



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0022146
(43) 공개일자 2022년02월25일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C12Q 1/6883 (2018.01)

(52) CPC특허분류

C12Q 1/6883 (2022.01)

C12Q 2600/106 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2020-0102955

(22) 출원일자 2020년08월18일

심사청구일자 2020년08월18일

(71) 출원인

경북대학교 산학협력단

대구광역시 북구 대학로 80 (산격동, 경북대학교)

연세대학교 산학협력단

서울특별시 서대문구 연세로 50 (신촌동, 연세대학교)

(72) 발명자

신재호

대구광역시 북구 침산로22길 31, 103동 103호

정연균

대구광역시 북구 경진로8길 6, 501호

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인 피씨알

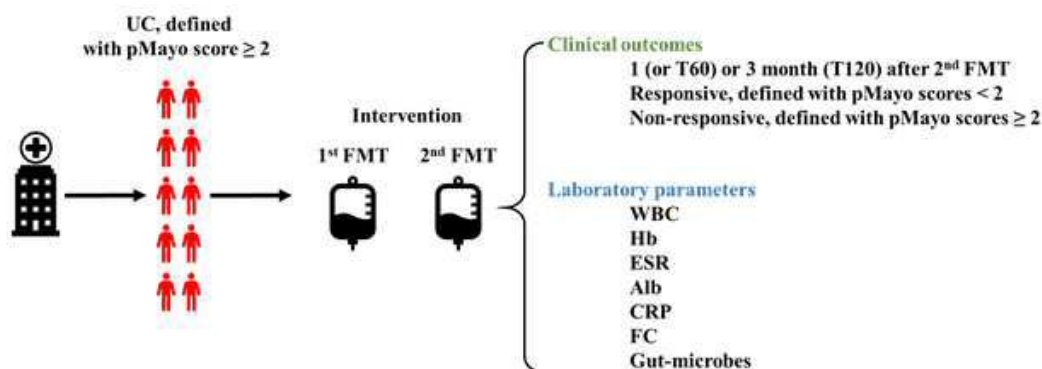
전체 청구항 수 : 총 5 항

(54) 발명의 명칭 **궤양성 대장염에 대한 대변이식술의 치료 반응성 예측 방법**

(57) 요약

궤양성 대장염 환자의 생물학적 시료로부터 *iolF*, *adhE*, *mngB*, *scrA*, *bglA*, *gldA*, 및 *thiY*로 구성되는 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자 양을 측정하는 단계를 포함하는 궤양성 대장염에 대한 대변이식술의 치료 반응성 예측 방법이 개시된다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

C12Q 2600/158 (2013.01)

(72) 발명자

팜쿠양휘

대한민국 41567 대구광역시 북구 대현로9길 23-5,
305호

강기웅

경상북도 영주시 대학로163번길 22-6, 503호

손현우

대구광역시 달서구 상화로58길 86, 롯데캐슬레이크
105-406

고홍

서울특별시 강남구 삼성로111길 8, 205동 204호

박소원

서울특별시 영등포구 여의대로6길 17, A동 408호

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711081480
과제번호	2018M3A9H3025030
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	바이오·의료기술개발(R&D)
연구과제명	퀘양성대장염 치료를 위한 맞춤형 분변미생물이식 기술개발
기 여 율	1/1
과제수행기관명	연세대학교
연구기간	2020.01.01 ~ 2020.12.31

명세서

청구범위

청구항 1

궤양성 대장염 환자의 생물학적 시료로부터 *iolF*, *adhE*, *mngB*, *scrA*, *bglA*, *gldA*, 및 *thiY*로 구성되는 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자 양을 측정하는 단계를 포함하는,

궤양성 대장염에 대한 대변이식술의 치료 반응성 예측 방법.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 유전자 양을 측정하는 단계는 *iolF*, *adhE*, *mngB*, *scrA*, *bglA*, *gldA*, 및 *thiY*의 유전자 양을 측정하는 것인,

궤양성 대장염에 대한 대변이식술의 치료 반응성 예측 방법.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 생물학적 시료는 분변 시료인,

궤양성 대장염에 대한 대변이식술의 치료 반응성 예측 방법.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 *iolF*, *adhE*, *mngB*, *scrA*, *bglA*, 및 *gldA*로 구성되는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 유전자 양이 기준값 이상이거나,

또는 *thiY*의 양이 기준값 이하이면 치료 반응성이 우수할 것으로 결정하는 단계를 더 포함하는,

궤양성 대장염에 대한 대변이식술의 치료 반응성 예측 방법.

청구항 5

장내 미생물 유래 유전자인 *iolF*, *adhE*, *mngB*, *scrA*, *bglA*, *gldA*, 및 *thiY*로 구성되는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 유전자를 검출할 수 있는 제제를 포함하는,

궤양성 대장염에 대한 대변이식술의 치료 반응성 예측용 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 궤양성 대장염에 대한 대변이식술의 치료 반응성 예측 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 궤양성 대장염(ulcerative colitis, 이하 UC로 지칭할 수 있다)은 만성 염증성 장질환(Inflammatory bowel disease, IBD)으로 대장의 점막 또는 점막하층에 염증 또는 궤양이 생기는 질환이다. 궤양성 대장염은 설사, 복통, 장출혈 등을 동반한 증상을 보이며, 이외에도 발열, 체중감소 등 증상을 나타낼 수 있다. 국내 UC 환자수는 1980년대 이전에는 드물었으나, 이후 크게 증가하여 2018년에는 4만 3900명에 달하는 것으로 보고되었다.

[0003] UC는 증상의 악화와 회복을 반복하는 만성 질환으로 원인이 불분명하며 근본적 치료법이 확립되어 있지 않다.

UC의 치료제는 코르티코스테로이드, 아미노살리실산염, 티오프린 등 항염증제가 사용되고 있으나 일시적인 증상 완화에 그치고 있으며 다양한 부작용이 보고 되고 있다(Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, 2019, 16(5), 266-268).

[0004] 최근 궤양성 대장염의 치료법으로 건강한 사람의 대변에 존재하는 마이크로바이옴을 환자에게 이식하는 대변이식술 또는 분변미생물군이식술(fecal microbiota transplantation, 이하 FMT로 지칭할 수 있다)이 각광 받고 있다. 최근 차세대염기서열 기술의 발달에 의해 궤양성 대장염 환자의 장내 미생물 군집의 불균형(dysbiosis)이 UC의 원인으로 지목되었고, FMT를 통해 불균형을 회복함으로써 UC를 치료할 수 있을 것으로 기대되기 때문이다. 최근의 긍정적인 임상실험 결과들은 FMT의 궤양성 대장염의 치료 방법으로서의 가능성을 뒷받침하고 있다(Gastroenterology, 2015, 149(1), 102-109; The Lancet, 2017, 389(10075), 1218-1228; Jama, 2019, 321(2), 156-164).

[0005] 하지만 궤양성 대장염에 대한 FMT의 치료 효과는 환자마다 차이가 있다. 클로스트리디움 디피실 감염증에 대한 FMT의 치료율은 87 ~ 90%인 반면, 궤양성 대장염에 대한 FMT의 치료율은 22%로서, 궤양성 대장염에 대한 치료 가능성은 상대적으로 낮다(Gastroenterology research and practice, 2018, 2018). FMT의 치료 효과가 환자마다 다르게 나타나는 이유는 명확히 알려져 있지 않다. 또한 FMT는 시술 절차가 복잡하고 비용이 높으며 시술받은 환자가 다제내성균에 감염될 위험도 있다.

[0006] 따라서 궤양성 대장염 환자에 FMT 시술을 시행하기 전에 치료 효과를 예측할 수 있는 방법이 요구되고 있다.

선행기술문헌

특허문헌

[0007] (특허문헌 0001) 대한민국 등록공보 제10-1913210호(2018.10.24)

발명의 내용

해결하려는 과제

[0008] 일 구체예에 따르면, 궤양성 대장염(UC) 환자의 생물학적 시료로부터 장내 미생물 유래 유전자 *iolF*, *adhE*, *mngB*, *scrA*, *bglA*, *gldA*, *thiY*의 유전자 양을 측정하여 대변이식술(FMT) 치료 효과를 예측하는 방법을 제공한다.

과제의 해결 수단

[0009] 일 양상은 궤양성 대장염 환자의 생물학적 시료로부터 *iolF*, *adhE*, *mngB*, *scrA*, *bglA*, *gldA*, 및 *thiY*으로 구성되는 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자 양을 측정하는 단계를 포함하는 궤양성 대장염에 대한 대변이식술의 치료 반응성 예측 방법을 제공한다.

[0010] 일 구체예에 따르면, 상기 측정하는 단계는 상기 *iolF*, *adhE*, *mngB*, *scrA*, *bglA*, *gldA*, 및 *thiY* 전부의 유전자의 양을 측정하는 것일 수 있다.

[0011] 상기 *iolF*, *adhE*, *mngB*, *scrA*, *bglA*, *gldA*, 및 *thiY*는 장내 미생물에서 유래한 유전자일 수 있다. 본 발명자는 궤양성 대장염 환자들로부터 얻은 시료의 장내 미생물 군집을 분석한 결과, 상기 유전자들의 상대량 차이와 FMT 시술에 대한 치료 효과가 연관되어 있음을 확인하였다. 보다 상세하게, UC 환자들의 장내 미생물 유전자 정보를 분석한 결과 FMT 시술에 의한 UC 치료 효과는 환자들의 분변 시료 내에 존재하는 *iolF*, *adhE*, *mngB*, *thiY*, *scrA*, *bglA*, *gldA*, 및 *thiY* 유전자의 상대량과 높은 연관성이 있는 것으로 확인되었다.

[0012] 상기 *iolF*, *adhE*, *mngB*, *scrA*, *bglA*, *gldA*, 및 *thiY*의 유전자 양은 장내 미생물 군집의 양상을 반영하는 것으로 궤양성 대장염 및 이에 대한 FMT의 치료 효과와 연관이 있을 수 있다.

[0013] 상기 *iolF* 유전자는 inositol transporter 또는 sugar transporter 단백질을 발현하는 유전자이다. 상기 *iolF* 유전자의 서열은 서열번호 1에 개시되어 있다.

[0014] 상기 *adhE*는 EC(enzyme commission number) 1.2.1.10로 분류되는 효소를 발현하는 유전자로서, 예를 들면 Aldehyde-alcohol dehydrogenase를 발현하는 유전자일 수 있다. 상기 *adhE*의 유전자 서열은 서열번호 2에 개시

되어 있다.

