



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2020년12월21일

(11) 등록번호 10-2193101

(24) 등록일자 2020년12월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

*C12N 7/00* (2006.01) *A01N 63/00* (2020.01)  
*A23K 10/16* (2017.01) *A23K 20/195* (2016.01)  
*A23L 3/3463* (2017.01) *A23L 3/3571* (2017.01)  
*A61K 35/76* (2015.01) *A61P 31/04* (2006.01)  
*C02F 1/50* (2006.01) *C02F 3/34* (2017.01)  
*C12R 1/91* (2006.01)

(52) CPC특허분류

*C12N 7/00* (2013.01)  
*A01N 63/00* (2013.01)

(21) 출원번호 10-2019-0081180

(22) 출원일자 2019년07월05일

심사청구일자 2019년07월05일

(56) 선행기술조사문헌

KR1020170077538 A

KR1020170077537 A

KR1020170077540 A

KR1020170169376 A

(73) 특허권자

연세대학교 산학협력단

서울특별시 서대문구 연세로 50 (신촌동, 연세대학교)

(72) 발명자

용동은

서울특별시 서대문구 연세로 50 연세의료원

전중수

서울특별시 서대문구 연세로 50 연세의료원

(74) 대리인

이재영

전체 청구항 수 : 총 10 항

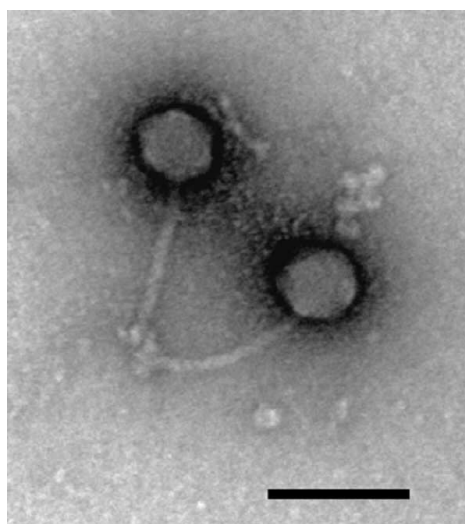
심사관 : 김정희

(54) 발명의 명칭 항생제 내성을 갖는 클렙시엘라 속의 균을 용균하는 신규한 박테리오파지

## (57) 요약

본 발명은 클렙시엘라 속 세균, 특히는 항생제에 대한 내성을 보이는 클렙시엘라 속 세균을 용균시키는 신규한 박테리오파지 YMC16/12/N467\_KPN\_BP에 관한 것이다. 본 발명의 박테리오파지 YMC16/12/N467\_KPN\_BP는 클렙시엘라 속 세균에 의해 유발되는 감염성 질환의 예방 또는 치료, 항생용 조성물, 사료 첨가용 조성물, 사료, 소독제, 또는 세척제 분야에서 다양하게 사용될 수 있다.

## 대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

*A23K 10/16* (2016.05)  
*A23K 20/195* (2016.05)  
*A23L 3/34635* (2013.01)  
*A23L 3/3571* (2013.01)  
*A61K 35/76* (2013.01)  
*A61P 31/04* (2018.01)  
*C02F 1/50* (2013.01)  
*C02F 3/341* (2013.01)  
*C12R 1/91* (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

|             |                                  |
|-------------|----------------------------------|
| 과제고유번호      | 918003-4                         |
| 부처명         | 농림식품기술기획평가원                      |
| 과제관리(전문)기관명 | 연세대학교 산학협력단                      |
| 연구사업명       | 포스트게놈 신산업육성을 위한 다부처유전체사업         |
| 연구과제명       | 감염 억제 및 장 염증 완화 기능 프로바이오틱스 균주 개발 |
| 기 여 율       | 1/1                              |
| 과제수행기관명     | 연세대학교 산학협력단                      |
| 연구기간        | 2018.04.25 ~ 2021.12.31          |

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

카바페넴(Carbapenem)계 항생제 내성 클렙시엘라 뉴모니아(*Klebsiella pneumoniae*)에 대하여 특이적인 세포 사멸능을 가지며 기탁번호가 [KFCC11805P]인 박테리오파지.

#### 청구항 2

제 1항에 있어서,

상기 박테리오파지는 서열번호 1로 표시되는 염기 서열로 이루어지는 것인, 박테리오파지.

#### 청구항 3

삭제

#### 청구항 4

삭제

#### 청구항 5

삭제

#### 청구항 6

삭제

#### 청구항 7

제1항에 있어서,

상기 카바페넴(Carbapenem)계 항생제는 아미카신(Amicacin), 앰피실린(Ampicillin), 앰피실린/설백탐(Ampicillin/Sulbactam), 아즈트레오남(Aztreonam), 세즈타지딤(Ceftazidime), 세파졸린(Cefazolin), 이미페넴(Imipenem), 에르타페넴(Ertapenem), 세페핌(Cefepime), 세폭시틴(Cefoxitin), 세포탁심(Cefotaxime), 젠타마이신(Gentamicine), 레보플록세신(Levofloxacin), 메로페넴(Meropenem), 피페라실린/타조박탐(Piperacillin/Tazobactam), 코트리목사(Cortrimoxa) 및 티게실린(Tigecycline)으로 구성된 군으로부터 선택되는 1종 이상인, 박테리오파지.

