTCTGTT TTGCCGCCGA TTGTTGGTTT GATACGGTCG CTGATACCGG
 10201 TGATCATGTC GATTATGCGT GTGGTGGTGC AGGTTGTTGG TGCCGTGCTA CAGGTGGTGG
 10261 CCCGTATTAT TCCGGTTGTT ATGCCGATTT ATGTTTCGGT GATTGGATTC ATTGCCAAGA
 10321 TTTATGCTGC GGTATTCGTT TTTGAGGCTA AGGTTATTGG CGTATTCTT CGTACTATTA
 10381 CGTGGATTGT GAATCATTCA GTGTCTGGCG TGAGGTCTAT GGGCACGGCC ATCCAGAATG
 10441 GCTGGAATCA TATCAAATCG TTTACGTCGG CGTTTATTAA CGGTTTCAAG TCGATCATTT
 10501 CTGCCGGTGT TGCCGCGGTT GTGGGGTTTT TTACGCGGCT TGGTTTGTG GTTGCCCTCCC
 10561 ATGTGAGGTC TGGTTTTAAC GCGGCCCGTG GTGCTGTTTC TTCTGCGATG AATGCTATTC

[0091]

10621 GGAGTGTGT GTCTTCGGTG GCGTCTGCTG TTGGCGGGTT TTTCGGGTCG ATGGCGTCTA
 10681 GGGTTCGTAG TGGTGCTGTG CGCGGGTTTA ATGGTGCCCG GAGTGCGGCT TCTTCTGCTA
 10741 TGCATGCTAT GGGGTCTGCG GTGTCTAACG GTGTGCATGG TGTGCTGGGG TTTTCCGGA
 10801 ATTTGCCCTGG CAATATTAGG GCGCCTTGG GTAGTATGGG GTCCCTGTTG GTGTCGGCTG
 10861 GCCGTGATGT GGTGTCTGGT TTGGGTAACG GTATCCGAA TGCTTTGAGT GGCCTGTTGG
 10921 ATACGGTGCG TAACATGGGT TCCCAGATTG CGAACGCGGC GAAGTCTGCG CTGGGTATTG
 10981 ATTCGCCGTC TCGGGTGTTC CGTGACGAGG TTGGCCGTCA GGTGTGTGCC GGTGTGGCTG
 11041 AGGGGATCAC CGGGAATGCT GGTGTGGCGT TGGATGCGAT GTCTGGTGTG GCTGGCCGTC
 11101 TTCCGGATGC TGTGGATGCC CGGTTTGGTG TCGCATCGTC TGTGGGCTCG TTTACCCCGT
 11161 ACGACCGGTA TCGGCGTGCG AACGAGAAGA GTGTTGTGGT GAATGTGAAC GGACCCACGT
 11221 ATGGGGATCC TGCCGAGTTT GCGAAGCGGA TTGAGCGTCA GCAGCGTGAC GCTTTGAATG
 11281 CGTTGGCTTA CGTGTGATCG AGGGGGTGTG GTGCATGTTT ATTCCTGACC CGTCTGATCG
 11341 TGCCGGTTTG ACTGTGGATT GGACTATGTT TCCGTTGGTG GGTAATGCTC CGGAGCGTGT
 11401 GCTTCATTG ACGGATTATA CGGGGTCGTC TCCGGTCATG TTGTTGAATG ATTCGTTGCG
 11461 CGGCCTGGGT ATGCCTGAGG TGGAGCAGTT TTCTCAAACG CATGTTGGTG TGCATGGTTC
 11521 GGAGTGGCGC GGGTTTAATG TGAAGCCTCG CGAGGTGACT TTGCCGGTGT TGGTGTGCGG
 11581 TGTTGACCCG GATCCGGTGG GCGGGTTTCG TGACGGTTTT TTGAAGGCGT ATGACGCGTT
 11641 GTGGTCTGCG TTTCTCCGG GCGAGGTGGG GGAGTTGTCT GTGAAGACTC CTGCCGGTCG
 11701 TGAGCGTGTG TTGAAGTGCC GGTTTGATTC GGCTGATGAC ACGTTTACGG TTGATCCGGT
 11761 GAACCGTGGC TATGCGCGCT ATCTGTTGCA TTTGACAGCT TATGATCCGT TTTGGTATGG
 11821 GGATGAGCAA AAGTTTCGTT TTAGTAACGC GAAGTTGCAG GATTGTTGG GTGGCGGCCC
 11881 TGTCGGCAA AAGGTACCG CGTTTCCTGT GGTGTTAACA CCGGTGTGG GCTCGGGCTG
 11941 GGATAACCTG TCTAATAAGG GTGATGTGCC TGCCTGGCCT GTGATTCGTG TTGAGGGTCC
 12001 TTTGGAGTCG TGGTCTGTGC AGATTGATGG TTTGCGTGTG TCTTCGGACT ATCCGGTCGA
 12061 GGAGTTTGAT TGGATCACTA TTGATACGGA TCCTCGCCAG CAGTCTGCGT TGTGAACGG
 12121 GTTTGAGGAT GTGATGGATC GTTTGACAGA GTGGGAGTTT GCGCCTATCC CGCCTGGCGG
 12181 TTCTAAGAGT GTGAATATTG AGATGGTTGG TTTGGGTGCT ATTGTTGTGT CGGTGCAGTA
 12241 CAGGTTTTTG AGGGCTTGGT GAATAGTTGA TGGCTGGTCT TGTTCGCAT GTAACATTGT
 12301 TTACACCTGA TTATCGCCGT GTGGCGCCTA TCAATTTTTT TGAGTCGTTG AAGTTGTCGT
 12361 TGAAGTGAA TGGTTTGTG ACTTTGAGT TGGTGGTGTC GGGGGATCAT TCGAGGCTTG
 12421 ACGGGTTGAC GAAGCCGGGT GCGCGGCTGG TTGTTGATTA TGGTGGTGGC CAGATTTTTT
 12481 CTGGGCCTGT GCGTAAAGTG CATGGTGTGG GTCCGTGGCG TTCTTCCCGT GTGACTATAA
 12541 CGTGTGAGGA TGATATTCGG CTGTTGTGGC GTATGTTGAT GTGGCCTGTG AATTATCGTC
 12601 CTGGTTTGGT TGGTATGGAG TGGCGTGCGG ACAGGGATTA TGCCCACTAT TCGGGTGCGG
 12661 CTGAGTCGGT TGCTAAGCAG GTGTTGGGGG ATAATGCTTG GCGTTTCCG CCTGGTTTGT

[0092]

12721 TTATGAACGA TGATGAGAGT CGTGGCCGCT ATATTAAGGA TTTTCAGGTG CGGTTTCACG
 12781 TGTTTGCCGA TAAGTTGTTG CCGGTGTTGT CGTGGGCTCG GATGACTGTC ACGGTGAACC
 12841 AGTTTGAGAA TCGAAGTTT GATCAGCGTG GTTGTTGTT TGATTGTGTG CCTGCTGTGA
 12901 CCCGGACGCA TGTGTTGACT GCCGAGTCTG GTTCGATTGT GTCGTGGGAG TATGTGCGTG
 12961 ACGCCCCGAA GGCTACTTCG GTGGTGGTTG GTGGCCGCGG CGAGGGCAAA GATCGGCTGT
 13021 TTTGCGAGGA TGTGATTTCG ATGCCCAGG ATGACTGGTT TGATCGTGTC GAGGTGTTTA
 13081 AGGATGCCCG TAACACGGAT TCCGAGAATG TGCATCTTAT TGATGAGGCT GAGCGGGTGT
 13141 TGTCCGAGTC GGGGGCTACG TCGGGGTTTA AGATCGAGTT GGCTGAGTCG GATGTGTTGC
 13201 GGTTTGGGCC TGGCCGCTG ATGCCGGGTG ATCTTATCTA TGTGGATGTG GGCTCGGGGC
 13261 CTATTGCGGA GATTGTGCGC CAGATTGATG TGGAGTGTGA TTCGCCTGGT GATGGGTGGA
 13321 CGAAGGTGAC TCCGGTTGCT GGGGATTATG AGGATAATCC GTCGGCGCTG TTGGCTCGCC
 13381 GTGTGGCTGG TTTGGTGCGG GGTGTGCGGG ATTTGCAAAA ATTCTAATTG TTAGGGGTTT
 13441 GTTGTGGGTA TTGTGTGTAA AGGGTTTGAT GGTGTGTTGA CCGAGTATGA TTGGGCTCAA
 13501 ATGTCTGGTC TGATGGGTAA TATGCCGTCC GTGAAAGGGC CGGATGATTT TCGTGTGCGC
 13561 ACTACGATTC AGGGTTCCAC GGTGTTGTGT GAGGTCTGTC CGGGGCAGGC TTGGGCTCAC
 13621 GGGGTGATGT GCACGTCGAA TGCTGTTGAG ACGGTGACAG GTCAGCTTCC GGGCCCGGGT
 13681 GAGACCCGCT ACGACTATGT TGCTCTGTCG CGGGATTGGC AGGAGAATAC GGCCAAGTTG
 13741 GAGATTGTTT CTGGGGGGCG TGCGGAGCGT GCCCGTGACG TGTTCGTCG GCAGCCTGCG
 13801 GTGTACCATC AGCAGTTGTT GGCTACTTTG GTGGTGTGCT CTAACGGGTT GCAGCAGCAG
 13861 CTTGACAGGA GGGCTATAGC GGCCCGTGTC GCGTTTGGGG AGTCTACTGC ATGTGATCCT
 13921 ACCCCTGTGG AGGGTGACCG GGTGATGGTG CCTTCTGGGG CTGTGTTGGC TAATCATGCT
 13981 AACGAGTGGA TGCTGTTGTC TCCGCGGATT GAGACGGGCA CTAAGTCGAT CATGTTTGGC
 14041 GGGTCTGCTG TGATGCTTA CACGATTCCG TTTGATCGCC AGTTTGCTAG TCCGCCTGTT
 14101 GTGGTGGCGT CTATGGCTAC GCGGGCTGGG GGCACGACCC AGATTGATGT GAAAGCCTAC
 14161 AATGTGACTG CCAAAATTT TAGTTTGGCG TTTATTACGA ATGATGGTTC GAAGCCGAAT
 14221 GGTGTGCCCT CGGTGGCTAA TTGGATTGCT GTCGGCGTGT GACTGTACAG GTGTTGTGGC
 14281 GGATGGTGTG ATGTTGGGGG GCTGTGGTGT CGTGGTTTAC TCCTGCACTG GTGGCCTCTA
 14341 TTTGTACCGC GTTGGCCACG GTTTTGGGTT CTGTTCAAGC TGTACGCTCT AAATCTAGGA
 14401 GGCCTTTGCG CCGCTGTGTC GCGCAGGTGG ATGCGATGGA AGAGTATACG TGGGTGTGTC
 14461 GGCAGGAGGT GCGAAGGTTT AACCCCGGGC TTCCTGACGA GGTGGAGCCT ATGCATCTCC
 14521 CTGATTTGCC CGAGTTTTTG AAAGATACTG TTGATGGTGG AGGTGAGTAG GGTGAGGGA
 14581 GTTGAGGAG GAGAAGCGGC AGCGCCGCAA TTTTGAGAAG GCTTCACTGG TGTGCTGTT
 14641 TTTGTCGCTT GTGTTATTGG CTGTGGTTCG TGCGGGTGCT TTGCGTTTCG GGGCTGTATC
 14701 CTCTGAGCGG GATTCCGAGC AGGCGAGGGC CCAGTCGAAT GGTACAGCCG CCAAGGGTTT
 14761 AGCCAGCAGT GTGCGGCAGG TGTGTGCTCA GGGTGGACGG GAGTCTGTGC GGCTTCACCA

[0093]

14821 GTCTGGTTTG TGTGTGGATG CTCAGCGTGT TGAGCGTAGT GTGCAGGGTG TGCCGGGTCC
 14881 TGCCGGTGAG CGCGGCCCGC AAGGCCCGGC AGGTGTGGAC GGCCGGGATG GTGTTAATGG
 14941 TTCGGCTGGG CTGGTTGGCC CTGTGGGTCC GCAGGGGTCC CCGGGTTTGA ATGGTGTGAA
 15001 AGGTCCTGAC GGGTTGCGTG GCGCTAACGG TTCGGATGGC CGTGATGGTG TGGACGGTGT
 15061 GAACGGCAAT GATGGCGCTG ATGGTCGGGA TGGTTCGGCC GGTGAGCGCG GTGATGTGGG
 15121 CCCCTCAGGT CCTGCCGGCC CGCAAGGTGC ACAGGGTGAA CGGGGTGAGC GCGGCCCCGC
 15181 CGGTGCGAAT GGCACGAATG GCAAGGACGG TAAGGATGGT GCCGACGGCC GTGATGGGCG
 15241 TTCGGTTGTG TCTGTGTACT GTTTCGGTGG CCTGCCAGGG TGTGAAACCA TCACCTGTGG
 15301 TTACCGTGTC ATCCCGTAAA TAGAAGAAGA GGAAGGGTG TTACTAGTGT TGATTGTGGT
 15361 TTTTGGTGGT GGTGTGTGGT GAGATACATT CCTGCAGCGC ATCACTCTGC CGGCTCTAAT
 15421 AATCCGGTGA ACAGGGTTGT GATTCATGCA ACATGCCCGG ATGTGGGGTT TCCGTCCGCC
 15481 TCACGTAAGG GCGGGCGGCT GTCTACAGCA AACTATTTCG CTCCCCATC GTCTGGTGGT
 15541 TCGGCGCATT ATGTGTGTGA TATTGGGGAG ACGGTGCAAT GCTTGTGCGA GTCTACGATT
 15601 GGTGGGCATG CCCCCCGGAA TCCGCATTCT TTGGGTATCG AGATTTCGCG GGATGGGGGT
 15661 TCGCATGCCT CGTTCCTGTG GCCGGGGCAT GCTTACACTC GGGAGCAGTG GCTTGATCCG
 15721 CAGGTGTGGC CTGCCGTTGA GAGGGCGGCG GTGCTGTGTA GACGTTTGTG TGACAAATAT
 15781 AATGTTCCGA AAAGGAAACT GTCGGCTGCC GATTTGAAGG CTGGCAGGCG GGGTGTGTGT
 15841 GGCCATGTGG ATGTTACGGA TGCGTGGCAT CAGTCGGATC ATGACGATCC TGGGCCGTGG
 15901 TTTCCGTGGG ACAAATTTAT GGCCGTCGTC AACGGCGGCA GTGGAGATAG TGGGGAGTTA
 15961 ACTGTGGCTG ATGTGAAAGC CTTGCATGAT CAGATTAAAC AATTGTCTGC TCAGCTTACT
 16021 GGTTCGGTGA ATAAGCTGCA CCATGATGTT GGTGTGGTTC AGGTTCAGAA TGGTGATTTG
 16081 GGTAAACGTG TTGATGCCTT GTCGTGGGTG AAGAATCCTG TGACGGGGAA GCTGTGGCGC
 16141 ACTAAGGATG CCCTGTGGAG TGTCTGGTAT TACGTGTTGG AGTGTGCTAG CCGTCTTGAC
 16201 AGGCTCGAGT CTGCTGTCAA CGATTTGAAA AAGTGATGGT GGTGTGTGTG GGGTAAACAG
 16261 TTTTGGTTAG GTTTGCTAGA GCGGGCGGCT AAGACTTTTG TGCAAACGTT TGTGCTGTG
 16321 TTGGGGGTGA CGGCGGGTGT CACGTATACG GCGGAGTCGT TTCGTGGTTT GCCGTGGGAG
 16381 TCTGCGTTGA TTACGGCTAC GGTGCTGCGG GTCCTGTCGG TGGCTACCTC GTTTGGTAGC
 16441 CCGTCGTTTG TGGCTGGTAA GCCGAAAACC ACGCCTGTGG ATGCGGGTTT GGTTCGCGCG
 16501 GATGATCCCG GAATAGTGGA GCCTCACATG GTGGATGTGT CGGATCCTGG CATGATCGAG
 16561 CCTGCAGATG ATGTGGATCT TGGTGTAGGC TATGTGCCGA AACATGCTGC CGAGTCGGAG
 16621 GTTGGCACGG TAGAGTCGAC TGTGTCATAA GTGAATATAG ATGTGTGCCC CAGCGGTGCT
 16681 GCCACGATTG TGTGGTGGTT GCCGCTGGGG CACTATTTTT GTATATTGCG GTGTGGCTAT
 16741 GATTCTGTTC TGTGATGGT GTCTTCGAGC ATCTGGTACA GGTGGAGGCA GGTAGAGATA
 16801 GTTTCGCTGG CCTGGTCGAG AACGTTCCGG CCGATAACAT TTTGTGTGTT GTCGCGGTGG
 16861 CGGATGATAG ACCACATGAT CTCGTGCGCT GCCGCCTGCA ATAGTTTTGC CTGGTATGCG

[0094]

16921 ATTCCAGCGA GCCAGTCTAG TGCTTCCTGG CTTGCATAGG GTGTCTGGTC CTCGCTGTTG
 16981 CTTGTGGGGT GTCCTGCACT GTCGCATAGC CACAGGATTT CGCTGCACTC GTCTAGCGTG
 17041 TCCTGGTCTA TAGCGAGATC GTCGAGGCTG ACATTGTTGA CGGTAAGGTT CACGTTGTCTG
 17101 AGGGAGATGG GTACACCGTA CTGGTTTTCG ACACCGTCAA CAATGTTTTT CAATTGCTGC
 17161 ATGTTGGTGG GCTGTTGTTG GACGATACGG TGTATCGCTG TGTGAGGGT GGTGTAGGTG
 17221 ATATTGTGTG TGTGTTCAT CGTGTATGC CATTCTTCG TTATCGTCTG GCCTGTAGTA
 17281 TGTGCTGTTT GCGTACTCGG TTAACGTCAT CAGTGTTTGG TCTGCCCACT GTTTCACAGT
 17341 CTGCCTTGTC ACTCCGAGTC GTTGGGCGGC TGTGGCGTAG GTTGGTCAT ACCCGTATAC
 17401 TTCCCTGAAT GCTGCCAACC GTGCCAAATG TTTTCGCTGT TTGGATGGCT GGCAGGCGAG
 17461 GGTGTAGTCG TCGATGGCTA GCTGTAGATC GATCATGGTG GCAATGTTGT TGCCGTGGTG
 17521 TTGTGGCGCG GTTGGTGGGG GTGGCATTCC TGGCTCCACA CTGGGTTTCC ATGGGCCTCC
 17581 GTTCCAGATC CATTGGGCGG CTTGGATGAT GTCTGCGGTG GTGTAGGTTC GGTTCACTGG
 17641 TCATCCCCTG AACAGGTTGT CTGGGTGCT GGTGCGGATT GTGTGCAATC GTCCGACGCA
 17701 GTGGCAGTAG TCGTACATGA GTTTGATAAT GTGTTGGTGG TCTCCCAAAT AGGTGTTTCC
 17761 GCTGATGCTG TAGGTGGCTG TGCCGCTCTT ACTAATAGTG TATTTGGCGG TGATGGTTTC
 17821 GGGGTTTTTC GTGTCGGTGA TGATGGCTGT GGTGGTGGTG CCTACGGTTT GGAGCACGGT
 17881 GGTTTGGGTT CCGTCGTCGA TGGTGGTTTT AACCATGAGG TGTGTTCTCC CTTTGTGTTA
 17941 GTTGCTGGTT TGGTTGTCGG CTAGATGAAT GATGTCGGGT AAGGGTTTCG GCTGGTCTAA
 18001 ATGTTGTGTG GTTTTGTGTT CTAGCCGTTT GGCTACCCTG TAGCACATTT TGGTGTAGTG
 18061 TTTGTTGCTC AGGTGTGTTT ATTGTTCCCG CACCGCAATA TATAGCAGGG AGTCTTGTTA
 18121 CAGGTCGTCT GCATTGATTG CGGGGTAGTG TCGGCTGTT TTAGTGCATG CCCGGTTGAG
 18181 TGTGCGTAGA TGATGGTCTG TGGCCACAC CCACGATGCG GTGGTGGCTA GGTGCGCTTT
 18241 TGTGGTTCGT CGGCTCATGG CATCTCTTTC ATCTGGCTAT CTGGTAGTTG TTTGGTGTTC
 18301 TGTGTTGAT AGTGTAGCAC ACGAGTCCGG GGTTCGGT GGTGCCCCTC TTGTGCCGGT
 18361 ACCATGTGGA TTCGCCTTCC ATGGATGGGC ATTGGATGAA GGTGCGTTGT CCTTGTTTCG
 18421 AGATTTCTAG GTGGTGCCCTG TGTCCGGCCA TGAGGATGTG GGATGTGGTG CCGTTGTGGA
 18481 ATTCTTGTC GCGCCACCAA TCATAGTGTT TGCCGGTGCG CCATTGGTGG CCGTGGGCGT
 18541 GTAGTATCCG TGTGCCGGCT ACTTCGACGG TGGTGGTCAT TTCGTCTCGG CTGGGGAAAT
 18601 AAAAGTGTAG GTTGGGGTAT TGGTTGGTGA GCTGGTAGGC TTCTGCCATG GCGCGGCAGC
 18661 AGTCTACGTC GAAGGAGTCG TCGTAGGTGG TGAATCCTTT GCCGAAGCGT ACGGCTTCTC
 18721 CGTGGTTGCC GGGGATGGAT GTGATGGTCA CGTTTTTGCA GTGGTCGAAC ATGTGGATGA
 18781 GTTGATCATCAT GGCCATGCGG GTGAGCCTGA TTTGTTCCGT CAAGGGGGTT TGTGTGCGCC
 18841 AGGCGTTGTT GCCTCCTTGT GACACGTATC CTTGATCAT GTGCGCGAGG AATGCGATGT
 18901 GGAATCGTTC GGGTTTGCTT GCCTGCTGCC AGTAGTGTTC AGCTGATGTG AGGGAGCGCA
 18961 GGTAGTCGTC GCGGAAGTGT GATGTTTCCC CGCCGGGGAT GCCTTTGCCG ATTTGGAAGT

[0095]

19021 CGCCTGCCCC GATGACGAAG GCCGCAGTGC TGTAAGTCGGT GCGGGTGTCC TGTTGCGGTT
 19081 TTGGGGGTGT CCATTCGGCT AGTTTATCGA CGAGTTCGTC TACAGGGTAG GGGTTTGTG
 19141 CGGGTTGGTG GTCGATGATT TTTTGTACGG ATCTGCCTGT TTCTCCGTG GGGAGTGTCC
 19201 ATTCGGAGAT GCGTGTGCGG CGTACGGTGC CGTTTGCGAG ATCATCGCAG ATGGTGTCTG
 19261 CTTGCTATC GTGGTTGGCT AGCTGGGTGA GTAGCCGGTC TATGTTGTCT ATCACTGGGT
 19321 ATCCTCTTCT TGCGGGGTGG TGTGCGCTTG TTTGCGCGG TAGTCTTTTA TAACGGTGGC
 19381 GGAGATGGGG TATCTGCGCT GGGTGAGCTG TTTTGCTAGC CATGAGGCGG GGATGGTTTT
 19441 GTCGCGGAGC ACGTCGGCAG CCTTGTGCTG GTAGCGTTGG ATGAGTGTTC CAGTTTTGGT
 19501 TGCCATGGTG TCCTATCGGT TGTGTGGTGG GCTGCCATCC TGTGCGGCAG TCGCCGTCGT
 19561 GGCCTGGTTT GCGTGTGCAC CACGATACGG TTCTGTCTGT GTGGTTGAGT GTTTTGCCGC
 19621 ACATGACGTT TTGTAGATGC TCTGGCAGTG CGCCGTCACC CTGGTTGCTG GTTTGTGTGT
 19681 CGAAGAGTGT TTTCTGGTTG GTGAAATGCT CGGACACGGT GCCATTATGT ACGGGTAGTA
 19741 TCCATGTTTT CCATTGTTGT TGTAGCCGGG TGTTCAGTG GAATTGTTTT GCTGCGTTCG
 19801 TGGCTTGTTC GATGTTTTTG TAGTAGCCGA CGAGGATGCG CTGGTGTTC CAGTGGGAG
 19861 GGTTTTGGCC TCGCCAGTAT TGTGCCGCCA CGGCGTAGCG GTTGCTGGCT GTGAAGGCGT
 19921 CCCAGCAGTA TTCAATAATG TGTGTAGTA CACTATCGGG CATGTCTCGT ACTTGGTTTT
 19981 CGTCGAGCCA CGCGTCGACA ATGATGTTGC GTATGGCGCG TTTGTCTTTG GTGGTGGGTT
 20041 TGAATGCGAT GCTCAGAGTA CGGGCCTGTC GTCTTGATG AAATCATTA AGGATGATTC
 20101 GCTTGCGCGG CGTGCTTGTG TGATTTGCTG GTCAGACCAG TCGGGGTGTT GCTGTTTCAG
 20161 ATAGTACCAG TGGCACGCAT TGTAGTTTTT GTCTTGATAG CGGGTGAGAT GGTTTTCGGT
 20221 GATGATTTGT TTCCACATAG TCCATGACAC GTCGAGCCGG TCCAATATTT CCATTGCTGG
 20281 AATGTTGAAC TGGTTCAGGA AGAGTATTTT GTGGGTGTAG TATTCCTTCT CGTACTGGTC
 20341 CCATCCACTT CGGTGCCTGT TGGGCTGGTT TTTGGGTAG GCTTCCCGGC ATACTTTGTG
 20401 CAAATGTTTG GCCATGTCGT CGGGTAGTTT AATGTCAGGG TTGGCGCGGA TCATGGATCG
 20461 CATCCCATCA TAGGTGGTGC CCCAGGTGTG CATGATGTAG GTGGGTCTT CACCATCAGC
 20521 CCATTTTTCT GCACAGATGG CGAGGCGGAT GCGTCTCCTG GCTGATTGGC TGGTGTGCG
 20581 CCGGTTGGGG ATGGGGCACG TGTCGAGGGG ATCCATGATG TTTTGGTGTA CCTTCTTG
 20641 TTTAGGTTGC TTGTGTGGTT TTATTGTAGC ACTGTGTCTA GTGCTTGTGT CAACCTGTT
 20701 TTGCCGCGCT GAAGGTAGGT GTCTGTGACA TCCCCAGGG TGAGGGGCAC ATGGGTGGCT
 20761 TGGGGGAGTG CGGCCTGGAG TGTGTTGGCC ATCTGGTGGC CCGCCTTGTC TGGGTCTGAC
 20821 CAGATGTAGA TGTGGTCGTA GCCTTCAAAA AATTTGGTCC AAAAAGTTTG CCACGAGGTT
 20881 GCGCCGGGTA GGGCTACGGC TGGCCATCCG CATTGTTCGA GGATCATGGA GTCGAATTCG
 20941 CCTTCGCAAA TGTGCATTTC GGCTGCCGGG TTGGCCATGG CGGCCATGTT GTAGATGGAG
 21001 CCTGTGTCTC CTGCCGGGGT TAGATATTTG GGGTGGTTGT GGGTTTTGCA ATCATGTTGG
 21061 AGTGAGCAGC GGAAACGCAT TTTTCGTATT TCGGCTGGCC CTTCACAGC GGGGTACATG

[0096]

21121 TATGGGATGG TGATGCACTG GTTGTAGTTT TCGTGGCCTT GGATGGGGTC ATTGTCGATG
 21181 TATCCAAGGT GGTGGTAGCG GGCTGTTTCT TCGCTGATGC CTCTTGCCGA GAGCAGGTCG
 21241 AGTATGTTTT CGAGGTGGGT TTCGTAGCGG GCTGAGGCTT TCTGGATTCTG GCGGCGTTCC
 21301 GCAATGTTGT AGGGGCGTAT GCTGTCTGAC ATTCGGGTTT TCTTCCTCTA ATCGTTGTTT
 21361 CAGTTTGTGG AGTCCGCCTC CGATACCGCA TGTGTGGCAG TACCAGACGC CCTTGTCTGAG
 21421 GTTGATGCTC ATGGAGGGCT GGTGGTCGTC GTGGAACGGG CAGAGGATGT GTTGCTCGTT
 21481 CCGTGACGGG TTGTAGCGTA TCTGGTGGGC GTCTAGGAGG CGGCAGGTGT CAGAGGTGTG
 21541 GGAGGAGCTC GTTGAGGGTT GATACCACAT AGGCTTCGCT CCAGGTTTG TTGCGCTGTT
 21601 TCATGATGAC GAGTCCGATG GTGGATTGGT TTTGCGGTT TCGGTGTGTT TCGTAGTTGC
 21661 GTGCTCCCG GCTGGCTTGT TTCACGAATT CGGCTAGGTG TGCTGTCTCT GCTTTGGCTT
 21721 CGATCACATA GGTTTTGTG CCGGTTGTGA GGATGAGGTC GCCTTCGTCT TCTTTACCGT
 21781 TGAGGTGGAG GCGTTCTATA TCATAGCCGG TGTCGCGTAG CTGGTGGAGG AGTCTTGTTT
 21841 CCCATTCCGG GCCGGCTCGG CGGTTGCGTG CCTGTTGTGT TGACATGATA GTCCTTTATG
 21901 TTCTTGTCG ATGTTCCAGG GCTGTTTTTC TACTAGGGGC CCGAAGAATG TGTATTCGGG
 21961 GTAGGCTCGT AGTCGTTCTG ATTTTGTTC GTCTGGGCTG GATTTGCCGG TTCTCTGTTT
 22021 CAGGACGGCG ATCGGTGCCT CGGCGGGGAT GGTGAGGCCG TTGCCGTTGT CTTGCGCCACC
 22081 ATACAGGGAG ACTCCCAATA TGAGTTGTGG TTTTTCGGAG AGGCCGTTTT TGATTTCCCG
 22141 CCTAGCTGGG GGGGTGTCGA TGTCGGTGCC GGTTTTGTCTG GTTGCCTGGT GGGTGACGAT
 22201 GATGGTGGAG CCAGTATCTC TACCTAAGGC TGTGATCCAT TGCATGGCTT CTTGCTGTGC
 22261 CTGATAGTCG GATTGCGACT CTTGGATGTC CATCAGGTTG TCTATAACAA TAATGGGTGG
 22321 GAAGGTGTTT CACATTTCCA TGTAGGCTTG CAGTTCCATG GTGATGTCTG TCCATGTGAT
 22381 GGGTGACTGG AATGAGAAGG TGATGTGTCC GCCGTGGTGG ATGCTGTCTC GATAGTATTC
 22441 TGGCCCGTAG TTGTGCGATG TGTGTTGTAT CTGTTGGGTG GTGTGTTGGG TGTGAGTGA
 22501 GATGATTCGT GTGGAGGCCT CCCAGGGTGT CATGTCCCCT GATATGTAGA GGGCTGGCTG
 22561 GTTGAGCATC GCGGTGATGA ACATGGCTAG CCCTGATTTT TGGCTGCCGG ACCGCCCCGC
 22621 GATCATGACC AAATCCCCTT TGTGGATGTG CATGTCCAGG TTGTCATACA AGGGTGCTAG
 22681 TTGGGGTATG CGGGGCAGTT CGGCGGCTGT TTGGGAGGCC CTCTCGAAGG ATCTTTGGAG
 22741 AGAGAGCATC GGGACCTTAA TCTATCTGTT GGTGCGGTGT GTTTTGGTGG TCAGATGGAG
 22801 TCGATGTCGA TGTCAGCATC GCGGGGGGCT GTGGTGTCGT CTAGCTGGCC GTTGTCGCGT
 22861 TTGTCTACAT ATTCCGCAAC CTTATCGTAG ATGGCGTCGT CGAGGGGTTT GAGGACGACC
 22921 GCGTTGAACC CGTTTTTGGT GCGCACGGTG GCAAGTTTGA AGGCTTGTTT TCGCCGAGA
 22981 TATGCTTCTA GGTGCGGAT CATGGAGTGT GGGCGGTCTG TGTGCGCGG TGCTTTTTCG
 23041 ATGATGGCGT TGGGATGGT TTCTGGGGTG CCGTTGTTGA GATCCTGGAG GGTGTGGAAG
 23101 ATTGTGACAT CAGCGTAGAT GCGGTCTGCG ACCTGTCCAC CGTAGCCTTC GGTGTTGTGT
 23161 TCTACGTCGC GGATTTTGAA GGCGATGGCG GTGGCGTCCT GGTTTCGGGA GGGGTTGAAG