- [0015] 상기 mngB 유전자는 Mannosylglycerate hydrolase 단백질을 발현하는 유전자이다. 상기 mngB 유전자의 서열은 서열번호 3에 개시되어 있다.
- [0016] 상기 scrA는 PTS sucrose EIIBC component를 발현하는 유전자이다. scrA의 유전자 서열은 서열번호 4에 개시되어 있다.
- [0017] 상기 bglA는 6-phospho-beta-glucosidase 를 발현하는 유전자이다. bglA의 유전자 서열은 서열번호 5에 개시되어 있다.
- [0018] 상기 gldA는 Glycerol dehydrogenase를 발현하는 유전자이다. gldA의 유전자 서열은 서열번호 6에 개시되어 있다.
- [0019] 상기 thiY는 putative hydroxymethylpyrimidine transport system substrate-binding protein 또는 Formylaminopyrimidine-binding protein를 발현하는 유전자이다. thiY의 유전자 서열은 서열번호 7에 개시되어 있다.
- [0020] 일 구체예에 따르면, 상기 생물학적 시료는 장내 마이크로바이옴 및 이의 유전자를 포함하는 시료이며, 장으로부터 얻은 시료일 수 있고, 예를 들면 분변 시료일 수 있다.
- [0021] 일 구체예에 따르면, 상기 방법은 iolF, adhE, mngB, scrA, bglA, 및 gldA으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 유전자 양이 기준값 이상이면 FMT의 케양성 대장염에 대한 치료 반응성이 우수할 것으로 결정하는 단계를 더 포함할 수 있다. 상기 6개의 유전자 중 일부 또는 전부의 상대량이 높으면 FMT 치료 반응성이 높을 것으로 기대할 수 있다.
- [0022] 상기 기준값은 FMT 시술 후 예측이 알려진 케양성 대장염 환자들로부터 얻어진 장내 미생물 유전자의 상대량(relative abundance) 정보들, 데이터베이스, 또는 이를 의학 통계학적으로 가공한 정보에 의해 결정될 수 있다. 일 실시예에 따르면, 분변 시료에 포함된 iolF, adhE, mngB, scrA, bglA, 및 gldA의 유전자 양이 상대적으로 높은 것으로 확인된 환자는 FMT 시술에 의한 케양성 대장염 치료 효과가 우수함을 확인하였다.
- [0023] 일 구체예에 따르면, 상기 방법은 thiY의 양이 기준값 이하이면 치료 반응성이 우수할 것으로 결정하는 단계를 더 포함할 수 있다. 일 실시예에 따르면, 분변 시료에 포함된 thiY의 유전자 양이 상대적으로 낮은 환자는 FMT 시술에 의한 케양성 대장염 치료 효과가 우수함을 확인하였다.
- [0024] 상기 유전자의 양 및 기준값 결정에 사용되는 방법은 다양한 유전자들을 함유한 검체로부터 유전자를 구별하여 각각의 양을 분석할 수 있는 방법이라면 어느 것이든 사용할 수 있으며, 특별히 한정되는 것은 아니다. 예를 들면 핵산 증폭은 중합효소 연쇄반응(PCR), 멀티플렉스 PCR, 터치다운(touchdown) PCR, 핫 스타트(hot start) PCR, 네스티드(nested) PCR, 부스터(booster) PCR, 실시간(real-time) PCR, 분별 디스플레이 PCR(differential display PCR: DD-PCR), cDNA 말단의 신속 증폭(rapid amplification of cDNA ends: RACE), 인버스(inverse) 중합효소 연쇄반응, 벡토레트(vectorette) PCR, 테일-PCR (thermal asymmetric interlaced PCR, TAIL-PCR), 리가아제 연쇄 반응, 복구 연쇄 반응, 전사-중재 증폭, 자가 유지 염기서열 복제 또는 타겟 염기서열의 선택적 증폭 반응에 의하여 수행될 수 있다. 핵산의 염기서열 결정은 차세대 염기서열 분석법(next generation sequencing), 생거(Sanger) 시퀀싱, 맥삼-길버트(Maxam-Gilbert) 시퀀싱, 샷건(Shotgun) 시퀀싱, 파이로시퀀싱, 마이크로어레이에 의한 혼성화, 대립유전자 특이적인 PCR(allele specific PCR), 다이내믹 대립 유전자 혼성화 기법(dynamic allele-specific hybridization, DASH), PCR 연장 분석, TaqMan 기법, 또는 자동 염기서열분석에 의하여 수행될 수 있다.
- [0025] 앞서 검토한 7개의 유전자의 상대량을 모두 이용하면 FMT 시술의 케양성 대장염 치료 효과를 더욱 정확히 예측할 수 있다. 일 실시예에 따르면, thiY 제외한 6개 유전자 상대량이 높고 thiY 유전자의 상대량이 낮은 경우 FMT에 대한 치료 반응성이 있을 확률이 90% 이상이고, 그 반대 경우 FMT에 대한 치료 반응성이 없을 확률이 90% 이상인 것으로 확인되었다.
- [0026] 다른 양상은 케양성 대장염 환자의 생물학적 시료로부터 iolF, adhE, mngB, thiY, scrA, bglA, gldA, 및 thiY의 유전자 양을 측정하는 단계를 포함하는 케양성 대장염에 대한 대변이식술의 치료 반응성 예측을 위한 정보를 제공하는 방법을 제공한다.

- [0027] 상기 방법에 대한 자세한 내용은 상술한 바와 동일하다.
- [0029] 다른 양상은 장내 미생물 유래 유전자인 *iolF*, *adhE*, *mngB*, *scrA*, *bglA*, *gldA*, 및 *thiY*를 검출할 수 있는 제제를 포함하는 케양성 대장염에 대한 대변이식술의 치료 반응성 예측용 조성물을 제공한다.
- [0030] 상기 유전자들에 대한 자세한 내용은 상술한 바와 동일하다.
- [0031] 상기 검출용 제제로는, 시료 내 존재하는 상기 핵산 또는 이들로부터 발현된 단백질 등 생체 분자를 특이적으로 검출할 수 있는 프라이머, 프로브, 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 압타머, 항체 등을 사용할 수 있다.
- [0032] 상기 프라이머는 주형 가닥에 상보적인 염기쌍(base pair)을 형성할 수 있고, 주형 가닥 복사를 위한 시작 지점으로 기능하는 7개 내지 50개의 핵산서열을 의미한다. 프라이머는 보통 합성하지만 자연적으로 생성된 핵산에서 이용할 수도 있다. 프라이머의 서열은 반드시 주형의 서열과 정확히 같을 필요는 없으며, 충분히 상보적이어서 주형과 혼성화될 수 있으면 된다. 프라이머의 기본 성질을 변화시키지 않는 추가의 특징을 혼입할 수 있다. 혼입할 수 있는 추가의 특징의 예로 메틸화, 캡화, 하나 이상의 핵산을 동족체로의 치환 및 핵산 간의 변형 등이 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [0033] 상기 제제는, 항체일 수 있으며, 항원-항체 반응을 기반으로 한 면역학적 방법을 사용하여 해당 유전자의 발현량을 검출할 수 있다. 이를 위한 분석 방법으로는 웨스턴 블랏, ELISA(enzyme linked immunosorbent assay), 방사선면역분석(RIA: Radioimmunoassay), 방사면역확산법 (radioimmunodiffusion), 오우크 테로니(Ouchterlony) 면역 확산법, 로케이트(rocket) 면역전기영동, 조직면역 염색, 면역침전 분석법(Immunoprecipitation assay), 보체고정분석법 (Complement Fixation Assay), FACS(Fluorescence activated cell sorter), 단백질 칩(protein chip) 등이 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0034] 본 발명의 상기 미생물 검출 제제를 포함하는 조성물은, 진단 키트 형태로 구현되어 제공될 수 있다. 본 발명의 키트는 해당 유전자 또는 발현물들을 검출하기 위한 프라이머, 프로브, 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 압타머, 항체 등의 검출 제제를 포함할 뿐만 아니라, 분석 방법에 적합한 1종 이상의 다른 구성성분 조성물, 용액, 또는 장치가 포함될 수 있다. 예를 들면, 상기 유전자에 특이적인 프라이머를 포함하는 키트는, PCR 및 등의 증폭 반응을 수행하기 위한 필수 요소들을 포함하는 키트 일 수 있다. 예를 들어, 상기 PCR 용 키트는 테스트 튜브 또는 다른 적절한 컨테이너, 반응 완충액, 데옥시뉴클레오타이드(dNTPs), Taq-폴리머라아제 역전사효소와 같은 효소, DNase, RNase 억제제, DEPC-수(DEPC-water), 멸균수 등을 포함할 수 있다.

발명의 효과

- [0036] 일 구체예에 따른 방법을 이용하면, 케양성 대장염에 대한 FMT의 치료 효과를 예측할 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0037] 도 1은 케양성 대장염 환자를 FMT에 의한 치료 효과가 유의미하게 높은 그룹과 그렇지 않은 그룹으로 분류하기 위해 사용된 여러가지 중증도 점수와 분류 방법을 간략히 설명한 그림이다.
- 도 2는 케양성 대장염 환자로부터 샘플을 제공 받은 시점 및 대변이식술을 진행 시점을 나타낸 그림이다. 분변 시료는 첫번째 대변이식술 전(T0), 일주일 후(T7), 한달 후(T30, 두번째 대변이식술 전), 두번째 대변이식술 일주일 후(T37), 한달 후(T60), 세달 후(T120), 여섯달 후(T210)에 수집되었으며, 대변이식술 시행 전 시료는 각 환자마다 3차례 수집하였다.
- 도 3은 케양성 대장염 환자의 R 그룹과 NR 그룹의 pMayo 점수 변화를 나타낸 그래프이다.
- 도 4는 케양성 대장염 환자의 대변이식술 감수성 판별 분석 모델 개발을 위해 시행한 결과로서, A는 Random Search 결과, B는 FMT 효과와 연관된 주요 유전자 7개 선별결과를 나타낸 그래프이다.
- 도 5는 7가지의 유전자 중 R 그룹에서 상대적으로 높은 값을 보이는 6가지의 유전자를 나타낸 그래프이다.
- 도 6은 7가지의 유전자 중 NR 그룹에서 상대적으로 높은 값을 보이는 1가지의 유전자를 나타낸 그래프이다.
- 도 7은 UC에 대한 FMT 감수성 판별 분석 모델을 평가하기 위해 실시된 수신자 조작 특성 곡선(Receiver

Operating Characteristic curve, ROC)의 결과를 나타낸 그래프이다.

도 8은 본 발명의 일 실시예에 따른 UC에 대한 FMT 감수성 판별 분석 모델을 이용하여 궤양성 대장염 환자의 FMT 감수성을 판별한 결과를 나타낸 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

이하 하나 이상의 구체예를 실시예를 통해 보다 상세하게 설명한다. 그러나, 이들 실시예는 하나 이상의 구체예를 예시적으로 설명하기 위한 것으로 본 발명의 범위가 이들 실시예에 한정되는 것은 아니다.

실시예 1: 실험대상 선정 및 시료 수집

본 연구는 대변이식술(FMT) 치료를 받은 궤양성 대장염(UC) 환자를 대상으로 수행하였다.