#### 청구항 8

제1항, 제2항 또는 제7항의 박테리오파지를 유효성분으로 포함하는, 항생용 조성물.

#### 청구항 9

제1항, 제2항 또는 제7항의 박테리오파지를 유효성분으로 포함하는, 사료 첨가용 조성물.

#### 청구항 10

제1항, 제2항 또는 제7항의 박테리오파지를 유효성분으로 포함하는, 음용수 첨가제.

#### 청구항 11

제1항, 제2항 또는 제7항의 박테리오파지를 유효성분으로 포함하는, 소독제.

#### 청구항 12

제1항, 제2항 또는 제7항의 박테리오파지를 유효성분으로 포함하는, 세척제.

### 청구항 13

제1항, 제2항 또는 제7항의 박테리오파지를 유효성분으로 포함하는, 클렙시엘라(*Klebsiella*) 속 세균에 의해 유발되는 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

### 청구항 14

제13항에 있어서,

상기 클렙시엘라 속 세균에 의해 유발되는 질환은 폐렴, 요로감염, 창상감염, 뇌수막염, 골수염, 상처감염, 내안구염, 안내염, 간농양, 인후염, 설사, 패혈증, 충농증, 비염, 중이염, 균혈증, 심내막염, 담낭염 및 이하선염으로 이루어진 군에서 선택되는 질환인, 약학적 조성물.

## 발명의 설명

### 기술 분야

[0001] 본 발명은 클렙시엘라 속 세균, 특히는 항생제에 대한 내성을 보이는 클렙시엘라 속 세균을 용균시키는 신규한 박테리오파지에 관한 것이다.

### 배경 기술

[0002] 일반적으로 클렙시엘라(*Klebsiella*) 속 세균은 장내세균과의 한 속명으로, 그람음성간균이다. 편모는 없고, 협막을 지나다니면서 점액을 생산하는 것이 특징이다. 구연산염으로부터 탄소원을 얻고, 여러가지 탄수화물에서 황화수소를 제외한 산과 가스를 발생시킨다. 자연계에 널리 존재하며, 사람의 호흡기, 장관, 비뇨기에서 검출되며 급성 폐렴의 원인균으로 알려져 있다. 최근에는 다양한 클렙시엘라 속 세균이 진단, 검출되고 있는데, 폐렴간균(*Klebsiella pneumoniae*), 클렙시엘라 오자에나에(*Klebsiella ozaenae*), 클렙시엘라 리노스클레로마티스(*Klebsiella rhinoscleromatis*) 등이 존재한다.

[0003] 임상적 측면에서 클렙시엘라 속 세균 중 대부분을 차지하는 것으로 알려진 폐렴간균(*Klebsiella pneumoniae*)은 그람음성(Gram negative)의 간균, 통성혐기성 또는 호기성 세균으로 사람의 장관 내, 피부, 구강, 호흡기 등에 상재하고 있으며, 폐렴의 10~20%는 이 균에 의한다고 한다. 또한 요로감염증에서 분리되는 경우도 있으며, 패혈증, 복강 내 감염 등의 주 원인균으로 보고되고 있으며, 중환자실 환자에서 발생하는 균혈증의 원인균으로 높은 감염률을 보이고 있다.

[0004] 한편, 현재 미생물을 효과적으로 사멸시킬 수 있는 다양한 항균제가 사용되고 있는데, 베타락탐 계열의 항생제는 현재 사용되고 있는 항균제의 약 50% 이상을 차지하고 있다. 그러나 많은 그람음성 세균에서는 이러한 베타락탐 계열의 항생제에 대해 베타락탐분해효소를 생성함으로써 상기 항생제들에 내성을 나타내는 것으로 보고되고 있다. 현재 발견되는 클렙시엘라 속 세균인 폐렴간균 중에서도 항생제 내성을 나타내는 세균인 특히, *K. pneumoniae* 카바페네메이즈(KPC)-생산 *K. pneumoniae* (KPC-Kp)는 전 세계적 확산과 함께 감염환자의 사망률을 높이고 있다. 이에 국내에서도 *K. pneumoniae* 카바페네메이즈(KPC)-생산 *K. pneumoniae* (KPC-Kp) 확산 및 증가 억제를 위한 새로운 전략이 필요한 실정이다.