[0097]

23221 AAGGTGCTGT TGCTGTTGTT GTGGTAGTTG GCGAGTGCCA TGATTGTGTT ATCCTTTACT
 23281 GTTGTGCTCTG TTTTGTGTTG CTTATATTGG TTTATCGGGT GAGGCTGTTT CGTTTGCTGC
 23341 GGAAGCCTC GGAACGTCA CTGTTACTGG TGATGGTCTT CTGTACTGT TTGAGTAGGT
 23401 CTGCTAGCTG TGTCTTGCTG GTGGCTTTGT TTATCCGGTC GATGATGATG TCGTTTTCTT
 23461 GTGATGCGAT TTTGTTGACG TAGTCTTTGG CGGCTTTATC GTATCGGTCT TGAAGCAGGA
 23521 TTGCTGCGCT AGCGATGAGG GTTGCGAGAT CCCAGTCTTT GGATACGGTT TCGTCTTTCA
 23581 ATCCTCCTAG CAGATCAATA ATGGATTGTT TGATGTCTTC TCGGTGTCT CCGCGGATGA
 23641 CTGTCCATGG GCGGCCATAG TCGCCACCGT ATTTGAGTGT GATAGTAGT TTTCCGCTGT
 23701 CTGTGGTGTG CTCGTCGGTC ACGTGTTTTC CTTTTCGTTG TTTTCGGCTT CTGGTGGCTG
 23761 TACGGTGGTT TCTATCGGGT ATCTGTAGGC GTCTTTCCCG TTGACGGCCC AGCAGGCGTC
 23821 CTTGACGGGG CATCTTTGCG AGAGTGTGGT GACGTGGGGT ACGAAGATGC CTTGGCTGAT
 23881 TCCTTTTCATT GCTTGACTGT ACATGGATGA TACATGCCGG TAGGTGTTGT TGTCAAGATC
 23941 AATGAGTTCG GTTGCTGTGC CCTGCTCGAC TGATTGCTCG TCTCCCTTGG TGGTGGCGGG
 24001 TGTCAAAAAC ATGCCTTTTC TCACATGGAT GCCGTGTTGG GCGAGCATGT ACCGGTATGT
 24061 GTGCAGCTGC ATACTGTCTG CGGGTAGGCG TCCGGTTTTG AGGTCCAAAA TGAAGGTTTC
 24121 GCCGGTGTCT GTGTGCGTGA ATACCCGGTC AATATATCCG ACTATTTTTG TGTATCGTC
 24181 GAGGGTGGTT TCTACCGGGT ATTCGATGCC TGGCTGGCCG TCAATAACAG CGGTGGCGTA
 24241 TTCTGGGTGG TTGCGCCTCC ATGTTTTCCA GCGGTCCACA AAGGTGGGCG CGTACATCAT
 24301 CCACCAATTG TAGTCTTTCT TGTGTGGCCC GCCTGACTCG CACATGTTT TGCATATTCT
 24361 GCCGAGGGC TTTATGTTTG TGCCTTCGGA TTCGGCGAGG GCGATTGGG TGTCGAAAAT
 24421 GTTTGTGAAG GATGAGAGTT TGTCTGGCAG TGCAGGGTAT TCGGCGGGGT TGTACAGGTG
 24481 TAGGTCGTAT GTTTCGGTGA TGTGGTGTAT GCGCTTCCG GCGATGGTGG CGTACCAGGT
 24541 GTGGTGTGG GCGTGGTAGC CGTGTGCTAG GCGCCATTTT TCGCCGATT CGGCCACTG
 24601 TGTGAGTGAA CTGTAGGAGA TGTGGCCTGG ATGGTTGATG GTTTTCGGGT ATTGTGCTAG
 24661 GGGCATTACT TGTGCGCTTT GTGGGTGTTT CATGGGTGCG GGGTGTCTTT GCCGGCGTGG
 24721 TGTGCTGGT AGGCGAGGAG TCGAGGCAG TGCCAGGCAG CGTGTGCCAG ATGCGGCAAA
 24781 TGTGATTCTG TGTGAGGTT GTTGCTTGC TGCCATGATA ACAGGTGCCG GTAGAGGGCG
 24841 TCGACACTGT GGCTCCACGG GTATCCTCCG GTCCAGTTGT TGTGCGCGTA CTTGGTGGCA
 24901 CCGTAGCCTG CCACGGAGCC TAGGGCGTGC AAGGCTGCGG GGTGATGAG GGAGAGCCTG
 24961 CAGAGTTTCA ATTCTTTTCG GGCACCGCTG TTGGGGTTCG TGTACATGCT GGTGGGCTCA
 25021 TCCATGGTGT GTGTGCTCCT TAAGCGTGGG TTAGTGTTA TTGTCGTGGG CGAGTGCTAC
 25081 GGCAGAAATA ATGATGGCGA GGGTTTCAGC GATCAGTATG GGTGTGTGA TCATTTAGTG
 25141 TCTCGGGGAT TATTGGTGAG TGTTGATGCA CCTAGGAGGG TGCGAGGGC GCATGCGGCG
 25201 ATGGTGGCGA GGGTGCCCTT GTGTGGGTG CCGGTTGCGT ACATCCATGT GATGATGCCG
 25261 CCTTGATCC AGGCTAGACT GGTGAAGAAC GTTTCGTAAC TGTGTAGCTC AATGTTGTTG

[0098]

25321 TTGGGTGTGT TCATGCTTGC TCCTGAAGAA TGGTGTGTAT GGTTTTATAA ATGTTGTACA
 25381 GGTCGGTTTC GATAGATAAC AGTTGGTTGA TTTGGTGGTC GAGATCAATG TCTGGGTTGA
 25441 GGGTGTTCGAT GCGGGCGGCG ATATCGGTGG CCGTGCGTAG GCTTACTGCT GCACCGTGGA
 25501 TGATGTGGCA CATGTCGGTG AGGCCGACTT TGGCGATATA GTGTGACATG AGAGGCATAA
 25561 TAGGTGTGCT GTCTTTCTGG TCAGCGTGAA GGTTTGATGG ACATATCCTC TACCTGTGGT
 25621 TTGTCTTCGG TGCCGAGAC TTGGCAGAAG ACTTTCACAT GCGTCTTGA TGCTCCGGCC
 25681 TGTTTGGCGG TGCCACCGTA GCGGATAGTA AAGGTGTCTT TGTGGGCGCC GATGACTTTG
 25741 TGTAGGAAGA GGTTCGATGTC GGGGTTGCCG TTCCATTGA CACCGTTTC TGCGGCTGTC
 25801 TGGGTGGCTT TCTGATTGCA GCGGTGTGCG GCGGTGATCA TGGTGAGACC CTTGCTGGTT
 25861 TCTTCACCCC TTGCTTGGGC TTGCCGGTGG GCTTTGGCCT GCTCGGCTTG TAGGGAGCGG
 25921 ACTGCTGCGG CCTGGCGGGC CTTCTTCTCA GCCTTGCGCT GCTGGACGGT TTTGGGTGTC
 25981 CATTCGGTGT TGGCTGTGGT TACCTGTGGT GCGGGTTGTG AGGCGAGTGG CGGATTGTGCG
 26041 TCTGGGGCTG GCATGAAGGA TGCTGCGGCA ATAATGGCGA CTGTGGCGCC TGCGATGGTG
 26101 TAGCCTGTTT TCTTGTTTAT GATTTTATGT TCCCCTTTCC GGGGTGTTGT TCGTTGCTGA
 26161 CATGGTTAAT ACTTTCACGC GCTGGGCCCA CTGTCAAGGC TGCCTCAGT TTGTGTGAGC
 26221 GTTTCTTGTC TGCTAGGGG TGATGGCTTC TTTGCGCCAA TAGGATGTGC CACCGCTGGT
 26281 CCAGTATCCG AGTTTGTTCG GCTGCATGCC CTTGGCGTCC ATCTCGTCGA TAGTGAGGCA
 26341 CCTGCGGCGA TTGGGGCCTG TCTGACCCC GTGGTCGCCT GTCCGGTGCA TGTCGCCTGA
 26401 GGTGGTACTC GTGAATGTTT CATGGCAGAT GGTACAGTGC TCTGGTCGAT ATCCGGTGAT
 26461 TGTGCTATCG CACTTGTGGC ATGTCCATTG CATGATTGCT CCTATTTTCC ATTATAAGAC
 26521 TTCCTGTAGT GCCATTTTAG CGCCTTGCGG GTCTTGGGGG TACAACATA TAGGTCAGGT
 26581 GTTCTTAGGC GATTCTAGGC TCATTGTGTG TGGCTGGGGT TTTATCGGGC ACACAGGGTG
 26641 AGCAGGTGGC CAACATTGAT GCGGGTCACA TTCCAGTAGA GTTGCCTGGC TTCCCCACTG
 26701 GTGAGCGGCT TCCACTCGTC ATGGCTGAAC ACGGTGCCAT CGGATGCGAT GAACGTGTTG
 26761 GGGCGTAGCT TGTGGAGTTC GGCTTCCACG CTCTGCCGGT AGGCTTCGGC GAGGCCCTCA
 26821 AAATCCATGT GGTGCGAGGG GAGGTTTTCG AGGCGTGTCA GGTGCAAGGG TGTGGGGCAG
 26881 TCGTAGCTGG CGGGGGTGTA GAGCTGGGTG AAGTGGTTGG CGATCTTCTG CATCATGATT
 26941 CCTTTTCTGA TGATGGTGTG TTGAGGTTT ATCGGGTGGA TGCACAAGG ATGGCGTCTA
 27001 CATCGATCAT GTCGATGAGA TCGTGGAGTT CCTCGGCCTC GTTCTCAGTG AGTGGCTGCC
 27061 AGGCGTAGTC GCCGTATACG GCGCCGTCGA GGGTGACAGT CCACGGGGGC CGGATGAGTC
 27121 GTATGGCTTC TTGTACTTTA GCGTGGTACA TGCGGCGCAC CATATCCAGA TCGATGTCGT
 27181 CTGAATGGTT TCCGGTGAGG CTGTGGAGGC TGAGCGGGTC GATGTCTGTC TGCCTGTAGA
 27241 GGGATGTGAA GGATGGGGTG ATGAGTGTGC CATCCATGAG TGTGCTCCTT TCGGTGGTTG
 27301 TAGGGGTTGT TGTGGTTTCT AGAGTGTGCG GGCTGCGACC CCACAGTCAA GGTGTCGCTC
 27361 AAACCTAGTG AGCGTTTCAT ATGGGTGTGT TGGGTGTGAC AGATGTCACT TAAGCCTTGA

[0099]

27421 TGGCCTCTCT CAGCGCCTCA AATCTTCTAG GGGTAGGATT ATGAAGGGTT GGCCCTGCTG
 27481 ATCGATTCTA GGCCCCATAC AGGGCGTCTG AGGGGTGTGT CTGAGTGATA GTGGGTGTGG
 27541 CAGATGATCT AGCGAGTCAA GGTGCCGAGC TGAGACATAA GATCTATCAT CTAGGTGTGT
 27601 GAGATGTATC ACATCCTCCC GGCTTGGTGT GCACCCTCAA GGCCACCCAG TCGATCTGAC
 27661 GTGGAGGGTG TAGCCCAGAA ATACTGTTTA AAGCCTTCAC ACGGCGCCTA GGAGCGCCTT
 27721 ACAGGGTGGG GGCTAGGTAT TTATACCCCC AGCACATTCT GATCGATTCT AGACGCCTAC
 27781 AGGAGCCCGA TACACGATCA GCCATCCAGA CGCAGATCAT CAGCACCTAT CATGGTTAGC
 27841 TAAGCCTCAA CTATGTGGAC AGTGTGGTT ACTGTGGGG AAGAAGGACA CGGTAAAAGA
 27901 AAGAGGGGGA GTATCAGCTT TAAAGCCTTA AGGTCTTAGC GCTTAGCACC GATGGTCTTA
 27961 GCAGTTAGCA CCGAGCCCC TCAAGGGCTC GGCATCAGCC CGAACAGGCA CAGCCATGAA
 28021 AGGAGTACAC GCCATCAGGG AAGGCTTTCG AGTACGAGGA GCCTCAGCGA CGAGTACTCG
 28081 AAAGCCTGAG GGAACACCCA TCAGCACTGA TGAGCCTAGC GTATTCGAA AGGACACAAG
 28141 AGTGAAGTGT GACAGCTGTC CGGGAGTGAA CCCCCTTCTG ACTAGGGGTT TCAGCCTTAA
 28201 CCACCCTCAA AGGTTACAAG ACTCTAAGAA AATTTAAGGA AAAGTTTAGG TTTAATTTTT
 28261 GGACCTTTAC TACCAAAAAC ACCCGTTTAC AGCCCTCAA CCCGCCTATA GAGCCAAAAC
 28321 CACCAGTTTG ACTCATCCCA GGTGGGGTAT GATAGGCTGG ACAGGTAGCC AGCTGGACGC
 28381 AAGGCCGGA AGTGCTAACG CACTTTCCAA CCTCGCTTAC CATCAGTCTA CCAAACACTT
 28441 AAAGACCTAA GGGCTTAGCG CTAAGGTGCT GATAGCTTAG CACCGAGCCC CCTCAAGGGC
 28501 TCGGCATCAG TCTTAAAGCC TTAAATACTT AAAGTAACTA TAAACTTTA AAAGCTTAAC
 28561 ACTTAAGGAT ATAACTTTA CATCAGTGTT TAAGACTTAA AAAGTTAAA TAACTATTAA
 28621 GACTTAAAGT AACTATAAAA CATTAAAGAC CTTAAGTACT TAAAGTTAA CATCAGTCTT
 28681 AAAGTTTACT ATGATAACCT ATAAGTCTTA AAGCTTATAG GTATAATAAT ATAATATAAG
 28741 TATTAAAGCT TATAAGTTAT AAAAGTTTAA GAAGAGTTAA AGGGTTAACT TCTTTACTTC
 28801 TCTTCTCTCT TTGGTTCTTT CTCTCTTCTC TTCTTTTCTT CATCGGGGGA GAAGAGGAAC
 28861 CTTTAACGTC AACGCTGATG GACTTTTCGC CGTGTGCTCT GTGTGCTTCT GGTGCAAGC
 28921 TCCCATCGCA CACTCCCCAC ACTCTTTCAC CTGTGTCCCT TTCAGGCTTA GCGTGTTCAG
 28981 CTGAAGGCGT ACAGCGTGTC ACGCTTAAAC CCTTAACACC AGGTAAGACT TAAAGTGCAT
 29041 ATTATAAGTA GAAGACTTTA AAACCTTAAG GGTGTTCCCT CTTAGCCTGT GTCCTTTAAC
 29101 GCTAGGCGCT AAGCCGTGAA ACGTGAACAC CCATCCACCC CTCTTCTTTT TACCGTGTCC
 29161 TTCTTCTTTT GACACCGCTG GGGGGCGATG TGATCTTTT AACATGCCAG GGGGTGCGGG
 29221 TAGAAAACAA CCACCCACAC ACAACAGAA CACCCCTCA AACGCACAAA ACAGCCCCCA
 29281 GGATCGATGA ACAGGGCAAG GGCAAGGTAT TCATACCCCC AGACGATTCC AGGCCGTTAG
 29341 AGAGGCAAAT AAGACCCGTA CAGGGCTAGG TGAGGAATAG ACACATCATG GCACGCACCA
 29401 ATCGCACAGC TAGCCAAGCC CACCGACGCT GCGGCAACG ACTCATCACC CAAGCCCAAC
 29461 AACCAAGGCCA AACCGAATGC CCACTCTGCG GAGTCACCAT CACCTGGGAC ACACACGACC

[0100]

29521 TACCAACCAG CCCGAAGCC GACCACATCA CACCGCTCAG CAGGGGAGGA CTCAACACCC
 29581 TCGACAACGG GCAATCATC TGCAGAACAT GCAACAGAAG CAAAGGCAAT CGCAGCGAAC
 29641 CAAACATCAA ATTCCAACAA CAAACCACAA AAACATTGAT TCCATGGTGA CAAACCCGCC
 29701 AACCCCAACC 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 계능과 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 계능을 가진다. 실시양태에서, 박테리오파지는 수탁 번호 NCIMB 41350하에 기탁된 박테리오파지의 계능과 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 계능을 가진다. 실시양태에서, 박테리오파지는 수탁 번호 NCIMB 41351하에 기탁된 박테리오파지의 계능과 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 계능을 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. 실시양태에서, 박테리오파지는 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 서브유닛, 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 바이오필름 분해 효소를 추가로 포함한다.

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

[0107] 실시양태에서, 효소는 P. 아크네스 바이오필름 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, 썩틸리신, 세라티오펙티다제, 디스퍼신, 알기네이트 리아제, 아밀라제, 또는 셀룰라제이다. 실시양태에서, 효소는 디스퍼신 B이다. 실시양태에서, 효소는 프로테아제이고, 프로테아제는 프로테이나제 K 또는 썩틸리신이다.

[0108] 실시양태에서, 효소는 디스퍼신이다. 실시양태에서, 효소는 디스퍼신 B이다. 실시양태에서, 효소는 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
GACCGGATTAATGCTGGACATCGCCGACATTTTATTCACCCGAGGTGATTAAATC
CTTTATTGATACCATCAGCCTTTCCGGCGGTAATTTTCTGCACCTGCATTTTCCGAC
CATGAAAACATATGCGATAGAAAGCCATTTACTTAATCAACGTGCGGAAAATGCCGT
GCAGGGCAAAGACGGTATTTATATTAATCCTTATACCGGAAAAGCCATTCTTGAGTTA
TCGGCAACTTGACGATATCAAAGCCTATGCTAAGGCAAAAGGCATTGAGTTGATTCC
CGAACTTGACAGCCCGAATCACATGACGGCGATCTTTAACTGGTGCAAAAAGACA
GAGGGGTCAAGTACCTTCAAGGATTAATAATCACGCCAGGTAGATGATGAAATTGAT
ATTACTAATGCTGACAGTATTACTTTTATGCAATCTTTAATGAGTGAGGTTATTGATA
TTTTTGGCGACACGAGTCAGCATTTTCATATTGGTGGCGATGAATTTGGTTATTCTGT
GGAAAGTAATCATGAGTTTATTACGTATGCCAATAAACTATCCTACTTTTATAGAGAA
AAAAGGGTTGAAAACCCGAATGTGGAATGACGGATTAATTAATAAATACTTTTGAGC
AAATCAACCCGAATATTGAAATTACTTATTGGAGCTATGATGGCGATACGCAGGAC
AAAAATGAAGCTGCCGAGCGCGTGATATGCGGGTCAGTTTGCCGGAGTTGCTGGC
GAAAGGCTTTACTGTCCTGAACTATAATTCCTATTATCTTTACATTGTTCCGAAAGCT
TCACCAACCTTCTCGCAAGATGCCGCCTTTGCCGCCAAAGATGTTATAAAAAATTGG
GATCTTGGTGTGTTGGGATGGACGAAACACCAAAAACCGCGTACAAAATACTCATGA
AATAGCCGGCGCAGCATTATCGATCTGGGGAGAAGATGCAAAAGCGCTGAAAGACG
AAACAATTCAGAAAAACACGAAAAGTTTATTGGAAGCGGTGATTTCATAAGACGAAT
GGGGATGAGTGA
```

(서열 번호 11).

[0109]

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

MNCCVKGNSIYPQKTSTKQTGLMLDIARHFYSPEVIKSFIDTISLSGGNFLHLHFS DHENY
AIESHLLNQRAENAVQGKDGIIYINPYTGKPFLSYRQLDDIKAYAKAKGIELIPELDSPNH
MTAIFKLVQKDRGVKYLQGLKSRQVDDEIDITNADSITFMQSLMSEVIDIFGDTSQHFHI
GGDEFGYSVESNHEFITYANKLSYFLEKKGLKTRMWNDGLIKNTFEQINPNIEITYWSYD
GDTQDKNEAAERRDMRVSLPELLAKGFTVLNYSYLYIVPKASPTFSQDAFAAKDVI
KNWDLGVWDGRNTKNRVQNTHEIAGAALSIWGEDAKALKDETIQKNTKSLLEAVIHK
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:

ATGAAAACGTCCACCTGATCCGTATCGCCCTGCCCGGTGCCCTCGCCGCGGCATTG
CTCGCCAGCCAGGTCAGCCAGGCCGCCGACCTGGTACCCCGCCCGGCTACTACGC
GGCGGTGCGCGAGCGCAAGGGCAGCGCCGGCAGCTGCCCCGCGGTGCCGCCGCCGT
ATACCGGCAGCCTGGTCTTACCAGCAAGTACGAAGGCTCCGATTGCGCGCGGGCG
ACCTCAACGTCAAGGCGGAGAAGACCTTCCGCTCGCAGATCAAGGACATCACCGA
CATGGAGCGCGGCGCCACCAAGCTGGTCACCAGTACATGCGCAGCGGCCGCGACG
GCGACCTGGCCTGCGCACTGAACTGGATGAGCGCCTGGGCCCCGCGCGGCGCCCTG
CAGAGCGCAGACTTCAACCACACCGGCAAGTCCATGCGCAAATGGGCGCTGGGCAG
CCTCTCCGGCGCCTACATGCGCCTGAAGTTCTCCAGCTCGCGGCCGCTCGCGGCCCA
CGCCGAGCAGAGCCGGGAAATCGAGGACTGGTTCGCCCGGCTCGGCACCCAGGTAG
TCCGCGACTGGAGCGGCCCTGCCGCTGAAGAAGATCAACAACCATTCCTACTGGGCG
GCCTGGTGGTGATGTCCACCGCGGTGGTGACCAACCGCCGCGACCTTTCGACTGG
GCGGTGAGCGAGTTCAAGGTGCGCCCAACCAGGTCGACGAGCAGGGCTTCCTGCC
CAACGAACCTAAGCGCCGCCAGCGCGCCCTCGCCTACCACAACCTATGCGCTGCCAC
CGCTGGCGATGATCGCCGCTTCGCCAGGTCAACGGCGTCGACCTGCGCCAGGAG
AACCACGGCGCCCTGCAGCGCTGGCCGAGCGGGTGATGAAGGGAGTCGACGACGA
GGAAACCTTCGAGGAGAAGACCGGCGAGGACCAGGACATGACCGACCTCAAGGTC
GACAACAAGTACGCCTGGCTGGAGCCCTACTGCGCCCTCTACCGCTGCGAGCCGAA
GATGCTCGAGGCGAAGAAGGACCGCGAGCCGTTCAACAGTTTCGCGCTCGGCGGCG
AAGTGACGCGGGTGTTTCAGCCGCGAAGGGGGAAGTTG

(서열 번호 13).

[0113]

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

MKTSHLIRIALPGALAAALLASQVSQAADLVPPPGYYAAVGERKGSAGSCPAVPPPYTG
SLVFTSKYEGSDSARATLNVKAEKTFRSQIKDITDMERGATKLVLTQYMRSGRDGDLAG
ALNWMSAWARAGALQSDDFNHTGKSMRKWALGSLSGAYMRLKFSSSRPLAAHAEQS
REIEDWFARLGTQVVRDWSGLPLKKINNHSYWAAWSVMSTAVVTNRRDLFDWAVSEF
KVAANQVDEQGFLPNELKRRQRALAYHNYALPPLAMIAAFAQVNGVDLRQENHGALQ
RLAERVMKGVDDDEETFEEKTGEDQDMTDLKVDNKYAWLEPYCALYRCEPKMLEAKK
DREPFNSFRLGGEVTRVFSREGGS

(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:

ATGAAACAACAAAAACGGCTTTACGCCCATTGCTGACGCTGTTATTTGCGCTCATC
TTCTTGCTGCCTCATTTCTGCAGCAGCGCGGCAATCTTAATGGGACGCTGATGCAG
TATTTTGAATGGTACATGCCCAATGACGGCCAACATTGGAAGCGTTTGAAAACGAC
TCGGCATATTTGGCTGAACACGGTATTACTGCCGTCTGGATTCCCCCGGCATATAAG
GGAACGAGCCAAGCGGATGTGGGCTACGGTGCTTACGACCTTATGATTTAGGGGA
GTTTCATCAAAAAGGGACGGTTCGGACAAAGTACGGCACAAAAGGAGAGCTGCAAT
CTGCGATCAAAAAGTCTTCATTTCCCGCGACATTAACGTTTACGGGGATGTGGTCATCA
ACCACAAAAGCGCGCTGATGCGACCGAAGATGTAACCGCGGTTGAAGTCGATCCC
GCTGACCGCAACCGCGTAATTTACGAGAACACCTAATTAAAGCCTGGACACATTTT
CATTTTCCGGGGCGCGGCAGCACATACAGCGATTTTAAATGGCATTGGTACCATTTT
GACGGAACCGATTGGGACGAGTCCCGAAAGCTGAACCGCATCTATAAGTTTCAAGG
AAAGGCTTGGGATTGGGAAGTTTCCAATGAAAACGGCAACTATGATTATTTGATGTA
TGCCGACATCGATTATGACCATCCTGATGTCGACGAGAAATTAAGAGATGGGGCA
CTTGGTATGCCAATGAACTGCAATTGGACGGTTTCCGTCTTGATGCTGTCAAACACA
TTAAATTTTCTTTTTGCGGGATTGGGTAAATCATGTCAGGGAAAAACGGGGAAGG
AAATGTTTACGGTAGCTGAATATTGGCAGAATGACTTGGGCGCGCTGGAAAACTATT
TGAACAAAAACAAATTTTAATCATTCAGTGTTTGACGTGCCGCTTCATTATCAGTTCC
ATGCTGCATCGACACAGGGAGGCGGCTATGATATGAGGAAATTGCTGAACGGTACG
GTCGTTTCCAAGCATCCGTTGAAATCGGTTACATTTGTCGATAACCATGATACACAG
CCGGGGCAATCGCTTGAGTCGACTGTCCAAACATGGTTTAAGCCGCTTGCTTACGCT
TTTATTCTCACAAGGAATCTGGATACCCCTCAGTTTTTCTACGGGGATATGTACGGG
ACGAAAGGAGACTCCCAGCGCGAAATTCCTGCCTTGAAACACAAAATTGAACCGAT
CTTAAAAGCGAGAAAACAGTATGCGTACGGAGCACAGCATGATTATTTGACCACC
ATGACATTGTGCGCTGGACAAGGGAAGGCGACAGCTCGGTTGCAAATTCAGGTTTG
GCGGCATTAATAACAGACGGACCCGGTGGGGCAAAGCGAATGTATGTGCGCCGGCA
AAACGCCGGTGAGACATGGCATGACATTACCGAAACCGTTTCGGAGCCGGTTGTCA
TCAATTCGGAAGGCTGGGGAGAGTTTCACGTAAACGGCGGGTCGGTTTCAATTTATG
TTCAAAGATAG

(서열 번호 15).

[0117]

[0118] 아밀라제 아미노산 서열의 비제한적인 예는 하기와 같다:

MKQQKRLYARLLTLLFALIFLLPHSAAAAANLNGTLMQYFEWYMPNDGQHWKRLQN
DSAYLAEHGITAVWIPPAYKGTSQADVGYGAYDLYDLGEFHQKGTVRTKYGTKGELQS
AIKSLHSRDINVYGDVVINHKGADATEDVTAVEVDPADRNRVISGEHLIKAWTHFHFP
GRGSTYSDFKWHWYHFDGTDWDESRKLNRIYKFQKAWDWEVSNENGNYDYLMYA
DIDYDHPDVA AEIKRWGTWYANELQLDGFRLDAVKHIKFSFLRDWVNVHREKTGKEM
FTVAEYWQNDLGALENYLNKTNFNHSVFDVPLHYQFHAASTQGGGYDMRKLLNGTV
VSKHPLKSVTFVDNHDTPGQSLESTVQTFWKPLAYAFILTRESGYPQVFYGDMYGTK
GDSQREIPALKHKIEPILKARKQYAYGAQHDFDHHDIVGWTRGDSSVANSGLAALIT
DGPGGAKRMVYVGRQNAGETWHDITGNRSEPVVINSEGWGEFHVNGGSVSIYVQR

(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:

ATGAAGTTTCAGAGCACTTTGCTTCTTGCCGCCGCGGCTGGTTCGCGTTGGCTGTG
CCTCATGGCTCCGGACATAAGAAGAGGGCGTCTGTGTTTGAATGGTTCGGATCGAAC
GAGTCTGGTGCTGAATTTGGGACCAATATCCCAGGCGTCTGGGGAACCGACTACATC
TTCCCCGACCCCTCGACCATCTCTACGTTGATTGGCAAGGGAATGAACCTTCTCCGC
GTCCAGTTCATGATGGAGAGGTTGCTTCCTGACTCGATGACTGGTTCATACGACGAG
GAGTATCTGGCCAACCTTGACGACTGTGGTGAAAGCGGTCACGGATGGAGGCGCGCA
TGCGCTCATCGACCCTCATAACTATGGCAGATACAACGGGGAGATCATCTCCAGTAC
ATCGGATTTCCAGACTTTCTGGCAGAATCTGGCGGGCCAGTACAAAGATAACGACTT
GGTCATGTTTGATACCAACAACGAATACTACGACATGGACCAGGATCTCGTGCTGA
ATCTCAACCAAGCAGCCATTAACGGCATCCGCGCTGCAGGTGCAAGCCAGTACATTT
TCGTGCAAGGCAACTCCTGGACCGGAGCTTGGACATGGGTGCGATGTCAACGATAAT
ATGAAGAATTTGACCGACCCAGAAGACAAGATCGTCTATGAAATGCACCAGTACCT
AGACTCCGACGGTTCCGGCACTTCGGAGACCTGTGTCTCCGGGACAATCGGAAAGG
AGCGGATCACTGATGCTACACAGTGGCTCAAGGACAATAAGAAGGTGCGCTTCATC
GGCGAATATGCCGGGGGGTCCAATGATGTGTGTCGGAGTGCCGTGTCGGGGATGCT
AGAGTACATGGCGAACACACCGACGTATGGAAGGGTGCGTCTGTTGGGCGAGCCG
GGCCATGGTGGGGAGACTACATTTTCAGCCTGGAGCCCCCAGATGGAAGTGTCTTAC
ACGGGTATGCTGGATATCCTGGAGACGTATCTCTGA

(서열 번호 17).

[0121]

[0122]

셀룰라제 아미노산 서열의 비제한적인 예는 하기와 같다:

MKFQSTLLLLAAAAGSALAVPHSGHKKRASVFEWFGSNESGAIEFGTNIPGVWGTDYIFP
DPSTISTLIGKGMNFFRVQFMERLLPDSMTGSYDEEYLANLTTVVKAVIDGGAHALID
PHNYGRYNGEIISSSTDFQTFWQNLQAGQYKDNDLVMFDTNNEYDMDQDLVLNLNQA
AINGIRAAGASQYIFVEGNSWTGAWTWVDVNDNMKNLTDPEKDIVYEMHQYLDSDGS
GTSETCVSGTIGKERITDATQWLKDNKKVGFGEYAGGSNDVCRSAVSGMLEYMANNT
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:

```
ATGCGTTTGTCTGTCTTCTGAGTCTTCTTCCCCTCGCTCTCGGCGCTCCTGCCGTTGA
GCAGCGCTCCGAGGCTGCTCCTCTGATCGAGGCCCGCGGCGAGATGGTTGCCAACA
AGTACATTGTCAAGTTCAAGGAGGGTAGCGCTCTTTCTGCTCTCGATGCTGCCATGG
AGAAGATTTCTGGCAAGCCCGACCACGTCTACAAGAACGTCTTCAGTGTTTCGCTG
CGACCCTTGACGAGAACATGGTTTCGGGTCTCCGCGCCCATCCCAGTTGAGTACA
TTGAGCAGGATGCTGTTGTCAACATCAACGCTGCGCAGACCAACGCTCCCTGGGGCC
TTGCTCGCATCTCCAGCACCAGCCCCGGTACCTCTACTTACTACTATGACGAATCTG
CCGGCCAAGGCTCCTGCGTCTACGTGATTGACACCGGTATCGAGGCATCGCACCCCG
AGTTTGAGGGTCTGTCGCCAGATGGTCAAGACCTACTACTACTCCAGTCGCGACGGTA
ACGGTCACGGCACTCACTGCGCTGGTACCGTTGGCTCCCGAACCTACGGTGTCGCCA
AGAAGACCCAGCTCTTTGGTGTCAAGGTCCTCGATGACAACGGCAGTGCCAGTAC
TCCACCATCATCGCCGGTATGGACTTTGTTGCCAGCGACAAGAACAACCGCAACTGC
CCCAAAGGTGTCTGCTTGCCTCCTTGTCCCTTGGCGGTGGTTACTCCTCCTCCGTGAACA
GCGCCGCTGCCAGGCTCCAGAGCTCTGGTGTCAATGGTCGCCGTCGCTGCCGGTAACA
ACAACGCTGACGCCCCGAACTACTCCCCTGCTTCTGAGCCCTCGGTCTGCACTGTCTG
GTGCTTCTGACCGCTACGACAGACGCTCCAGCTTCTCCAACCTACGGCAGCGTTTGG
ACATCTTTGGCCCTGGTACCAGCATTCTCTCCACCTGGATCGGCGGCAGCACCCGCT
CCATCTCTGGAACCTCCATGGCTACTCCCCACGTTGCCGGTCTCGCTGCCTACCTCAT
GACTCTTGGAAGACTACCGCCGCCAGCGCTTGCCGATACATTGCCGACACCGCCA
ACAAGGGCGACTTGAGCAACATTCCCTTCGGCACTGTCAACCTGCTTGCCTACAACA
ACTACCAGGCTTAA
```

(서열 번호 19).

[0125]

[0126]

프로테이나제 K 아미노산 서열의 비제한적인 예는 하기와 같다:

```
MRLSVLLSLLPLALGAPAVEQRSEAAPLIEARGEMVANKYIVKFKEGSALSALDAAMEK
ISGKPDHVVYKNVFSGFAATLDENMVRVLRHPDVEYIEQDAVVTINAAQTNPWGLAR
ISSTSPGTSTYYYDESAGQGSCVYVIDTGIEASHPEFEGRAQMVKTYYYSSRDGNHGHT
HCAGTVGSRTYGVAKKTQLFGVKVLDDNGSGQYSTIIAGMDFVASDKNNRNCPKGTV
ASLSLGGGYSSSVNSAAARLQSSGVMVAVAAGNNNADARNYSPASEPSVCTVGASDRY
DRRSFSNYGSVLDIFGPGTSILSTWIGGSTRSISGTSMATPHVAGLAAYLMTLGKTTAAS
ACRYIADTANKGDLSNIPFGTVNLLAYNNYQA
```

(서열 번호 20).

[0127]

[0128]

실시양태에서, 효소는 쥬틸리신이다. 실시양태에서, 효소는 쥬틸리신의 효소 활성(예컨대, 천연 단백질과 비교하여 적어도 50%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 내의 활성)을 유지하는 쥬틸리신의 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. 쥬틸리신을 코딩하는 DNA 서열의 비제한적인 예는 하기와 같다:

ATGATGAGGAAAAAGAGTTTTTGGCTTGGGATGCTGACGGCCTTCATGCTCGTGTTT
ACGATGGCATTACAGCGATTCCGCTTCTGCTGCTCAACCGGCGAAAAATGTTGAAAAG
GATTATATTGTTCGGATTAAAGTCAGGAGTGAAAACCGCATCTGTCAAAAAGGACAT
CATCAAAAGAGAGCGGCGGAAAAAGTGGACAAGCAGTTTAGAATCATCAACGCGGCA
AAAGCGAAGCTAGACAAAAGAGCGCTTAAGGAAGTCAAAAATGATCCGGATGTCTG
CTTATGTGGAAGAGGATCATGTGGCCCATGCCTTGGCGCAAACCGTTCCTTACGGCA
TTCCTCTCATTAAAGCGGACAAAAGTGCAGGCTCAAGGCTTTAAGGGAGCGAATGTA
AAAGTAGCCGTCCTGGATACAGGAATCCAAGCTTCTCATCCGGACTTGAACGTAGTC
GGCGGAGCAAGCTTTGTGGCTGGCGAAGCTTATAACACCGACGGCAACGGACACGG
CACACATGTTGCCGGTACAGTAGCTGCGCTTGACAATAACAACGGGTGTATTAGGCGT
TGCGCCAAGCGTATCCTTGTACGCGGTTAAAGTACTGAATTCAGCGGAAGCGGAA
CTTACAGCGGCATTGTAAGCGGAATCGAGTGGGCGACGACAAACGGCATGGATGTT
ATCAACATGAGTCTTGGAGGACCATCAGGCTCAACAGCGATGAAACAGGCGGTTGA
CAATGCATATGCAAGAGGGGTTGTCGTTGTGGCGGCTGCTGGGAACAGCGGATCTT
CAGGAAACACGAATACAATCGGCTATCCTGCGAAATACGACTCTGTATCGCAGTT
GGCGCGGTAGACTCTAACAGCAACAGAGCTTCATTTCCAGCGTCGGAGCAGAGCT
TGAAGTCATGGCTCCTGGCGCAGGCGTGTACAGCACTTACCCAACCAGCACTTATGC
AACATTGAACGGAACGTCAATGGCTTCTCCTCATGTAGCGGGAGCAGCAGCTTTGAT
CTTGTCAAAACATCCGAACCTTTCAGCTTCACAAGTCCGCAACCGTCTCTCCAGTAC
GGCGACTTATTTGGGAAGCTCCTTCTACTATGGAAGGTCTGATCAATGTGCAAGC
TGCCGCTCAATAA

(서열 번호 21).

[0129]

[0130]

셉틸리신 아미노산 서열의 비제한적인 예는 하기와 같다:

MMRKKSFWLGMLTAFMLVFTMAFSDSASAAQPAKNVEKDYIVGFKSGVKTASVKKDII
KESGGKVVDKQFRIINAAKAKLDKEALKEVKNDPDVAYVEEDHV AHALAQTPYGIPLI
KADKVQAQGFKGANVKVAVLDTGIQASHPDLNVVGGASFVAGEAYNTDGNHGHGTHV
AGTVAALDNTTGVLGVAPSVSLYAVKVLNSSGSGSYSGIVSGIEWATTNGMDVINMSL
GGASGSTAMKQAVDNAYAKGVVVVAAAGNSGSSGNTNTIGYPAKYDSVIAVGAVDSN
SNRASFSVGAELVEMAPGAGVYSTYPTNTYATLNGTSMASPHVAGAAAALILSKHPNLS
ASQVRNRLSSTATYLGSSFYYGKGLINVEAAAQ

(서열 번호 22).

[0131]

[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:

ATCGTCGGGGGCTACACCTGCGCAGAGAATTCCGTCCCTTACCAGGTGTCCCTGAAT
GCTGGCTACCACTTCTGCGGGGGCTCCCTCATCAATGACCAGTGGGTGGTGTCCGCG
GCTCACTGCTACCAGTACCACATCCAGGTGAGGCTGGGAGAATACAACATTGATGT
CTTGGAGGGTGGTGAGCAGTTCATCGATGCGTCCAAGATCATCCGCCACCCCAAGTA
CAGCAGCTGGACTCTGGACAATGACATCCTGCTGATCAAACCTCTCCACGCCTGCGGT
CATCAATGCCCCGGGTGTCCACCTTGCTGCTGCCCAGTGCCTGTGCTTCCGCAGGCAC
AGAGTGCCTCATCTCCGGCTGGGGCAACACCCTGAGCAGTGGCGTCAACTACCCGG
ACCTGCTGCAATGCCTGGTGGCCCCGCTGCTGAGCCACGCCGACTGTGAAGCCTCAT
ACCCTGGACAGATCACTAACAACATGATCTGCGCTGGCTTCCTGGAAGGAGGCAAG
GATTCCTGCCAGGGTGACTCTGGCGGCCCTGTGGCTTGCAACGGACAGCTCCAGGGC
ATTGTGTCCTGGGGCTACGGCTGTGCCCAGAAGGGCAAGCCTGGGGTCTACACCAA
GGTCTGCAACTACGTGGACTGGATTGAGGAGACCATCGCCGCCAAC

(서열 번호 23).

[0133]

[0134]

트립신 아미노산 서열의 비제한적인 예는 하기와 같다:

IVGGYTGCANTVPYQVSLNSGYHFCGGLINSQWVVSAAHCYKSGIQVRLGEDNINVVE
GNEQFISASKSIVHPSYNSNTLNNDIMLIKLSAASLNSRVASISLPTSCASAGTQCLISGW
GNTKSSGTSYPDLKCLKAPILSDSSCKSAYPGQITSNMFCAGYLEGGKDSCQGDSSGP
VVCSGKLQGIVSWGSCAQKNKPGVYTKVCNYVSWIKQTIASN

(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
TTCAGATTAATGGCAAGGATTCAATTTCTAACGAGCAAGCTGGGCTGTTTATTACCC
GTGAGAACCAACCTGGAACGGTTACAAGGTATTTGGCCAGCCGGTCAAATTAACC
TTCTCGTTCCCGGACTATAAGTTCTCTTCCACCAACGTCGCCGGCGACACCGGGCTG
AGCAAGTTCAGCGCGGAACAGCAGCAGCAGGCTAAGCTGTCGCTGCAGTCCTGGGC
CGACGTCGCCAATATCACCTTACCGAAGTGGCGGCCGGTCAAAAAGGCCAATATCA
CCTTCGGCAACTACAGCCAGGATCGTCCCGGCCACTATGATTACGGCACCCAGGCCT
ACGCCTTCTGCGGAACACCATTTGGCAGGGCCAGGATTTGGGCGGCCAGACTTGGT
ACAACGTAAACCAATCCAACGTGAAGCATCCGGCGACCGAAGACTACGGCCGCCAG
ACGTTACCCCATGAGATTGGCCATGCGCTGGGCCTGAGCCACCGGGCGACTACAA
CGCCGGTGAGGGCAACCCGACCTATAGAGATGTCACCTATGCGGAAGATACCCGCC
AGTTCAGCCTGATGAGCTACTGGAGTGAAACCAATACCGGTGGCGACAACGGCGGT
CACTATGCCGCGGCTCCGCTGCTGGATGACATTGCCGCCATTCAGCATCTGTATGGC
GCCAACCTGTGACCCGCACCGGCGACACCGTGTACGGCTTTAACTCCAATACCGGT
CGTGAATTCCTCAGCACCACCAGCAACTCGCAGAAAGTGATCTTTGCGGCCTGGGAT
GCGGGCGGCAACGATACCTTCGACTTCTCCGGTTACACCGCTAACCAGCGCATCAAC
CTGAACGAGAAATGGTTCTCCGACGTGGGCGGCCTGAAGGGCAACGTGTCGATCGC
CGCCGGTGTGACCATTTGAGAACGCCATTGGCGGTTCCGGCAACGACGTGATCGTCG
GCAACGCGGCCAATAACGTGCTGAAAAGGCGGCGGGTAACGACGTGCTGTTCCGGC
GGCGGCGGGGCGGATGAATTGTGGGGCGGTGCCGGCAAAGACATCTTCGTGTTCTC
TGCCGCCAGCGATTCCGCAACCGGGCGCTTCAGACTGGATCCGCGACTTCCAGAAAAG
GGATCGACAAGATCGACCTGTCTGTTCTTCAATAAAGAAGCGCAGAGCAGCGATTTC
ATTCACTTCGTCGATCACTTCAGCGGCACGGCCGGTGAGGCGCTGCTGAGCTACAAC
GCGTCCAGCAACGTGACCGATTTGTCGGTGAACATCGGTGGGCATCAGGCGCCGGA
CTTCCTGGTGAATAATCGTCGGCCAGGTAGACGTGCCACGGACTTTATCGTGTA

(서열 번호 25).

[0137]

[0138]

세라티오펙티다제 아미노산 서열의 비제한적인 예는 하기와 같다:

MQSTKKAIEITESSLAAATTGYDAVDDLHYHERGNGIQINGKDSFSNEQAGLFITRENQ
TWNGYKVFQPVKLTFSPDYKFSSTNVAGDTGLSKFSAEQQQAKLSLQSWADVANI
TFTEVAAGQKANITFGNYSQDRPGHYDYGTQAYAFNPNTIWQQDLGGQTWYNVNS
NVKHPATEDYGRQTFTEIGHALGLSHPGDYNAGEGNPTYRDVTYAEDTRQFSLMSYW
SETNTGGDNGGHYAAAPLLDDIAAIQHLYGANLSTRGTDTVYGFNSNTGRDFLSTSNS
QKVIFAAWDAGGNDTFDFSGYTANQRINLNEKWFSDVGGGLKGNVSIAAGVTIENAIGGS
GNDVIVGNAANNVLKGGAGNDVLFGGGGADELWGGAGKDIFVFSAASDSAPGASDWI
RDFQKGIDKIDLSFFNKEAQSSDFIHFDHFSGTAGEALLSYNASSNVTDLSVNIGGHQA
PDFLVKIVGQVDVATDFIV

(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:

TTGAAGATTGCTGCTTTCAACATTAGAACTTTTCGGTGAAACTAAAATGTCTAACGCT
 ACTTTGGCATCTTACATCGTTAGAATTGTCAGAAGATATGATATCGTTTAAATTCAA
 GAAGTTAGAGACTCTCACTTGGTTGCAGTTGGTAAATTGTTAGACTACTTGAACCAA
 GATGACCCAAACACTTACCACTACGTTGTTTCTGAACCACTGGGTAGAACTCTTAC
 AAAGAAAGATACTTATTCTTGTTCAGACCAAACAAAGTTTCAGTTTGGGATACTTAC
 CAATACGACGACGGTTGCGAATCTTGTGGTAACGATTCTTTCTCCAGAGAACCTGCT
 GTTGTAAATTCTCATCACTCTACCAAGGTTAAAGAGTTTCGCTATCGTTGCTTTGCT
 ATTCTGCTCCTTCTGACGCTGTTGCTGAAATTAACCTCTTTGTACGACGTTTACTTAGA
 TGTTCAACAGAAATGGCACTTGAACGACGTCATGTTGATGGGTGACTTTAACGCTGA
 TTGCTCTTATGTTACTTCTTCTCAATGGTCTTCAATTAGATTGAGAACATCTTCAACT
 TTCCAATGGTTAATTCTGATTCCGCTGATACCACTGCTACTAGTACCAACTGTGCTT
 ACGATAGAATCGTTGTTGCTGGATCATTATTGCAATCTTCTGTTGCTCCAGGTTTCAGC
 GGCCCTTTTCGATTTCCAAGCTGCATATGGTTTGTCTAATGAAATGGCTTTAGCCATT
 TCTGATCACTACCCAGTTGAAGTCACATTGACATAA

(서열 번호 27).

[0141]

[0142] 소 체장 DN아제 I 아미노산 서열의 비제한적인 예는 하기와 같다:

LKIAAFNIRTFGETKMSNATLASIVRIVRRYDIVLIQEVDRSHLVAVGKLLDYLNQDDP
 NTYHYVVSEPLGRNSYKERYLFLFRPNKVSVDLTQYDDGCESCNDSEFSREPAVVKFS
 SHSTKVKEFAIVALHSAPSDAVAEINSLYDVYLDVQKQWHLNDVMLMGDFNADCSYV
 TSSQWSSIRLRTSSTFQWLIPDSADTTATSTNCAYDRIVVAGSLLQSSVVPGSAAPDFDQA
 AYGLSNEMALAISDHYPVEVTLT

(서열 번호 28).

[0143]

[0144] 실시양태에서, 조성물 또는 조합은 프로바이오틱 박테리아를 포함한다.

[0145] 실시양태에서, 프로바이오틱 박테리아는 프로바이오틱 P.속의 종, 스태필로코커스속의 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) 염색체의 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 에멀전을 포함한다. 실시양태에서, 에멀전은 수중유 에멀전 또는 유중수 에멀전이다. 실시양태에서, 조합(들)은 크림, 로션, 현탁제, 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 에멀전을 포함한다. 실시양태에서, 에멀전은 수중유 에멀전 또는 유중수 에멀전이다. 실시양태에서, 약학 조성물은 크림, 로션, 현탁제, 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 초과 *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) 염색체의 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   TTTTTCATTG GAGAGTTTGA TCCTGGCTCA GGACGAACGC TGGCGGCGTG CTTAACACAT
61  GCAAGTCGAA CGGAAAGGCC CTGCTTTTGT GGGGTGCTCG AGTGGCGAAC GGGTGAGTAA
121 CACGTGAGTA ACCTGCCCTT GACTTTGGGA TAACTTCAGG AAAGTGGGGC TAATACCGGA
181 TAGGAGCTCC TGCTGCATGG TGGGGGTTGG AAAGTTTCGG CGGTTGGGGA TGGAAGTCGCG
241 GCTTATCAGC TTGTTGGTGG GGTAGTGGCT TACCAAGGCT TTGACGGGTA GCCGGCCTGA
301 GAGGGTGACC GGCCACATTG GGAAGTGGAT ACGGCCGAGA CTCCTACGGG AGGCAGCAGT
361 GGGGAATATT GCACAATGGG CGGAAGCCTG ATGCAGCAAC GCCGCGTGCG GGATGACGGC
421 CTTCCGGGTTG TAAACCGCTT TCGCCTGTGA CGAAGCGTGA GTGACGGTAA TGGGTAAAGA
481 AGCACCGGCT AACTACGTGC CAGCAGCCGC GGTGATACGT AGGGTTCGAG CGTTGTCCGG
541 ATTTATTGGG CGTAAAGGGC TCGTAGGTGG TTGATCGCGT CGGAAGTGTA ATCTTGGGGC
601 TTAACCTCTA GCGTGCTTTC GATACGGGTT GACTTGAGGA AGGTAGGGGA GAATGGAATT
661 CCTGGTGGAG CGGTGGAATG CGCAGATATC AGGAGGAACA CCAAGTGGCGA AGGCGGTTCT
721 CTGGGCTTTT CCTGACGCTG AGGAGCGAAA GCGTGGGGAG CGAACAGGCT TAGATACCTT
781 GGTAGTCCAC GCTGTAAACG GTGGGTACTA GGTGTGGGGT CCATTCCACG GGTTCGCTGC
841 CGTAGCTAAC GCTTTAAGTA CCCCGCCTGG GGAGTACGGC CGCAAGGCTA AAAGTCAAAG
901 GAATTGACGG GGCCCCGCAC AAGCGGCGGA GCATGCGGAT TAATTTCGATG CAACGCGTAG
961 AACCTTACCT GGGTTTGACA TGGATCGGGA GTGCTCAGAG ATGGGTGTGC CTCTTTTGGG
1021 GTCGGTTCAC AGGTGGTGCA TGGCTGTCGT CAGCTCGTGT CGTGAGATGT TGGGTAAAGT
1081 CCCGCAACGA GCGCAACCCT TGTTCACGTG TGCCAGCACG TTATGGTGGG GACTCAGTGG
1141 AGACCGCCGG GGTCAACTCG GAGGAAGGTG GGGATGACGT CAAGTCATCA TGCCCTTAT
1201 GTCCAGGGCT TCACGCATGC TACAATGGCT GGTACAGAGA GTGGCGAGCC TGTGAGGGTG
1261 AGCGAATCTC GGAAGCCCGG TCTCAGTTCG GATTGGGGTC TGCAACTCGA CCTCATGAAG
1321 TCGGAGTCGC TAGTAATCGC AGATCAGCAA CGCTGCGGTG AATACGTTCC CGGGGCTTGT
1381 ACACACCGCC CGTCAAGTCA TGAAAGTTGG TAACACCCGA AGCCGGTGGC CTAACCGTTG
1441 TGGGGGAGCC GTCGAAGGTG GGAAGTGGTA TTAGGACTAA GTCGTAACAA GGTAGCCGTA
1501 CCGGAAGGTG 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   TTTTTCATTG GAGAGTTTGA TCCTGGCTCA GGACGAACGC TGGCGGCGTG CTTAACACAT
61  GCAAGTCGAA CGGAAAGGCC CTGCTTTTGT GGGGTGCTCG AGTGCGGAAC GGGTGAGTAA
121 CACGTGAGTA ACCTGCCCTT GACTTTGGGA TAACTTCAGG AAAGTGGGGC TAATACCGGA
181 TAGGAGCTCC TGCTGCATGG TGGGGGTTGG AAAGTTTCGG CGGTGGGGA TGGACTCGCG
241 GCTTATCAGC TTGTTGGTGG GGTAGTGGCT TACCAAGGCT TTGACGGGTA GCCGGCCTGA
301 GAGGGTGACC GGCCACATTG GGAAGTGGAT ACGGCCGAGA CTCCTACGGG AGGCAGCAGT
361 GGGGAATATT GCACAATGGG CGGAAGCCTG ATGCAGCAAC GCCGCGTGCG GGATGACGGC
421 CTTGCGGTTG TAAACCCTT TCGCCTGTGA CGAAGCGTGA GTGACGGTAA TGGGTAAAGA
481 AGCACCAGCT AACTACGTGC CAGCAGCCGC GGTGATACGT AGGGTGCGAG CGTTGTCCGG
541 ATTTATTGGG CGTAAAGGGC TCGTAGGTGG TTGATCGCGT CGGAAGTGTA ATCTTGGGGC
601 TTAACCCCTG GCGTGCTTTC GATACGGGTT GACTTGAGGA AGGTAGGGGA GAATGGAATT
661 CCTGGTGGAG CGGTGGAATG CGCAGATATC AGGAGGAACA CCAGTGGCGA AGGCGGTTCT
721 CTGGGCCTTT CCTGACGCTG AGGAGCGAAA GCGTGGGGAG CGAACAGGCT TAGATACCCT
781 GGTAGTCCAC GCTGTAAACG GTGGGTACTA GGTGTGGGGT CCATTCCACG GGTTCGCGCG
841 CGTAGCTAAC GCTTTAAGTA CCCCCTCTGG GGAGTACGGC CGCAAGGCTA AAACCTCAAAG
901 GAATTGACGG GCGCCCGCAC AAGCGGCGGA GCATGCGGAT TAATTCGATG CAACGCGTAG
961 AACCTTACCT GGGTTTGACA TGGATCGGGA GTGCTCAGAG ATGGGTGTGC CTCTTTTGGG
1021 GTCGGTTCAC AGGTGGTGCA TGGCTGTCGT CAGCTCGTGT CGTGAGATGT TGGGTAAAGT
1081 CCCGCAACGA GCGCAACCCT GTTCACTGT TGCCAGCACG TTATGGTGGG GACTCAGTGG
1141 AGACCGCCGG GGTCAACTCG GAGGAAGGTG GGGATGACGT CAAGTCATCA TGCCCCTTAT
1201 GTCCAGGGCT TCACGCATGC TACAATGGCT GGTACAGAGA GTGGCGAGCC TGTGAGGGTG
1261 AGCGAATCTC GGAAAGCCGG TCTCAGTTCG GATTGGGGTC TGCAACTCGA CCTCATGAAG
1321 TTGGAGTCGC TAGTAATCGC AGATCAGCAA CGCTGCGGTG AATACGTTCC CGGGGCTTGT
1381 ACACACCGCC CGTCAAGTCA TGAAAGTTGG TAACACCCGA AGCCGGTGGC CTAACCGTTG
1441 TGGGGGAGCC GTCGAAGGTG GGAAGTGTGA TTAGGACTAA GTCGTAACAA GGTAGCCGTA
1501 CCGGAAGGTG CGGCTGGATC ACCTCCTTTC TAAGGAG

```

[0169]

[0170]

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

[0171]

뉴클레오타이드 986.986

[0172]

ProII 돌연변이 C986T

[0173]

뉴클레오타이드 992.992

[0174]

ProII 돌연변이 T992C

```

1   TTTTTCATTG GAGAGTTTGA TCCTGGCTCA GGACGAACGC TGGCGGCGTG CTTAACACAT
61  GCAAGTCGAA CGGAAAGGCC CTGCTTTTGT GGGGTGCTCG AGTGGCGAAC GGGTGAGTAA
121 CACGTGAGTA ACCTGCCCTT GACTTTGGGA TAACTTCAGG AAAGTGGGGC TAATACCGGA
181 TAGGAGCTCC TGCTGCATGG TGGGGGTGGG AAAGTTTCGG CGGTGGGGGA TGGACTCGCG
241 GCTTATCAGC TTGTTGGTGG GGTAGTGGCT TACCAAGGCT TTGACGGGTA GCCGGCCTGA
301 GAGGGTGACC GGCCACATTG GGAAGTGGAT ACGGCCGAGA CTCCTACGGG AGGCAGCAGT
361 GGGGAATATT GCACAATGGG CGGAAGCCTG ATGCAGCAAC GCCGCGTGCG GGATGACGGC
421 CTTGCGGTTG TAAACCGCTT TCGCCTGTGA CGAAGCGTGA GTGACGGTAA TGGGTAAAGA
481 AGCACCGGCT AACTACGTGC CAGCAGCCGC GGTGATACGT AGGGTGCGAG CGTTGTCCGG
541 ATTTATTGGG CGTAAAGGGC TCGTAGGTGG TTGATCGCGT CGGAAGTGTA ATCTTGGGGC
601 TTAACCCCTG GCGTGCTTTC GATACGGGTT GACTTGAGGA AGGTAGGGGA GAATGGAATT
661 CTGGGTGGAG CGGTGGAATG CGCAGATATC AGGAGGAACA CCAGTGGCGA AGGCGGTTCT
721 CTGGGCCTTT CCTGACGCTG AGGAGCGAAA GCGTGGGGAG CGAACAGGCT TAGATACCTT
781 GGTAGTCCAC GCTGTAAACG GTGGGTACTA GGTGTGGGGT CCATTCCACG GGTTCCTGTC
841 CGTAGCTAAC GCTTTAAGTA CCCCCTCTGG GGAGTACGGC CGCAAGGCTA AAACCTCAAAG
901 GAATTGACGG GGCCCCGCAC AAGCGGCGGA GCATGCGGAT TAATTTCGATG CAACGCGTAG
961 AACCTTACCT GGGTTTGACA TGGATTGGGA GCGCTCAGAG ATGGGTGTGC CTCTTTTGGG
1021 GTCGGTTCAC AGGTGGTGCA TGGCTGTCGT CAGCTCGTGT CGTGAGATGT TGGGTAAAGT
1081 CCCGCAACGA GCGCAACCCCT TGTTCACGTG TGCCAGCACG TTATGGTGGG GACTCAGTGG
1141 AGACCGCCGG GGTCAACTCG GAGGAAGGTG GGGATGACGT CAAGTCATCA TGCCCCTTAT
1201 GTCCAGGGCT TCACGCATGC TACAATGGCT GGTACAGAGA GTGGCGAGCC TGTGAGGGTG
1261 AGCGAATCTC GGAAAGCCGG TCTCAGTTCG GATTGGGGTC TGCAACTCGA CCTCATGAAG
1321 TCGGAGTCGC TAGTAATCGC AGATCAGCAA CGCTGCGGTG AATACGTTCC CGGGGCTTGT
1381 ACACACCGCC CGTCAAGTCA TGAAAGTTGG TAACACCCGA AGCCGGTGGC CTAACCGTTG
1441 TGGGGGAGCC GTCGAAGGTG GGAAGTGGTA TTAGGACTAA GTCGTAACAA GGTAGCCGTA
1501 CCGGAAGGTG CGGCTGGATC ACCTCCTTTC TAAGGAG

```

[0175]

[0176]