상기 환자들은 총 10명이며 모두 한국인이고 총 2번의 대변이식술을 받았다. 첫번째 FMT 시행 전에 각 환자별로 3차례에 걸쳐 분변 시료를 수집하여 총 30개의 시료를 준비하고, 이를 메타지노믹 샷건 시퀀싱 분석에 사용하였다. 분변 시료는 DNA 추출전까지 -80°C 에서 보관하였다.

대변이식술에 의한 치료 효과의 유무는 궤양성 대장염 환자의 중증도 지표인 pMayo 점수에 의해 판단하였다. pMayo score에 의해 대변이식술에 감수성이 있는 그룹(Responders, R)과 그렇지 않은 그룹(Non-responders, NR)으로 분류하였다(도 2 참조). 감수성이 있는 그룹(R)은 4명, 감수성이 없는 그룹(NR)은 6명이었다.

그 외에도 궤양성 대장염 환자의 진단 지표로 사용되는 분변 칼프로텍틴(Fecal Calprotectin, FC), 백혈구 수치(White blood cell, WBC), 적혈구 침강속도(Erythrocyte Sedimentation Rate, ESR), C반응성 단백질(C-reactive protein, CRP), 알부민(Albumin, Alb), 혈색소(Hemoglobin, Hb) 데이터를 수집하였다(도 1 참조).

실시예 2: DNA 추출, 메타지노믹 샷건 시퀀싱, 및 서열정보 분석

QIAamp PowerFecal DNA kit를 이용하여 상기 실시예 1의 분변 시료로부터 전체 DNA를 추출하였다.

모든 DNA 시료는 Illumina Nextera XT DNA Library Prep Kit을 이용하여 라이브러리화 제작하였으며, Novaseq 6000 system을 이용하여 메타지노믹 샷건 시퀀싱을 수행하였다.

메타지노믹 샷건 시퀀싱을 통해 염기 서열 정보를 획득하고, 분석도구인 MetaPhlAn (Nature methods, 2012. 9(8): p. 811-814)을 통하여 장내 미생물의 군집 구성을 파악하였다. 또한 HUMAnN2 (PLoS computational biology, 2012. 8(6))를 이용하여 메타게노믹 시퀀싱 데이터로부터 장내 미생물의 유전자 및 대사 경로 풍부도를 계산하였다. Uniref50 (Nucleic acids research, 2015, 43(D1), D204-D212)을 통해 유전자 패밀리를 정의하였다. KEGG (Nucleic acids research, 2000, 28, 27; Nucleic acids research, 2016, 44, D457)을 이용하여 유전자 및 대사 경로를 분석하였다.

실시예 3: 궤양성 대장염 환자의 대변이식술 감수성 판별용 유전자 선별

상기 실시예의 HUMAnN2를 통해 얻은 데이터를 랜덤 포레스트(random forest)알고리즘으로 분석하여 대변이식술 감수성 판별을 위한 유전자를 선별하였다. 랜덤 포레스트는 기계학습 분야의 앙상블 모델로서 다수의 결정 트리(Decision Tree)로부터 그룹을 분류 및 판별할 수 있는 기계학습 알고리즘이다.

그 결과 도 4에 나타난 바와 같이, 결정 트리 7개에서 가장 낮은 에러 값을 보였으며(도 4 A) 궤양성 대장염 환자의 대변이식술 감수성을 판별 할 수 있는 주요 유전자 7개를 확인하였다(도 4 B). 각 유전자들의 기능과 대사 경로는 표 1과 같다.

표 1

Gene	Function	Pathway
K06610 (iolF)	inositol transporter, Sugar transporters	Protein families: signaling and cellular processes

K00132 (adhE)	Aldehyde-alcohol dehydrogenase	Pyruvate metabolism, Butanoate metabolism
K15524 (mngB)	mannosylglycerate hydrolase	Glycosylases
K02809(scrA)	PTS sucrose EIIBC component	Starch and sucrose metabolism
K01223(bglA)	6-phospho-beta-glucosidase	Glycolysis / Gluconeogenesis
K00005(gldA)	glycerol dehydrogenase	Glycerolipid metabolism / Propanoate metabolism
K15598 (thiY)	putative hydroxymethylpyrimidine transport system substrate-binding protein	ABC transporters

[0055]

각 유전자들의 염기서열은 하기 표 2와 같다.

표 2

[0056]

SeqID NO	Gene	Sequence
1	iolF	ATGGGCAATACCAATGGAGATTACGCTTCAATAAACGGACAATCGCGGCAGCATTGGCCAATATATTGATGCCGGTTCA ATTGTGGCAGGCTCCGCCGTTTATCATTATGGGTCAGTTACCTTAAGCTATCCGATACGCAAAATCGGGCTGCTCGGCGCG TTGAGCGCAAATGCGATTCTGCCGCTGCTCGGCGGCTGCTTGGCGGGTTTCTGGCTGATAAAGTCGGACGGAAGGCTGTT TATACCAATAGTATGCTGGTTTATGCACTAGGGATTGTTTGGTTTTGTTCCGGGTTAATTTCCCATGTTGTTAAGCGGT TACATCATTATCGGTTTATCAGTAGGGGTGACATAACCGCGTCATGGACCATTATTGCGGAAAATGCGCCAAAGAAGAAT CGGGCCAGGCATTGCGGCGTAGCACAGTCGCTTGGGCCGCGGGCGCTGTCGTTGTAAGTCTGCTCCCTCCGTACTGGCCGGT GACTTGGGACTCTTGGGGAATAAAATCGTATTGCCCATCTGCTTGTGATTGCGGTGATTACGTACATCCTGAGAATCAGG CTTCCGGAATCAGACGCTGGCAGACAAAAATCAGCCGGAGGAAGCTCAGGCAGAGAAGCCGGCTGTATTGAATAAGACA TCGTATTTTGATTGCTCAAGCCTATGTATCTAAAAAGCATCCTGTTTGTGATGGGTGTGTAAGTCTGTTGGAACCTAGCC GCGCGGGTCATGGGCTTCTTTATGCCATACATTTATCAGCAGGTGCGGCGGTATCTGCCAACATGCGCAACCTTTTGCAA ATGGGGCTGTTTATCTTACAGGATTGGGGTTCGCTTGTATCTTCATGCCCTTTGCCGACAAATATAGAAAAACCGTATTT GGAATCGCGCTTTCATGGCGGTGATCGGGTGGACACTGTTTCTGCTGCCAGTTGAAGGCTGCCGATTCTGCTCCTGTTT ATTGTCGTGATCGGCATCAATAACGAGCCGGGAGCAAGCGAATATCAGTTATGGGCCAGCGAAATCTTCTACGCAA TATCGTGCTTCCGCACAAGGACTGATGTTTTCTTGTCCGTATTTCATAGGGATTGGAGTCTGTTTGTCCCAATGATT ATCACCAATTTCCGCATTGGAACGATGGCTGCAATTCTTCTCGGATGTGTGACGGCCAGTATGATCATCGGGCTGCTCTT GCGCGAATACGTCTGGCAAGTCGCTTGAACAAATTCAGAGGAACTCTACGGGTCTCTCAGAGCCAAGTAAAGAAAGGA ACAGAAAGCAAAATCATGTAA
2	adhE	ATGGCAATTAAAGAAAATGCGGCCCAAGAAGTATTAGAAGTTCAAAAAGTGATTGACAGATTAGCAGACAATGGACAAAA GCATTGAAAGCATTGAAAGTTACAATCAAGAACAAGTAGACAATATCGTTACGCAATGGCACTTGGCCGACTTGACCAA CATATGCCCTTGCAAAATTAGCAGTAGAAGAACTGGACGTGGATTATACGAAGATAAATGTATTAAAAACATCTTCGCG ACAGAATATATTGGAACAACATTAAAAACAACAAACAGTAGGCGTTAATTAAGAGATGTACAACTGGTGTGATTGAA ATTGCTGAACAGTTGGAGTTGTGCGGGGTACACCTGTAACCAACCAATCCACTACTCTTTCAAAGCAATTATC GCTATCAAAACACGTAACCAATCATCTTTGCTTCCATCCAAGTGACAGCGTTGTTTCTGTCAGCAGCGAAAGTTGTA TACGATGCAGCAATTGCAGCTGGAGCACCAGAACATTGTATTCAATGGGTAGAAAAACCTTCCCTAGAAGCAACGAAACAA TTAATGAATCACGATAAAGTAGCACTGTACTTGCAACTGGTGGTGGTGAATGGTTAAATCAGCATACTCTACTGGTAAA CCTGCACTAGGTGTTGGACAGGTAACGTACCAGCTTACATTGACAAAAACAGCCAAATTAACGTTCTGTTAATGACATT ATTCTTTCTAAATCTTTTGACCAAGGTATGATTGTGCTTCTGAACAAGCAGTATCGTGGACAAAGAAGTAGCTAAAGAA GTAAAGCAGAAATGGAAGCAACAAATGCTACTTCGTTAAAGGCGTGAAATCAAAAAATAGAAAGCTATGTAATCAAT CCTGAAAAAGGAACACTTAACCCAGATGTAGTTGGTAAATCCCTGCATGGATTGCAAAACCAAGCTGGCTTCAAGTTCCA GAAGATACAAAAATCTTGTAGCTGAAATTAAGGTGTTGGCGCAAAATACCCACTATCTCACGAAAAATTAAGCCAGTT CTTGCACTTCATCGAAGCTGCTAACCAAGCAGAAGCATTGCATCGTTGTAAGAAATGTTAGTATACGGAGGACTTGGACAC TCCGAGGTATTCACTCTACGGATAAAGAAGTTCAAAAAGCATTTGGTATTGCTATGAAAGCTTCCCGTATCATCTCGTAA GCACCAAGCGCACAAAGCGGTATCGGTGACATTTATAACGGCTTCATCCCTTCCCTAACACTAGGTTGTGGATCTTACGGT AAAACTCTGTATCAGAAATGTAAGTGGGACTAATCTGCTGAACGTTAAACGATATCGCGGATCGGAGAAATAATATGCAA TGTTTCAAACCTTCCACCAAAAAATTTCTTTGAAAAATATCCACTCAATACCTTCAAAAAATGGAAGGCGTTGAACGCGTA TTTATCGTAACTGACCCAGGAATGGTTCAATTCAAATACGTGGATGTCGTAATCGAACCTGAAAAACGTTGGCAACGAT GTAGCTTACCAAGTATTGTGTCAGCTGAACAGATCCATCTGACGTAACAGTTTACAAAGGTGCAGAACTAATGAAAGAC TTCAAACCTGATACAAATATCGCTCTTGGTGGTGGTCTGCAATGGATGCTGCCAAAGGTATGTTGTTATTCTATGAACAC CCAGAGCTTCACTTCTCGGCTTGAACAACAAATCTTAGATATCCGTAACGTAACATCAAAATCTTAACTCTGTTGGA AAAGCGAAATTCGTTGCAATTCACAAACAAGTGGTACAGGTTCTGAAGTAACTCCATTTGCGGTTATTACAGACAAGAA AACAACATTAATACCTCTTGCAGACTACGAATTAACCTCAGATGTTGCGATTGTCGATGCACAATATGTAAGTACTGTT CCAGCACACATTACTGTCGACTGGTATGGACGTTCTAACTCAGCAATGAATCTTATGTATCCGTAATGGCAAGCGAT TATACTCGTGATTATCTATCCGCGCAATCGAAGTGTATTTGAAAACCTTACGTGAATCTGTTCTACTGGTGATCCAGAT GCGCGTGAATAATGCATAATGCTTTCGCCCTAGCTGGTATGGCGTTTGCAATGCGTTCTAGGAATTAACACAGCTTG GCACAAAAATTTGACCTGAATTCACATTCCTCAGGTCGTGCGAATGCAATCCTTATGCCACATGTTATTCGTTATAAC GCACCTAAACCTAAAAACATGCGTTATTCCTAGATATGAAAGCTTCCGTGCTGATGAAGATTATGCTGCTGATCTCTCGT ATTATCGGCTTCCCTGCAGCACTACAGAAGAAGCGTTAAATCACTTGTAGATGAAATCATCAAACTTGGTAAAGACGTT GGTATCGACATGAGTCTTAAAGGACAAAATGTTGCTAAAAAGATTGGATGCAGTTGTAGATACACTTGCAGATCGCGCA TTCATGGACCAATGTAAGTACTGCAACCTAAACAACCACTTGAAGTGAATAAAGAAATCTACCTAGAAGCTTACAAA GGTGTGTTGA