[0005] 한편, 박테리오파지(bacteriophage)는 특정 세균을 감염시켜 감염된 세균의 성장을 억제하고 저해하는 세균 특이적 바이러스를 의미한다. 박테리오파지는 박테리아에 감염(infection)한 후 박테리아 세포 내부에서 증식하고, 증식 후 자손 박테리오파지들이 박테리아 밖으로 나올 때 숙주인 박테리아의 세포벽을 파괴하는 방식으로 박테리아를 사멸시키는 능력을 갖고 있다. 박테리오파지의 박테리아 감염 방식은 매우 특이성이 높아서 특정 박테리아에 감염할 수 있는 박테리오파지의 종류는 일부로 한정된다. 즉, 특정 박테리오파지는 특정 범주의 박테리아에만 감염할 수 있고 이로 인하여 특정 박테리오파지는 특정 박테리아만을 사멸시키며 다른 박테리아에는 영향을 주지 않는다. 따라서 최근 세균성 질환의 대처 방안으로 박테리오파지(bacteriophage)의 활용이 크게 주목을 받고 있다. 특히 2000년 이후에 항생제 내성균의 증가로 인하여 기존 항생제의 한계성이 나타나고, 기존 항생제의 대체 물질로의 개발 가능성이 부각되면서 다시 박테리오파지가 항-박테리아제로 주목을 받고 있다.

[0006] 현재까지 클렙시엘라 속 세균에 의한 감염증을 예방 또는 치료하기 위한 신규한 박테리오파지에 대한 연구는 여전히 부족한 실정이다. 따라서 클렙시엘라 속 세균에 특이적인 용균 활성을 갖는 박테리오파지 및 이의 응용에

대한 기술 개발이 필요하다.

## 발명의 내용

### 해결하려는 과제

[0007] 본 발명의 일 목적은 클렙시엘라 속 세균, 특히는 항생제에 대한 내성을 갖는 클렙시엘라 속 세균에 대하여 특이적 감염 및 사멸능을 갖는 신규한 박테리오파지를 제공하는 것이다.

[0008] 본 발명의 다른 목적은 클렙시엘라 속 세균, 특히는 항생제에 대한 내성을 갖는 클렙시엘라 속 세균에 대하여 특이적 감염 및 사멸능을 갖는 신규한 박테리오파지에 의해 유발되는 감염성 질환의 예방 및 치료용 조성물과 질환 개선용 식품 조성물을 제공하는 것이다.

### 과제의 해결 수단

[0009] 본 발명의 일 구현 예에 따르면, 클렙시엘라(*Klebsiella*) 속 세균에 특이적인 사멸능을 갖는 박테리오파지 YMC16/12/N467\_KPN\_BP를 제공한다.

[0010] 본 발명에서, 용어 "박테리오파지(bacteriophage)"는 특정 세균에 감염하여 당해 세균의 성장을 억제하고 저해하는 세균 특이적 바이러스로, 단일 혹은 이중 사슬의 DNA 또는 RNA를 유전 물질로 포함하는 바이러스를 의미한다.

[0011] 본 발명에서, 상기 클렙시엘라 속 세균은 클렙시엘라 뉴모니아(*Klebsiella pneumoniae*), 클렙시엘라 오자에나(*Klebsiella ozaenae*), 클렙시엘라 리노스클레로마티스(*Klebsiella rhinoscleromatis*), 클렙시엘라 옥시토카(*Klebsiella oxytoca*), 클렙시엘라 플란티콜라(*Klebsiella planticola*) 및 클렙시엘라 테리게나(*Klebsiella terrigena*)로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 1종 이상일 수 있으며, 임상적 측면에서 폐렴균으로 클렙시엘라 속 세균 중 대부분을 차지하는 클렙시엘라 뉴모니아(*Klebsiella pneumoniae*)는 클렙시엘라 속 세균을 대표하는 세균으로 알려져 있다.

[0012] 본 발명에서 상기 박테리오파지는 클렙시엘라 속 세균에 특이적 사멸능을 가지지만, 상기 클렙시엘라 속 세균 중에서도 항생제 내성을 가진 클렙시엘라 속 세균에 대하여도 특이적 사멸능을 가진다.

[0013] 본 발명에서 상기 "항생제 내성"은 특정 항생제에 내성을 보여 약효가 듣지 않는 것을 의미하며, 본 발명의 목적상 상기 항생제는 카바페넴(Carbapenem)의 구조를 갖는 항생제일 수 있다. 구체적으로, 아미카신(Amicacin), 엮피실린(Ampicillin), 엮피실린/설파탐(Ampicillin/Sulbactam), 아즈트레오남(Aztreonam), 세즈타지딤(Ceftazidime), 세파졸린(Cefazolin), 이미페넴(Imipenem), 에르타페넴(Ertapenem), 세페핌(Cefepime), 세폭시틴(Cefoxitin), 세포탁심(Cefotaxime), 젠타마이신(Gentamicine), 레보플록세신(Levofloxacin), 메로페넴(Meropenem), 피페라실린/타조박탐(Piperacillin/Tazobactam), 코트리목사(Cortrimoxa) 및 티게실린(Tigecycline)으로 구성된 군으로부터 선택되는 1종 이상일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 본 발명의 목적상 상기 클렙시엘라 뉴모니아는 항생제 내성을 갖는 것일 수 있고, 상기 항생제 내성은 상기 카바페넴을 분해하여 효과의 발현을 억제하는 카바페넴아제 효소(carbapenemase)를 생산함으로써 발생될 수 있다.