실시양태에서, P. 아크네스 박테리아는 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 생산한다. 실시양태에서, P. 아크네스 박테리아는 부유성 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, P. 아크네스 박테리아는 부유성 배양에서 성장되었을 때, 병원성 P. 아크네스 균주에 의해 생산되는 리파제 수준의 약 5% 미만을 생산한다. 실시양태에서, P. 아크네스 박테리아는 부유성 배양에서 성장되었을 때, 병원성 P. 아크네스 균주에 의해 생산되는 리파제 수준의 약 10% 미만을 생산한다. 실시양태에서, P. 아크네스 박테리아는 부유성 배양에서 성장되었을 때, 병원성 P. 아크네스 균주에 의해 생산되는 리파제 수준의 약 20% 미만을 생산한다. 실시양태에서, P. 아크네스 박테리아는 부유성 배양에서 성장되었을 때, 병원성 P. 아크네스 균주에 의해 생산되는 리파제 수준의 약 30% 미만을 생산한다. 실시양태에서, P. 아크네스 박테리아는 부유성 배양에서 성장되었을 때, 병원성 P. 아크네스 균주에 의해 생산되는 리파제 수준의 약 40% 미만을 생산한다. 실시양태에서, P. 아크네스 박테리아는 부유성 배양에서 성장되었을 때, 병원성 P. 아크네스 균주에 의해 생산되는 리파제 수준의 약 50% 미만을 생산한다. 실시양태에서, P. 아크네스 박테리아는 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 생산한다. 실시양태에서, P. 아크네스 박테리아는 부유성 배양에서 성장되었을 때, 병원성 P. 아크네스 균주에 의해 생산되는 리파제 수준의 약 5% 미만을 생산한다. 실시양태에서, P. 아크네스 박테리아는 부유성 배양에서 성장되었을 때, 병원성 P. 아크네스 균주에 의해 생산되는 리파제 수준의 약 10% 미만을 생산한다. 실시양태에서, P. 아크네스 박테리아는 부유성 배양에서 성장되었을 때, 병원성 P. 아크네스 균주에 의해 생산되는 리파제 수준의 약 20% 미만을 생산한다. 실시양태에서, P. 아크네스 박테리아는 부유성 배양에서 성장되었을 때, 병원성 P. 아크네스 균주에 의해 생산되는 리파제 수준의 약 30% 미만을 생산한다. 실시양태에서, P. 아크네스 박테리아는 부유성 배양에서 성장되었을 때, 병원성 P. 아크네스 균주에 의해 생산되는 리파제 수준의 약 40% 미만을 생산한다. 실시양태에서, P. 아크네스 박테리아는 부유성 배양에서 성장되었을 때, 병원성 P. 아크네스 균주에 의해 생산되는 리파제 수준의 약 50% 미만을

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, 뷰렛(Biuret) 시험 도출 검정법, 플루오레사민, 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 블롯을 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):

AGAGTTTGATCCTGGCTCAGGACGAACGCTGGCGGCGTGCTTAACACATGCAAGTC
 GAACGGAAAGGCCCTGCTTTTGTGGGGTGCTCGAGTGGCGAACGGGTGAGTAACAC
 GTGAGTAACCTGCCCTTGACTTTGGGATAACTTCAGGAACTGGGGCTAATACCGGA
 TAGGAGCTCCTGCTGCATGGTGGGGGTGGAAAGTTTCGGCGGTTGGGGATGGACT
 CGCGGCTTATCAGCTTGTGTGGTGGGGTAGTGGCTTACCAAGGCTTTGACGGGTAGCC
 GGCCTGAGAGGGTGACCGGCCACATTGGGACTGAGATACGGCCCAGACTCCTACGG
 GAGGCAGCAGTGGGGAATATTGCACAATGGGCGGAAGCCTGATGCAGCAACGCCGC
 GTGCGGGATGACGGCCTTCGGGTTGTAAACCGCTTTCGCCTGTGACGAAGCGTGAGT
 GACGGTAATGGGTAAAGAAGCACCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTGATAC
 GTAGGGTGCGAGCGTTGTCCGGATTTATTGGGCGTAAAGGGCTCGTAGGTGGTTGAT
 CGCGTCGGAAGTGTAATCTTGGGGCTTAACCCTGAGCGTGCTTTTCGATACGGGTTGA
 CTTGAGGAAGGTAGGGGAGAATGGAATTCCTGGTGGAGCGGTGGAATGCGCAGATA
 TCAGGAGGAACACCACTGGCGAAGGCGGTTCTCTGGGCCTTTCCTGACGCTGAGGA
 GCGAAAGCGTGGGGAGCGAACAGGCTTAGATACCCTGGTAGTCCACGCTGTAAACG
 GTGGGTACTAGGTGTGGGGTCCATTCCACGGGTTCCGTGCCGTAGCTAACGCTTTAA
 GTACCCCGCCTGGGGAGTACGGCCGCAAGGCTAAACTCAAAGGAATTGACGGGGC
 CCCGCACAAGCGGCGGAGCATGCGGATTAATTCGATGCAACGCGTAGAACCTTACC
 TGGGTTTGACATGGATCGGGAGTGCTCAGAGATGGGTGTGCCTCTTTTGGGGTCGGT
 TCACAGGTGGTGCATGCTGTCAGCTCGTGCTGAGATGTTGGGTAAAGTCCC
 GCAACGAGCGCAACCCTTGTTCACTGTTGCCAGCACGTTATGGTGGGGACTCAGTGG
 AGACCGCCGGGGTCAACTCGGAGGAAGGTGGGGATGACGTCAAGTCTCATGCCCC
 TTATGTCCAGGGCTTACGCATGCTACAATGGCTGGTACAGAGAGTGGCGAGCCTGT
 GAGGGTGAGCGAATCTCGGAAAGCCGGTCTCAGTTCGGATTGGGGTCTGCAACTCG
 ACCTCATGAAGTCGGAGTCGCTAGTAATCGCAGATCAGCAACGCTGCGGTGAATAC
 GTTCCCGGGGCTTGTACACACCGCCGTCAGTCATGAAAGTTGGTAACACCCGAA
 GCCGGTGGCCTAACCGTTGTGGGGGAGCCGTCGAAGGTGGGACTGGTGATTAGGAC
 TAAGTCGTAACAAGGTAGCCGTACCGGAAGGTGCGGCTGGATCACCTCCTTTCTAAG
 GA

[0184]

[0185] 서열 번호 6은 하기와 같다(타입 균주 KPA171202의 16S 서열과 비교하여 돌연변이는 밑줄로 표시되어 있다):

AGAGTTTGATCCTGGCTCAGGACGAACGCTGGCGGCGTGCTTAACACATGCAAGTC
 GAACGGAAAGGCCCTGCTTTTGTGGGGTGCTCGAGTGGCGAACGGGTGAGTAACAC
 GTGAGTAACCTGCCCTTGACTTTGGGATAACTTCAGGAAACTGGGGCTAATACCGGA
 TAGGAGCTCCTGCTGCATGGTGGGGTTGGAAAGTTTCGGCGGTTGGGGATGGACT
 CGCGGCTTATCAGCTTGTTGGTGGGGTAGTGGCTTACCAAGGCTTTGACGGGTAGCC
 GGCTGAGAGGGTGACCGGCCACATTGGGACTGAGATACGGCCAGACTCCTACGG
 GAGGCAGCAGTGGGAATATTGCACAATGGGCGGAAGCCTGATGCAGCAACGCCGC
 GTGCGGGATGACGGCCTTCGGGTTGTAAACCGCTTTCGCCTGTGACGAAGCGTGAGT
 GACGGTAATGGGTAAAGAAGCACCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTGATAC
 GTAGGGTGCGAGCGTTGTCCGGATTATTGGGCGTAAAGGGCTCGTAGGTGGTTGAT
 CGCGTCGGAAGTGTAATCTTGGGGCTTAACCCTGAGCGTGCTTTCGATACGGGTTGA
 CTTGAGGAAGGTAGGGGAGAATGGAATTCCTGGTGGAGCGGTGGAATGCGCAGATA
 TCAGGAGGAACACCAGTGGCGAAGGCGGTTCTCTGGGCCCTTCTGACGCTGAGGA
 GCGAAAGCGTGGGGAGCGAACAGGCTTAGATACCCTGGTAGTCCACGCTGTAAACG
 GTGGGTACTAGGTGTGGGGTCCATTCCACGGGTTCCGTGCCGTAGCTAACGCTTTAA
 GTACCCCGCCTGGGGAGTACGGCCGC AAGGCTAAAACTCAAAGGAATTGACGGGGC
 CCCGCACAAGCGGCGGAGCATGCGGATTAATTCGATGCAACGCGTAGAACCTTACC
 TGGGTTTGACATGGATCGGGAGTGCTCAGAGATGGGTGTGCCTCTTTTGGGGTCGGT
 TCACAGGTGGTGCATGCTGTCTCAGCTCGTGTCTGAGATGTTGGGTAAAGTCCC
 GCAACGAGCGCAACCCTTGTTCACTGTTGCCAGCACGTTATGGTGGGGACTCAGTGG
 AGACCGCCGGGGTCAACTCGGAGGAAGGTGGGGATGACGTCAAGTCATCATGCCCC
 TTATGTCCAGGGCTTCACGCATGCTACAATGGCTGGTACAGAGAGTGGCGAGCCTGT
 GAGGGTGAGCGAATCTCGGAAAGCCGGTCTCAGTTCGGATTGGGGTCTGCAACTCG
 ACCTCATGAAGTCGGAGTCGCTAGTAATCGCAGATCAGCAACGCTGCGGTGAATAC
 GTTCCCGGGGCTTGTAACACCCGCCGTCAAGTCATGAAAGTTGGTAACACCCGAA
 GCCGGTGGCCTAACCGTTGTGGGGAGCCGTCGAAGGTGGGACTGGTGATTAGGAC
 TAAGTCGTAACAAGGTAGCCGTACCGGAAGGTGCGGCTGGATCACCTCCTTTCTAAG
 GA

[0186]

[0187] 서열 번호 7은 하기와 같다(타입 균주 KPA171202의 16S 서열과 비교하여 돌연변이는 밑줄로 표시되어 있다):

AGAGTTTGATCCTGGCTCAGGACGAACGCTGGCGGCGTGCTTAACACATGCAAGTC
 GAACGGAAAGGCCCTGCTTTTGTGGGGTGCTCGAGTGGCGAACGGGTGAGTAACAC
 GTGAGTAACCTGCCCTTGACTTTGGGATAAATTACAGGAACTGGGGCTAATACCGGA
 TAGGAGCTCCTGCTGCATGGTGGGGGTGGAAAGTTTCGGCGGTGGGGATGGACT
 CGCGGCTTATCAGCTTGTTGGTGGGGTAGTGGCTTACCAAGGCTTTGACGGGTAGCC
 GGCTGAGAGGGTGACCGGCCACATTGGGACTGAGATACGGCCCAGACTCCTACGG
 GAGGCAGCAGTGGGGAATATTGCACAATGGGCGGAAGCCTGATGCAGCAACGCCGC
 GTGCGGGATGACGGCCTTCGGGTGTAAACCGCTTTCGCCTGTGACGAAGCGTGAGT
 GACGGTAATGGGTAAAGAAGCACCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTATAC
 GTAGGGTGCAGCGTTGTCCGGATTTATTGGGCGTAAAGGGCTCGTAGGTGGTTGAT
 CGCGTCGGAAGTGTAATCTTGGGGCTTAACCTGAGCGTGCTTTTCGATACGGGTGGA
 CTTGAGGAAGGTAGGGGAGAATGGAATTCCTGGTGGAGCGGTGGAATGCGCAGATA
 TCAGGAGGAACACCAGTGGCGAAGGCGGTTCTCTGGGCCTTTCCTGACGCTGAGGA
 GCGAAAGCGTGGGGAGCGAACAGGCTTAGATACCCTGGTAGTCCACGCTGTAAACG
 GTGGGTACTAGGTGTGGGGTCCATTCCACGGGTTCCTGTGCCGTAGCTAACGCTTTAA
 GTACCCCGCTGGGGAGTACGGCCGCAAGGCTAAACTCAAAGGAATTGACGGGGC
 CCCGCACAAGCGGCGGAGCATGCGGATTAATTCGATGCAACGCGTAGAACCTTACC
 TGGGTTTGACATGGATCGGGAGTGCTCAGAGATGGGTGTGCCTCTTTTGGGGTCGGT
 TCACAGGTGGTGCATGGCTGTCTGTCAGCTCGTGTCTGAGATGTTGGGTAAAGTCCC
 GCAACGAGCGCAACCCTTGTTCACTGTTGCCAGCACGTTATGGTGGGGACTCAGTGG
 AGACCGCCGGGTCAACTCGGAGGAAGGTGGGGATGACGTCAAGTCATCATGCCCC
 TTATGTCCAGGGCTTCACGCATGCTACAATGGCTGGTACAGAGAGTGGCGAGCCTGT
 GAGGGTGAGCGAATCTCGGAAAGCCGGTCTCAGTTCGGATTGGGGTCTGCAACTCG
 ACCTCATGAAGTCGGAGTCGCTAGTAATCGCAGATCAGCAACGCTGCGGTGAATAC
 GTTCCCGGGGCTTGTAACACACCGCCCGTCAAGTCATGAAAGTTGGTAACACCCGAA
 GCCGGTGGCCTAACCGTTGTGGGGGAGCCGTCGAAGGTGGGACTGGTGATTAGGAC
 TAAGTCGTAACAAGGTAGCCGTACCGGAAGGTGCGGCTGGATCACCTCCTTTCTAAG
 GA

[0188]

[0189] 서열 번호 8은 하기와 같다(타입 균주 KPA171202의 16S 서열과 비교하여 돌연변이는 밑줄로 표시되어 있다):

AGAGTTTGATCCTGGCTCAGGACGAACGCTGGCGGCGTGCTTAACACATGCAAGTC
 GAACGGAAAGGCCCTGCTTTTGTGGGGTGCTCGAGTGGCGAACGGGTGAGTAACAC
 GTGAGTAACCTGCCCTTGACTTTGGGATAAATTTCAGGAACTGGGGCTAATACCGGA
 TAGGAGCTCCTGCTGCATGGTGGGGGTTGGAAGTTTCGGCGGTTGGGGATGGACT
 CGCGGCTTATCAGCTTGTGGTGGGGTAGTGGCTTACCAAGGCTTTGACGGGTAGCC
 GGCCTGAGAGGGTGACCGGCCACATTGGGACTGAGATACGGCCCAGACTCCTACGG
 GAGGCAGCAGTGGGGAATATTGCACAATGGGCGGAAGCCTGATGCAGCAACGCCGC
 GTGCGGGATGACGGCCTTCGGGTTGTAAACCGCTTTCGCCTGTGACGAAGCGTGAGT
 GACGGTAATGGGTAAAGAAGCACCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTGATAC
 GTAGGGTGCGAGCGTTGTCCGGATTTATTGGGCGTAAAGGGCTCGTAGGTGGTTGAT
 CGCGTCGGAAGTGTAATCTTGGGGCTTAACCTGAGCGTGCTTTCGATACGGGTTGA
 CTTGAGGAAGGTAGGGGAGAATGGAATTCCTGGTGGAGCGGTGGAATGCGCAGATA
 TCAGGAGGAACACCAAGTGGCGAAGGCGGTTCTCTGGGCCTTTCCTGACGCTGAGGA
 GCGAAAGCGTGGGGAGCGAACAGGCTTAGATACCCTGGTAGTCCACGCTGTAAACG
 GTGGGTACTAGGTGTGGGGTCCATTCCACGGGTTCCTGCGCGTAGCTAACGCTTTAA
 GTACCCCGCTGGGGAGTACGGCCGCAAGGCTAAACTCAAAGGAATTGACGGGGC
 CCCGCACAAGCGGCGGAGCATGCGGATTAATTCGATGCAACGCGTAGAACCTTACC
 TGGGTTTGACATGGATCGGAAGCGCTCAGAGATGGGTGTGCCTCTTTGGGGTCGGT
 TCACAGGTGGTGCATGGCTGTCGTCAGCTCGTGTGCTGAGATGTTGGGTTAAGTCCC
 GCAACGAGCGCAACCCTTGTTCACTGTTGCCAGCACGTTATGGTGGGGACTCAGTGG
 AGACCGCCGGGGTCAACTCGGAGGAAGGTGGGGATGACGTCAAGTCATCATGCCCC
 TTATGTCCAGGGCTTCACGCATGCTACAATGGCTGGTACAGAGAGTGGCGAGCCTGT
 GAGGGTGAGCGAATCTCGGAAAGCCGGTCTCAGTTCGGATTGGGGTCTGCAACTCG
 ACCTCATGAAGTCGGAGTCGCTAGTAATCGCAGATCAGCAACGCTGCGGTGAATAC
 GTTCCCCGGGGCTTGTACACACCGCCCGTCAAGTCATGAAAGTTGGTAACACCCGAA
 GCCGGTGGCCTAACCGTTGTGGGGGAGCCGTCGAAGGTGGGACTGGTGATTAGGAC
 TAAGTCGTAACAAGGTAGCCGTACCGGAAGGTGCGGCTGGATCACCTCCTTTCTAAG
 GA

[0190]

[0191] 서열 번호 9는 하기와 같다(타입 균주 KPA171202의 16S 서열과 비교하여 돌연변이는 밑줄로 표시되어 있다):

AGAGTTTGATCCTGGCTCAGGACGAACGCTGGCGGCGTGCTTAACACATGCAAGTC
 GAACGGAAAGGCCCTGCTTTTGTGGGGTGCTCGAGTGGCGAACGGGTGAGTAACAC
 GTGAGTAACCTGCCCTTGACTTTGGGATAACTTCAGGAACTGGGGCTAATACCGGA
 TAGGAGCTCCTGCTGCATGGTGGGGGTTGGAAAGTTTCGGCGGTTGGGGATGGACT
 CGCGGCTTATCAGCTTGTTGGTGGGGTAGTGGCTTACCAAGGCTTTGACGGGTAGCC
 GGCCTGAGAGGGTGACCGGCCACATTGGGACTGAGATACGGCCCAGACTCCTACGG
 GAGGCAGCAGTGGGGAATATTGCACAATGGGCGGAAGCCTGATGCAGCAACGCCGC
 GTGCGGGATGACGGCCTTCGGGTTGTAAACCGCTTTCGCCTGTGACGAAGCGTGAGT
 GACGGTAATGGGTAAAGAAGCACCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTGATAC
 GTAGGGTGCGAGCGTTGTCCGGATTTATTGGGCGTAAAGGGCTCGTAGGTGGTTGAT
 CGCGTCGGAAGTGTAATCTTGGGGCTTAACCCTGAGCGTGCTTTCGATACGGGTTGA
 CTTGAGGAAGGTAGGGGAGAATGGAATTCCTGGTGGAGCGGTGGAATGCGCAGATA
 TCAGGAGGAACACAGTGGCGAAGGCGGTTCTCTGGGCCTTTCCTGACGCTGAGGA
 GCGAAAGCGTGGGGAGCGAACAGGCTTAGATACCCTGGTAGTCCACGCTGTAAACG
 GTGGGTACTAGGTGTGGGGTCCATTCCACGGGTTCCGTGCCGTAGCTAACGCTTTAA
 GTACCCCGCCTGGGGAGTACGGCCGCAAGGCTAAACTCAAAGGAATTGACGGGGC
 CCCGCACAAGCGGCGGAGCATGCGGATTAATTCGATGCAACGCGTAGAACCTTACC
 TGGGTTTGACATGGATCGGGAGTGCTCAGAGATGGGTGTGCCTCTTTTGGGGTCGGT
 TCACAGGTGGTGCATGGCTGTGTCAGCTCGTGTGTCGAGATGTTGGGTTAAGTCCC
 GCAACGAGCGCAACCCTTGTTCACTGTTGCCAGCACGTTATGGTGGGGACTCAGTGG
 AGACCGCCGGGGTCAACTCGGAGGAAGGTGGGGATGACGTCAAGTCATCATGCCCC
 TTATGTCCAGGGCTTCACGCATGCTACAATGGCTGGTACAGAGAGTGGCGAGCCTAT
 GAGGGTGAGCGAATCTCGGAAAGCCGGTCTCAGTTCGGATTGGGGTCTGCAACTCG
 ACCTCATGAAGTCGGAGTCGCTAGTAATCGCAGATCAGCAACGCTGCGGTGAATAC
 GTTCCCGGGGCTTGTACACACCGCCCGTCAAGTCATGAAAGTTGGTAACACCCGAA
 GCCGGTGGCCTAACCGTTGTGGGGGAGCCGTCGAAGGTGGGACTGGTGATTAGGAC
 TAAGTCGTAACAAGGTAGCCGTACCGGAAGGTGCGGCTGGATCACCTCCTTTCTAAG
 GA

[0192]