3	mngB	<p>ATGAAAGCAGTATCTCGCGTTCACATCACCCCGCATATGCACTGGGATCGAGAGTGGTATTTACCACCGAAGAGTCACGT ATTCTGCTGGTCAATAATATGGAAGAGATCCTGTGCCGACTGGAACAGGACAACGAATACAAATATTACGTACTCGACGGG CAAAACGGCGATCCTCGAAGATTATTTGCGCGTGAAACCGGAAACAAAGACCGTGTGAAGAAACAGGTAGAAGCCGGCAAG TTGATTATCGGCCCTGGTATACCCAGACCGATACCACGATTGTTTCTGCGGAATCCATCGTCCGTAATCTGATGTACGGA ATGCGTGAATGCTCGCGTTTGGCGAGCCGATGAAAAATAGGTTATTTACCAGATTCTTTGGCATGTCCGGGCAACTGCCG CATATCTACAATGGATTGGCATTACCCGCACCATGTTCTGGCGCGGATGTTCCGGAGCCACCGTACTGATAAAACCGAG TTTTTGTGGCAAAGCAGTGACGGTAGCGAAGTGACGGCGCAGGTGCTGCCGCTGGGCTACGCCATCGGTAAGTACTTACCT GCCGACGAAAACGGATTACGTAACGCCCTCGACAGTTATTTGACGTGCTGGAAAAAGCGTCTGTAACCAAAGAGATTTTG CTGCCGAATGGGCATGACCAGATGCCATTGCAGCAAAATATCTTCGAAGTATGGATAAGCTACGTGAGATCTACCCTCAA CGTAAGTTTGTGATGAGCCGCTTTGAAGAGGTATTGAGAAGATCGAAGCGCAGCGAGATATCTGGCAACCCGTGAAAGGG GAATTTATTGATGGCAATATATGCGCGTGCATCGCACCATCGGTTCTACGCGTATGGATATCAAAATTTGCCACGCGCGT ATTGAAAAAAGATTGTTAATCTGCTGGAACCGCTGGCAACACTGGCCTGGACGTTGGGTTTGAATACCACCACGGCTTG CTGGAGAAAATGTGGAAGAGATCTTAAAAATCATGCCACGACAGTATCGGCTGCTGCTGTAGTGACAAAGTTCATCGC GAAATCGTGCCTCGCTTCGAACCTGGCTGAAGACATGGCGGATATCTGATTGCTTTCTACATGCGCAAAATTTGCCGACAAC ATGCCGAGAGCGACGCCGACAACCTCGTCTGTTAACCTGATGCCCTGGCCGCGTGAAGAAGTTATCAACACCAGTGTG CGGCTGCGCGCCAGCCAGTTTAAATTTGCGGGACGATCGCGTACGCCTGTACCGTATTTTATCGCCATGCCCGTGAGATC GATCCAGGCCTAATCGATCGGCAAAATAGTTCATTACGGTAATTACGATCCCTTTATGGAGTTTGATATACAGATCAACCAG ATTGTCCTTCTATGGGCTATCGCACGCTTTATATCGAAGCGAATCAGCCTGGCAACGTAATTGCGGCAAAAAGTGACGCT GAAGGGATACTGGAATAATGCTTTCTGGCAATTTGCGTCAATGAGGATGGTTCTCTGCACTGGTAGATAAAGACAGCGGT GTGCGCTATGACCGGGTATTGCAAAATGAAGAAAGCTCTGATGATGGTATGAATGACTATTCACCGCAAAAGAGAG TGGGTAAATACCGCAGCGAAGCGCAAAACCGGATATTTATCATGAAGCCTGCGCAGAGCAGGGCTGTTATCCGCTAT GACATGGCAGTGGCGCTCAATTTGTGAGAAGCGACGCCCGGCAATCCACTGGCAGAGTAGGGGTGGTGTGGTTGTCACT CTTAGTCATAACAGCAGGCGTATTGATGTGGATATCAATCTTGATAACCAGGCTGACGATCATCGCTTCGTGCTCGGTC CCTACACCTTTTAAACACCGACAGTGTCTGCGAGATACGCGATTGGTTCGCTAACGCGCCCCGTGAACGACAGTGCAATG AACAACCTGGCAGCAAGAAGGCTGGAAGAAGCGCGGTTCCGGTATGGAATATGCTCAACTATGTTGCCTTACAGGAAGGG CGTAACGGCATGGCTGTCTTTAGCGAAGGGTTACGTGAATTTGAAGTATCGGTGAAGAGAAGAAAACCTTTGCCATTACG TTGCTGCGTGGCGTGGGCTTACTGGGCAAGAAGATCTGCTTTTAAAGCCTGGCGGCTTCGGGAATAAAAATGCGAGTC CCGAGTCACTCAAACTACGTGGTCTGCTTTCTGTGCTCAAGTTTATTGAGTTATACCGGTTACCGCCGCTGGTGTGA GCTCAGCAGGCGCAGCATGGCTGACTCCAGTACAGTGTACACAACAAATCCCATGGGATGTGATGAAGCTCAACAAAGCC GGATTCAACGTGCCGAAAGTTATAGTTTGTGAAAATGCCCGAGTGGGATGCCTGATAAGCGCACTTAAGAAAGCTGAA GACCGACAAGAAGTGATTTTACGGCTGTTTAAATCCGGCTGAATCAGCAACCTGTGATGCGACTGTTGCTTTCAGTCCGCGAG GTGATTTCTTGCTCAGAAACGATGATGGATGAACACATTACCACCGAGGAAAATCAAGGTTCAAATCTATCGGGGCCCTTT TTACCCGGCCAGTCACGACGTTTACGTTACCGGCTTGCTGA</p>
4	scrA	<p>ATGATTTTCGATAAAATCGCCCAATCGTTGCTTCTTTATTAGGTGGTAAGGAGAATCGCCAGTGCAGCACATTGCGCC ACTCGCTACGGCTGGTACTGGTTGACGACACACTTGCCGATCAACATGCCATTGGCCAGATTGATGGAGTGAAGGTTGT TTTCGTAATTACAGGGCAAAATGCAAAATCATCTTTGGCACCGGCGTGGTTAAATAAAGTCTATTGCTGCTTTATTACGGTTGCA GGTATTAGCGAATCCAGTAAAGCAGATACCGCTCGACTCGCGCTCAAAAATCAATCCTTTTACGCGAATAGCACGGCTA CTTTCTAATATTTTGTCCCATCATTTCCAGCCATTGTTGCTTCTGGTTTATTAATGGGGCTCCTGGGAATGGTGAACA TATGGCTGGGTGAATGCCGATATGCGGATTATATCCTGCTGGATATGTGAGTTCAGCCGATTTATTATCTCCCATC CTTATTGGCTTTACTGCTGCTCGTGAATTTGGTGAAATCCTTATCTTGGCGCGACATTAGGAGGGATTCTGACTCACCCG GCACTCACAAATGCTGGGGCGTGTGTCGGGATTTCAGACAATGAACCTTCTCGGTTTGAATCGCCATGATTGGCTAT CAGGGAACGGTTTTCCCGTGTCTTGGCAGTATGGTTTATGAGCATAGTGGAAAAACAGTTACGCAGTTTATCCCTGAT GCTCTGGATCTCATCTGACGCCATTCTGACTGCTGCTTCTGGCTTTATCGCTCTTTGATTATCGGTCGGCAGGA CGAGCGTTAGGTGACGGTATCTCTTTCGTTCTCAGCACGCTGATTGCACACGAGGCTGGTTAGCAGGGTTGTTATTCGGC GGGCTATATTCAGCGATTGTTTATACGGGTATTCATCATAGCTTCCACGCAATTGAAGCAGGACTTTTAGGTAACCCTGCA ATCGGTGTTAATTTCTGCTGCTATTTGGGCAATGGCAACCGTTGCGCAAGGAGGTGATGCTGCGCGGTATGGTTTAAA ACCAAGATACAAAAATTAAGCAATCACCTACCTCGGCCTTTTCCGCAATGTTAGGGATTACTGAAGCCGCTATTTTT GGTATCAACCTTCGTTTGTGTTAAACCTTTTATTGCGGCCTTAAATGGTGGCGCTGCCGCGGTGCTGGGTTGCTCTGTT CAGTTTATATGACTGCGGTTGGTCTGACCGCAATACCGGCATGGCAATCGTTACGCCAATCGTTGGTTAATTATATT ATTGGAATGGTGATTGCTTTCGCTGCTGCTTTTACGCTCTCTTTATTACTCAAATACAAAACCGACGAGAGTAA</p>
5	bg1A	<p>ATGATAGTGAAAAAACTCACCTTACCGAAAGATTTCCTTATGGGGCGGCGCAGTTGCGGCTCATCAGGTGAAGGCGGCTGG AACAAGGCGGAAAAAGGCGGAGCATTGTGACGTTCTGACCGGTGGCGCACACGGCGTCCGCGCAAAATCACCAAGAA GTCTTGCCAGGAAAAATACTATCCAAACCATGAAGCCGTTGATTTTATGGTCACTATAAGGAAGACATCAAGTATTTGCC GAAATGGGCTTCAAAATGTTTTCGTACATCCATTGCTGACGCGCATTTTCCAAAAGGCGATGAAGCTCAGCCAAACGAA GAAGGGCTGAAGTTCTACGATGATATGTTGATGAATGCTGAAATACAACATCGAACCGGTGATCACCTCTCCACTTT GAAATGCCGCTGCATCTGGTGCAGCAATACGGTAGCTGGACCAACCGTAAAGTGGTTGATTTCTTTGTACGTTTCGCGGAA GTGGTATTTGAACGCTATAAGCACAAAGTCAAATACTGGATGACCTTCAACGAAATTAACAACACGCGTAACCTGGCGTGCA CCGCTGTTTCGGTTACTGCTGCTCCGCGGTGGTGTATACCGAGCATGAAACCCGGAAGAGACGATGATCAGGTGCTGATC CACCAGTTTGTGCGCAGCGCCCTGGCGGTGAAGGCTGCGCGTGCATTAACCCGAGATGAAAGTCCGGCTGTATGCTGGCG ATGGTGGCGCTCTATCCTTACTCTGTAACCCGACGATGTGATGTTGCTCAGGAGTGCATGCGCGAACGCTACGCTTTT ACCGATGTGACGCTACGCGGCTATTACCGTCTATGTGTTGAACGAGTGGGAGCGTCCGGATTAAATCAAAAATGGAA GACGGGATCTGGATGTGCTGCGTGAAGGCACCTGCGATTATCTGGTTTCAGCTATTACATGACCAATGCAAGTGAAGGCC GAAGGCGGACCGGCGATGCGATCTCTGGTTTGAAGGCAGCGTACCAACCCGTATGTTAAAGCATCTGACTGGGGCTGG CAGATTGATCCAGTAGGTCTGCGTATGCACTTTGCGAACTGTATGAGCGTTATCAGAGGCGGCTGCTTTATTGTCGAAAAA GGTTTGGCGCTTACGACAAAAGTGAAGAAGATGCGACGATCAACGACGACTACCGCATCTGTTGCGCGCCATATC GAAGAGATGAAAAAGCGGTGACTTACGATGGCGTGGATCTGATGGGCTACACACCGTGGGGCTGCATCGACTGCGTGTG TTCACACCGGGCAGTACAGCAACGCTACGGCTTTATCTATGTGAATAAATACGACGCGTACTGGCGATATGTCGCGT TCACGTAAGAAGAGCTTTAACTGGTACAAAGAGGTGATTGCCAGCAACGGCGAGAAGCTTAA</p>