[0014] 본 발명에서 박테리오파지 YMC16/12/N467\_KPN\_BP는 서열번호 1로 표시되는 염기 서열을 전체 유전자의 전체 또는 일부로써 포함할 수 있다. 또한, 본 발명의 박테리오파지 YMC16/12/N467\_KPN\_BP는 서열번호 1로 표시되는 염기 서열, 및 상기 염기 서열의 기능적 동등물로 이루어질 수 있다. 상기 기능적 동등물이란 염기 서열의 변형, 치환의 결과, 상기 서열번호 1로 표시되는 염기 서열과 적어도 70% 이상, 바람직하게는 80% 이상, 더욱 바람직하게는 90% 이상, 더더욱 바람직하게는 95% 이상의 서열 상동성을 갖는 것으로, 서열번호 1로 표시되는 염기 서열과 실질적으로 동질의 생리 활성을 나타내는 서열을 의미한다.

[0015] 또한, 본 발명에서 제공하는 상기 박테리오파지는 서열번호 2 및 3 중 어느 하나의 단백질을 포함하는 것일 수 있다. 본 발명에서 상기 서열번호 2 및 3 각각은 상기 박테리오파지의 ORF(Open reading frame)로, 상기 서열번호 2로 표시되는 단백질은 리소자임(lysozyme)의 아미노산 서열일 수 있고, 상기 서열번호 3으로 표시되는 단백질은 상기 클렙시엘라속 균에 흡착 및 용균의 기능을 수행하는 단백질 중에서도 특히 홀린(holin)의 아미노산 서열일 수 있으며, 보다 상세하게는 상기 서열번호 2 및 3은 각각 ORF28 및 ORF29의 아미노산 서열일 수 있다.

[0016] 또한, 본 발명에서 제공하는 상기 박테리오파지는 서열번호 4 및 5 중 어느 하나로 표시되는 유전체를 포함하는 것일 수 있다. 여기서 상기 서열번호 4는 ORF28을 코딩하는 유전체의 염기 서열이고, 서열번호 5는 ORF29를 코

당하는 유전체의 염기 서열일 수 있다.

- [0017] 본 발명의 박테리오파지 YMC16/12/N467\_KPN\_BP는 클렙시엘라 속 세균, 특히 카바페넴계 항생제 내성 폐렴간균에 대해 용균활성이 탁월하다. 상기 박테리오파지 YMC16/12/N467\_KPN\_BP는 각이 진 머리와 꼬리를 갖는 형태인 시포비리대(Siphoviridae) 과에 속함을 확인하였으며, 전체 염기 서열 분석 결과 46,059 bp의 크기를 갖고 전체 ORF의 수는 70개임을 확인하였다.
- [0018] 본 발명의 박테리오파지 YMC16/12/N467\_KPN\_BP는 병원 내 하수처리장으로부터 시료를 채취하여 분리한 박테리오파지로서, 박테리오파지 YMC16/12/N467\_KPN\_BP로 명명하고 2018년 11월 15일에 한국미생물보존센터에 기탁번호 KFCC11805P로 기탁하였다.
- [0019] 본 발명의 박테리오파지 YMC16/12/N467\_KPN\_BP는 4 ℃ 내지 60 ℃의 범위 내에서 용균 활성이 유지되나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0020] 본 발명의 박테리오파지 YMC16/12/N467\_KPN\_BP는 pH 3.0 내지 pH 11.0의 범위, 바람직하게는 pH 5.0 내지 pH 10.0의 범위 내에서 용균 활성이 유지되나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0021] 본 발명에서 상기 박테리오파지 YMC16/12/N467\_KPN\_BP의 클렙시엘라 속 세균 특이적 용균 활성, 내산성 및 내염 기성은, 본 발명의 박테리오파지를 클렙시엘라 속 세균에 의해 유발되는 감염성 질환의 예방 및 치료용 조성물이나, 상기 박테리오파지를 유효 성분으로 포함하는 다양한 제품에 적용함에 있어, 다양한 pH 범위의 적용이 가능하게 한다.