[0193] 서열 번호 10은 하기와 같다(타입 균주 KPA171202의 16S 서열과 비교하여 돌연변이는 밑줄로 표시되어 있다):

```

AGAGTTTGATCCTGGCTCAGGACGAACGCTGGCGGCGTGCTTAACACATGCAAGTC
GAACGGAAAGGCCCTGCTTTTGTGGGGTGCTCGAGTGGCGAACGGGTGAGTAACAC
GTGAGTAACCTGCCCTTGACTTTGGGATAACTTCAGGAACTGGGGCTAATACCGGA
TAGGAGCTCCTGCTGCATGGTGGGGGTGGAAAGTTTCGGCGGTTGGGGATGGACT
CGCGGCTTATCAGCTTGTGGTGGGGTAGTGGCTTACCAAGGCTTTGACGGGTAGCC
GGCCTGAGAGGGTGACCGGCCACATTGGGACTGAGATACGGCCAGACTCCTACGG
GAGGCAGCAGTGGGGAATATTGCACAATGGGCGGAAGCCTGATGCAGCAACGCCGC
GTGCGGGATGACGGCCTTCGGGTGTAAACCGCTTTCGCCTGTGACGAAGCGTGAGT
GACGGTAATGGGTAAAGAAGCACCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTGATAC
GTAGGGTGCAGCGTTGCCCGGATTTATTGGGCGTAAAGGGCTCGTAGGTGGTTGAT
CGCGTCGGAAGTGTAATCTTGGGGCTTAACCTGAGCGTGCTTTTCGATACGGGTGA
CTTGAGGAAGGTAGGGGAGAATGGAATTCCTGGTGGAGCGGTGGAATGCGCAGATA
TCAGGAGGAACACCAAGTGGCGAAGGCGGTTCTCTGGGCCTTTCCTGACGCTGAGGA
GCGAAAGCGTGGGGAGCGAACAGGCTTAGATACCCTGGTAGTCCACGCTGTAAACG
GTGGGTACTAGGTGTGGGGTCCATTCCACGGGTCCGTGCCGTAGCTAACGCTTTAA
GTACCCCGCTGGGGAGTACGGCCGAAGGCTAAACTCAAAGGAATTGACGGGGC
CCCGCACAAAGCGCGGAGCATGCGGATTAATTCGATGCAACGCGTAGAACCTTACC
TGGGTTTGACATGGATCGGGAGTGCTCAGAGATGGGTGTGCCTCTTTTGGGGTCGGT
TCACAGGTGGTGCATGCTCTGCTCAGCTCGTGTCTGAGATGTTGGGTAAAGTCCC
GCAACGAGCGCAACCCCTTGTTCACTGTTGCCAGCACGTTATGGTGGGGACTCAGTGG
AGACCGCCGGGTCAACTCGGAGGAAGGTGGGGATGACGTCAAGTCATCATGCCCC
TTATGTCCAGGGCTTCACGCATGCTACAATGGCTGGTACAGAGAGTGGCGAGCCTGT
GAGGGTGAGCGAATCTCGGAAAGCCGGTCTCAGTTCGGATTGGGGTCTGCAACTCG
ACCTCATGAAGTCGGAGTCGCTAGTAATCGCAGATCAGCAACGCTGCGGTGAATAC
GTTCCCGGGGCTTGTACACACCGCCCGTCAAGTCATGAAAGTTGGTAACACCCGAA
GCCGGTGGCCTAACCGTTGTGGGGGAGCCGTCGAAGGTGGGACTGGTGATTAGGAC
TAAGTCGTAACAAGGTAGCCGTACCGGAAGGTGCGGCTGGATCACCTCCTTTCTAAG
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 스태필로코쿠스 에피더미디스 (*Staphylococcus epidermidis*) 박테리아, 단리된 스태필로코쿠스 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 스태필로코쿠스 에피더미디스 박테리아, 단리된 스태필로코쿠스 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 허용가능한 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 베셀, 예컨대, 병, 튜브, 또는 다른 용기 내에) 있고, 하나 이상의 항여드름 화합물은 별개의 조성물 중에(또 다른 베셀, 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 베셀, 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 베셀, 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 베셀, 예컨대, 병, 튜브, 또는 다른 용기 내에) 있고, 하나 이상의 프로바이오틱 박테리아는 별개의 조성물 중에(또 다른 베셀, 예컨대, 병, 튜브, 또는 다른 용기 내에) 있고, 임의적으로, 추가의 하나 이상의 화합물은 박테리오파지를 포함하는 조성물, 하나 이상의 프로바이오틱 박테리아를 포함하는 조성물, 또는(제3 베셀, 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, 바이오필름 분해 효소 또는 항노화 효소를 포함한다. 바이오필름 분해 효소의 비제한적인 예로는 DN아제(예컨대, DN아제 I), 프로테아제(예컨대, 파파인, 브로멜라인, 트립신, 프로테이나제 K, 썩틸리신, 또는 세라티오펙티다제), 글리코시다제(예컨대, 디스피신, 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 알파-하이드록시산을 추가로 포함한다. 실시양태에서, 시스템 또는 조성물은 벤조일 퍼옥시드, 살리실산, 황, 레조르시놀, 레조르시놀 모노아세테이트, 또는 그의 임의의 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% 초과이되, 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% 초과이되, 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% 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, 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, 레조르시놀은 약 0.1%, 0.5%, 1%, 1.5% 초과이되, 2% (중량/부피) 미만의 농도로 존재한다. 실시양태에서, 레조르시놀 모노아세테이트는 약 0.1%, 0.5%, 1%, 1.5%, 2%, 또는 2.5% 초과이되, 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) 염색체의 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, 스태필로코커스속의 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 스태필로코커스 에피더미디스 박테리아, 단리된 스태필로코커스 아우레우스 박테리아, 및/또는 단리된 코리네박테리움 제이케이움 박테리아를 포함한다. 실시양태에서, 적어도 하나의 박테리아는 단리된 프로피오니박테리움 그라누로섬 박테리아, 단리된 프로피오니박테리움 아비둠 박테리아, 단리된 스태필로코커스 에피더미디스 박테리아, 단리된 스태필로코커스 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, 항생체는 클린다마이신, 독시사이클린, 에리트로마이신, 또는 테트라사이클린, 또는 클린다마이신, 독시사이클린, 에리트로마이신, 또는 테트라사이클린의 유도체이다.
- [0215] 실시양태에서, 항생체는 클린다마이신, 독시사이클린, 에리트로마이신, 또는 테트라사이클린, 또는 클린다마이신, 독시사이클린, 에리트로마이신, 또는 테트라사이클린의 유도체이다.
- [0216] 실시양태에서, 본 방법은 피험체에게 효소, 예컨대, 바이오필름 분해 효소 또는 항노화 효소를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 바이오필름 분해 효소의 비제한적인 예로는 DN아제(예컨대, DN아제 I), 제한 엔도뉴클레아제, 프로테아제(예컨대, 파파인, 브로멜라인, 트립신, 프로테이나제 K, 썩틸리신, 또는 세라티오펙티다제), 글리코시다제(예컨대, 디스파신, 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 알파-하이드록시산을 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 펩티드 또는 효소를 투여하는 단계를 추가로 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.
- [0219] 실시양태에서, 적어도 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 P. 아크네스 박테리오파지가 피험체에게 투여된다. 실시양태에서, P. 아크네스 박테리오파지는 1 초과의 P. 아크네스 박테리오파지 유형을 포함한다.
- [0220] **여드름 치료를 위한 예시적인 방법 및 조성물**
- [0221] 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 바이오필름(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, 바이오필름 분해 효소는 바이오필름을 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.
- [0222] 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 바이오필름 분해 효소를 조성물 중에 포함한다.
- [0223] 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 바이오필름을 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, 바이오필름 분해 효소는 차단된 면포의 막힘을 뚫고, 파지 및 프로바이오틱 박테리아의 모공에의 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 생물체가 피험체에게 투여된다. 실시양태에서, 사멸된 병원체의 니치를 점유하도록 건강한 피부로부터 수득된 프로바이오틱 박테리아를 도포한다. 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, 디스퍼신 B, 알기네이트 리아제, 아밀라제, 셀룰라제, 글리카나제); 및 프로테아제(예컨대, 썩틸리신, 프로테이나제 K, 트립신, 세라티오캡티다제)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 에피더미디스, 스타필로코쿠스 아우레우스, 및 코리네박테리움 제이케이움 중 하나 이상, 또는 그의 임의 조합을 포함한다. 실시양태에서, 프로바이오틱 박테리아 균주는 (a) 낮은 리파제 활성 및 인간 각질 세포에의 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, 바이오필름 분해 효소는 제제 중에 존재하고, 활성 성분(예컨대, 박테리오파지)의 효능을 증가시키는 애주번트로서 작용한다. 실시양태에서, 효소는 시험관내에서 P. 아크네스 바이오필름을 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 항여드름 화합물, 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 바이오필름 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% 초과이되, 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% 초과이되, 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% 초과이되, 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 게놈을 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 게놈이 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 바이오필름 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 선행 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, 쥘틸리신, 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 쥘틸리신인 조성물.
- [0264] 실시양태 P33. 실시양태 P18 내지 P22 중 어느 한 실시양태에 있어서, 효소가 향노화 효소인 조성물.
- [0265] 실시양태 P34. 실시양태 P33에 있어서, 향노화 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, 스탕필로코커스속의 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) 선행 플라스미드를 포함하지 않고/거나;
- [0278] (h) 병독성 인자를 포함하는 플라스미드를 포함하지 않고/거나;
- [0279] (i) 염색체의 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 에멀전을 포함하는 것인 조성물.
- [0303] 실시양태 P47. 실시양태 P46에 있어서, 에멀전이 수중유 에멀전 또는 유중수 에멀전인 조성물.
- [0304] 실시양태 P48. 실시양태 P1 내지 P47 중 어느 한 실시양태에 있어서, 크림, 로션, 현탁제, 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 화합물은 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 허용가능한 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 바이오필름 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 선행 이중 가닥

DNA 게놈을 포함하는 것인 조성물.

- [0331] 실시양태 18. 실시양태 1 내지 17 중 어느 한 실시양태에 있어서, P. 아크네스 박테리오파지가 박테리오파지 시 포비리다과 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 바이오필름 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, 썩틸리신, 세라티오펙티다제, 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 썩틸리신인 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.속의 종, 스탕필로코커스속의 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) 염색체의 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 에멀전을 포함하는 것인 조성물.

- [0381] 실시양태 43. 실시양태 42에 있어서, 에멀전이 수중유 에멀전 또는 유중수 에멀전인 조성물.
- [0382] 실시양태 44. 실시양태 1 내지 44 중 어느 한 실시양태에 있어서, 크림, 로션, 현탁제, 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 퍼옥시드인 조합.
- [0386] 실시양태 48. 실시양태 47에 있어서, 벤조일 퍼옥시드가 2.5% 내지 10% (중량/부피)의 농도로 존재하는 것인 조합.
- [0387] 실시양태 49. 실시양태 47에 있어서, 벤조일 퍼옥시드가 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 특징의 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, 다종의 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 플레이트하였다. 멸균 면 패드를 각 플레이트 상에 배치하였다. 여드름 치료에 일반적으로 사용되는 항생제인 미노사이클린, 또는 2×10^7 pfu/mL 역가로 파지 용액 중에 멸균 면 패드를 침지시켰다. 37°C에서 3일 동안 혐기 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 성장은 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. 아비둠을 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 혐기 방식으로 성장시켰다. 37℃에서 48시간 동안 인큐베이션시킨 후, 세포를 펠릿화하고, 세척하고, 일루미나 MiSeq 에서 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 바이오필름을 파괴하는 바이오필름 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 바이오필름을 생산하고, 이는 항생제 투과를 방해하고, 불량한 치료 결과를 초래한다고 확립되었다. 이를 입증하기 위해, 수개의 P. 아크네스 균주의 바이오필름 생산을 정량화하였다. 도 3은 단일 피험체의 마이크로바이오타로부터 단리된 다중 균주의 부착성 배양이 유사한 조건하에서 현저히 다른 수준의 바이오필름을 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 바이오필름이 고착성 P. 아크네스 세포의 파괴 사멸에 대한 유의적인 장벽을 제공할 수 있다는 가설을 세웠다. 상기 가설은 부유성 P. 아크네스(99% 사멸, 도 2)와 달리, PHIT-101은 오직 바이오필름에 둘러싸인 P. 아크네스 세포 중 약 50%를 사멸시킬 수 있었던 것으로 나타난 세포 생존 검정법(도 5)에서 입증되었다. 바이오필름 분해가 파괴 사멸을 개선시키는지 여부를 측정하기 위해, 다수의 효소를 스크리닝하여 P. 아크네스에 특이적인 BDE를 찾았다. 스크린은 바이오필름 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 바이오필름 분해효소는 프로테아제, 및 아그레가티박터 악티노마이세툼코미탄스(*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*)로부터의 글리코시드 하이드롤라제인 디스퍼신에서 관찰되었다.

[0403] 파괴와 쌍을 형성하는 데 BDE를 선택하는 데 있어서, 디스퍼신은 하기 2가지 이유에서 선택되었다: 먼저, 글리코시드 하이드롤라제로서, 이는 파괴 그 자체의 단백질 코트를 공격할 가능성은 없고, 이로써, 가능한 파괴 분해를 피할 수 있었기 때문이다. 두번째로, P. 아크네스는 스타필로코쿠스 아우레우스와 함께 강건한 바이오필름을 공동 형성하고(문헌 [Anaerobe (2016) 40:63-67]), 디스퍼신은 상기 두 유기체 모두로부터의 바이오필름에 대해 활성을 띠기 때문이다. 디스퍼신 첨가가 고착성 P. 아크네스에서 파괴 사멸의 효능을 증가시키는지 여부를 측정하였다. 도 5는 파괴에 ~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. 염색체의 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, 염색체의 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 상피 세포에의 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, 모피지방에서 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. 아크네스를 저분비성 프로바이오틱 P. 아크네스로 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 바이오필름 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. 아크네스의 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 하나이며, 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)을 사용하여 투약 이전, 투약 실행 후 0.5, 1, 4, 8, 및 24 시간째에 점수화하였다. 전 기간 동안 리드 프로바이오틱 균주와 연관된 홍반 또는 부종은 없었고, 전 기간 동

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

표 1

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

군	투약 부위	처리	용량 수준	트레이즈 점수가 0이 아닌 부위의 총 개수 *
(동물)				
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℃에서의 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

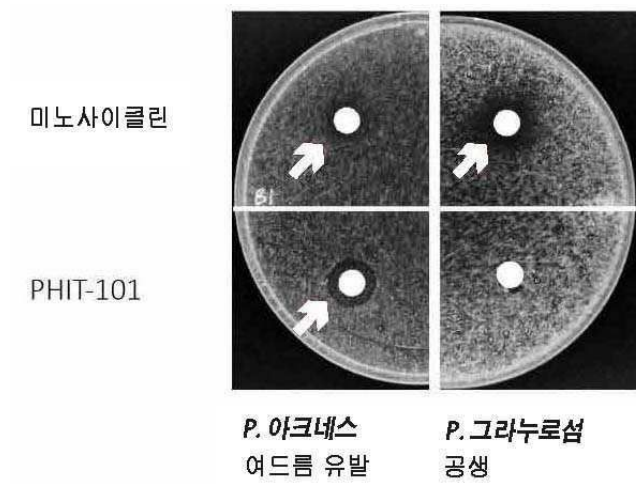
개로 사용하였을 때의 그의 효과의 총합보다 더 크다)를 달성한다. 치료 효과는 병변 개수 및 IGA(시험자의 전반적 평가: investigator global assessment) 점수를 이용하여 측정한다.

- [0431] 실시예 5 (예측). 황과 박테리오파지의 조합을 이용한 치료
- [0432] 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
- [0441] 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 시험관 내 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

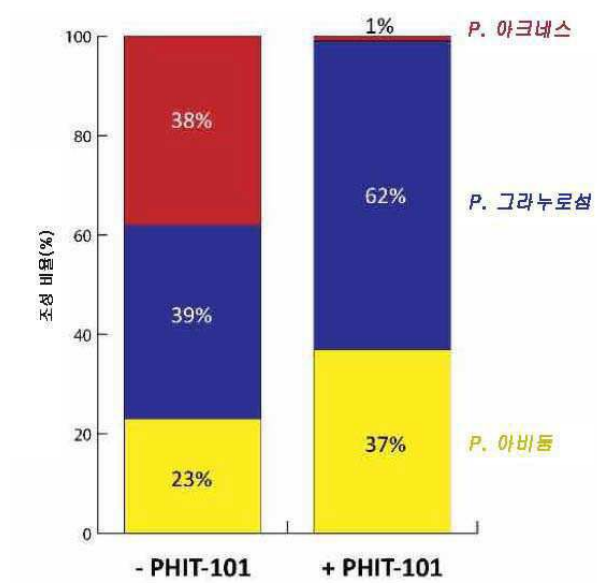
이드와 유사한) BPO의 각질용해 작용은 피부 모공을 투과하여 모공 내의 심부로 접근할 수 있도록 하는 데 파지를 지원한다.

도면

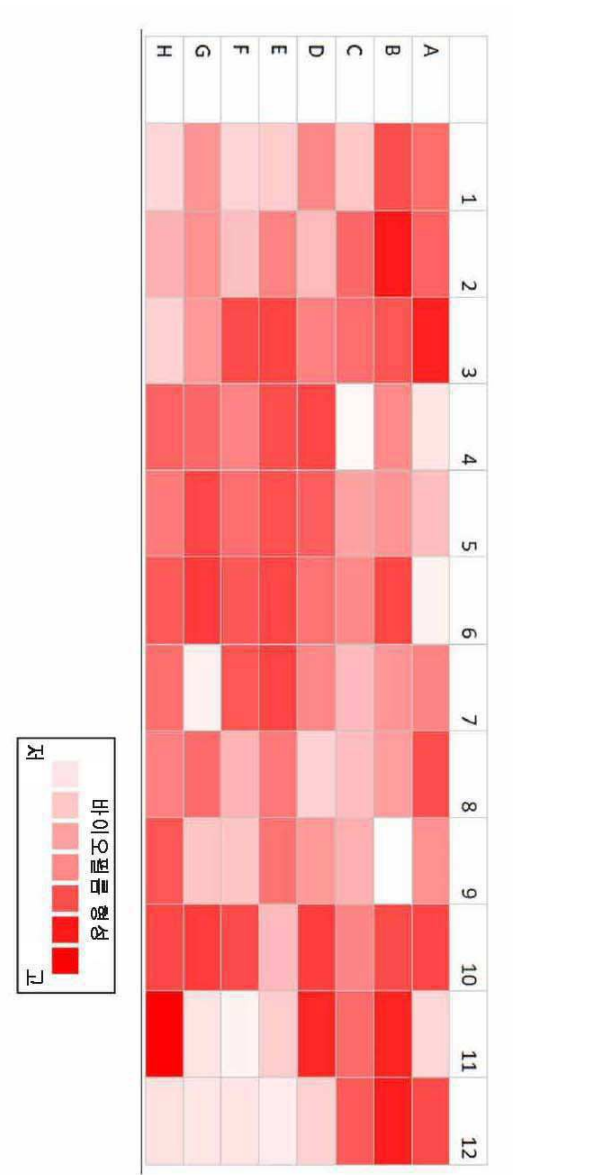
도면1



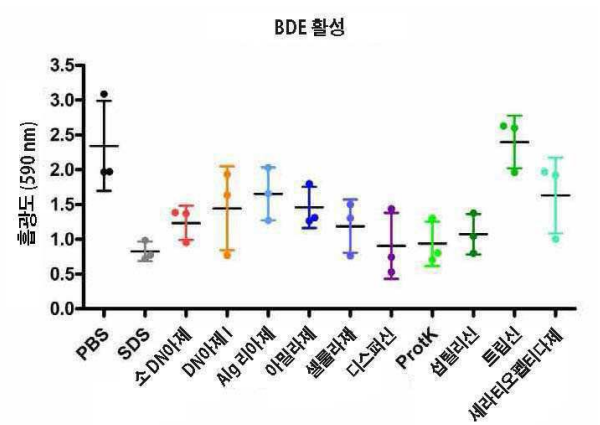
도면2



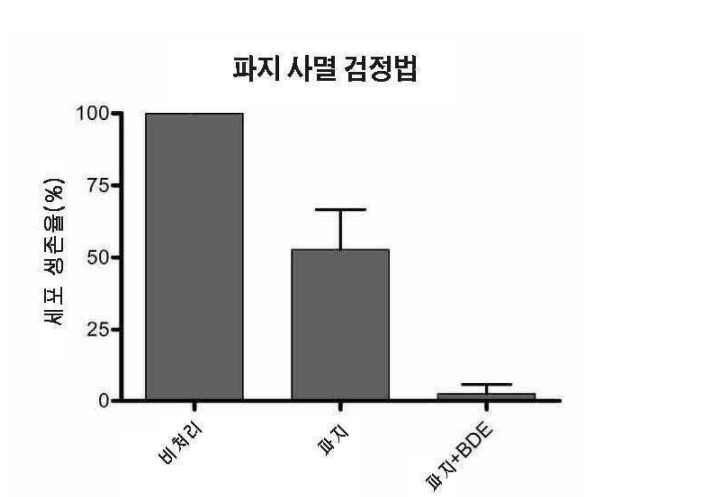
도면3



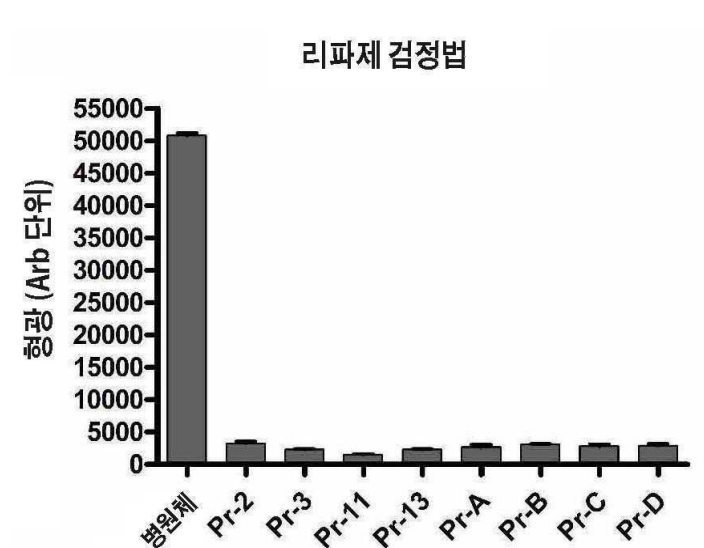
도면4



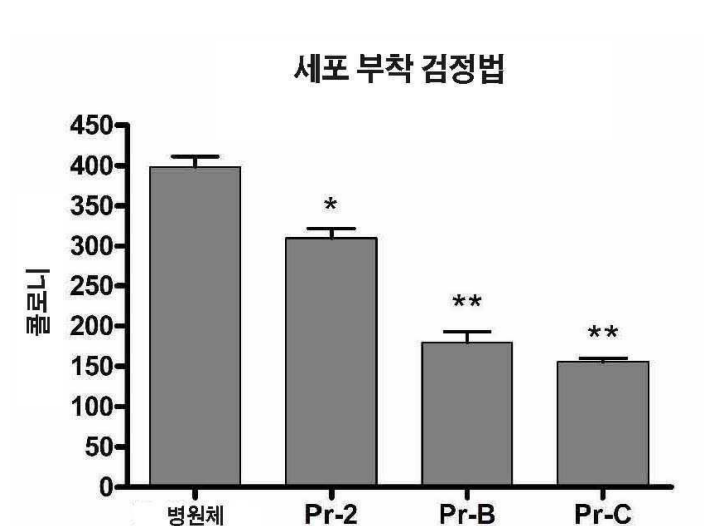
도면5



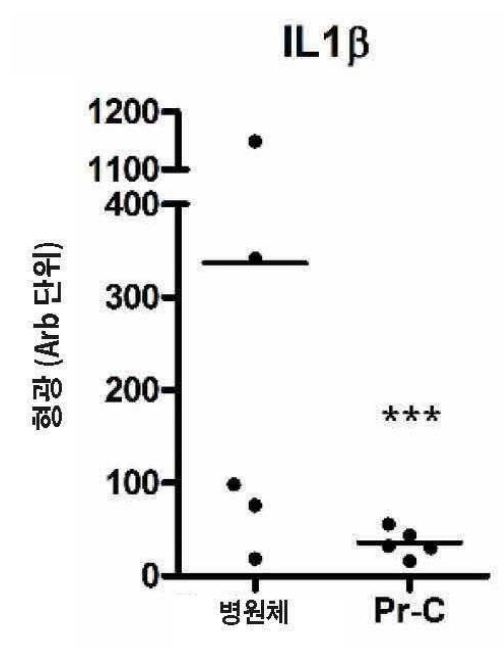
도면6



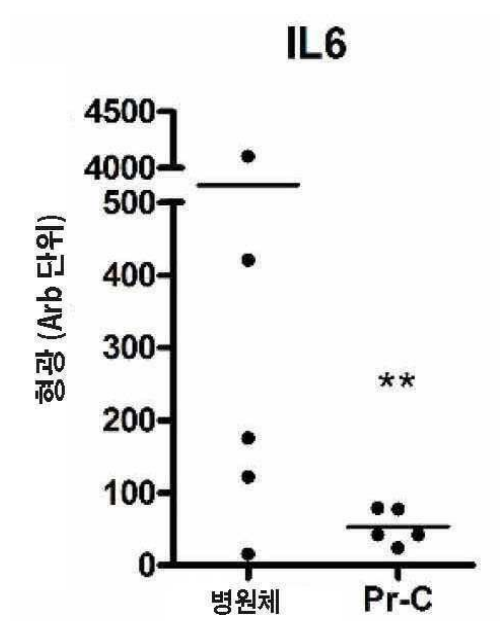
도면7



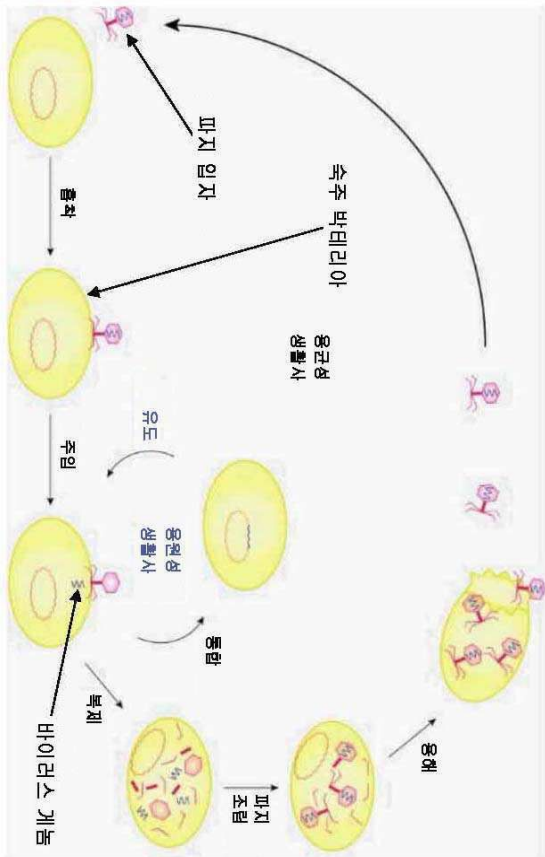
도면8a



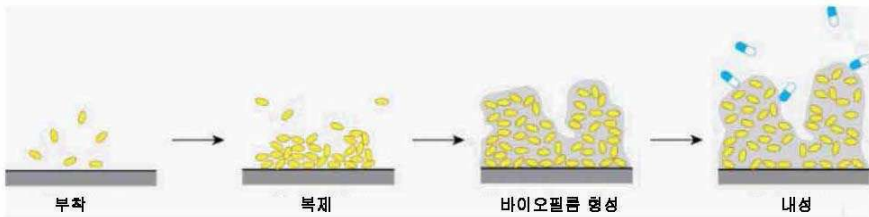
도면8b



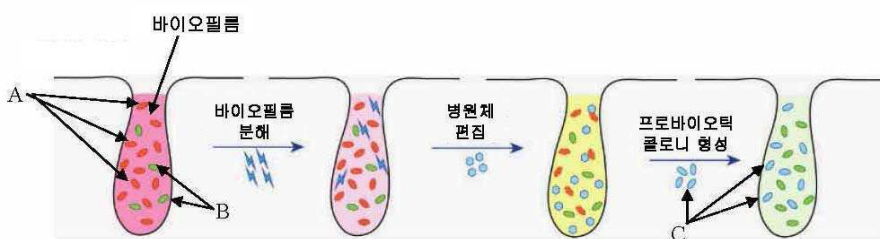
도면10



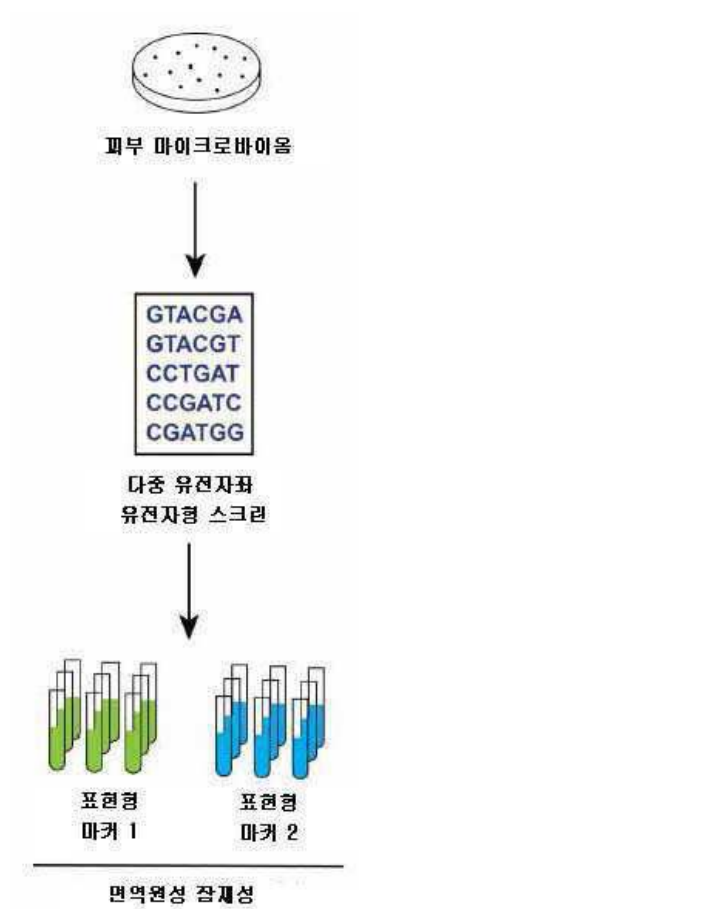
도면11



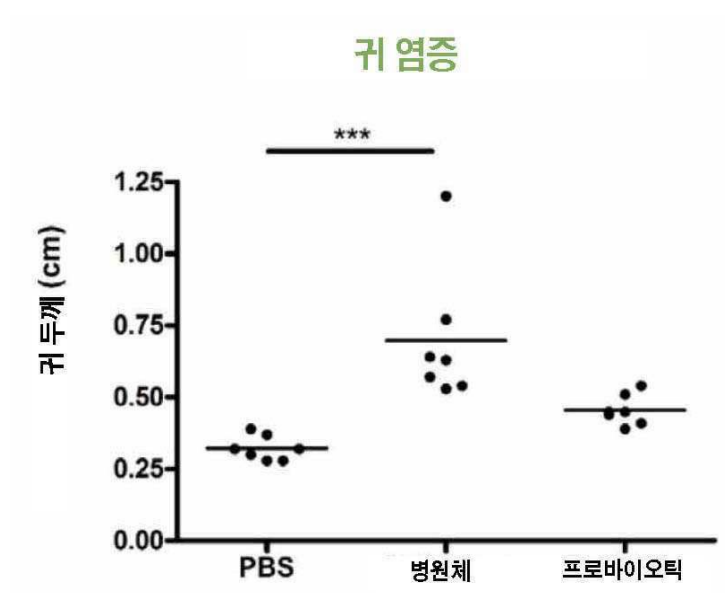
도면12



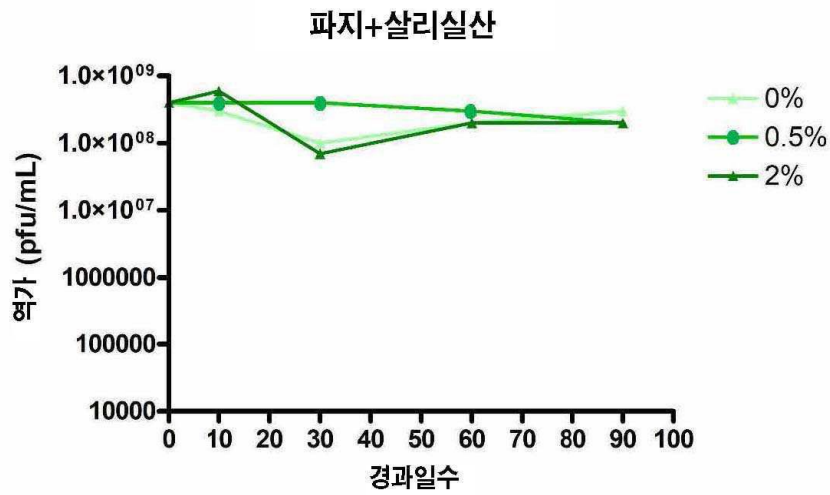
도면13



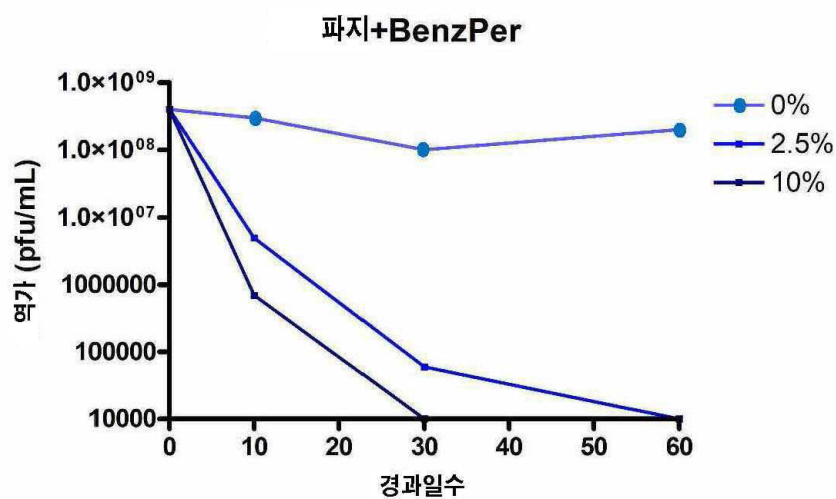
도면14



도면15



도면16



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> Phi Therapeutics Inc.

<120> COMPOSITIONS COMPRISING PROPIONIBACTERIUM ACNES BACTERIOPHAGES
FOR TREATING ACNE

<130> 052004-503001WO

<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

```

agtgaatac ctcccttttg tggttttgtc tgtttgtcga ctttttgtgt tggtagtgag      60
tgtttgtcag cctgagcttc ctgagtcctc tgagtgggtg ggggagacgc gtcgttgggtg    120

gcgtgtgtgg ggtgaggata gtcgcgcgcc gtatgtgtct gatgaggagt ggttgtttct      180
tatggatgct gcggtgattc atgattgtgt gtggcgtgag ggtcgcgcgg atttggtaggc      240
ttcgcttcgt gcgcatgtga aggcttttat gggcatgttg gataggattt cggttgatgt      300
ggcgtctggt ggccgtgggt ggggttctgc tgtggcgtat attgaccggt ataggaagcg      360
taggggggct tgagtaggtg tctggtgttg ttgggtctca ggttcctcgt caccgtgtgg      420
ctgcggcgta ttcggtgtct gctgggggtg atgctgggga gcttggctgt gcgtatgggt      480
tgacgcctga tccgtggcag cagcaggtgt tggatgattg gctggctgtc ggtagcaatg      540

gcaggcttgc ttctggtgtg tgtgggggtg ttgttccgcg gcagaatggc aagaatgcta      600
ttttggagat tgtggagttg tttaaggcga ctattcaggg tcgccgtatt ttgcatacgg      660
ctcacgagtt gaagtcggct cgtaaggcgt ttatgcggtt gaggtcgttt tttagaatg      720
agcggcagtt tctgacttg tatcgtatgg tgaagtcgat tcgtgcgacg aatggtcagg      780
aggctattgt gttgcatcat ccgatttggt ccacttttga gaagaagtgt ggctgcagcg      840
gttgggggtc ggttagattt gtggctcgtg gccgggggtc ggctcgcggg tttagcgttg      900
atgatttggt gtgtgatgag gctcaggagt tgcggatga gcagttggag gctttgcttc      960

ctacggtaa gctgccccg tctggtgatc cgcagcagat tttccttggt acgccgctg      1020
ggccgttggc tgatggttct gtggtgttgc gtttgcgtgg gcaggcgctt ggtggcggta      1080
aaaggtttgc gtggacggag ttttcgattc ctgacagatc tgatccggat gatgtgtcgc      1140
ggcagtggcg gaagttagcg ggggatacga atccggcggt ggggcgtcgc ctgaattttg      1200
ggaccgtaag cgatgagcat gagtcatgtt ctgctgccgg ttttgctcgg gagcggcttg      1260
gctggtggga tcgtggccag tctgctgcgt ctgtggttcc tgctgataag tgggctcagt      1320
ctgcggtgga tgaggcgagt ctggttggcg ggaaagtgtt tgggtgtctc ttttctcgtt      1380