6	gldA	ATGGACCGCATTATTCATCACCAGGTAATACATCCAGGGCGCTGATGTGATTAATCGTCTGGGCGAATACCTGAAGCCGCTGGCAGAACGCTGGTTAGTGGTGGGTGACAAATTTGTTTTAGGTTTTGCTCAATCCACTGTGCGAGAAAAGCTTTAAAGATGCTGGACTGGTAGTAAATTCGCGCGTTTGGCGGTGAATGTTGCGAAAATGAGATCGACCGTCTGCGTGGCATCGCGGAGACTGCGCAGTGTGGCGCAATTCTCGGTATCGGTGGCGGAAAAACCTCGATACTGCCAAAGCACTGGCACATTTTCATGGGTGTTCCGGTAGCGATCGCACCGACTATCGCCTCTACCGATGCACCGTGCAGCGCATTGTCTGTTATCTACACCGATGAGGGTGAGTTTGACCGCTATCTGCTGTTGCCAAATAACCGGAATATGGTCATTGTGCGACACCAAAATCGTGGCGCACCTGCACTGCTGTTAGCGGCGGGTATCGCGCATGCGCTGGCAACCTGGTTTGAAGCGCGTGCCTGCTCTCGTAGCGGCGCGACCAACATGGCGGGCGCAAGTGCACCCAGGCTGCGTGGCACTGGCTGAACCTGTGCTACAACACCTGCTGGAAGAAGGCGAAAAAGCGATGCTTGTGCCAACAGCATGTAGTGACTCCGGCGCTGGAGCGCGTGATTGAAGCGAACACCTATTTGAGCGGTGTTGGTTTTGAAAGTGGTGGTCTGGCTGCGGCGCAGCAGTGCATAACGGCCTGACCGCTATCCCGGACGCGCATCACTATTATCACGGTAAAAAGTGGCATTCGGTACGCTGACGAGCTGGTTCTGGAATAATGCGCCGGTGGAGGAAATCGAAACCGTAGCTGCCCTTAGCCATGCGGTAGGTTTGCCAATAACTCTCGCTCAACTGGATATTAAGAAGATGTCCCGCGGAAAAATGCGAATTGTGGCAGAACGCGCATGTGCAGAAAGGTGAACCATTCACAACATGCTGGCGGCGGACGCCAGATCAGGTTTACGCGCGCTGCTGGTAGCCGACAGTACGGTCAGCGTTTCCTGCAAGAGTGGGAATAA
7	thiY	ATGCCTAAAAATACTCGCTTTGTTTTTATGGTATTATTTTAAATGCCTAACTATGTCAACGCAAAACCATTAACACTGATCTTAGACTGGTTAGTGAACCCCAATCATGCCGCCATTTTTATTGCGCAAGAGCAAGGATTTTCCGACAACAAGGTATCAATGTTAATATTATTGTTCTGCTGAACAGATGATGGTGCTAAGCTTGTGCGCGAGTCTGCGCATCTCGCTATTACGTATCAACCCCAATTAGTAGTACAAGCAGCGCAAGGTTTACCTCTAGTACGCGATGGCCACTCTCATCGATAAACCTTTAAATGTGTTAGTCGTAAAGAAAAGAAAGTGAATTGATAGCATGCGGATCTAAAAGGAAAAAAATCGGTTATACCTCAATGTAGAAAGCACTTTAGCTTTAGAGACACTTCTAAAAAAGCAGGGTTAACTCTCAAGGATGTAGAAGCTATCAATATCAATATAATTTGACACAAGCACTGTATCAAAACGCGTAGATGCGATTGTTAACGTGATGCGTAATGTAGAACCATTACAATTGCAGTTTCTGGCCAGCCAGTAACCTATTTCTGTCGACGCGGTGATGCCTTCTTATGATGAGTTAATTATTTGTGACCAATCACCATGAACCTAACTGACCCACGTTTAAAAAATTCTTAATCGCGCTGCAACAAGCCAGTGATTATTTACTAAAAAACCTGAAAAAGCTGGCAATTATTTGCCAAAAATAATCCTACTTTAAATAATGAATTAACCCATCAGATTTGGCAACGACTTTATCTTATTTGGCACGTATCTGCTCAACTTAATCAAGAAAATTATCAATCTTTTCTTATTTCTTATGAACAAAAAGTCGTTCCAGAAAAATGCCTATCCAGAATTATGCGATACAAATTCACCACTAAAAATAA

[0058] 7개의 주요 유전자에 대하여 R 그룹과 NR 그룹 환자의 유전자 상대량에 대한 차이를 확인 하였다. 그 결과 7가지 유전자들 중 6가지의 유전자(iolF, adhE, mngB, scrA, bglA, gldA)의 양은 R 그룹의 퀘양성 대장균 환자에서 상대적으로 높았으며(도 5), thiY의 양은 NR 그룹의 퀘양성 대장균 환자에서 상대적으로 높은 것으로 확인 되었다(도 6).

[0059] R그룹 4명, NR 그룹 6명에 대한 유전자의 평균 상대량은 하기 표 3에 기재되어 있으며, R그룹과 NR그룹 각각의 유전자 평균 상대량은 하기 표 4에 기재되어 있다.

표 3

[0060]

UC patients	K06610	K00132	K15524	K02809	K01223	K00005	K15598
R-patients1	0.008	0.009	0.026	0.036	0.273	0.056	0
R-patients2	0.011	0.005	0.013	0.03	0.259	0.043	0
R-patients3	0.003	0	0.005	0.076	0.265	0.036	0
R-patients4	0.001	0	0.001	0.015	0.09	0.049	0.003
NR-patients1	0	0	0	0.009	0.077	0.015	0.005
NR-patients2	0	0	0	0.054	0.085	0.028	0.003
NR-patients3	0	0	0.001	0.022	0.069	0.025	0.011
NR-patients4	0	0	0	0.039	0.053	0.036	0
NR-patients5	0.001	0	0.001	0.019	0.141	0.025	0
NR-patients6	0	0	0.002	0.023	0.097	0.014	0

표 4

[0062]

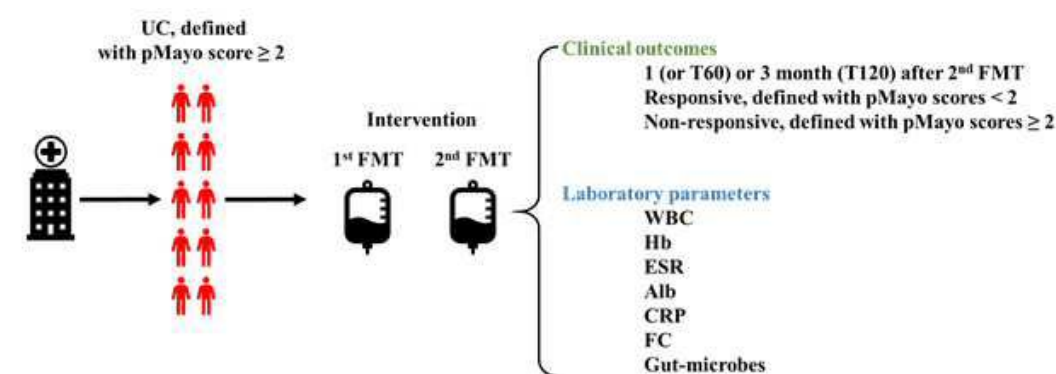
Gene KO	K06610	K00132	K15524	K02809	K01223	K00005	K15598
R	0.006	0.004	0.011	0.039	0.222	0.046	0.001
NR	0	0	0.001	0.028	0.087	0.024	0.003

[0064] 분류 모델의 신뢰성을 검증하기 위하여 수신자 조작 특성 곡선(Receiver Operating Characteristic curve, ROC)을 사용하였다. ROC는 진단의 정확도를 평가하는데 사용되는 방법으로, 양성 대장염 환자가 대변이식술에 갖는 감수성을 양성(True positive)과 허위양성(False positive)의 비율로 구하고 플롯상에 곡선으로 나타내는 방법이다. 곡선의 아래 면적(Area Under the Curve, AUC)을 ROC의 민감도와 특이성에 대한 전체적인 평가 기준으로 사용한다. 다시 말해 아래 면적(area under the ROC curve)이 클수록 좋은 모델로 평가 된다. 상기 양성 대장염 환자의 대변이식술 감수성 판별 모델의 ROC를 확인한 결과 신뢰도가 우수함을 확인할 수 있었다(도 7 참조).