- [0023] 본 발명의 다른 구현 예에 따르면, 상기 박테리오파지 YMC16/12/N467\_KPN\_BP를 유효 성분으로 포함하는 클렙시엘라 속 세균에 의해 유발되는 질환의 예방, 개선 또는 치료용 조성물을 제공한다.
- [0024] 본 발명의 조성물에서 상기 박테리오파지 YMC16/12/N467\_KPN\_BP 및 상기 클렙시엘라 속 세균에 관한 내용은 상기 박테리오파지에서 기재된 바와 중복되어 이하 자세한 기재를 생략한다.
- [0025] 본 발명에서 상기 박테리오파지 YMC16/12/N467\_KPN\_BP는 클렙시엘라 속 세균, 특히 카바페넴 항생제 내성을 갖는 폐렴간균을 특이적으로 사멸시키므로, 상기 클렙시엘라 속 세균에 의해 유발되는 다양한 질환의 치료에 효과를 나타낸다.
- [0026] 본 발명에서 상기 클렙시엘라 속 세균에 의해 유발되는 감염성 질환은 폐렴, 요로감염, 창상감염, 뇌수막염, 골수염, 상처감염, 내안구염, 안내염, 간농양, 인후염, 설사, 폐혈증, 충농증, 비염, 중이염, 균혈증, 심내막염, 담낭염 또는 이하선염을 포함하며, 이는 특히 폐렴간균에 의하여 발생하는 질병이나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0027] 본 발명의 조성물은  $1 \times 10^3$  내지  $1 \times 10^{10}$  PFU/mL의 박테리오파지를 포함할 수 있고, 바람직하게는  $1 \times 10^6$  내지  $1 \times 10^9$  PFU/mL의 박테리오파지를 포함할 수 있다. 본 발명에 사용된 용어, PFU(plaque forming unit)는 박테리오파지가 플라크를 형성하는 것을 수치화한 단위이다.
- [0028] 본 발명에서 용어 "예방"이란 조성물의 투여로 질병을 억제시키거나 발병을 지연시키는 모든 행위를 의미한다.
- [0029] 본 발명에서 용어 "치료"란 조성물의 투여로 상기 질병의 증세가 호전되거나 상기 질병의 억제 또는 경감 및 이롭게 변경되는 모든 행위를 의미한다.
- [0030] 본 발명의 상기 조성물은 약학적 조성물, 식품 조성물 또는 화장료 조성물로 사용될 수 있다.
- [0032] 본 발명의 또 다른 구현 예에 따르면, 상기 박테리오파지 YMC16/12/N467\_KPN\_BP를 유효 성분으로 포함하는 포함하는, 항생용 조성물을 제공한다.
- [0033] 본 발명에서, 용어 "항생용 조성물"은 약제 형태로 동물에게 제공되어 균을 사멸시킬 수 있는 제제를 의미하며, 방부제, 살균제, 항생제 및 항균제를 총칭하는 것이다.
- [0034] 본 발명의 박테리오파지 YMC16/12/N467\_KPN\_BP는 기존 항생제에 비하여 클렙시엘라 속 세균에 대한 특이성이 매우 높고, 특히는 카바페넴계 항생제 내성을 갖는 클렙시엘라 속 세균에서도 작용하며, 유익균은 죽이지 않으면서 특정 병원균만 사멸시킬 수 있다. 아울러, 약물 내성 내지 저항성을 유도하지 않아, 기존의 항생물질에 비하여 제품수명(life cycling)이 긴 신규 항생제로서 이용될 수 있다는 이점이 있다.
- [0036] 본 발명의 또 다른 구현 예에 따르면, 상기 박테리오파지 YMC16/12/N467\_KPN\_BP를 유효 성분으로 포함하는, 사