ctgggggatc ggttgccttg gcgggtgccg gcaagactga tgctgggggt catgttgagg      1440
ttattgatgg gctgtcggga acgattgttg atggtgtggg ccggttggct gactggttgg      1500
cggttcgttg gggtagact gaccggatca tggttgccgg gtctggtgcg gtgttgttgc      1560
agaaggcgtt gacggatcgt ggtattccgg gccgtggcgt ggtggttgcg gatactggcg      1620

```


tttatgtgga ggcttgtcag gcgtttcttg aggggtgtcag gtcgggtgtg atcagtcac	1680
ctcgtgctga ttctcgccgt gacatgttgg atattgctgt gaggtcggct gtgcagaagc	1740
gtaaggggtc tgcgtgggggt tggggttcct cgtttaagga tggttctgag gttcctttgg	1800
aggctgtgtc ttigggcttt ttgggggcta aacgtgttcg tcgtggccgt cgggagcgt	1860
gtggtaggaa gcgggtgtct gtggatatga ctcggatgag ttggctctga ttgagggcat	1920
gtacgatcgt atccaaaggt tgtcttcgtg gcattgttgt attgagggt actatgaggg	1980
ctctaactcg gtgcgtgacc ttgggtggc tattccgccg gagttgcagc gtgtgcagac	2040
tgtggtgtcg tggcctggta tagctgtgga tgccttgag gagcgtctgg attggcttgg	2100
ctggactaat ggtgacggct acggccttga tgggtgtgtat gctgcgaac ggcttgctac	2160
ggcgtcgtgt gatgtgcatt tggatgcgct gatttttggg ttgtcgtttg ttgcgatcat	2220
tcctcatggt gatggtacgg tgtcggttcg tccgcagtca ccaaagaatt gtacgggcaa	2280
gttttcggct gacgggtctc gtttgatgc gggtttgggt gtgcagcaga cgtgtgatcc	2340
tgaggttgtt gaggtgagc ttttgcttc tgatgtgatt gttcaggtgg agcggcgggg	2400
ttcgcgtgaa tgggttgagg tggatcgtat accgaatgtg ttgggtgcgg ttccgttgg	2460
gcctattgtg aatcgtgcc gtacttctag gattgatggc cgttcggaga ttacaggtc	2520
tattagggct tacacggatg aggcgtgtcg cacactgtt gggcagctc tgaatcgtga	2580
tttttatcgc tatcctcagc gttgggtgac tggcgtgagc gcggatgagt ttgcgagcc	2640
tggctgggtc ctgtcatgg cttctgtgtg ggctgtggat aaggatgatg acggtgacac	2700
tccgaatgtg gggctgttc ctgtcaatag tcctacaccg tattcggatc agatgagact	2760
gttggcgcag ttactgcgg gtgaggcggc tgttccgaa cgtatattcg ggtttatcac	2820
gtctaacca ctagtgggg aggccttggc tgccgaggaa tctcggcttg tgaagcgtgc	2880
tgagcggcgt caaacgtcgt ttggtcaggg ttggctgtcg gttggtttt tggctgcaa	2940
ggcgttggat tctcgtgtg atgaggccga ttttttggg gatgttgggt tgcgttggcg	3000
tgatgttcg acgcctaccc gggcggctac ggctgatgct gtgacgaagc ttgttgggtc	3060
cggtatttt cctgctgatt ctcgtacggg gttggagatg ttggggcttg atgatgtgca	3120
ggttgaggct gtgatgcgtc atcgtgctga gtcgtctgac ccgttggcgg tgcttgcctg	3180
ggctatatcg cgtcaaaacta acgaggtatg ataggcgtat gcttcggggg ttgagcgag	3240
gcttgcggcg acigagtac agcgtgaggc ggtcaggttt gctgggaagt atgcgggcta	3300
ttattctgag cttggctgtt tgtggcgtgc cggcaggatg agtgacacgc agtatgtgcg	3360
tttgtgtgtg gagtgggagc gtgccggcca tgatggttcg gcatcgttgg ctgccaggtt	3420

tgtgtcggat tttcgccggt tgaatggtgt ggatccgggt ttgatttgt atgacgagtt	3480
tgatgctgcg gcggctttgg ctaggtctat ttcgaccacg aagattcttg agagtgaccc	3540
ggatagggcg aatgacacga ttgatgcgat ggcggcgggt tttgatcggg ctgttatgaa	3600
tgctggccgt gacacggttg agtggctctgc gggcgcgcag ggtaggtcgt ggcgtcgggt	3660
gacggatggt gatccgtgtg ctttttgtgc catgttggct acgaggtcgg attatacgac	3720
aaaagagagg gcacttacta ctggacatac tcggcgctcat aagcgtggtg gtaagcgtec	3780
gtttggttcg aaglatcatg atcattgtgg ttgtacggtg gttgaggttg ttggcccttg	3840
ggaaccaaat agggctgatg ccgagtatca gaggacgtat gagaaggcct gtgagtgggt	3900
tgatgatcat gggttcgacg aatcgccctgg caatatcttg aaggctatgc gtactgttgg	3960
cgacatgaga taatttgatg tggtttccgg ttgtgcgccg ccggttattg gtgcacaggg	4020
ttgtctcccg cacgggggtc aacaatatg tgtgttttc cgcaaggagt gtagggttag	4080
gctatggccg atcagagtgt tgaggaacag aatgttgaca atgatgttg ggagtcgga	4140
aaggataacg gcattgttga tacagtaaaa gacgatggcg ggcaggaggt agccgacaat	4200
cagttgaaga atgaaggcga gggtaaatcg ccggggactg attggaaggc tgaggcccgt	4260
aagtgggagt ctctgtctaa aagtaatttt gccgagttgg agaagcttcg cgcctcggat	4320
ggtgatgcgg ggtctacgat tgatgagctt cgcgcgaaga atgaggaact cgaagaccgg	4380
atcaatgggt ttgttcttga ggggtgtgaag cgcgaggtgg ctgccgagtg tggcctgtcg	4440
ggtgatgctg tcgctttctt gtcgggtggc gataaggagt cgcttgccga gtctgcgaaa	4500
gctttgaagg gtttgatcga ccatagtagt ggtggcgcgg gtgtgcgccg tcttgcgggg	4560
agtgcctccg ttgatgatgt taaacgacgt gagggtgtcg cgtttgtgga tgctctgtc	4620
aataattcta ggagatgatt tgtgatggct gacgattttc tttctgcagg gaagcttgag	4680
cttcttggtt ctatgattgg tgcggttcgt gaccgtgcta tcgattctgg tgttttgcg	4740
aagctttcgc cggagcagcc gactattttc gggcctgtga agggcgcgt gtttagtggt	4800
gttctcgcg ccaagattgt tggtagggc gaggttaagc cttccgcgtc tgttgatgtt	4860
tcggcgttta ctgcgcagcc tatcaagggt gtgactcagc agcgtgtctc ggatgagttt	4920
atgtgggctg atgctgatta ccgtctgggt gtgcttcagg atctgatttc cccggtctt	4980
ggtgcttcga ttggtcgcgc cgtggatctg attgctttcc atggtattga tcctgccact	5040
ggtaaagcgg cttccgctgt gcatacttcg ctgaataaga cgaagaatat tgttgatgcc	5100
acggattctg ctacggctga tcttgtaag gctgtcggcc tgattgctgg tgctggtttg	5160

caggttccta acggggttgc ttggatccg gcgttctcgt ttgcgctgic tactgaggtg 5220
 tatccgaagg ggtctccgct tgccggtcag cctatgtatc ctgccgccgg gtttgccggt 5280
 ttggataatt ggcgcgggct gaatgttggg gcttcttcga ctgtttctgg cgcgccggag 5340
 atgtcgctg cctctggcgt taaggctatt gttggtgatt tctctcgtgt tcattggggg 5400
 ttccagcgta acttcccgat cgagcttata gagtatggg acccgatca gactgggcgt 5460
 gacttgaagg gccataatga ggttatggtt cgtgccgagg ctgtcctgta gtttgcgatt 5520
 gagtcgcttg attcggttgc tgttgtgaag gagaaggctg cccgaagcc taatccgccg 5580

 gccgagaact gattcatttg ttgcggtgat gttttctatg tgcagggggg ggtgttgatg 5640
 ggtatcattt tgaagcctga ggatattgag cctttcgccg atattcctag agagaagctt 5700
 gaggcgatga ttgccgatgt ggaggctgtg gctgtcagtg tcgccccctg tatcgctaaa 5760
 ccggaattca aatacaagga tgccgctaag gctattctgc gcagggccct gttgcgctgg 5820
 aatgataccg gggtttcggg tcagggtcag tacgagtcgt cgggcccgtt tgctcagact 5880
 acacggtcga atactccac gaatttggtt tggccttctg agattgccgc gttgaagaag 5940
 ttgtgtgagg gtgatggagg ggctggtaaa gcgttcacta ttacaccgac catgaggagt 6000

 agtgtgaatc attctgaggt gtgttccacg gtgtgggggt agggttgctc gtgcggatct 6060
 gatattaacg gctatgctgg ccttttgtgg gagatatgat atgaccggtt ttccttacgg 6120
 tgaaacgggt gtgatgcttc aaccgactgt tcgtgtcgat gatcttggcg acaaggtgga 6180
 agactggtct aagcctgtcg agactgtgta ccataacgtg gccatctatg cttccgtttc 6240
 gcaggaggat gaggctgccg gccgtgactc tgactatgag cattggtcga tgcttttcaa 6300
 gcagcctgtt gtgggtgccg gttatcgttg ccggtggcgt attcgggggt tggtttggga 6360
 ggcgacggg tctcctatcg tgtggcatca tccgatgtct ggttgggatg ctggtacgca 6420

 ggttaatgtg aagcgtaaga agggctgatg ggttgtggct caggatgtga atgtgaagct 6480
 gaacttgccg ggtattcgtg aggtgttgaa gtcttctggg gtgcagtcga tgttggtga 6540
 gcgtggcgag cgggtgaggg gtgcggcttc ggcaaatgtt ggcgtaaatg cttttgatag 6600
 ggccaatac cgtagtgggt tgtcgtcgga ggtgcagggt caccgtgtgg aggctgtggc 6660
 gaggattggc accacctata aggggtggga gcgtattgag gcgaagcatg gcacgttggc 6720
 gaggtcgatt ggggctgcgt cgtgatcgtt tacggtgac cgcgtgtgtg ggctaaacgt 6780
 gtgctcaagg atgatggctg gctgtccgat ataccctgtg tggggacggg gcctgacgat 6840

 ttccagcgtg acctgatttg gttggcgttg gatggcgcc cacagttgca tgttcgcgag 6900
 cagggtgttt tgccggtgaa cgtgttttct gatatgctg atcgtgcat gtgcctagcc 6960
 aggcgggttg aggcgttct ttagacgggt gtggacgggt acccggtggt gttttgtcga 7020

cgggtctactg gccctgattt gctgggtgat gggtgcacgtt ttgatgtgta ttcgctgttt 7080
 gagctgatat gcaggccctg cgaatccgag taaacgtttt gttttgatat tgttgtttgt 7140
 tttttgtttg atattgtttt tgggggttat gatggctgga acacgtaaag cgtctaattgt 7200
 tcgttccgcg gttacgggtg acgtctatat tggtaaagct catgccggtg acactattga 7260

 tgggtgtaag acggttcctg acgggcttac agcttttaggg tatctgtctg atgacgggtt 7320
 taagattaaa ccggagcgta aaacggatga tttgaaggct tggcagaatg cggatgttgt 7380
 tcgcactgtg gctacggaat cgtctatcga gatttctttc cagctgatcg agtctaagaa 7440
 ggaggttatc gagctgtttt ggacgtcgaa ggttactgcc ggagccgatt cgggttcgtt 7500
 cgataattct cctgggtcca cgacgggtgt tcatgccctg ttgatggata ttgttgatgg 7560
 cgatcagggtt attcgtact atttcctga ggttgagttg atcgatcgtg acgagattaa 7620
 gggttaagaat ggcgaggtgt atgggtatgg tgtgacgttg aaggcgtatc ctgccagat 7680

 taataagaag ggtagtcggg tgtctggctg ggggtggatg acggctttaa aagctgatac 7740
 tcctccgact cctcctccgg ccccgaaatcc tccgaagcct gagccggatc cgaatccgcc 7800
 gtctaataac tgatacacat agtttgaggg attgttgata gatgagtgac acgggttaca 7860
 cgttgaagat tggtagacct agctgggtgt tggcggatgc ggaggagacg gctcaggctg 7920
 ttctgcccc cgttttccgt cgtgctgcta agattgcca gtcgggtgag tctgaggatt 7980
 tcgccagggt tgaggtgatg ttttctatgt tggaggctgc cgccccggct gacgcggtgg 8040
 aggccttga ggggcttctt atggttcgtg tggccgagat tttccgccag tggatggaat 8100

 acaagcctga cggtaagggt gcctcgctgg gggaatagtt tggctccacg gcctgattga 8160
 tgattatcgt ggggccatcg aatacattt ccgcaccaag tttgggtgtt ctgtttatag 8220
 tgttgggtggc ccgcagatgt gttgggggtga ggctgtccgg ctggctggcg tgttgtgtac 8280
 cgatacgtct agccagtgg cgccccacct gaatggttgg aagcgccgt ttgagtgggtg 8340
 cgagtgggct gtgttgaca tgctggatca ttacaggtct gctaatagtg aggggcagcc 8400
 ggagcctgtg gcgaggccta cggatgagcg tagggcccgg ttacgtctg ggcaggtgga 8460
 cgataatttg gcgctgttc gtgctgggtg cggggtgtct cgcgagatta atattatggg 8520

 gigaatagt tttgtctggt gagattgctt ccgcataatgt gtcgttgtat acgaagatgc 8580
 ctggtttgaa ggcggatgtt ggtaaacagc tttctggggg gatgcctgct gagggtcagc 8640
 gttcgggtag ttgtttgct aagggaatga agttggctct tggtggtgcg gcgatgatgg 8700
 gtgccatcaa tgttgctaag aagggcctca agtcgattta tgatgtgact attggtggcg 8760
 gtattgctag ggcgatggct attgatgagg ctcaggctaa gttgactggt ttgggtcata 8820
 cgtcttctga cacgtcttcg attatgaatt cggctattga ggctgttact ggtacgtcgt 8880

atgcgttggg ggatgcggcg tctacggctg cggcgttgtc tgcttcgggt gtgaagtctg	8940
gcgggcagat gacggatgtg ttgaagactg tcgccgatgt gtcttatatt tcgggtaagt	9000
cgtttcagga tacgggcgct atttttacgt ctgtgatggc tcgcggttaag ttgcagggcg	9060
atgacatgtt gcagcttact atggcgggtg ttctgtcct gtctttgctt gccaggcaga	9120
ctggtaaaac gtctgtgag gtgtcgcaga tgggtgtcaaa ggggcagatt gattttaaca	9180
cgtttcgggc tgcgatgaag ctggcatgg gtggtgctgc gcaggcgtct ggttaagacgt	9240
ttgagggcg taagaagaat gtaagggcg ccttgggtta tcttgggtct acggctatgg	9300
ccccgtttct taacgggttg cggcagattt ttgttgcgtt gaatccggtt atcaagtctg	9360
tcacggattc cgigaagccg atgtttgctg ccgtcgatgc tggatattcag cgtatgatgc	9420
cgctctattt ggcttggtt aaccgtatgc cgctatgat cactcgaatg aatgcacaga	9480
tgcgcgcaa ggtggagcag ttgaagggcg tttttgcaag gttgcatttg cctgttctta	9540
aggatgaattt gggtagcatg ttgtctggcg gcaccgcagt gtccggtatt gtgtctcgg	9600
gtgttgggaa gcttgtcgcg gggtttccc cgttggcggg gtcgttgaag aatctgttgc	9660
cgctgtttgg tgctttgagg ggtgccgccc gggggcttgg tggcgtgttt cgcgccttgg	9720
gtggccctgt tggatattgt atcggttgt ttgtgcat gtttgctacg aacgcccagt	9780
tccgtgccgc tgttatgcag ctgttggggg tggttggccg ggctttgggg cagattatgg	9840
tcgccttgca gccattgttc gggattgttg ctggcgtggt tgccaggttg gctcccgttt	9900
ttggccagat tattggtatg gtgtctggtt tggctgccc gctggtgcct gttattggtta	9960
tgcttattgc ccggtggtt cctgttatca ccagattat tggataggta acccaggttg	10020
ctgccatgtt gtigcciatg ctgatgccgg ttattcaggc tgttgttgc gtgatacggc	10080
aggttattgg tgtggtcatg cagttgatac ctgttttgat gccggttgtg cagcagattt	10140
tgggtgctgt catgtctgtt ttgccgccga ttgttggttt gatacggtcg ctgataccgg	10200
tgatcatgtc gattatgcgt gtggtggtgc aggttgttgg tgccgtgcta caggtggtgg	10260
cccgtattat tccggttgtt atgccgattt atgtttcggg gattggattc attgccaaga	10320
tttatgctgc ggttatcgtt tttagaggta aggttatttg cgtattctt cgtactatta	10380
cgtggattgt gaatcattca gtgtctggcg tgaggctctat gggcacggcc atccagaatg	10440
gctggaatca tatcaaatcg ttacgtcgg cgtttattaa cggtttcaag tcgatcattt	10500
ctgccggtgt tgccgcggtt gtgggttttt ttacgcggct tggtttgtcg gttgcctccc	10560
atgtgaggtc tggttttaac gcggcccgtg gtgctgtttc ttctgcgatg aatgctattc	10620

ggagtgttgt gtcttcggtg gcgtctgctg ttggcgggtt tttcgggtcg atggcgtcta 10680
 gggttcgtag tgggtgctgt gcgcgggttta atggtgcccc gagtgcggct tcttctgcta 10740
 tgcattctat ggggtctcgc gtgtctaacg gtgtgcatgg tgtgctgggg tttttccgga 10800
 atttccttgg caatattagg ggcgccttgg gtagtatggg gtccctgttg gtgtcggctg 10860
 gccgtgatgt ggtgtctggt ttgggtaacg gtatccggaa tgctttgagt gccctgttgg 10920
 atacggtgcg taacatgggt tcccagattg cgaacgcggc gaagtctgcg ctgggtattc 10980
 attccccgct tcgggtgttt cgtgacgagg ttggccgtca ggttgttgcc ggtttggctg 11040

 aggggatcac cgggaatgct ggtttggcgt tggatgcgat gtctggttg gctggccgtc 11100
 ttccggatgc tgggatgcc cggtttgggt tgcgatcgtc tgtgggctcg tttacccgt 11160
 acgaccggtg tcggcgtgcg aacgagaaga gtgttgttgt gaattgaac ggaccacgt 11220
 atggggatcc tcccgagttt gcgaagcggg ttgagcgtca gcagcgtgac gctttgaatg 11280
 cgttggctta cgtgtgatcg aggggggtgt gtgcatgttt attcctgacc cgtctgatcg 11340
 tgccggtttg actgtggatt ggactatgtt tccgttgggt ggtaatgctc cggagcgtgt 11400
 gcttcatttg acggattata cggggtcgtc tccggtcatg ttgttgaatg attcgttgcg 11460

 cggcctgggt atgcctgagg tggagcagtt ttctcaaacg catgttggtg tgcattggtc 11520
 ggagtggcgc gggtttaatg tgaagcctcg cgaggtgact ttgccggtgt tgggtgcggg 11580
 tgttgacccg gatccggtgg gcgggtttcg tgacggtttt ttgaaggcgt atgacgcgtt 11640
 tlggtctgcg tttcctccgg gcgaggtggg ggagttgtct gtgaagactc ctgccggtcg 11700
 tgagcgtgtg ttgaagtgcc ggtttgattc ggctgatgac acgtttacgg ttgatccggt 11760
 gaaccgtggc tatgcgcgct atctgttgca ttgacagct tatgatccgt tttggtatgg 11820
 ggatgagcaa aagtttcgtt ttagtaacgc gaagttgcag gattggttgg gtggcggccc 11880

 tgtcggcaag aagggtaccg cgtttcctgt ggtgttaaca ccgggtgtgg gctcgggctg 11940
 ggataacctg tctaataagg gtgatgtgcc tgcgtggcct gtgattcgtg ttgagggtcc 12000
 tttggagtgc tgggtctgtc agattgatgg ttgctgtgtg tcttcggact atccggtcga 12060
 ggagtttgat tggatacta ttgatacggg tctcgcag cagtctgctg tgttgaacgg 12120
 gtttgaggat gtgatggatc gtttgacaga gtgggagttt gcgcctatcc cgcctggcgg 12180
 ttctaagagt gtgaatatg agatggttgg ttgggtgct attgttgtt cggtgcagta 12240
 caggtttttg agggcttgggt gaatagttga tggctggtct tgttccgcat gtaacattgt 12300

 ttacacctga ttatgccgt gtggcgcta tcaatttttt tgagtcgttg aagttgtcgt 12360
 tgaagtggaa tggtttgtcg actttggagt tgggtgtgtc gggggatcat tcgaggcttg 12420
 acgggttgac gaagccgggt gcgcggctgg ttgttgatta tgggtgtggc cagatttttt 12480

ctgggcctgt gcgtaaagt catggtgtgg gtccgtggcg ttcttcccgt gtgactataa	12540
cgtgtgagga tgatattcgg ctgttgtggc gtatgttgat gtggcctgtg aattatcgtc	12600
ctggttttgt tggataggag tggcgtgcgg acagggatta tgcccactat tccgggtgcgg	12660
ctgagtcggt tgctaagcag gtgttggggg ataatgcttg gcgttttccg cctggtttgt	12720
ttatgaacga tgatgagagt cgtggccgct atattaagga ttttcagggtg cggtttcacg	12780
tgtttgccga taagtgtgtg ccggtgttgt cgtgggctcg gatgactgtc acggtgaacc	12840
agttttagaa tgcgaagttt gatcagcgtg gtttgttgtt tgattgtgtg cctgctgtga	12900
cccgagcga tgtgttgact gccagctctg gttcgattgt gtcgtgggag tatgtgcgtg	12960
acgccccgaa ggctacttcg gtgggtggtt gtggcccgcg cgagggcaaa gatcggctgt	13020
tttgcgagga tgttgattcg atggccgagg atgactggtt tgatcgtgtc gaggtgttta	13080
aggatgcccc taacacggat tccgagaatg tgcatttat tgatgaggct gagcgggtgt	13140
tgtccgagtc gggggctacg tccgggttta agatcgagtt ggctgagtcg gatgtgttgc	13200
ggtttgggcc tggccgcctg atgccgggtg atcttatcta tgtggatgtg ggctcggggc	13260
ctattgcgga gattgtgcgc cagattgatg tggagtgtga ttgccttgtt gatgggtgga	13320
cgaaggtagc tccggttgcg ggggattatg aggataatcc gtcggcgtcg ttggctcgcc	13380
gtgtggctgg tttggctgcg ggtgtgcggg atttgcaaaa attctaattg ttaggggttt	13440
gttgtgggta ttgtgtgtaa agggtttgat ggtgtgttga ccgagtatga ttgggctcaa	13500
atgtctggtc tgatgggtaa tatgccgtcc gtgaaagggc cggatgattt tcgtgtcggc	13560
actacgattc agggttccac ggtgttgtgt gaggtcctgc cggggcaggc ttgggctcac	13620
ggggtgatgt gcacgtcgaa tgctgttgag acggtgacag gtcagcttcc gggcccgggt	13680
gagaccgcct acgactatgt gtctctgtcg cgggattggc aggagaatac ggccaagttg	13740
gagattgttc ctggggggcg tgcggagcgt gcccgtagcg tgttgcgtgc ggagcctggc	13800
gtgtaccatc agcagttgtt ggctactttg gtggtgtcgt ctaacgggtt gcagcagcag	13860
cttgacagga gggctatagc ggcccgtgtg gcgtttgggg agtctactgc atgtgatcct	13920
acccctgtgg agggtagacc ggtgatggtg ccttctgggg ctgtgttggc taatcatgct	13980
aacgagtgga tgctgtgtc tccgcggatt gagacgggca ctaagtcgat catgtttggc	14040
gggtctgctg tgatgctta cagattccg ttgatcgcc agtttgctag tccgctgtt	14100
gtggtggcgt ctatggctac ggcggctggg ggcacgaccc agattgatgt gaaagcctac	14160
aatgtgactg cccaaaattt tagtttggcg ttattacga atgatggtt gaagccgaat	14220
ggtgtgcctg cgggtggctaa ttggattgct gtcggcgtgt gactgtacag gtgttgtggc	14280
ggatggtgtg atgttggggg gctgtggtgt cgtgggttac tcctgactg gtggcctcta	14340

tttgtaccgc gttggccacg gttttgggtt ctgttcaggc tgtcacgtct aaatctagga	14400
ggcgttttgcg ccgcctgtcg gcgcagggtg atcgatgga agagtatacg tggggtgtgc	14460
ggcgcgaggt gcgaaggttt aacgccgggc ttcctgacga ggtggagcct atgcatctcc	14520
ctgatttgcc cgagtttttg aaagatactg ttgatggtgg aggtgagtag ggttgaggga	14580
gttggaggag gagaagcggc agccgccgaa ttttgagaag gcttcactgg tgttgctgtt	14640
tttgtcgctt gtgttattgg ctgtggttgc tgcgggtgct ttgcgtttcg gggctgtatc	14700
ctctgagcgg gattcggagc aggcgagggc ccagtcgaat ggtacagccg ccaagggttt	14760
agccagcagt gtgcggcagg tgtgtgctca gggtaggacgg gagtctgtgc ggcttcacca	14820
gtctggtttg tgtgtggatg ctacagctgt tgagcgtagt gtgcagggtg tgccgggtcc	14880
tgccggtgag cgcggcccgc aaggcccggc aggtgtggac ggccgggatg gtgttaatgg	14940
ttcggtctgg ctggttggcc ctgtgggtcc gcagggttcc ccgggtttga atggtgtgaa	15000
aggtcctgac gggttgcctg gcgctaacgg ttcggatggc cgtgatggtg tggacggtgt	15060
gaacggcaat gatggcgtg atggtcggga tggttcggcc ggtgagcgcg gtgatgtggg	15120
cccctcaggt cctgcggccc cgcaagggtc acagggtgaa cggggtgagc gcggccccgc	15180
cgggtgcgaat ggcacgaatg gcaaggacgg taaggatggt gccgacggcc gtgatgggcg	15240
ttcggttgtg tctgtgtact gtttcggtgg cctgccaggg tgtgaaacca tcacctgtgg	15300
ttacctgtc atcccgtaaa tagaagaaga gggaagggtg ttactagtgt tgatttgtgt	15360
ttttggtggt ggtgtgtgtg gagatacatt cctgcagcgc atcactctgc cggctcta	15420
aatccggtga acagggttgt gattcatgca acatgcccg atgtgggtt tccgtccgcc	15480
tcacgtaagg ggcgggcggt gtctacagca aactatttcg cttccccatc gtctggtggt	15540
tcggcgcat atgtgtgtga tattggggag acggtgcaat gcttctcgga gtctacgatt	15600
ggttggcatg ccccgccgaa tccgcattct ttgggtatcg agatttgcgc ggatgggggt	15660
tcgcatgcct cgttccgtgt gccggggcat gcttacactc gggagcagt gcttgatccg	15720
caggtgtggc ctgccgttga gagggcggcg gtgctgtgta gacgtttgtg tgacaaatat	15780
aatgttccga aaaggaaact gtcggctgcc gatttgaagg ctggcaggcg ggggtgtgt	15840
ggccatgtgg atgttacgga tgcgtggcat cagtcggatc atgacgatcc tgggccgtgg	15900
tttccgtggg acaaatttat ggccgtcgtc aacggcggca gtggagatag tggggagtta	15960
actgtggctg atgtgaaagc cttgcatgat cagattaaac aattgtctgc tcagcttact	16020
ggttcggtga ataagctgca ccatgatgtt ggtgtggttc aggttcagaa tgggtgattg	16080

ggtaaactg ttgatgcctt gtcgtgggtg aagaatcctg tgacggggaa gctgtggcgc	16140
actaaggatg cctgtggag tgtctggtat tacgtgttg agtgtcgtag ccgtcttgac	16200
aggctcgagt ctgctgtcaa cgatttga aaagtatggt ggtttgttgt gggtaaacag	16260
ttttggttag gtttgctaga gcgggaggct aagacttttg tgcaaactgt tgttgctgtg	16320
ttgggggtga cggcgggtgt cacgtatacg gcggagtcgt ttcgtggttt gccgtgggag	16380
tctgcgttga ttacggctac ggttgctgcg gtcctgtcgg tggtacctc gtttggttagc	16440
ccgtcgtttg tggctggtaa gccgaaaacc acgcctgtgg atgcgggttt ggttcgccg	16500
gatgatcccg gaatagtga gccacatg gtggatgtgt cggatcctgg catgatcgag	16560
cctgcagatg atgtggatct tgggttaggc tatgtgccga aacatgctgc cgagtcggag	16620
gttggcacgg tagagtcgac tgttgcataa gtgaatatag atgtgtgcc cagcgggtgt	16680
gccacgattg tgtggtggtt gccgtgggg cactatTTTT gtatattgcg gtgtggctat	16740
gattcgttgc tgtcgatggt gtcttcgagc atctggtaca ggtggaggca ggtagagata	16800
gtttcgttgc cctggctcag aacgttcgg ccgataacat tttgttgtt gtccgggtgg	16860
cggatgatag accacatgat ctgctgggt gccgcctgca atagttttgc ctggtatgcg	16920
attccagcga gccagtctag tgcttcctgg ctgcatagg gtgtctggtc ctgctgttg	16980
cttgtgggtt gtctgcact gtgcatagc cacaggattt cgctgcactc gtctagcgtg	17040
tcctggtcta tagcgagatc gtgcaggctg acattgttga cggtaagggt cacgttgtcg	17100
aggagatgg gtacaccgta ctggttttgc acaccgtcaa caatgtttc caattgctgc	17160
atgttggtgg gctgttgtt gacgatacgg tgtatcgtg tgttgagggt ggtgtagggtg	17220
atattgtgtg tgtgttcat cgtgttatgc cattccttcg ttatcgtctg gcctgtagta	17280
tgtgctgttt gcgtactcg ttaacgtcat cagtgtttgg tctgccact gtttcacagt	17340
ctgccttgc actccgagtc gttgggaggc tgtggcgtag gtttggcat acccgatac	17400
ttccctgaat gctccaacc gtgccaatg ttttcgtgt ttggatggct ggcaggcgag	17460
ggtgtagtcg tcgatggcta gctgtatgc gatcatggtg gcaatgttgt tgccgtggtg	17520
ttgtggcgcg gttggtgggg gtggcattcc tggctccaca ctgggtttcc atgggcctcc	17580
gttccagatc cattgggagg cttggatgat gtctgcggtg gtgtagggtt ggttcactgg	17640
tcatccctg aacaggttgt ctgggttgct ggtgcggatt gtgtcgaatc gtccgacgca	17700
gtggcagtag tcgtacatga gtttgataat gtgttggtgg tctcccaat aggtgtttcc	17760
gctgatgctg taggtggctg tgccgtcttt actaatagtg tatttggcgg tgatggtttc	17820
gggggttttc gtgtcggta tgatggctgt ggtgggtgtg cctacggttt ggagcacggt	17880
ggtttgggtt ccgtcgtcga tgggtgtttt aaccatgagg tgtgttctcc ctttgtgtta	17940

gttgctggtt tggttgtcgg ctagatgaat gatgtcgggt aagggtttcg gctggcttaa	18000
atgttgtgtg gttttgttgg ctagccgttt ggctaccctg tagcacattt tgggttagtg	18060
tttgttgtct aggttgttgt attgttcccg caccgcaata tatagcaggg agtcttggtg	18120
caggtcgtct gcattgattg cggggttagtg tgcggctgtt ttagtgcatg cccggttag	18180
tgtgcgtaga tgatggtctg tggccacac ccacgatgcg gtggtggcta ggtcggcttt	18240
tgttggtcgt cggtcatgg catctctttc atctggctat ctggtagttg tttggtgttt	18300
tgttgttgat agttagcac acgagtcgg ggtttccggg ggtgcccgtc ttgtgccggt	18360
accatgtgga ttcccttcc atggatgggc attggatgaa ggtgcgttgt ccttggtcgg	18420
agatttctag gtggtgcctg tgtccggcca tgaggatgtg ggatgtggg cgttttgga	18480
attcttgtcc gcgccacaa tcatagtgtt tgccggtgcg ccattggtgg ccgtgggcgt	18540
gtagtatccg tgtccggct acttcgacgg tgggtgtcat ttcgtctcgg ctggggaaat	18600
aaaagttag gtgggglat tggttggtga gctggtaggc ttctgcgatg gcgcggcagc	18660
agtctacgtc gaaggagtcg tcgtaggtgg tgactccttt gccgaagcgt acggcttctc	18720
cgtggttgcc ggggatggat gtgatggtca cgtttttgca gtggtcgaac atgtggatga	18780
gttgcatcat ggccatcggg gtgagcctga tttgttccgt caaggggggt tgtgtgcgcc	18840
aggcgttgtt gcctccttgt gacacgtatc cttcgatcat gtcgccagg aatgcgatgt	18900
ggactcgttc gggtttgctt gcctgtgcc agtagtgtt agctgatgtg agggagcgca	18960
gtagtcgtc gccgaagtgt gatgtttccc cgccggggat gcctttgccg atttgaagt	19020
gcctgcccc gatgacgaag gccgcagtgc ttagtcggt gcgggtgtcc gtctcgggtt	19080
ttgggggtgt ccattcggct agtttatcga cgagttcgtc tacagggtag gggtttgtt	19140
cgggttggtg gtcatgatt tttgtacgg atctgcctgt ttctccgtt gggagtgtcc	19200
attcggagat gcgtgtcgg cgtagcgtgc cgtttcgag atcatcgag atggtgtctg	19260