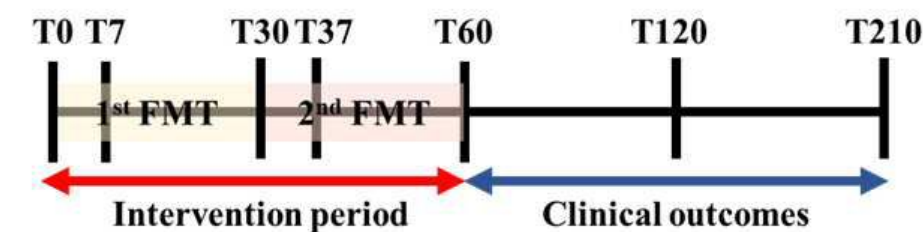
[0065] 10명의 환자로부터 얻은 FMT 시행 전 분변 샘플 정보에 상기 판별 모델을 적용하여 검증을 실시하였다. 그 결과 6명의 NR 그룹의 환자는 6명 모두 NR로 판단되었으며, 4명의 R 그룹 환자 중 3명은 R 그룹, 1명은 NR 그룹으로 판단되었다. 그러므로 본 방법에 따를 때 FMT의 UC 치료효과를 90% 이상의 높은 정확도로 예측할 수 있을 것으로 기대된다. (도 8 참조)

도면

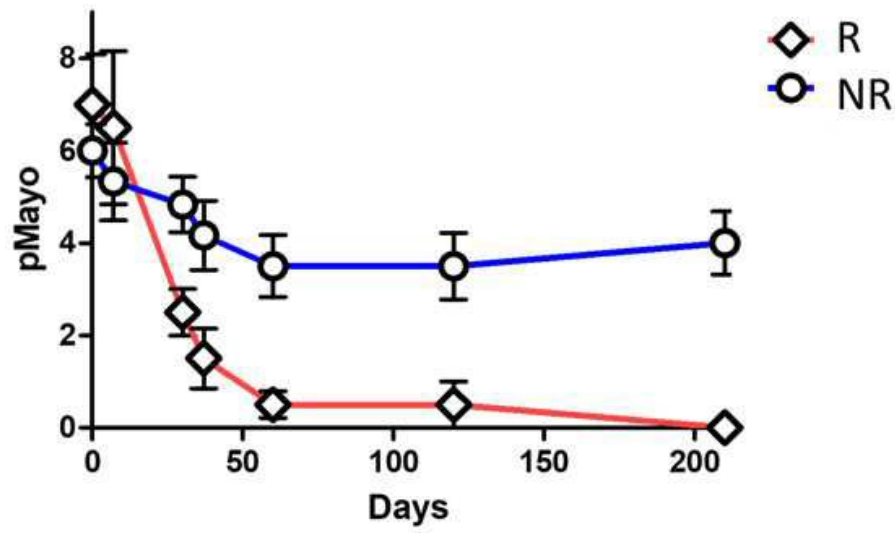
도면1



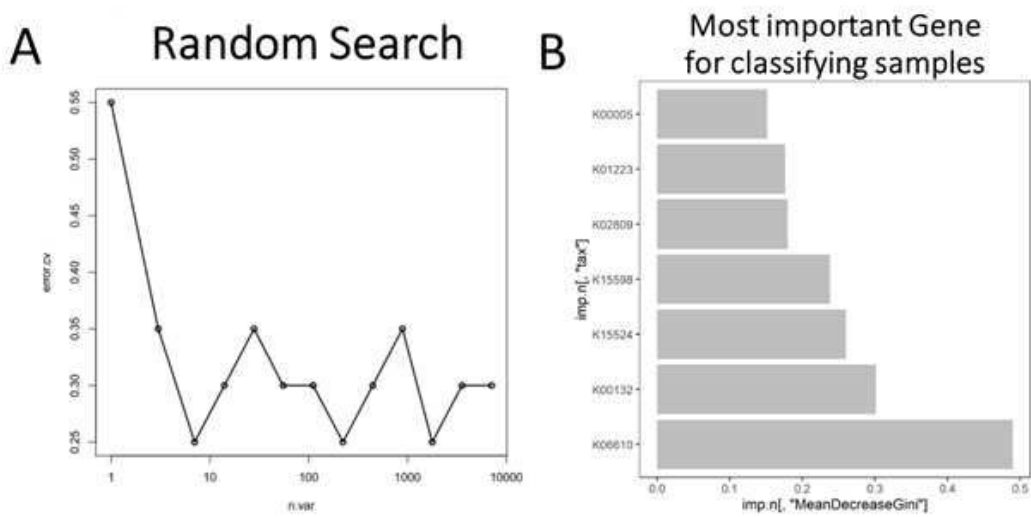
도면2



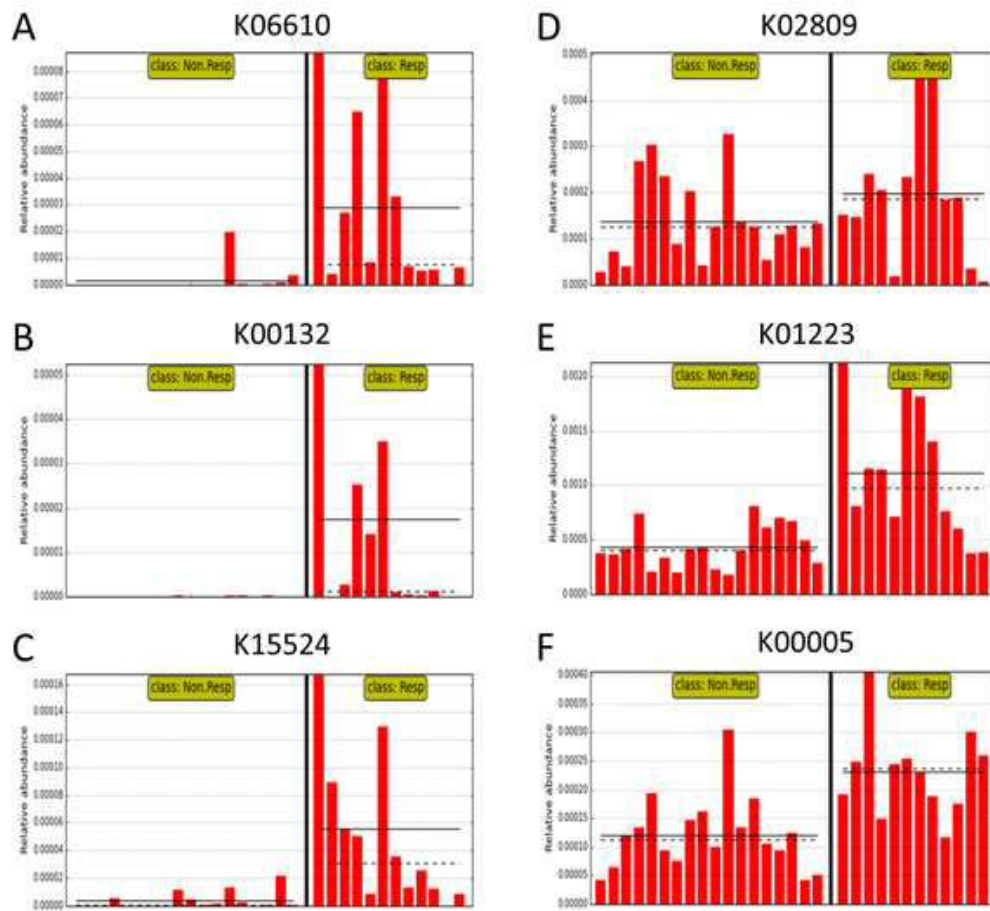
도면3



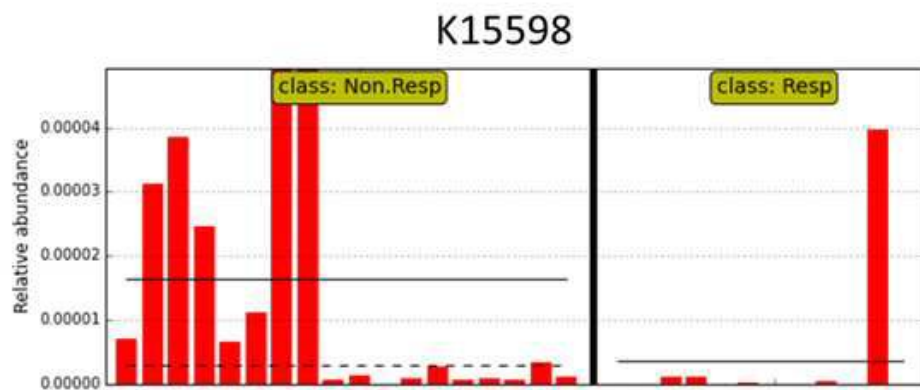
도면4



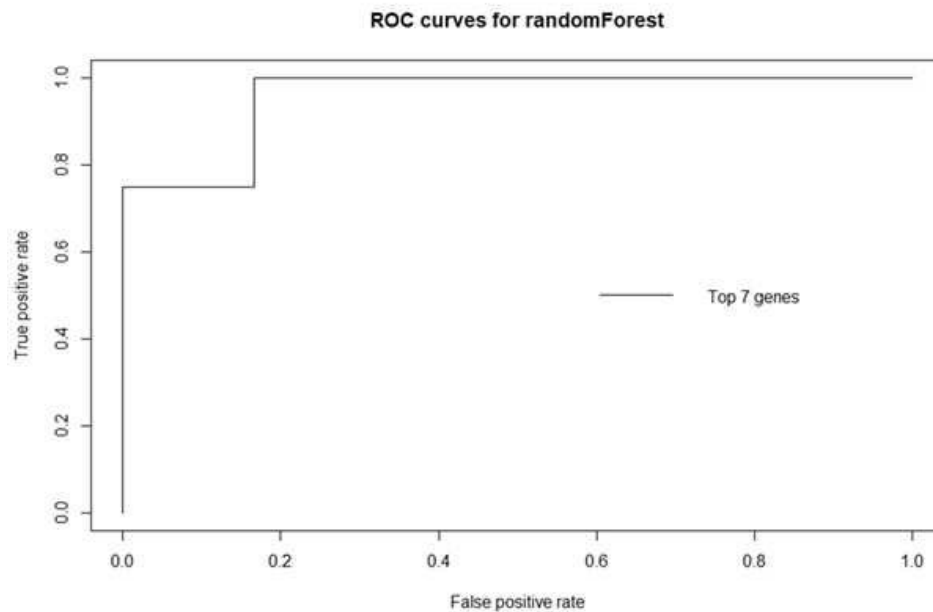
도면5



도면6



도면7



도면8

Confusion Matrix and Statics

```

Reference
Prediction Non.Resp Resp
Non.Resp      6      1
Resp          0      3

Accuracy : 0.9
95% CI : (0.555, 0.9975)
No Information Rate : 0.6
P-Value [Acc > NIR] : 0.04636

Kappa : 0.7826

McNemar's Test P-value : 1.00000

Sensitivity : 0.7500
Specificity : 1.0000
Pos Pred Value : 1.0000
Neg Pred Value : 0.8571
Prevalence : 0.4000
Detection Rate : 0.3000
Detection Prevalence : 0.3000
Balanced Accuracy : 0.8750

'Positive' Class : Resp
    
```