료 첨가용 조성물을 제공한다.

- [0037] 일반적으로, 축산, 수산업에서 사용되는 사료 첨가용 항생제는 질병의 예방 목적으로 사용되고 있는데, 예방 목적의 항생제 투여는 내성균 발생 가능성을 높이고 가축에 잔류하는 항생제가 사람에게 전달될 수 있어서 문제이다. 항생제가 육류를 통해 인체에 흡수되면 항생제 내성을 유발해 질병의 확산을 부를 수도 있다. 또한, 사료에 섞여 먹이는 항생제의 종류가 많고 이는 다제 내성균 발생 확률이 높아지는 문제점이 있기 때문에 좀 더 자연 친화적이면서도 기존의 항생제의 사용에서 발생한 문제를 해결할 새로운 사료 첨가용 항생 물질로서 본 발명의 상기 박테리오파지 YMC16/12/N467\_KPN\_BP를 이용할 수 있다.
- [0038] 또한, 본 발명은 상기 사료 첨가용 조성물을 포함하는 사료를 제공할 수 있으며, 본 발명의 사료는 박테리오파지 YMC16/12/N467\_KPN\_BP를 사료 첨가제 형태로 따로 제조하여 사료에 혼합시키거나, 사료 제조 시 직접 첨가시켜 제조할 수 있다. 본 발명의 사료 내 박테리오파지 YMC16/12/N467\_KPN\_BP는 액상 또는 건조 상태일 수 있으며, 바람직하게는 건조된 분말 형태일 수 있다. 건조 방법은 통풍 건조, 자연 건조, 분무 건조 및 동결 건조가 가능하지만, 이에 제한되는 것은 아니다. 본 발명의 박테리오파지 YMC16/12/N467\_KPN\_BP는 분말 형태로 사료 중량의 0.05 내지 10 중량%, 바람직하게는 0.1 내지 2 중량%의 성분비로 혼합될 수 있다. 또한, 상기 사료는 본 발명의 박테리오파지 외에 사료의 보존성을 높일 수 있는 통상의 첨가제들을 추가로 포함할 수 있다.
- [0039] 본 발명의 사료 첨가용 조성물에는 비병원성의 다른 미생물이 추가로 첨가될 수 있다. 첨가될 수 있는 미생물로는 단백질 분해 효소, 지질 분해효소 및 당 전환 효소를 생산할 수 있는 바실러스 서브틸리스(*Bacillus subtilis*)와 같은 고초균, 소의 위와 같은 혐기적 조건에서 생리적 활성 및 유기물 분해능이 있는 락토바실러스 균주(*Lactobacillus sp.*), 가축의 체중을 증가시키며 우유의 산유량을 늘리고 사료의 소화 흡수율을 높이는 효과를 보여주는 아스퍼질러스 오리자에(*Aspergillus oryzae*)와 같은 사상균 및 사카로미세스 세레비지에(*Saccharomyces cerevisiae*)와 같은 효모로 구성된 균으로부터 선택될 수 있다.
- [0040] 본 발명의 박테리오파지 YMC16/12/N467\_KPN\_BP를 포함하는 사료에는 식물성으로는 곡물류, 근과류, 식품가공 부산물류, 조류, 섬유질류, 제약 부산물류, 유지류, 전분류, 박류, 곡물부산물류 등이 있으며, 동물성으로는 단백질류, 무기물류, 유지류, 광물성류, 유지류, 단세포 단백질, 동물성 플랑크톤류, 남은 음식물 등이 있으며 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0041] 본 발명의 사료 첨가용 조성물에는 품질 저하를 방지하기 위하여 첨가하는 결합제, 유화제, 보존제 등이 포함될 수 있고, 효용 증대를 위하여 사료에 첨가하는 아미노산제, 비타민제, 효소제, 생균제, 향미제, 비단백태질소화합물, 규산염제, 완충제, 착색제, 추출제, 올리고당 등이 있으며, 그 외에도 사료 혼합제 등을 추가로 포함할 수 있다.
- [0043] 본 발명의 또 다른 구현 예에 따르면, 상기 박테리오파지 YMC16/12/N467\_KPN\_BP를 포함하는, 음용수 첨가제를 제공한다.
- [0044] 본 발명의 음용수 첨가제는 상기 박테리오파지 YMC16/12/N467\_KPN\_BP 또는 이를 포함하는 조성물을 음용수 첨가제 형태로 따로 제조하여 사료 또는 음용수에 혼합하는 방식으로 사용되거나, 음용수 제조 시 직접 첨가하는 방식으로 사용할 수 있다. 상기와 같이 음용수에 혼합하여 공급함으로써 지속적으로 클렙시엘라 속 세균의 숫자를 감소시킬 수 있는 효과가 있다.
- [0045] 본 발명에서 음용수는 특별히 제한되지 아니하며, 당해 기술 분야에서 통상적으로 사용되는 음용수를 사용할 수 있다.
- [0047] 본 발명의 또 다른 구현 예에 따르면, 상기 박테리오파지 YMC16/12/N467\_KPN\_BP를 포함하는, 소독제를 제공한다.
- [0048] 본 발명의 박테리오파지 YMC16/12/N467\_KPN\_BP는 클렙시엘라 속 세균에 특이적 사멸능을 가지므로, 본 발명에서는 상기 박테리오파지 YMC16/12/N467\_KPN\_BP를 포함하는 소독제는 병원 감염을 막기 위한 병원 및 보건용의 소독제로 유용하게 사용될 수 있고 일반 생활 소독제, 식품 및 조리 장소 및 설비의 소독제, 양계장, 축사 등의 건물, 축체, 음수, 깔짚, 난좌, 운반차량, 식기 등의 각종 생육 용품의 소독 등에 사용될 수 있다.
- [0050] 본 발명의 또 다른 구현 예에 따르면, 상기 박테리오파지 YMC16/12/N467\_KPN\_BP를 포함하는, 세척제를 제공한다.
- [0051] 본 발명의 박테리오파지 YMC16/12/N467\_KPN\_BP는 클렙시엘라 속 세균에 특이적 사멸능을 가지므로, 클렙시엘라 속 세균에 노출되었거나 노출될 가능성이 있는 개체의 피부 표면 또는 신체 각 부위 등을 세척하는 용도로도 사

용될 수 있다.