cttcgtatc gtggttggt agctgggtga gtagccgtc tatgttgtct atcactgggt	19320
atcctcttct tgcgggggtg tgttggttg tttgcggcgg tagtcttta taacgtggc	19380
ggagatgggg tatcctgcct gggtagctg ttttgctagc catgaggcgg ggatggttt	19440
gtcggcgagc acgtcggcag ccttgttgc gtagcgttg atgagtgtt cagttttgt	19500
tgccatggtg tccatcgtt tgttgtgtg gctgccatcc tgtgcggcag tcgccgtcgt	19560
ggcctggttt gcgtgtgcac cacgatacgg ttctgtctgt gtggttgagt gttttccgc	19620
acatgacgtt tttagatgc tctggcagt cgccgtcacc ctggttgctg gtttgtgtgt	19680
cgaagagtgt tttctggtg gtgaaatgt cggacacgg gccattatgt acgggtagta	19740
tccatgtttt ccattgttgt ttagccggg tgtccagtg gaattgttt gctgcgttcg	19800

tggtttgttt gatggttttg tagtagccga cgaggatgcg ctggtgttca ctgtcgggag	19860
ggttttggcc tcgccagtat tgtgccgcca cggcgtagcg gttgctggct gtgaaggcgt	19920
cccagcagta ttcaataatg tgtttagta cactatcggg catgtctcgt acttggtttt	19980
cgtcgagcca cgcgtcgaca atgatgttg cgtatggcgcg tttgtctttg gtggtgggtt	20040
tgaatcgcat gctcacagta cgggcctgtc gtcttgcag aaatcattaa aggatgattc	20100
gcttgcgcgg cgtgcttgtg tgatttgcgt gtcagaccag tcggggtgtt gctgtttcag	20160
atagtaccag tggcacgcat ttaggtttt gtctttagc cgggtgagat ggttttcgg	20220
gatgatattgt ttccacatag tccatgacac gtcgagccgg tccaatattt ccattgctgg	20280
aatgttgaac tgggtcagga agagtatttc gtgggtgtag tattccttct cgtactggc	20340
ccatccactt cgggtgcctgt tgggctgggt tttgggtag gcttcccggc atactttgtg	20400
caaatgtttg gccatgtcgt cgggtagttt aatgtcaggg ttggcgcgga tcatggatcg	20460
catcccatca taggtgggtg cccaggtgtg catgatgtag gtggggtctt caccatcagc	20520
ccatttttct gcacagatgg cgaggcggat gcgtctcctg gctgattggc tgggtgttgcg	20580
ccggttgggg atggggcacg tgtcgagggg atccatgatg ttttgggtga cttttcttgg	20640
tttaggttgc ttgtgtggtt ttatttagc actgtgtcta gtgcttgtgt caaccctgtt	20700
ttgccggcct gaaggtaggt gtctgtgaca tccccagggt tgaggggcac atgggtggct	20760
tgggggagtg cggcctggag tgtttgggcc atctggtggc cgccttgtc tgggtctgac	20820
cagatgtaga tgtggtcgtg gccttcaaaa aatttgggtc aaaaagtgtt ccacaggtt	20880
gcgccgggta gggctacggc tggccatccg catgtttcga ggatcatgga gtcgaattcg	20940
ccctcgaaa tgtgcatttc ggctgccggg ttggccatgg cggccatgtt gtagatggag	21000
cctgtgtctc ctgccgggt tagatatattt ggggtgttgt gggttttgca atcatgttg	21060
agtgagcagc ggaaacgcat ttttcgtatt tcggctggcc cttcccagac ggggtacatg	21120
tatgggatgg tgatgactg gttgtagttt tcgtggcctt ggatggggtc attgtcgatg	21180
tatccaaggt ggtggtagcg ggctgtttct tcgtgatgc ctcttgccga gagcaggtcg	21240
agtatgtttt cgagggtgggt ttcgtagcgg gctgaggctt tctggattcg gcggcgttcc	21300
gcaatgttgt aggggcgtat gctgtcgtac attcgggttt tcttctcta atcgttgttt	21360
cagtttgttg agtccgcctc gcataccgca tgtgtggcag taccagacgc cttgtcgag	21420
gttgatgctc atggagggtt ggtgtgtcgt gtggaacggg cagaggatgt gttgctcgtt	21480
ccgtgacggg ttgtagcgtg tctggtgggc gtctaggagg cggcaggtgt cagaggtgtg	21540

ggaggagctc gttgagggtt gataccacat aggccttcgct ccagggtttg ttgcgctgtt	21600
tcatgatgac gattccgatg gtggatttgg tttcgcggtt tcggtgtgtt tcgtagtgc	21660
gtgcctccc gctggcttgt ttcacgaatt cggctagggtg tgcctgtcct gctttggctt	21720
cgatcacata ggttttgttg ccggttgtga ggatgaggtc gccttcgtct tctttaccgt	21780
tgagggtggag gcgttctata tcatagccgg tgcgcgtag ctggtggagg agtcttgttt	21840
cccattcggc gccggctcgg cggttgcgtg cctgttgtgt tgacatgata gtcctttatg	21900
ttcttgtgtc atgttccagg gctgtttttc tactaggggc ccgaagaatg tgtattcggg	21960
gtaggctcgt agtcgttcgt attttgttcc gtctgggctg gatttgccgg ttctctgttt	22020
caggacggcg atgcgtgcct cggcggggat ggtgaggccg ttgccgttgt cttcgccacc	22080
atacagggag actcccaata tgagtgtgg ttttccggag aggccgtttt tgatttccc	22140
cctagctggg ggggtgttca gtctgggtcc ggttttgtcg gttgcgtggt ggggtacgat	22200
gatgggtggag ccagtatctc tacctaaggc tggatccat tgcatggctt cttgctgtgc	22260
ctgatagtcg gattcgcagt cttggatgtc catcaggttg tctataaaa taatgggtgg	22320
gaagggtgtc cacatttcca tgtaggcttg cagttccatg gtgatgtctg tccatgtgat	22380
gggtgactgg aatgagaagg tgatgtgtcc gccgtgggtg atgctgtctc gatagtattc	22440
tggcccgtag ttgtcgatgt tgtgttgtat ctgttgggtg gtgtgttggg tgttgagtga	22500
gatgattcgt gtggaggcct cccagggtgt catgtccct gatatgtaga gggctggctg	22560
gttgagcatc gcggtgatga acatggctag cctgatattt tggctgccgg accgccccgc	22620
gatcatgacc aaatcccctt tgtggatgtg catgtccagg ttgtcataca aggggtgctag	22680
ttggggtatg cggggcagtt cggcggctgt ttgggaggcc ctctcgaagg atctttggag	22740
agagagcatc gggaccttaa tctatctgtt ggttgggtgt gttttggtgg tcagatggag	22800
tcgatgtcga tgtcagcatc ggccggggct gtggtgtcgt ctagctggcc gttgtcgcgt	22860
ttgtctacat attcggcaac cttatcgtag atggcgtcgt cgagggtttt gaggacgacc	22920
gcgttgaacc cgtttttggt gcgcacggtg gcaagtttga aggcctgttc ttcgccgaga	22980
tatgcttcta ggtcgcggat catggagtgt gggcggctgt tgttgccggt tgccttttcg	23040
atgatggcgt tggggatggt ttctgggggt ccgttgttga gatcctggag ggtgtggaag	23100
attgtgacat cagcgtatag gcggtctcgt acctgtccac cgtagccttc ggtgttgtgt	23160
tctacgtcgc ggattttgaa ggcgatggcg gtggcgtcct ggtttcgga ggggttgaag	23220
aaggtgctgt tgcgttgtt gtggtagtgt gcgagtcca tgattgtgtt atcctttact	23280
gttgtgtctg ttttttgtt cttatattgg ttatcgggt gaggtgttt cgtttgtcgc	23340
ggaaagcctc ggaacgtca ctgttactgg tgatggtcct cttgtactgt ttgagttagt	23400

ctgctagctg tgicttgctg gtggctttgt ttatccggtc gatgatgatg tcgttttcct	23460
gtgatgcgat ttgtttgacg tagtctttgg cggctttatc gtatcggctc tgaagcagga	23520
ttgctgcgct agcgatgagg gttgcgagat cccagtcttt ggatacggtt tcgtctttca	23580
atcctcctag cagatcaata atggattgtt tgatgtcttc tgcgggtgtc cgcgggatga	23640
ctgtccatgg ggcggcatag tgcaccctgt atttgagtgt gatagttagt tttccgctgt	23700
ctgtggtgtg ctgcgcggtc acgtgttttc cttttcgttg ttttcggctt ctggtggctg	23760
tacggtgggt tctatcgggt atctgtaggc gtctttcccg ttgacggccc agcaggcgctc	23820
cttgacgggg catcctttgc agagtgtgtt gacgtgggg acgaagatgc ctggtctgat	23880
tcctttcatt gcttgactgt acatggatga tacatgccgg taggtgttgt tgtcaagatc	23940
aatgagttcg gttgctgtgc cctgctcgac tgattgctcg tctcccttgg tggcggcggg	24000
tgtccaaaac atgcctttcg tcacatggat gccgtgttgg gcgagcatgt accggtatgt	24060
gtgcagctgc atactgtctg cgggtaggcg tccggttttg aggtccaaaa tgaaggtttc	24120
gccggtgtcg gtgtcgggtga ataccggctc aatataccg actatttttg tgtcatcgctc	24180
gagggtgggt tctaccgggt attcgatgcc tggctggccg tcaataacag cggcggcgta	24240
ttctgggtgg ttgcgcctcc atgttttcca gcggtccaca aaggcggggc cgtacatcat	24300
ccaccaattg tagtctttct tgtgtggccc gcctgactcg cacatgtttt tgcataattct	24360
gccggaggggc tttatgtttg tgccttcgga ttccggcagg gcgatttggg tgtcgaaaat	24420
gtttgtgaag gatgagagtt tgtctggcag tgcagggtat tcggcggggg tgtacagggtg	24480
taggtcgtat gtctcgggtga tgtggtgtat ggcgcttccg gcgatggtgg cgtaccagggt	24540
gtggtgttgg gcgtggtagc cgtgtgctag gcgccatttt tcgccgcatt cggccactg	24600
tgtgagtga ctgtaggaga tgtggcctgg atggttgatg gttttcgggt attgtgctag	24660
gggcattact tgtgccttt gtgggtgttc catgggttgc ggggtgtctt gccggcgtgg	24720
tgttgctggt aggcgaggag tgcgaggcag tgccaggcag cgtgtgccag atgcggcaaa	24780
tgtgattcgt tgtcgagggt gttgccttgc tgccatgata acaggcgcg gtagaggcg	24840
tcgacactgt ggtccacgg gtatcctccg gtccagtgt tgtcgccgta cttggtggca	24900
ccgtagcctg ccacggagcc tagggcgtgc aaggctgcgg ggtcgatgag ggagagcctg	24960
cagagtttca attcttttcg ggcaccgtc ttggggtcgg tgtacatgct ggtgggctca	25020
tccatggtgt gtgtgctcct taagcgtggg ttactggtta ttgtcgtggg cgagtgtctac	25080
ggcgagaata atgatggcga gggtttcagc gatcagtatg ggtgttgtga tcatttagtg	25140
tctcggggat tattggtgag tgttgatgca cctaggaggg tggcgagggc gcatgcggcg	25200
atggtggcga gggctgcctt gtgtgggggt cgggttgcgt acatccatgt gatgatgccg	25260

ccttgatcc aggcctagact ggtgaagaac gtttcgtaac tgtgtagctc aatgttggtg 25320

 ttgggtgtgt tcatgcttgc tcctgaagaa tgggtgtgat ggttttataa atgttgtaca 25380
 ggtcggtttc gatagataac agttgggtga tttggtggtc gagatcaatg tctgggttga 25440
 ggggtgtcga gcgggcggcg atatcggtgg cggtcgtag gcttactgct gcaccgtgga 25500
 tgatgtggca catgtcggtg aggccgactt tggcgatata gtgtgacatg agaggcataa 25560
 taggtgtgct gtctttctgg tcagcgtgaa ggggtgatgg acatatacctc tacctgtggt 25620
 ttgtcttcgg tgccggagac ttggcagaag actttcacat gcgtcttgga tgctccggcc 25680
 tgtttggcgg tggcaccgta ggcgatagta aaggtgtctt tgtgggcgcc gatgactttg 25740

 tgtaggaaga ggtcgaatgc ggggttgccg ttccatttga caccgttttc tgcggctgtc 25800
 tgggtggctt tctgattgca ggcgtgtcgc gcggtgatca tggtagacc ctgtctggtt 25860
 tcttcacccc ttgcttgggc ttgccggtgg gctttggcct gctcggcttg tagggagcgg 25920
 actgtcgcgg cctggcgggc cttcttctca gccttgcgt gctggacggt tttgggtgtc 25980
 cattcgggtg tggtgtggt tacctgtggt gcgggttggt aggcgagtgg cggattgtcg 26040
 tctggggctg gcatgaagga tgctcggca ataatggcga ctgtggcgcc tgcgatggtg 26100
 tagcctgttt tcttgttcat gattttatgt tcccccttcc ggggtgttgt tcgttctga 26160

 catggttaat actttcagcg gctgggcca ctgtcaaggc tgcgtcagt ttgtgtgagc 26220
 gtttcttgtg tggctagggg tgatggcttc ttccgcca taggatgtgc caccgtggt 26280
 ccagtatccg agtttgttc gctgcatgcc ctggcgctcc atctcgtcga tagtgaggca 26340
 cctgcggcga ttggggcctg tcttgacccc gtggtcgctt gtcgggtgca tgtcgctga 26400
 ggtggctact gtgaatgttt catggcagat ggtacagtgc tctggtcgat atccggtgat 26460
 tgtgctatcg cacttgtggc atgtccattc catgattgct cctattttcc attataagac 26520
 ttctgtagt gccattttag cgccttgcgg gtcttggggg tacaactata taggtcaggt 26580

 gtttctaggc gattctaggc tcattgtgtg tggctggggg ttatcgggc acacagggtg 26640
 agcaggtggc caacattgat gcgggtcaca ttccagtaga gttgcgtggc ttccccactg 26700
 gtgagcggct tccactcgtc atggctgaac acggtgccat cggatgcgat gaacgtgttg 26760
 gggcgtagct tgtggagtgc ggcttccacg ctctgccggt aggcctcggc gaggcctca 26820
 aaatccatgt ggtcgcaggg gaggttttcg aggcgtgtca ggtcgaaggg tgtggggcag 26880
 tcgtagctgg cgggggtgta gagctgggtg aagtgggttg cgatcttctg catcatgatt 26940
 cttttctga tgatggtgtg ttgagggttt atcgggtgga tgcgacaagg atggcgtcta 27000

catcgatcat gtcgatgaga tcgtggagtt cctcggcctc gttctcagtg agtggctgcc	27060
aggcgtatgc gccgtatagc gcgccgtcga ggggtgacagt ccacgggggc cggatgagtc	27120
glatggcttc ttgtacttta gcgtgggtaca tgcggcgcac catatccaga tcgatgtcgt	27180
ctgaatgggt tccgggtgagg ctgtggaggc tgagcgggtc gatgtctgtc tgcctgtaga	27240
gggatgtgaa ggatggggtg atgagtgtgc catccatgag tgtgtctctt tcggtggttg	27300
taggggttgt tgtggtttct agagtgtgcg ggcctgcgacc ccacagtcaa ggtgtcgctc	27360
aaactcagtg agcgtttcat atgggtgtgt tgggtgtgac agatgtcact taagccttga	27420
tggcctctct cagcgcctca aatcttctag gggtaggatt atgaagggtt ggcctgtctg	27480
atcgattcta ggccccatac agggcgctctg aggggtgtgt ctgagtata gtgggtgtgg	27540
cagatgatct agcgagtcaa ggtgccgagc tgagacataa gatctatcat ctaggtgtgt	27600
gagatgtatc acatctccc ggcttgggtg gcacctcaa ggccaccag tcgatctgac	27660
gtggagggtg tagcccagaa atactgttta aagccttcac acggcgccta ggagcgcctt	27720
acagggtggg ggctaggtat ttatacccc agcacattct gatcgattct agacgcctac	27780
aggagcccga tacacgatca gccatccaga cgcagatcat cagcacctat catggttagc	27840
taagcctcaa ctatgtggac agtgttgggt actgtggggg aagaaggaca cggtaaaaga	27900
aagaggggga gtatcagctt taaagcctta aggtcttagc gcttagcacc gatggtctta	27960
gcagttagca ccgagcccc tcaagggtc ggcatcagcc cgaacaggca cagccatgaa	28020
aggagtagac gccatcaggg aaggctttcg agtacagga gcctcagca cgagtactcg	28080
aaagcctgag ggaacaccca tcagactga ttagcctagc gtattcggaa aggacacaag	28140
agtgaagtgt gacagctgtc cgggagtgaa ccccgttctg actaggggtt tcagccttaa	28200
ccacctcaa aggttacaag actctaagaa aatttaagga aaagtttagg tttaatTTTT	28260
ggacctttac tacaaaaaac acccgtttac agccctcaaa cccgcctata gagccaaaac	28320
caccagtttg atcatccca ggtggggtat gataggctgg acaggtagcc agctggacgc	28380
aaggccggaa agtgctaacg cactttccaa cctcgttac catcagtcta ccaaactt	28440
aaagacctaa gggttagcg ctaagggtgt gatagcttag caccgagccc cctcaagggc	28500
tcggcatcag tcttaaagcc ttaaatactt aaagtaacta taaaacttta aaagctaac	28560
acttaaggat ataaacttta catcagtgtt taagacttaa aaacttaaaa taactattaa	28620
gacttaaagt aactataaaa cattaaagac ctttaagtact taaagttaac catcagctt	28680
aaactttact atgataacct ataagtctta aagcttatag gtataataat ataataaag	28740
tattaaagct tataagttat aaaagtttta gaagagttaa agggtttaact tctttacttc	28800
tcttctctct ttggttcttt ctctcttctc ttttttctt catcggggga gaagaggaa	28860

ctttaacgtc aacgctgatg gactttttcgc cgtgtgtctc gtgtgcttct ggtcgcaagc 28920
 tccccgcga cactccccac actcttttcac ctgtgtccct ttcaggctta gcgtgttcag 28980
 ctgaaggcgt acagcgtgtc acgcttaaac ccttaacacc aggtaagact taaagtgcac 29040
 attataagta gaagacttta aaaccttaag ggtgttcctg cttagcctgt gtcctttaac 29100

gctaggcgct aagccgtgaa acgtgaacac ccaccacccc ctcttctttt taccgtgtcc 29160
 ttcttctttt gacaccgtcg gggggcgatg tgatcttttt aacatgccag ggggtgcggg 29220
 tagaaaacaa ccaccccacc acaaacagaa cccccctca aacgcacaaa acagccccc 29280
 ggatcgatga acagggcaag ggcaaggat tcataccccc agacgattcc aggccgttag 29340
 agaggcaaat aagaccgta cagggttagg tgaggaatag acacatcatg gcacgcacca 29400
 atcgcacagc tagccaagcc caccgacgt ggccggcaacg actcatcacc caagcccaac 29460
 aacaaggcca aaccgaatgc ccactctgcg gagtaccat cacctgggac acacacgacc 29520

taccaaccag cccgaagcc gaccacatca caccgtcag caggggagga ctcaacaccc 29580
 tcgacaacgg gcaaatcatc tgcagaacat gcaacagaag caaaggcaat cgcagcgaac 29640
 caaacatcaa attccaacaa caaaccacaa aaacattgat tccatggtga caaaccggc 29700
 aacccccacc ggggacaccc cctgcacagg cgtgcaagac ctctacggc 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 tcttggtca ggacgaacgc tggcggcgtg cttaacacat 60

gcaagtcgaa cggaaggcc ctgcttttgi ggggtgctcg agtggcgaac gggtagtaaa 120
 cacgtgagta acctgccctt gactttggga taacttcagg aaactggggc taataccgga 180
 taggagctcc tgctgcatgg tgggggttgg aaagtctcgg cggttgggga tggactcgcg 240
 gcttatcagc ttgttggtgg ggtagtggct taccaaggct ttgacgggta gccggcctga 300
 gagggtgacc ggccacattg ggactgagat acggcccaga ctctacggg aggcagcagt 360
 ggggaatatt gcacaatggg cggaagcctg atgcagcaac gccgcgtgcg ggatgacggc 420
 cttcgggttg taaaccgctt tcgcctgtga cgaagcgtga gtgacggtaa tgggtaaaga 480

agcacggct aactacgtgc cagcagccgc ggtgatacgt agggtagcag cgttgtccgg 540
 atttattggg cgtaaagggc tcgtagggtg ttgatcgcgt cggaagtgtg atcttggggc 600

ttaacctga gcgtgctttc gatacgggtt gacttgagga aggtaggga gaattgaatt 660
cctggtggag cgggtggaatg cgcagatatc aggaggaaca ccagtggcga aggcggttct 720
ctgggccttt cctgacgctg aggagcgaac gcgtggggag cgaacaggct tagataacct 780
ggtagtcac gcgtgaaacg gtgggtacta ggtgtgggtt ccattccacg ggttccgtgc 840
cgtagctaac gctttaagta ccccgcttgg ggagtacggc cgcaaggcta aaactcaaag 900

gaattgacgg ggcgcgcac aagcggcgga gcatgcggat taattcgatg caacgcgtag 960
aaccttacct gggtttgaca tggatcggga gtgctcagag atgggtgtgc ctcttttggg 1020
gtcggttcac aggtggtgca tggctgtcgt cagctcgtgt cgtgagatgt tgggttaagt 1080
cccgaacga gcgcaacct tgttactgt tgccagcacg ttatgggtgg gactcagtgg 1140
agaccgccgg ggtcaactcg gaggaagggt gggatgacgt caagtcacg tggcccttat 1200
gtccagggtc tcacgcatgc tacaatggct ggtacagaga gtggcgagcc tgtgagggtg 1260
agcgaatctc ggaaagccgg tctcagttcg gattggggtc tgcaactcga cctcatgaag 1320

tcggagtcgc tagtaatgc agatcagcaa cgctgcggtg aatacgttcc cggggcttgt 1380
acacaccgcc cgtcaagtc tgaagttgg taacaccga agccggtggc ctaaccgttg 1440
tgggggagcc gtcgaagggt ggactggtga ttaggactaa gtcgtaacaa ggtagccgta 1500
ccggaagggt cggtcggatc acctcctttc taaggag 1537

<210> 3
<211> 1537
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> 16S DNA sequence for the ProI probiotic strain
<400> 3

tttttcattg gagagtttga tcctggctca ggacgaacgc tggcggcgtg cttaacacat 60

gcaagtcgaa cggaaggcc ctgcttttgt ggggtgctcg agtggcgaac gggtagtaaa 120
cacgtgagta acctgccctt gactttggga taacttcagg aaactggggc taataccgga 180
taggagctcc tgctgcatgg tgggggttgg aaagtctcgg cggttgggga tggactcgcg 240
gcttatcagc ttgttgggtg ggtagtggct taccaaggct ttgacgggta gccggcctga 300
gagggtgacc ggccacattg ggactgagat acggcccaga ctctacggg aggcagcagt 360
ggggaatatt gcacaatggg cggaagcctg atgcagcaac gccgcgtgcg ggatgacggc 420
cttcgggttg taaaccgctt tcgctgtgta cgaagcgtga gtgacggtaa tgggtaaaaga 480

agcaccggct aactacgtgc cagcagccgc ggtgatacgt aggggtgcgag cgttgtccgg 540

atttattggg cgtaaagggc tcgtagggtg ttgatcgctg cggaagtgtg atcttggggc 600
 ttaacctga gcgtgctttc gatacgggtt gacttgagga aggtagggga gaatggaatt 660
 cctggtggag cgttggaatg cgcagatatc aggaggaaca ccagtggcga aggcggttct 720
 ctgggccttt ccigacgtg aggagcgaaa gcgtggggag cgaacaggct tagataccct 780
 ggtagtccac gctgtaaacg gtgggtacta ggtgtggggt ccattccacg ggttccgcgc 840
 cgtagctaac gctttaagta ccccgcttgg ggagtacggc cgcaaggcta aaactcaaag 900

gaattgacgg ggccccgcac aagcggcgga gcatcggtat taattcgatg caacgcgtag 960
 aaccttacct gggtttgaca tggatcgga gtgctcagag atgggtgtgc ctcttttggg 1020
 gtcggttcac aggtggtgca tggctgtcgt cagctcgtgt cgtgagatgt tgggttaagt 1080
 cccgcaacga gcgcaacctt tgttactgt tgccagcacg ttatggtggg gactcagtgg 1140
 agaccgccgg ggtcaactcg gaggaagggtg gggatgacgt caagtcatca tgccccttat 1200
 gtccagggtt tcacgcatgc tacaatggct ggtacagaga gtggcgagcc tgtgagggtg 1260
 agcgaatctc ggaaagccgg tctcagttcg gattggggtc tgcaactcga cctcatgaag 1320

ttggagtgc tagtaatgc agatcagcaa cgtgcggtg aatacgttcc cggggttgt 1380
 acacaccgcc cgtcaagtc tgaagttgg taacaccga agccggtggc ctaaccgttg 1440
 tgggggagcc gtcgaagggt ggactggtga ttaggactaa gtcgtaacaa ggtagccgta 1500
 ccggaagggt cggtggatc acctcctttc taaggag 1537

<210> 4

<211> 1537

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 4

tttttcattg gagagtttga tcctggctca ggacgaacgc tggcggcgtg cttaacacat 60
 gcaagtgcga cggaaggcc ctgcttttgt ggggtgctcg agtggcgaac gggtagtaaa 120
 cacgtgagta acctgccctt gactttggga taacttcagg aaactggggc taataccgga 180
 taggagctcc tgctgcattg tgggggttgg aaagtctcgg cggttgggga tggactcgcg 240
 gcttatcagc ttgttgggtg ggtagtggct taccaaggct ttgacgggta gccggcctga 300
 gagggtgacc ggccacattg ggactgagat acggcccaga ctcctacggg aggcagcagt 360
 ggggaatatt gcacaatggg cggaagcctg atgcagcaac gccgcgtgcg ggtatgacggc 420
 cttcgggttg taaaccgctt tcgcctgtga cgaagcgtga gtgacggtaa tgggtaaaaga 480

agcaccggct aactacgtgc cagcagccgc ggtgatacgt aggggtgcgag cgttgtccgg 540
 atttattggg cgtaaaggcg tcgtaggtgg ttgatcgcgt cggaagtgtg atcttggggc 600
 ttaaccctga gcgtgctttc gatacgggtt gacttgagga aggtagggga gaatggaatt 660
 cctgggtggag cgggtggaatg cgcagatac aggaggaaca ccagtggcga aggcggttct 720
 ctgggccttt cctgacgtcg aggagcgaaa gcgtggggag cgaacaggct tagataccct 780
 ggtagtccac gctgtaaagc gtgggtacta ggtgtggggg ccattccacg ggttccgtgc 840
 cgtagctaac gcittaagta ccccgcttgg ggagtacggc cgcaaggcta aaactcaaag 900

 gaattgacgg ggccccgcac aagcggcgga gcatgcggat taattcgatg caacgcgtag 960
 aacctacct gggtttgaca tggattggga gcgctcagag atgggtgtgc ctcttttggg 1020
 gtcggttcac aggtggtgca tggctgtcgt cagctcgtgt cgtgagatgt tgggttaagt 1080
 cccgcaacga gcgcaacct tgttactgt tgccagcacg ttatggtggg gactcagtgg 1140
 agaccgccgg ggtcaactcg gaggaagggtg gggatgacgt caagtcacga tggcccttat 1200
 gtccagggct tcacgcatgc tacaatggct ggtacagaga gtggcgagcc tgtgagggtg 1260
 agcgaatctc ggaaagccgg tctcagttcg gattggggtc tgcaactcga cctcatgaag 1320

 tcggagtgc tagtaatgc agatcagcaa cgctgcgggtg aatacgttcc cggggcttgt 1380
 acacaccgcc cgtcaagtca tgaaagtgg taacaccga agccggtggc ctaaccgttg 1440
 tgggggagcc gtcgaagggtg ggactggtga ttaggactaa gtcgtaacaa ggtagccgta 1500
 ccggaagggtg cggctggatc acctcctttc taaggag 1537

 <210> 5
 <211> 1525
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 16S DNA sequence
 <400> 5
 agagtttgat cctggctcag gacgaacgt ggcggtgc ttaacacatg caagtcgaac 60
 ggaaaggccc tgcttttgtg ggtgtctcga gtggcgaacg ggtgagtaac acgtgagtaa 120

 cctgcccttg actttgggat aacttcagga aactggggct aataccggat aggagctcct 180
 gctgcatggt gggggttggg aagtttcggc ggttggggat ggactcgcgg cttatcagct 240
 tgttggtggg gtagtggctt accaaggctt tgacgggtag ccggcctgag agggtgaccg 300
 gccacattgg gactgagata cggcccagac tcctacggga ggcagcagtg gggaatattg 360
 cacaatgggc ggaagcctga tgcagcaacg ccgctgcgg gatgacggcc ttcgggttgt 420
 aaaccgcttt cgctgtgac gaagcgtgag tgacggtaat gggtaaagaa gcaccggcta 480

actacgtgcc agcagccgcg gtgatacgta ggggtgcgagc gttgtccgga ttatttgggc 540

gtaaagggct cgtagggtgt tgatcgctc ggaagtgtaa tcttggggct taacctgag 600

cgtgctttcg atacgggttg acttgaggaa ggtaggggag aatggaattc ctggaggagc 660

ggtggaatgc gcagatatca ggaggaacac cagtggcgaa ggcggttctc tgggcctttc 720

ctgacgtga ggagcgaag cgtgggggagc gaacaggctt agataccctg gtagtcacg 780

ctgtaaacgg tgggtactag gtgtggggc cattccacgg gttccgtgcc gtagctaacg 840

ctttaagtac cccgcctggg gtagtcggc gcaaggctaa aactcaaagg aattgacggg 900

gccccgcaca agcggcggag catgcggatt aattcgatgc aacgcgtaga accttacctg 960

ggtttgacat ggatcgggag tgctcagaga tgggtgtgcc tcttttgggg tcggttcaca 1020

ggtggtgcat gcctgtcgtc agctcgtgtc gtgagatgtt gggttaagtc ccgcaacgag 1080

cgcaaccctt gttcactgtt gccagcacgt tatggtgggg actcagtgga gaccgccggg 1140

gtcaactcgg aggaagggtg ggatgacgtc aagtcctcat gccccttatg tccagggtt 1200

cacgcatgct acaatggctg gtacagagag tggcgagcct gtgagggtga gcgaatctcg 1260

gaaagccggt ctcatctgg attgggggtc gcaactcgac ctcatgaagt cggagtcgct 1320

agtaatcgca gatcagcaac gctgcgggtga atacgttccc ggggcttgta cacaccgccc 1380

gtcaagtcat gaaagtgtgt aacacccgaa gccggtggcc taaccgttgt gggggagccg 1440

tcgaagggtg gactggtgat taggactaag tcgtaacaag gtagccgtac cggaagggtc 1500

ggctggatca cctcctttct aagga 1525

<210> 6

<211> 1525

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 16S Sequence

<400> 6

agagtttgat cctggtcag gacgaacgt ggcggcgtgc ttaacacatg caagtcgaac 60

ggaaaggccc tgcttttgtg ggggtgctga gtggcgaaac ggtgagtaac acgtgagtaa 120

cctgcccctt actttgggat aacttcagga aactggggct aataccggat aggagctcct 180

gctgcatggt ggggggttga aagtttcggc ggttggggat ggactcgcg cttatcagct 240

tgttggtggg gtagtggtt accaaggctt tgacgggtag ccggcctgag agggtgaccg 300

gccacattgg gactgagata cggcccagac tctacggga ggcagcagtg gggaatattg 360

cacaatgggc ggaagcctga tgcagcaacg ccgcgtgcgg gatgacggcc ttcgggttgt 420

aaaccgcttt cgctgtgac gaagcgtgag tgacggtaat gggtaaagaa gcaccggcta	480
actacgtgcc agcagcccg gtgatacgta ggggtgcgagc gttgtccgga ttatttgggc	540
gtaaagggct ctaggttggt tgatcgctc ggaagtgtaa tcttggggct taaccctgag	600
cgtgctttcg atacgggttg acttgaggaa ggtaggggag aatggaattc ctgggtggagc	660
ggtggaatgc gcagatatca ggaggaacac cagtggcgaa ggcggttctc tgggcctttc	720
ctgacgctga ggagcgaaag cgtgggggagc gaacaggctt agataccctg gtagtccacg	780
ctgtaaaccg tgggtactag gtgtggggtc cattccacgg gttccgtgcc gtagctaacg	840
ctttaagtac cccgcctggg gagtacggcc gcaaggctaa aactcaaagg aattgacggg	900