서열 목록

<110> Kyungpook National University Industry-Academic Cooperation Foundation
Industry-Academic Cooperation Foundation, Yonsei University

<120> Method for Predicting Therapeutic Response of Fecal Microbiota
Transplantation for Ulcerative Colitis

<130> PN200177

<160> 7

<170> KoPatentIn 3.0

<210> 1

<211> 1317

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> iolF

<400> 1

atgggcaata ccaatggaga ttcagccttc aataaacgga caatcgcggc agcattggcc 60

aactatattg atgccggttc aattgtggca ggctccgccc gtttatcatt atgggtcagt 120

taccttaagc tatccgatac gcaaatcggg ctgctcggcg cgttgagcgc aaatgcgatt 180

tctgccgctg tcggcgcgct gcttggcggg tttctggctg ataaagtcgg acggaaggct 240

gtttatacca atagtatgct ggtttatgca ctagggatit gtttggtttt gttcgggggt 300

aatttcccca tgttgtaaag cggttacatc attatcgggt tatcagtagg ggctgacata 360

accgcgtcat ggaccattat tgcggaaaat gcgccaaaga agaatcgggc caggcattgc 420

ggcgtagcac aagtcgcttg ggccgcgggc gctgtcgttg tactgtcct ctccgtactg 480

gccggtgact tgggactctt ggggaataaa atcgtatttg cccatctgct tgtgattgcg 540

ctgattacgt acatcctgag aatcaggctt ccggaatcag acgcctggca gacaaaaaat 600

cagccggagg aagtcaggc agagaagccg gctgtattga ataagacatc gtattttgat 660

ttgctcaagc ctatgtatct aaaaagcatc ctgtttttga tgggtgtgta cttgggttgg 720

aacctagccg ccggggtcat gggcttcttt atgccatata tttatcagca ggtcggcggt 780

gtatctgcca acatggccaa ctttttgcaa atggggctgt ttatcttcac aggattgggg 840

gtcgccttga tcttcatgcc ctttgccgac aaatatagaa aaaccgtatt tggaatcgcc 900

gctttcatgg cggtgatcgg gtggacactg tttctgtgc cagttgaagg cctgccgatt 960

ctgctcctgt ttattgtcgt gatcggcatc aataacggag ccgggcagca agcgaactat 1020

cagttatggg ccagcgaat ttttctacg caatatctg cttccgcaca aggactgatg 1080

tttttccttg tccgtatttc aatagggatt tggagtctgt ttgtcccaat gattatcacc 1140

aatttcggca ttggaacgat ggctgcaatt ctctcggat gtgtgacggc cagtatgatc 1200

atcgggctgc tctttgcgcc gaatacgtct ggcaagtcgc ttgaacaaat tcaagaggaa 1260

ctctacgggt ctctcagag ccaagtaaag aaaggaacag aaagcaaat catgtaa 1317

<210> 2

<211> 2601

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> adhE

<400> 2

atggcaatta aagaaaatgc ggccaagaa gtattagaag ttcaaaaagt gattgacaga 60

ttagcagaca atggacaaaa agcattgaaa gcatttgaaa gttacaatca agaacaagta 120

gacaatatcg ttacgcaat ggcaactgcc ggacttgacc aacatatgcc ccttgcaaaa 180

ttagcagtag aagaaactgg acgtggatta tacgaagata aatgtattaa aaacatcttc 240

gcgacagaat atatttgga caacattaaa aacaacaaaa cagtaggcgt tattaatgaa 300

gatgtacaaa ctggtgtgat tgaaattgct gaaccagttg gagttgttc cggggttaca 360

ccgtgaacta acccaacatc cactactctt ttcaaagcaa ttatcgctat caaaacacgt 420

aacccaatca tctttgcttt ccatccaagt gcacagcgtt gttcatctgc agcagcgaaa 480

gttgatatac atgcagcaat tgcagctgga gcaccagaac attgtattca atgggtagaa 540

aaaccttccc tagaagcaac gaaacaatta atgaatcacg ataaagtagc acttgtactt 600

gcaactgggtg gtgctggaat ggttaaatca gcatactcta ctggtaaacc tgcactaggt 660

gttggaccag gtaacgtacc agcttacatt gacaaaacag ccaaaattaa acgttctgtt 720

aatgacatta ttctttctaa atcttttgac caaggtatga tttgtgcttc tgaacaagca 780

gtcatcgtgg acaagaagt agctaaagaa gtaaaagcag aaatggaagc aaacaaatgc 840

tacttcgtta aaggcgtga attcaaaaaa ttagaaagct atgtaatcaa tcttgaaaaa 900

ggaacactta acccagatgt agttggtaaa tccctgcat ggattgcaaa ccaagctggc 960

ttcaaagttc cagaagatac aaaaattctt gtagctgaaa ttaaaggtgt tggcgacaaa 1020

taccactat ctcacgaaaa attaaagcca gttcttgcat tcatcgaagc tgctaaccaa 1080

gcagaagcat tcgatcgttg tgaagaaatg ttagtatatc gaggacttgg acactccgca 1140

gttattcact ctacggataa agaagttaa aaagcatttg gtattcgtat gaaagcttgc 1200

cgatatcatc taaatgcacc aagcgacaaa ggcggtatcg gtgacattta taacggcttc 1260

atcccttccc taacactagg ttgtggatct tacggtaaaa actctgtatc acaaaatgta 1320

agtgcgacta acttgctgaa cggttaaacgt atcgcgatc ggagaaataa tatgcaatgg 1380

ttcaaacttc caccaaaaaa tttctttgaa aaatatcca ctcaatacct tcaaaaaatg 1440

gaaggcggtg aacgcgtatt tatcgtaact gaccaggaa tggttcaatt caaatacgtg 1500
gatgtcgtaa tcgaacacct gaaaaaacgt ggcaacgatg tagcttacca agtatttgc 1560
gacgttgaac cagatccatc tgacgtaaca gtttacaaag gtgcagaact aatgaaagac 1620

ttcaaacctg atacaattat cgctcttggg ggtggttctg caatggatgc tgccaaaggt 1680
atgtggttat tctatgaaca cccagaagct tcattcttcg gcttgaaaca aaaattctta 1740
gatatccgta aacgtacatt caaatatcct aaacttgggtg gaaaagcgaa attcgttgca 1800
attccaacaa caagtggtag aggttctgaa gtaactccat ttgcgggttat tacagacaaa 1860
gaaaacaaca ttaaataccc tcttcagac tacgaattaa ctccagatgt tgcgattgtc 1920
gatgcacaat atgtaactac tgttcagca cacattactg ctgacactgg tatggacgtt 1980
ctaactcacg caattgaatc ttatgtatcc gtaatggcaa gcgattatac tcgtggatta 2040

tctatccgcg caatcgaact tgtatttgaa aacttacgtg aatctgttct tactggtgat 2100
ccagatgcgc gtgaaaaaat gcataatgct tctgccctag ctggtatggc gtttgcaaat 2160
gcgttcctag gaattaacca cagcttggca cacaaaattg gacctgaatt ccacattcct 2220
cacggtcgtg cgaatgcaat ctttatgcca catgttattc gttataacgc acttaaacct 2280
aaaaaacatg cgttattccc tagatatgaa agcttcctg ctgatgaaga ttatgctcgt 2340
atctctcgta ttatcggtt ccttcagca actacagaag aaggcgtaa atcacttgta 2400
gatgaaatca tcaaacttgg taaagacgtt ggtatcgaca tgagtcctaa aggacaaaat 2460

gttgctaaaa aagatttga tgcagtgtgata gataacttg cagatcgcg attcatggac 2520
caatgtacta ctgccaacct taaacaacca ctgtgaagt aactaaaaga aatctaccta 2580
gaagcttaca aagtggttg a 2601

<210> 3
<211> 2634
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> mngB
<400> 3

atgaaagcag tatctcgctg tcacatcacc ccgcatatgc actgggatcg agagtggat 60
ttcaccaccg aagagtcacg tattctgctg gtcaataata tggaagagat cctgtgccga 120
ctggaacagg acaacgaata caaatattac gtactcgacg ggcaaacggc gatcctcgaa 180

gattatttcg cggtgaaacc ggaaaacaaa gaccgtgtga agaaacaggt agaagccggc 240
aagttgatta tcggcccctg gtataccag accgatacca cgattgttgc tgcggaatcc 300

atcgctcgta atctgatgta cggaatgcgt gactgcctcg cgtttggcga gccgatgaaa	360
ataggttatt taccagattc ctttggcatg tccgggcaac tgccgcatat ctacaatgga	420
tttggcatta cccgcaccat gttctggcgc ggatgttcgg agcgccacgg tactgataaa	480
accgagtttt tgtggcaaag cagtgcgggt agcgaagtga cggcgcaggt gctgccgctg	540
ggctacgcca tcggtaagta cttacctgcc gacgaaaacg gattacgtaa acgcctcgac	600
agttattttg acgtgctgga aaaagcgtct gtaaccaaaag agattttgct gccgaatggg	660
catgaccaga tgccatttga gcaaaatata ttcgaagtga tggataagct acgtgagatc	720
tacctcaac gtaagtttgt gatgagccgc ttggaagagg tatttgagaa gatcgaagcg	780
cagcgagata atctggcaac cctgaaaggg gaattttatg atggcaaata tatgcgcgtg	840
catcgacca tcggttctac gcgtatggat atcaaaattg cccacgcgcg tattgaaat	900
aagattgtta atctgctgga accgctggca acactggcct ggacgttggg ttttgaatac	960
caccacggct tgctggagaa aatgtggaaa gagatcttaa aaaatcatgc ccacgacagt	1020
atcggctgct gctgtagtga caaagttcat cgcgaaatcg tcgcccgctt cgaactggct	1080
gaagacatgg cggataatct gattcgtttc tacatgcgca aaattgccga caacatgccg	1140
cagagcgacg ccgacaaact cgtcctgttt aacctgatgc cctggccgcg tgaagaagtt	1200
atcaacacca ctgtgcggct gcgcgccagc cagtttaatt tgcgggacga tcgcggtcag	1260
cctgtaccgt attttattcg ccatgccctg gagatcgatc caggcctaata cgatcggcaa	1320
atagttcatt acggttaatta cgatcccttt atggagtttg atatacagat caaccagatt	1380
gtcccttcta tgggctatcg cacgctttat atcgaagcga atcagcctgg caacgtaatt	1440
gcggcaaaaa gtgacgctga agggatactg gaaaatgctt tctggcaaat tgcgctcaat	1500
gaggatggtt ctctgcaact ggtagataaa gacagcggtg tgcgctatga ccgggtattg	1560
caaattgaag aaagctctga tgatggatgat gaatatgact attcaccgcg aaaagaagag	1620
tgggtaatta ccgacgcgaa cgcgaaaccg caatgcgata ttattcatga agcctggcag	1680
agcagggctg ttatccgcta tgacatggca gtgccgtca atttgcaga acgcagcgcc	1740
cggcaatcca ctggcagagt aggggtgggt ttgggtgtca ctcttagtca taacagcagg	1800
cgtattgatg tggatatcaa tcttgataac caggctgacg atcatgcct tcgtgtcctg	1860
gtccctacac cttttaacac cgacagtgtt ctggcagata cgcagtttgg ttcgctaacg	1920
cgccccgtga acgacagtgc aatgaacaac tggcagcaag aaggctggaa agaagcgccg	1980
gttccggtat ggaatatgct caactatgtt gccttacagg aaggcgctaa cggcatggct	2040
gtcttttagcg aagggttacg tgaatttgaa gtcatcgggtg aagagaagaa aacctttgcc	2100
attacgttgc tgcgtggcgt gggcttactg ggcaaaagaag atctgctttt aaggcctggg	2160