- [0053] 본 발명에 있어서, 상기 약학적 조성물은 캡슐, 정제, 과립, 주사제, 연고제, 분말 또는 음료 형태임을 특징으로 할 수 있으며, 상기 약학적 조성물은 인간을 대상으로 하는 것을 특징으로 할 수 있다.
- [0054] 본 발명의 약학적 조성물은 이들로 한정되는 것은 아니지만, 각각 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 캡슐, 정제, 수성 현탁액 등의 경구형 제형, 외용제, 좌제 및 멸균 주사용액의 형태로 제형화하여 사용될 수 있다. 본 발명의 약학적 조성물은 약제적으로 허용 가능한 담체를 포함할 수 있다. 약제학적으로 허용되는 담체는 경구 투여 시에는 결합제, 활택제, 붕해제, 부형제, 가용화제, 분산제, 안정화제, 현탁화제, 색소, 향료 등을 사용할 수 있으며, 주사제의 경우에는 완충제, 보존제, 무통화제, 가용화제, 등장제, 안정화제 등을 혼합하여 사용할 수 있으며, 국소투여용의 경우에는 기제, 부형제, 윤활제, 보존제 등을 사용할 수 있다. 본 발명의 약학적 조성물의 제형은 상술한 바와 같은 약제학적으로 허용되는 담체와 혼합하여 다양하게 제조될 수 있다. 예를 들어, 경구 투여 시에는 정제, 트로키, 캡슐, 엘릭서(elixir), 서스펜션, 시럽, 웨이퍼 등의 형태로 제조할 수 있으며, 주사제의 경우에는 단위 투약 앰플 또는 다수회 투약 형태로 제조할 수 있다. 기타, 용액, 현탁액, 정제, 캡슐, 서방형 제제 등으로 제형할 수 있다.
- [0055] 한편, 제제화에 적합한 담체, 부형제 및 희석제의 예로는, 락토즈, 텍스트로즈, 수크로즈, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말디톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로즈, 미정질 셀룰로즈, 폴리비닐피롤리돈, 물, 메틸하이드록시벤조에이트, 프로필하이드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 또는 광물유 등이 사용될 수 있다. 또한, 충전제, 항응집제, 윤활제, 습윤제, 향료, 유화제, 방부제 등을 추가로 포함할 수 있다.
- [0056] 본 발명에 따른 약학적 조성물의 투여 경로는 이들로 한정되는 것은 아니지만 구강, 정맥내, 근육내, 동맥내, 골수내, 경막내, 심장내, 경피, 피하, 복강내, 비강내, 장관, 국소, 설하 또는 직장이 포함된다. 경구 또는 비경구 투하가 바람직하다.
- [0057] 본 발명에서, "비경구"는 피하, 피내, 정맥내, 근육내, 관절내, 활액낭내, 흉골내, 경막내, 병소내 및 두개골내 주사 또는 주입기술을 포함한다. 본 발명의 약학적 조성물은 또한 직장 투여를 위한 좌제의 형태로 투여될 수 있다.
- [0058] 본 발명의 약학적 조성물은 사용된 특정 화합물의 활성, 연령, 체중, 일반적인 건강, 성별, 정식, 투여시간, 투여경로, 배출율, 약물 배합 및 예방 또는 치료될 특정 질환의 증증을 포함한 여러 요인에 따라 다양하게 변할 수 있고, 상기 약학적 조성물의 투여량은 환자의 상태, 체중, 질병의 정도, 약무형태, 투여경로 및 기간에 따라 다르지만 담당자에 의해 적절하게 선택될 수 있고, 1일 0.0001 내지 50mg/kg 또는 0.001 내지 50mg/kg으로 투여할 수 있다. 투여는 하루에 한번 투여할 수도 있고, 수회 나누어 투여할 수도 있다. 상기 투여량은 어떠한 면으로든 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다. 본 발명에 따른 의약 조성물은 환제, 당의정, 캡슐, 액제, 겔, 시럽, 슬러리, 현탁제로 제형될 수 있다.
- [0059] 본 발명에서 화장료 조성물은 화장수, 영양로션, 영양에센스, 마사지 크림, 미용 목욕물 첨가제, 바디로션, 바디밀크, 베스오일, 베이비오일, 베이비파우더, 샴푸, 샴푸크림, 선크림로션, 선크림크림, 선크림, 스킨로션, 스킨크림, 자외선차단용 화장품, 크렌징밀크, 탈모제{화장용}, 페이스 및 바디로션, 페이스 및 바디크림, 피부미백크림, 핸드로션, 헤어로션, 화장용크림, 자스민오일, 목욕비누, 물비누, 미용비누, 샴푸, 손세정제(핸드클리너), 약용비누{비의료용}, 크림비누, 페이스셜 워시, 진신 세정제, 두피 세정제, 헤어린스, 화장비누, 치아미백용 겔, 치약 등의 형태로 제조될 수 있다. 이를 위해 본 발명의 조성물은 화장료 조성물의 제조에 통상적으로 사용하는 용매나, 적절한 담체, 부형제 또는 희석제를 더 포함할 수 있다.
- [0060] 본 발명의 화장료 조성물 내에 더 추가될 수 있는 용매의 종류는 특별히 한정하지 않으나, 예를 들어, 물, 식염수, DMSO 또는 이들의 조합을 사용할 수 있고, 담체, 부형제 또는 희석제로는 정제수, 오일, 왁스, 지방산, 지방산 알콜, 지방산 에스테르, 계면활성제, 흡습제(humectant), 증점제, 향산화제, 점도 안정화제, 킬레이팅제, 완충제, 저급 알콜 등이 포함되지만, 이에 제한되는 것은 아니다. 또한, 필요에 따라 미백제, 보습제, 비타민, 자외선 차단제, 향수, 염료, 향생제, 항박테리아제, 항진균제를 포함할 수 있다.
- [0061] 상기 오일로서는 수소화 식물성유, 피마자유, 면실유, 올리브유, 야자인유, 호호바유, 아보카도유가 이용될 수 있으며, 왁스로는 밀랍, 경랍, 카르나우바, 칸델릴라, 몬탄, 세레신, 액체 파라핀, 라놀린이 이용될 수 있다.
- [0062] 지방산으로는 스테아르산, 리놀레산, 리놀렌산, 올레산이 이용될 수 있고, 지방산 알콜로는 세틸 알콜, 옥틸 도데칸올, 올레일 알콜, 판텐올, 라놀린 알콜, 스테아릴 알콜, 헥사데칸올이 이용될 수 있으며 지방산 에스테르로



는 이소프로필 미리스테이트, 이소프로필 팔미테이트, 부틸 스테아레이트가 이용될 수 있다. 계면 활성제로는 당업계에 알려진 양이온 계면활성제, 음이온 계면활성제 및 비이온성 계면활성제가 사용가능하며 가능한 한 천연물 유래의 계면활성제가 바람직하다.