gccccgcaca agcggcgag catgcggatt aattcgatgc aacgcgtaga accttacctg	960
ggtttgacat ggatcgggag tgctcagaga tgggtgtgcc tcttttgggg tcggttcaca	1020
ggtgggtgcat gcctgtcgtc agctcgtgtc gtgagatgtt gggttaagtc ccgcaacgag	1080
cgcaaccctt gttcactgtt gccagcacgt tatggtgggg actcagtgga gaccgccggg	1140
gtcaactcgg aggaaggtgg ggatgacgtc aagtcacat gcccttatg tccagggtt	1200
cacgcatgct acaatggctg gtacagagag tggcgagcct gtgagggtga gcgaatctcg	1260
gaaagccggt ctcagttcgg attggggctc gcaactcgac ctcatgaagt cggagtcgct	1320
agtaatcgca gatcagcaac gctgcgggtga atacgttccc ggggcttgta cacaccgccc	1380
gtcaagtcat gaaagttggt aacacccgaa gccggtggcc taaccgttgt gggggagccg	1440
tcgaaggtgg gacttggtgat taggactaag tcgtaacaag gtagccgtac cggaaggtgc	1500
ggctggatca cctcctttct aagga	1525
<210> 7	
<211> 1525	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> 16S Sequence	
<400> 7	
agagtttgat cctggctcag gacgaacgt gccggcgtgc ttaacacatg caagtcgaac	60
ggaaaggccc tgcttttctg ggggtctcga gtggcgaacg ggtgagtaac acgtgagtaa	120
cctgcccttg actttgggat aacttcagga aactggggct aataccggat aggagctcct	180
gctgcatggt gggggttgga aagtttcggc ggttggggat ggactcgcgg ctatcagct	240
tgttgggtgg gtagtggtt accaaggctt tgacgggtag ccggcctgag agggtgaccg	300
gccacattgg gactgagata cggcccagac tcctacggga ggcagcagtg gggaatattg	360

cacaatgggc ggaagcctga tgcagcaacg ccgcgtgcgg gatgacggcc ttcgggttgt 420

aaaccgcttt cgctgtgac gaagcgtgag tgacggtaat gggtaaagaa gcaccggcta 480

actacgtgcc agcagccgag gtaatacgtg gggcgagc gttgtccgga ttattgggc 540

gtaaagggtc cgtagggtgt tgatcgctc ggaagtgtaa tcttggggct taaccctgag 600

cgtgctttcg atacgggttg acttgaggaa gtaggggag aatggaattc ctggtggagc 660

gggtggaatgc gcagataca ggaggaacac cagtggcgaa ggcggttctc tgggcctttc 720

ctgacgtgta ggagcgaaag cgtggggagc gaacaggctt agataccctg gtagtcacg 780

ctgtaaacgg tgggtactag gtgtgggttc cattccacgg gttccgtgcc gtagctaacg 840

ctttaagtac cccgcctggg gtagtcggcc gcaaggctaa aactcaaagg aattgacggg 900

gccccgcaca agcggcggag catgcggatt aattcgatgc aacgcgtaga accttacctg 960

ggtttgacat ggatcgggag tgctcagaga tgggtgtgcc tcttttgggg tcggttcaca 1020

gggtgtgcat ggctgtcgtc agctcgtgtc gtgagatgtt gggttaagtc ccgcaacgag 1080

cgcaaccctt gttcactgtt gccagcacgt tatggtgggg actcagtgga gaccgccggg 1140

gtcaactcgg aggaaggtgg ggatgacgtc aagtcacat gcccttatg tccagggtt 1200

cacgcatgct acaatggctg gtacagagag tggcgagcct gtgagggtga gcgaatctcg 1260

gaaagccggt ctgattcgg attgggtctt gcaactcgac ctcatgaagt cggagtcgt 1320

agtaatcgca gatcagcaac gctgcgggtg atacgttccc ggggcttgta cacaccgccc 1380

gtcaagtcat gaaagttggt aacacccgaa gccggtggcc taaccgttgt gggggagccg 1440

tcgaaggtgg gactggtgat taggactaag tcgtaacaag gtagccgtac cggaaggtgc 1500

ggctggatca cctcctttct aagga 1525

<210> 8

<211> 1525

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 16S Sequence

<400> 8

agagtttgat cctggctcag gacgaacgt ggcggtgtgc ttaacacatg caagtcgaac 60

ggaaaggccc tgcttttgtg ggggtgtcga gtggcgaaac ggtgagtaac acgtgagtaa 120

cctgcccttg actttgggat aacttcagga aactggggct aataccggat aggagctcct 180

gctgcatggt gggggttgga aagtttcggc ggttggggat ggactcgcgg cttatcagct 240

tgttggtggg gtagtggttt accaaggctt tgacgggtag ccggcctgag agggtgaccg 300

gccacattgg gactgagata cggcccagac tcctacggga ggcagcagtg gggaatattg 360
 cacaatgggc ggaagcctga tgcagcaacg ccgcgtgcgg gatgacggcc ttcgggttgt 420
 aaaccgcttt cgcctgtgac gaagcgtgag tgacggtaat gggtaaagaa gcaccggcta 480
 actacgtgcc agcagccgcg gtgatacgta ggggtgcgagc gttgtccgga tttattgggc 540
 glaaagggct cgtaggtggt tgatcgcgtc ggaagtgtaa tcttggggct taaccctgag 600
 cgtgctttcg atacgggttg acttgaggaa ggtaggggag aatggaattc ctggtggagc 660
 ggtggaatgc gcagatatca ggaggaacac cagtggcgaa ggcggttctc tgggcctttc 720

 ctgacgtga ggagcgaaag cgtggggagc gaacaggctt agatacctg gtagtcacg 780
 ctgtaaacgg tgggtactag gtgtggggtc cattccacgg gttccgtgcc gtagctaacg 840
 ctttaagtac cccgcctggg gagtacggcc gcaaggctaa aactcaaagg aattgacggg 900
 gccccgcaca agcggcggag catgcggatt aattcgatgc aacgcgtaga accttacctg 960
 ggtttgacat ggatcggaag cgctcagaga tgggtgtgcc tcttttgggg tcggttcaca 1020
 ggtggtgcat ggctgtcgtc agctcgtgtc gtgagatgtt gggttaagtc ccgcaacgag 1080
 cgcaaccctt gttcactgtt gccagcacgt tatggtgggg actcagtgga gaccgccggg 1140

 gtcaactcgg aggaaggtgg ggatgacgtc aagtcatcat gccccttatg tccagggtt 1200
 cacgcatgct acaatggctg gtacagagag tggcgagcct gtgagggtga gcgaatctcg 1260
 gaaagccggt ctcagttcgg attgggggtct gcaactcgac ctcatgaagt cggagtcgct 1320
 agtaatcgca gatcagcaac gctgcgggtga atacgttccc ggggcttgta cacaccgccc 1380
 gtcaagtcat gaaagtgtgt aacacccgaa gccggtggcc taaccgttgt gggggagccg 1440
 tcgaagggtg gactggtgat taggactaag tcgtaacaag gtagccgtac cggaaggtgc 1500
 ggctggatca cctcctttct aagga 1525

<210> 9

<211> 1525

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 16S Sequence

<400> 9

agagtttgat cctggctcag gacgaacgt ggcggcgtgc ttaacacatg caagtcgaac 60
 ggaaaggccc tgcttttgtg ggggtgctga gtggcgaacg ggtgagtaac acgtgagtaa 120
 cctgcccttg actttgggat aacttcagga aactggggct aataccggat aggagctcct 180
 gctgcatggt gggggttgga aagtttcggc ggttggggat ggactcgcgg cttatcagct 240
 tgttggtggg gtagtggtt accaaggctt tgacgggtag ccggcctgag agggtgaccg 300

gccacattgg gactgagata cggcccagac tcctacggga ggcagcagtg gggaatattg 360

cacaatgggc ggaagcctga tgcagcaacg ccgcgtgcgg gatgacggcc ttcgggttgt 420

aaaccgcttt cgctgtgac gaagcgtgag tgacggtaat gggtaaagaa gcaccggcta 480

actacgtgcc agcagccgcg gtgatacgta ggggtgcgagc gttgtccgga tttattgggc 540

gtaaagggct cgtaggtggt tgatcgctc ggaagtgtaa tcttggggct taaccctgag 600

cgtgctttcg atacgggttg acttgaggaa ggtaggggag aatggaattc ctggtggagc 660

ggtggaatgc gcagatatca ggaggaacac cagtggcgaa ggcggttctc tgggcctttc 720

ctgacgtga ggagcgaag cgtggggagc gaacaggctt agatacctg gtagtccacg 780

ctgtaaacgg tgggtactag gtgtggggtc cattccacgg gtccgtgcc gtagctaacg 840

ctttaagtac cccgcctggg gactacggcc gcaaggctaa aactcaaagg aattgacggg 900

gccccgcaca agcggcggag catgcggatt aattcgatgc aacgcgtaga accttacctg 960

ggtttgacat ggatcgggag tgctcagaga tgggtgtgcc tcttttgggg tcggttcaca 1020

ggtggtgcat ggctgtcgtc agctcgtgtc gtgagatgtt gggttaagtc ccgcaacgag 1080

cgcaaccctt gttcactgtt gccagcacgt tatggtgggg actcagtgga gaccgccggg 1140

gtcaactcgg aggaagggtg ggatgacgtc aagtcatcat gccccttatg tccagggtt 1200

cacgcatgct acaatggctg gtacagagag tggcgagcct atgagggtga gcgaatctcg 1260

gaaagccggt ctcagttcgg attggggtct gcaactcgac ctcatgaagt cggagtcgct 1320

agtaatcgca gatcagcaac gctgcggtga atacgttccc ggggcttgta cacaccgccc 1380

gtcaagtcat gaaagtgggt aacacccgaa gccggtggcc taaccgttgt gggggagccg 1440

tcgaagggtg gactggtgat taggactaag tcgtaacaag gtagccgtac cggaagggtgc 1500

ggctggatca cctcctttct aagga 1525

<210> 10

<211> 1525

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 16S Sequence

<400> 10

agagtttgat cciggtcag gacgaacgct ggcggcgtgc ttaacacatg caagtcgaac 60

ggaaaggccc tgcttttgtg ggggtgctga gtggcgaacg ggtgagtaac acgtgagtaa 120

cctgcccttg actttgggat aacttcagga aactggggct aataccggat aggagctcct 180

gctgcatggt ggggggttga aagtttcggc ggttggggat ggactcgcg cttatcagct 240

tggttggtggg gtagtggttt accaaggctt tgacgggtag ccggcctgag agggtgaccg	300
gccacattgg gactgagata cggcccagac tcctacggga ggcagcagtg gggaatattg	360
cacaatgggc ggaagcctga tgcagcaacg ccgctgcgg gatgacggcc ttcgggttgt	420
aaaccgcttt cgctgtgac gaagcgtgag tgacggtaat gggtaaagaa gcaccggcta	480
actacgtgcc agcagccgag gtgatacgtg gggtgcgagc gttgcccgga ttattgggc	540
gtaaagggct cgtagggtgt tgatcgctc ggaagtgtaa tcttgggct taacctgag	600
cgtgctttcg atacgggttg acttgaggaa gtaggggag aatggaattc ctggaggagc	660
ggtggaatgc gcagatatca ggaggaacac cagtggcgaa ggcggttctc tgggcctttc	720
ctgacgtga ggagcgaag cgtggggagc gaacaggctt agataacctg gtagtcacg	780
ctgtaaacgg tgggtactag gtgtggggtc cattccacgg gttccgtgcc gtagctaacg	840
ctttaagtac cccgctggg gagtacggcc gcaaggctaa aactcaaagg aattgacggg	900
gccccgaca agcggcggag catgcggatt aattcgatgc aacgcgtaga accttacctg	960
ggtttgacat ggatcgggag tgctcagaga tgggtgtgcc tcttttggg tcggttcaca	1020
ggtggtgcat gctgtcgtc agctcgtgtc gtgagatgtt gggttaagtc ccgcaacgag	1080
cgcaaccctt gttcactgtt gccagcacgt tatggtgggg actcagtga gaccgccggg	1140
gtcaactcgg aggaaggtgg ggatgacgtc aagtcacat gcccttatg tccagggtt	1200
cacgcatgct acaatggctg gtacagagag tggcgagcct gtgagggtga gcgaatctcg	1260
gaaagccggt ctcagttcgg attggggtct gcaactcgac ctcatgaagt cggagtcgt	1320
agtaatcgca gatcagcaac gctgcggtga atacgttccc ggggcttgta cacaccgcc	1380
gtcaagtcat gaaagtgtt aacacccgaa gccggtggcc taaccgttgt gggggagccg	1440
tcgaaggtgg gactggtgat taggactaag tcgtaacaag gtagccgtac cggaaggtgc	1500
ggctggatca cctcctttct aagga	1525
<210> 11	
<211> 1089	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> DNA sequence that encodes Dispersin B	
<400> 11	
atgaattgtt gcgtaaaagg caattccata tatccgaaa aaacaagtac caagcagacc	60
ggattaatgc tggacatcgc ccgacatttt tattaccgcg aggtgattaa atcctttatt	120
gataccatca gcctttccgg cggtaatttt ctgcacctgc atttttccga ccatgaaaac	180

tatgcgatag aaagccattt acttaatcaa cgtgcggaaa atgccgtgca gggcaaagac 240
 ggtatttata ttaatcctta taccggaaag ccattcttga gttatcggca acttgacgat 300
 atcaaagcct atgctaaggc aaaaggcatt gatttgattc ccgaacttga cagcccgaat 360
 cacatgacgg cgatctttaa actgggtgcaa aaagacagag gggtaagta ccttcaagga 420

ttaaaatcac gccaggtaga tgatgaaatt gatattacta atgctgacag tattactttt 480
 atgcaatctt taatgagtga gggtattgat atttttggcg acacgagtca gcattttcat 540
 attgggtggcg atgaatttgg ttattctgtg gaaagtaatc atgagtttat tacgtatgcc 600
 aataaactat cctacttttt agagaaaaaa gggttgaaaa cccgaatgtg gaatgacgga 660
 ttaattaaaa atacttttga gcaaatcaac ccgaatattg aaattactta ttggagctat 720
 gatggcgata cgcaggacaa aaatgaagct gccgagcgcc gtgatatgcg ggtcagtttg 780
 ccggagtgtc tggcgaaagg ctttactgtc ctgaactata attcctatta tctttacatt 840

gttccgaaag cttcaccaac cttctcgcaa gatgccgctt ttgccgcaa agatgttata 900
 aaaaattggg atcttgggtg ttgggatgga cgaaacacca aaaaccgct acaaaatact 960
 catgaaatag ccggcgacgc attatcgatc tggggagaag atgcaaaagc gctgaaagac 1020
 gaaacaattc agaaaaacac gaaaagttaa 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
 Pro Glu Val Ile Lys Ser Phe Ile Asp Thr Ile Ser Leu Ser Gly Gly

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

50 55 60
 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 Lys 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 ctgcccgggtg ccctcgccgc ggcattgctc	60		
gccagccagg tcagccaggc cgccgacctg gtacccccgc ccggctacta cgcggcggtc	120		
ggcgagcgca agggcagcgc cggcagctgc ccgcgggtgc cgccgccgta taccggcagc	180		
ctggtcttca ccagcaagta cgaaggctcc gattcggcgc gggcgaccct caacgtcaag	240		
gcggagaaga cttccgctc gcagatcaag gacatcaccg acatggagcg cggcgccacc	300		
aagctggtca cccagtacat gcgcagcggc cgcgacggcg acctggcctg cgcaactgaac	360		
tggatgagcg cctgggcccc cgccggcgcc ctgcagagcg acgacttcaa ccacaccggc	420		
aagtccatgc gcaaatgggc gctgggcagc ctctccggcg cctacatgcg cctgaagttc	480		
tccagctcgc ggccgctcgc ggcccacgcc gagcagagcc gggaaatcga ggactggttc	540		
gcccggctcg gcacccaggt agtccgcgac tggagcggcc tgccgctgaa gaagatcaac	600		
aaccattcct actgggcggc ctggtcgggtg atgtccaccg cggtggtgac caaccgccgc	660		
gacctcttcg actgggcgggt gagcgagttc aaggctgccg ccaaccaggt cgacgagcag	720		
ggcttctcgc ccaacgaact caagcgccgc cagcgcgccc tcgcctacca caactatgcg	780		
ctgccaccgc tggcgatgat cgccgcgttc gcccaggtca acggcgctga cctgcgccag	840		
gagaaccacg gcgccctgca gcgcctggcc gagcgggtga tgaaggaggt cgacgacgag	900		
gaaaccttcg aggagaagac cggcgaggac caggacatga ccgacctcaa ggtcgacaac	960		
aagtacgcct ggettgagcc ctactgcgcc ctctaccgct gcgagccgaa gatgctcgag	1020		
gcgaagaagg accgcgagcc gttcaacagt ttccgcctcg gcggcgaagt gacgcgggtg	1080		
ttcagccgcg aagggggaag 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 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 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

atgaaacaac aaaaacggct ttacgccga ttgctgacgc tgttatttgc gtcacatcttc 60
 ttgctgcctc attctgcagc agcggcggca aatcttaatg ggacgctgat gcagtatttt 120
 gaatggtaca tgcccaatga cggccaacat tgaagcggt tgcaaacga ctcgcatat 180

ttggctgaac acggtattac tgccgtctgg attccccgg catataaggg aacgagccaa 240
 gcggtgtgg gctacgggtc ttacacctt tatgatttag gggagtttca tcaaaaaggg 300
 acggttcgga caaagtacgg caaaaagga gagctgcaat ctgcatcaa aagtcttcat 360
 tcccgcgaca ttaacgttta cggggatgtg gtcatcaacc acaaaggcgg cgctgatgcg 420
 accgaagatg taaccgcggt tgaagtcgat cccgtgacc gcaaccgct aatttcagga 480

gaacacctaa ttaaagcctg gacacatttt catthttccgg ggcgccggcag cacatacagc 540
gatttttaaat ggcatthgta ccattttgac ggaaccgatt gggacgagtc ccgaaagctg 600

aaccgcatct ataagtttca aggaaaggct tgggattggg aagtttccaa tgaaaacggc 660
aactatgatt atttgatgta tgccgacatc gattatgacc atcctgatgt cgcagcagaa 720
attaagagat ggggcacttg gtatgccaat gaactgcaat tggacggttt ccgtcttgat 780
gtgtgcaaac acattaaatt ttcttttttg cgggattggg ttaatcatgt cagggaaaaa 840
acggggaagg aaatgtttac ggtagctgaa tattggcaga atgacttggg cgcgctggaa 900
aactatttga acaaaacaaa ttttaatcat tcagtgtttg acgtgccgtc tcattatcag 960
ttccatgctg catcgacaca gggaggcggc tatgatatga ggaaattgct gaacggtacg 1020

gtcgtttcca agcatccgtt gaaatcggtt acatttgtcg ataaccatga tacacagccg 1080
gggcaatcgc ttgagtcgac tgtccaaaca tggtttaagc cgcttgctta cgcttttatt 1140
ctcacaaggg aatctggata ccctcagggt ttctacgggg atatgtacgg gacgaaagga 1200
gactcccagc gcgaaattcc tgccttgaaa cacaaaattg aaccgatctt aaaagcgaga 1260
aaacagtatg cgtacggagc acagcatgat tatttcgacc accatgacat tgtcggctgg 1320
acaagggaag gcgacagctc ggttgcaaat tcaggtttgg cggcattaat aacagacgga 1380
cccgtggggg caaagcgaat gtatgtcggc cggcaaaacg ccggtgagac atggcatgac 1440

attaccggaa accgttcgga gccggttgtc atcaattcgg aaggctgggg agagtttcac 1500
gtaaacggcg ggtcggtttc 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	Gly				

305 310 315 320
Phe His Ala Ala Ser Thr Gln Gly 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

atgaagtttc agagcacttt gcttcttgcc gccgcgctg gttccgcgtt ggctgtgcct

60

catggctccg gacataagaa gagggcgtct gtgtttgaat ggcticggatc gaacgagtct 120
 ggtgctgaat ttgggaccaa tatcccaggc gtctggggaa ccgactacat cttccccgac 180

ccctcgacca tctctacgtt gattggcaag ggaatgaact tcttcgcgt ccagttcatg 240
 atggagaggt tgcttcctga ctcatgact ggttcatacg acgaggagta tctggccaac 300
 ttgacgactg tggtgaaagc ggtcacggat ggaggcgcgc atgcgtcat cgacctcat 360
 aactatggca gatacaacgg ggagatcatc tccagtacat cggatttcca gactttctgg 420
 cagaatctgg cgggccagta caaagataac gacttgggtca tgtttgatac caacaacgaa 480
 tactacgaca tggaccagga tctcgtgctg aatctcaacc aagcagccat taacggcatc 540
 cgcgctgcag gtgcaagcca gtacattttc gtcgaaggca actcctggac cggagcttgg 600

acatgggtcg atgtcaacga taatatgaag aatttgaccg acccagaaga caagatcgtc 660
 tatgaaatgc accagtacct agactccgac ggttccggca cttcggagac ctgtgtctcc 720
 gggacaatcg gaaaggagcg gatcactgat gctacacagt ggctcaagga caataagaag 780
 gtctggcttca tcggcgaata tgccgggggg tccaatgatg tgtgtcggag tgccgtgtcc 840
 gggatgctag agtacaatgc gaacaacacc gacgtatgga aggggtgcgtc gtggtgggca 900
 gccgggcat gggtggggaga ctacattttc 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

atgcgtttgt ctgtttctct gagtcttctt ccctcgtc tcggcgctcc tgccgttgag 60

cagcgctccg aggtcgtcc tctgatcgag gcccgcggcg agatggttgc caacaagtac 120

attgtcaagt tcaaggaggg tagcgctctt tctgctctcg atgctgccat ggagaagatt 180

tctggcaagc ccgaccacgt ctacaagaac gtcttcagtg gtttcgtgc gacccttgac 240

gagaacatgg ttcggttctt ccgcgcccac cccgatgttg agtacattga gcaggatgct 300

gttgtcacca tcaacgtgc gcagaccaac gtcctctggg gccttgctcg catctccagc 360

accagcccg gtacctctac ttactactat gacgaatctg ccggccaagg ctctcgtcgc 420

tacgtgattg acaccggtat cgaggcatcg caccctgagt ttgagggtcg tgcccagatg 480

gtcaagacct actactactc cagtcgcgac ggtaacggc acggcactca ctgcgtggt 540

accgttggct ccgaacctc cgggtgcgcc aagaagacc agctctttgg tgtcaaggtc 600

ctcgatgaca acggcagtgg ccagtactcc accatcatcg ccggtatgga ctttgttgcc 660

agcgacaaga acaaccgcaa ctgccccaaa ggtgtcgttg cctccttgtc ctttggcggc 720

ggttactcct cctccgtgaa cagcgccgct gccaggctcc agagctctgg tgtcatggc 780

gccgtcgtg ccggttaaca caacgtgac gcccgcaact actccctgc ttctgagccc 840

tcggtctgca ctgtcggcgc ttctgaccgc tacgacagac gctccagctt ctccaactac 900

ggcagcggtt tggacatctt tggccctggt accagcattc tctccacctg gatcggcggc 960

agcaccgct ccatctctgg aacttccatg gctactcccc acgttgccgg tctcgtgcc 1020

tacctcatga ctcttggaag gactaccgcc gccagcgctt gccgatacat tgccgacacc 1080

gccaacaagg gcgacttgag caacattccc ttcggcactg tcaacctgct tgccctaac 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 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 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
 305 310 315 320
 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 cgtgttcacg 60

atggcattca gcgattccgc ttctgctgct caaccggcga aaaatgttga aaaggattat 120

attgtcggat ttaagtcagg agtgaacc gcactgtca aaaaggacat catcaagag 180

agcggcggaa aagtgacaa gcagtttaga atcatcaacg cggcaaaagc gaagctagac 240

aaagaagcgc ttaaggaagt caaaaatgat ccggatgtcg cttatgtgga agaggatcat 300

gtggcccatg ccttggcgca aaccgttcct tacggcattc ctctcattaa agcggacaaa 360

gtgcaggctc aaggctttaa gggagcgaat gtaaaagtag ccgtcctgga tacaggaatc 420

caagcttctc atccggactt gaacgtagtc ggcgagacaa gctttgtggc tggcgaagct 480

tataacaccg acggcaacgg acacggcaca catgttgccg gtacagtagc tgcgcttgac 540

aatacaacgg gtgtattagg cgttgcgcca agcgtatcct tgtacgcggt taaagtactg 600

aattcaacgg gaagcggaaac ttacagcggc attgtaacgg gaatcgagtg ggcgacgaca 660

aacggcatgg atgttatcaa catgagtcct ggaggacat caggctcaac agcgatgaaa 720

caggcggttg acaatgcata tgcaagaggg gttgtcgttg tggcggtgc tgggaacagc 780

ggatcttcag gaaacacgaa tacaatcggc tatcctgcga aatacgactc tgtcatcgca 840

gttggcgagg tagactctaa cagcaacaga gcttcatttt ccagcgctcg agcagagctt 900

gaagtcatgg ctcttggcgc aggcgtgtac agcacttacc caaccagcac ttatgcaaca 960

ttgaacggaa cgicaatggc ttctcctcat gtagcgggag cagcagcttt gatcttgtca 1020

aaacatccga acctttcagc ttcaacaagtc cgcaaccgtc tctccagtac ggcgacttat 1080

ttgggaagct ccttctacta tggaaaaggt 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 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 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

atcgtcgggg gctacacctg cgcagagaat tccgtccctt accaggtgtc cctgaatgct 60
ggctaccact tctgcggggg ctccctcatc aatgaccagt gggtaggtgtc cgcgggtcac 120
tgctaccagt accacatcca ggtgaggctg ggagaatata acattgatgt cttggagggt 180

ggtagagcagt tcatcgatgc gtccaagatc atccgccacc ccaagtacag cagctggact 240
ctggacaatg acatcctgct gatcaaatc tccacgcctg cggatcatca tgcgggggtg 300
tccaccttgc tgctgccag tgctgtgtct tccgcaggca cagagtgcct catctccggc 360
tggggcaaca cctgagcag tggcgtcaac taccggacc tgctgcaatg cctgggtggcc 420
ccgtgctga gccacgccga ctgtgaagcc tcatacctg gacagatcac taacaacatg 480
atctgcgtg gcttcttga aggaggcaag gattctgtcc aggtgtgact tggcgccct 540
gtggcttgca acggacagct ccagggcatt gtgtcctggg gctacggctg tgcccagaag 600

ggcaagcctg ggtctctacac caaggtctgc aactacgtgg actggattca ggagaccatc 660
gccgccaac 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 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 ctgtagacga cctgctgcat tatcatgagc ggggtaacgg gattcagatt	120
aatggcaagg attcattttc taacgagcaa gctgggctgt ttattaccg tgagaaccaa	180
acctggaacg gttacaaggt atttgccag ccggtcaaat taaccttttc gtccccggac	240
tataagttct cttccaccaa cgtcgccggc gacaccgggc tgagcaagtt cagcgcgga	300

cagcagcagc aggctaagct gtcgctgcag tctggggccg acgtcgccaa taccaccttc 360

accgaagtgg cgcccggtca aaaggccaat atcaccttcg gcaactacag ccaggatcgt 420

cccggccact atgattacgg caccaggcc taegccttc tgcgaacac catttggcag 480

ggccaggatt tgggcggtca gacttggtac aacgtaaacc aatccaacgt gaagcatccg 540

gcgaccgaag actacggccg ccagacgttc acccatgaga ttggccatgc gctgggcctg 600

agccaccggg gcgactacaa cgccggtgag ggcaaccga cctatagaga tgtcacctat 660

gcggaagata ccgcccagtt cagcctgatg agctactgga gtgaaacaa taccggtggc 720

gacaacggcg gtcactatgc cgcggtccg ctgctggatg acattgccgc cattcagcat 780

ctgtatggcg ccaacctgtc gaccgcacc ggcgacaccg tgtacggctt taactccaat 840

accggtcgtg acttcctcag caccaccagc aactcgcaga aagtatctt tgcggcctgg 900

gatgcggcg gcaacgatac ctgcgacttc tccggttaca ccgtaacca gcgcatcaac 960

ctgaacgaga aatggttctc cgacgtgggc ggctgaagg gcaacgtgtc gatcgccgcc 1020

ggtgtgacca ttgagaacgc cattggcggc tccggcaacg acgtgatcgt cggcaacgcg 1080

gccaataacg tgcgaaagg cgccgcggtt aacgacgtgc tgttcggcgg cgccggggcg 1140

gatgaattgt gggcggtgc cgccaaagac atcttcgtgt tctctgccgc cagcgattcc 1200

gcaccgggcg ctccagactg gatccgcgac ttccagaaag ggatcgacaa gatcgacctg 1260

tcgtttctca ataaagaagc gcagagcagc gatttcattc acttcgtcga tcacttcagc 1320

ggcacggccg gtgaggcgtt gctgagctac aacgcgtcca gcaacgtgac cgatttgcg 1380

gtgaacatcg gtggcatca ggcccggtgac ttctggtga aaatcgctcg ccaggtagac 1440

gtcgccacgg actttatcgt gtaa 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 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 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

ttgaagattg ctgctttcaa cattagaact ttcggtgaaa ctaaaatgtc taacgtact

60

ttggcatctt acatcgtag aattgtcaga agatatgata tcgttttaaat tcaagaagtt 120

agagactctc acttggttgc agttggtaaa ttgttagact acttgaacca agatgacca 180

aacacttacc actacgttgt ttctgaacca ttgggtagaa actcttaciaa agaaagatac 240

ttattcttgt tcagacaaa caaagtttca gttttggata cttaccaata cgacgacgt 300

tgcgaatctt gtggtaacga ttctttctcc agagaacctg ctgttggttaa attctcatca 360

cactctacca aggttaaaga gttcgctatc gttgctttgc attctgctcc ttctgacgt 420

gttgctgaaa ttaactcttt gtacgacgtt tacttagatg ttcaacagaa atggcacttg 480

aacgacgtca tgttgatggg tgactttaac gctgattgct cttatgttac ttctttctcaa 540

tggtcttcaa ttagattgag aacatcttca actttccaat ggttaattcc tgattccgct 600

gataccactg ctactagtag caactgtgct tacgatagaa tcgttggtgc tggatcatta 660

ttgcaatctt ctgttgctcc aggttcagcg gcccttttcg atttccaagc tgcataatgg 720

ttgtctaag aaatggcttt agccatttct gatcactacc 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	160
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	240
Leu Ser Asn Glu Met Ala Leu Ala Ile Ser Asp His Tyr Pro Val Glu			
245	250	255	
Val Thr Leu Thr			
260			