cggccttcgg gaattaaaat gccagtcaccg gactcacaac tacgtggtct gctttcttgt 2220
cgctaagtt tattgagtta taccggtacg ccaaccgccg ctggtgtagc tcagcaggcg 2280

cgagcatggc tgactccagt acagtgttac aacaaaatcc catgggatgt gatgaagctc 2340
aacaagccg gattcaacgt gccggaaagt tatagtttgt tgaaaatgcc cccagtggga 2400
tgctgataa gcgcacttaa gaaagctgaa gaccgacaag aagtattttt acggctgttt 2460
aatccggtg aatcagcaac ctgtgatgcg actgttgctt tcagtcgca ggtgatttct 2520
tgctcagaaa cgatgatgga tgaacacatt accaccgagg aaaatcaagg ttcaaatcta 2580
tcggggcctt ttttaccgg ccagtcacgg acgttcagtt accggcttgc ctga 2634

<210> 4
<211> 1371
<212> DNA

<213> Artificial Sequence
<220><223> scrA
<400> 4

atggatttcg ataaaatcgc ccaatcgttg ctctctttat taggtggtaa ggagaacatc 60
gccagtgcag cacattgcgc cactcgccta cggttggtac tggttgacga cacacttgcc 120
gatcaacatg ccattggcca gattgatgga gtgaaagggt gttttcgtaa ttcagggcaa 180
atgcaaatca tctttggcac cggcgtggtt aataaagtct atgctgcctt tttcaggtt 240
gcaggtatta gcgaatccag taaagcagat accgctcgac tcgccgtca aaaactcaat 300
ccttttcagc gaatagcacg gctactttct aatatttttg tccccatcat tccagccatt 360

gttgcttctg gtttattaat ggggtctctg ggaatggtga aaacatatgg ctgggtgaat 420
gccgataatg cgatttatat cctgctggat atgtgcagtt cagccgcatt tattattctc 480
cccatcctta ttggctttac tgctgctcgt gaatttggtg gaaatcctta tcttggcgcg 540
acattaggag ggattctgac tcaccggca ctacaaaatg cctggggcgt tgctgcggga 600
ttcagacaa tgaacttctt cggttttgaa atcgccatga ttggctatca gggaacggtt 660
ttccccgtgc ttctggcagt atggtttatg agcatagtgg aaaaacagtt acgcaggttt 720
atccctgatg ctctggatct cattctgacg ccatttctga ctgtcgtcat ttctggcttt 780

atcgctcttt tgattattgg tccggcagga cgagcgtag gtgacggtat ctctttcgtt 840
ctcagcacgc tgattgcaca cgcaggctgg ttagcagggt tgttattcgg cgggctatat 900
tcagcgattg ttattacggg tattcatcat agcttccacg caattgaagc aggactttta 960
ggtaaccctg caatcggtgt taatttcttg ctgcctattt gggcaatggc aaacgttgcg 1020

caaggaggtg catgtctggc ggtatggttt aaaaccaaag atacaaaaat taaagcaatc	1080
accctaccct cggccttttc cgcaatgtta gggattactg aagccgctat ttttggatc	1140
aaccttcgtt ttgttaaacc ttttattgcg gccttaattg gtggcgctgc cggcggtgcc	1200
tgggttgtct ctgttcacgt ttatatgact gccgttggtc tgaccgcaat acccgcatg	1260
gcaatcgttc agccaacatc gttggttaat tatattattg gaatggatgat tgctttcgt	1320
gtcgttttta gcctctcttt attactcaaa taaaaaacgg acgaggagta a	1371
<210> 5	
<211> 1440	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> bglA	
<400> 5	
atgatagtga aaaaactcac cttaccgaaa gatttcttat ggggcggcgc agttgccgt	60
catcaggtcg aaggcggctg gaacaaaggc ggaaaagggc cgagcatttg tgacgttctg	120
accggtggcg cacacggcgt gccgcgcgaa atcaccaaag aagtcttgcc aggaaaatac	180
tatccaaacc atgaagccgt tgatttttat ggtcactata aggaagacat caagctat	240
gccgaaatgg gcttcaaatg ttttcgtaca tccattgcct ggacgcgcgt ttttccaaaa	300
ggcgtatgaag ctacgcaaaa cgaagaaggc ctgaagtctc acgatgatat gttcgatgaa	360
ctgctgaaat acaacatcga accggtgatc accctctccc actttgaaat gccgctgcat	420
ctggtgcagc aatacggtag ctggaccaac cgtaaagtgg ttgatttctt tgtacgtttc	480
gcggaagtgg tatttgaacg ctataagcac aaagtcaaat actggatgac cttcaacgaa	540
attaacaacc agcgtaactg gcgtgcaccg ctgttcgggt actgctgctc cggcgtggtg	600
tataccgagc atgaaaacc ggaagagacg atgtatcagg tgctgcatca ccagtttgtc	660
gccagcgccc tggcggtgaa agctgcgcgt cgcattaacc cggagatgaa agtcggctgt	720
atgctggcga tggtgccgt ctatccttac tctgttaacc cggacgatgt gatgttcgt	780
caggagtcca tgcgcgaacg ctacgtcttt accgatgtgc agctacgcgg ctattaccg	840
tcctatgtgt tgaacgagtg ggagcgtcgc ggatttaaca tcaaatgga agacggcgat	900
ctggatgtgc tgcgtgaagg cacctgcgat tatcttgggt tcagctatta catgaccaat	960
gcagtgaagg ccgaaggcgg caccggcgat gcgatctctg gttttgaagg cagcgtacca	1020
aaccgtatg ttaaagcatc tgactggggc tggcagattg atccagtagg tctgcgctat	1080
gcactttgcg aactgtatga gcgttatcag aggccgctgt ttattgtcga aaacggtttt	1140

ggcgcttacg acaaagtgga agaagatggc agcatcaacg acgactaccg cattgactac 1200
ctgcgcgccc atatacgaaga gatgaaaaaa gcggtgactt acgatggcgt ggatctgatg 1260
ggctacacac cgtggggctg catcgactgc gtgtcgttca ccaccgggca gtacagcaaa 1320
cgctacggct ttatctatgt gaataaacat gacgacggta ctggcgatat gtcgcgttca 1380
cgtaagaaga gctttaactg gtacaaagag gtgattgcc aacacggcga gaagctttaa 1440

1440

<210> 6
<211> 1104
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> gldA
<400> 6

atggaccgca ttattcaatc accgggtaaa tacatccagg gcgctgatgt gattaatcgt 60
ctgggcgaat acctgaagcc gctggcagaa cgtcggtag tgggtgggtga caaatttgtt 120
ttaggttttg ctcaatccac tgtcgagaaa agctttaaag atgctggact ggtagtagaa 180
attgcgccgt ttggcggiga atgttcgcaa aatgagatcg accgtctgcg tggcatcgcg 240
gagactgcgc agtgtggcgc aattctcggg atcgggtggcg gaaaaaccct cgatactgcc 300

aaagcactgg cacatttcat ggggtgttcg gtagcgatcg caccgactat cgctctacc 360
gatgcaccgt gcagcgcat gtctgttatt tacaccgatg agggtagagt tgaccgctat 420
ctgtgtttgc caaataaccc gaatatggtc attgtcgaca ccaaaatcgt cgctggcgca 480
cctgcacgtc tgttagcggc gggatatcggc gatgcgctgg caacctggtt tgaagcgcgt 540
gcctgtcttc gtagcggcgc gaccacatg gcgggcggca agtgcacca ggctgcgctg 600
gcactggctg aactgtgcta caacacccgt ctggaagaag gcgaaaaagc gatgcttgct 660
gccgaacagc atgtagtac tccggcgctg gagcgcgtga ttgaagcgaa cacctatttg 720

agcgggtgtt gttttgaaag tgggtggtctg gctgcggcgc acgcagtga taacggcctg 780
accgctatcc cggacgcgca tcactattat cacggtgaaa aagtggcatt cggtagcctg 840
acgcagctgg ttctggaaaa tgcgccgtg gaggaaatcg aaaccgtagc tgcccttagc 900
catgcggtag gtttgccaat aactctcgt caactggata ttaaagaaga tgtcccggcg 960
aaaatgcgaa ttgtggcaga agcggcatgt gcagaagggt aaaccattca caacatgcct 1020
ggcggcgcgca cgccagatca ggtttacgcc gctctgtctg tagccgacca gtacggtcag 1080
cgtttcctgc aagagtggga ataa 1104

<210> 7

<211> 942

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> thiY

<400> 7

atgcctaaaa taactcgctt tgtttttatg gtattatfff taatgcctaa ctatgtcaac	60
gcaaaacat taacactgat cttagactgg ttagtgaacc ccaatcatgc cgccattfff	120
attgcgcaag agcaaggatt ttccgacaa caaggatat atgttaatat tattgttcct	180
gctgaaccag atgatgggtc taagcttgtt gccgcaggtc gtgccgatct cgctattacg	240
tatcaacccc aattagtagt acaagcagcg caaggtttac ctctagtacg catggccact	300
ctcatcgata aacctffaaa ttgttttagt gtaagaaaag aaagtggaat tgatagcatt	360
gcgatctaa aaggaaaaaa aatcggttat acctcaatg tagaaggcac tttagcttta	420
gagacacttc taaaaaaagc agggttaact ctcaaggatg tagaagctat caatatccaa	480
tataatttga cacaagcact gctatcaaaa cgcgtagatg cgattgttaa cgtgatgcgt	540
aatgtagaac cattacaatt gcagttttct ggccagccag taacctatt tcctgtcgac	600
gcggtgatgc cttcttatga tgagttaatt attgtgacca atcaccatga actaactgac	660
ccacgtttaa aaaaattctt aatcgcgctg caacaagcca gtgattatff actaaaaaac	720
cctgaaaaaa gctggcaatt atttgccaaa aataatccta ctttaaataa tgaattaacc	780
catcagatff ggcaaacgac ttatctttat ttggcacgtc atcctgctca acttaatcaa	840
gaaaattatc aatctttttc ctatffttct tatgaacaaa aagtcgttcc aagaaaaatg	900
cctatccaga attatgcgat acaaattcaa ccactaaaat aa	942