[0063] 그 외에도 화장품 분야에서 널리 알려진 흡습제, 증점제, 향산화제 등을 포함할 수 있으며, 이들의 종류와 양은 당업계에 공지된 바에 따른다.

[0064] 본 발명의 식품 조성물은 각종 식품류, 예를 들어, 음료, 껌, 차, 비타민 복합제, 분말, 과립, 정제, 캡슐, 과자, 떡, 빵 등의 형태로 제조될 수 있다. 본 발명의 식품 조성물은 독성 및 부작용이 거의 없는 식물추출물로 구성된 것이므로 예방 목적으로 장기간 복용 시에도 안심하고 사용할 수 있다.

[0065] 본 발명의 박테리오파지가 식품 조성물에 포함될 때 그 양은 전체 중량의 0.1 내지 50%의 비율로 첨가할 수 있다.

[0066] 여기서, 상기 식품 조성물이 음료 형태로 제조되는 경우 지시된 비율로 상기 식품 조성물을 함유하는 것 외에 특별한 제한점은 없으며 통상의 음료와 같이 여러가지 향미제 또는 천연 탄수화물 등을 추가 성분으로서 함유할 수 있다. 즉, 천연 탄수화물로서 포도당 등의 모노사카라이드, 과당 등의 디사카라이드, 슈크로스 등의 및 폴리사카라이드, 텍스트린, 시클로텍스트린 등과 같은 통상적인 당 및 자일리톨, 소르비톨, 에리트리톨 등의 당알콜 등을 포함할 수 있다. 상기 향미제로서는 천연 향미제(타우마틴, 스테비아 추출물(예를 들어 레바우디오시드 A, 글리시르히진등) 및 합성 향미제(사카린, 아스파르탐 등) 등을 들 수 있다.

[0067] 그 외 본 발명의 식품 조성물은 여러 가지 영양제, 비타민, 광물(전해질), 합성 풍미제 및 천연 풍미제 등의 풍미제, 착색제, 펙트산 및 그의 염, 알긴산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알콜, 탄산 음료에 사용되는 탄산화제 등을 함유할 수 있다. 이러한 성분은 독립적으로 또는 조합하여 사용할 수 있다. 이러한 첨가제의 비율은 그렇게 중요하진 않지만 본 발명의 조성물 100 중량부 당 0.1 내지 약 50 중량부의 범위에서 선택되는 것이 일반적이다.

### 발명의 효과

[0068] 본 발명에서 제공하는 신규한 박테리오파지 YMC16/12/N467\_KPN\_BP는 기존의 항생제 등의 화학 물질에 비해 클렙시엘라 속 세균, 특히는 항생제에 대하여 내성을 갖는 클렙시엘라 속 세균에 대하여 특이적 사멸능을 가진다.

[0069] 또한, 본 발명의 박테리오파지 YMC16/12/N467\_KPN\_BP는 사람, 동물 및 식물 등 세균 외의 다른 숙주는 감염시키지 않으므로, 항생제의 오남용으로 인한 항생제 내성균의 문제점, 식품 내의 항생제의 잔류 문제, 광범위한 숙주 범위의 문제점을 해결할 수 있는 장점이 있다.

[0070] 따라서, 본 발명의 박테리오파지 YMC16/12/N467\_KPN\_BP는 클렙시엘라 속 세균에 의해 유발되는 감염성 질환의 예방 또는 치료, 항생용 조성물, 사료 첨가용 조성물, 사료, 소독제, 또는 세척제 분야에서 다양하게 사용될 수 있다.

### 도면의 간단한 설명

[0071] 도 1은 본 발명의 실시예 3에서 박테리오파지 YMC16/12/N467\_KPN\_BP의 전자 현미경 촬영 사진을 나타낸 것이다.

도 2는 본 발명의 실시예 4에서 박테리오파지 YMC16/12/N467\_KPN\_BP의 항생제 내성을 갖는 클렙시엘라 속 세균에 대한 흡착능을 그래프로 나타낸 것이다.

도 3은 본 발명의 실시예 4에서 항생제 내성을 갖는 클렙시엘라 속 세균에 대한 용균성 박테리오파지 YMC16/12/N467\_KPN\_BP의 1단 증식 곡선을 나타낸 것이다.

도 4는 본 발명의 실시예 5에서 생체 외에서 박테리오파지 YMC16/12/N467\_KPN\_BP의 항생제 내성을 갖는 클렙시엘라 속 세균에 대한 용균능을 그래프로 나타낸 것이다.

도 5의 A는 본 발명의 실시예 6에서 항생제 내성을 갖는 클렙시엘라 속 세균으로 감염시킨 꿀벌부채명나방 유충에 박테리오파지 YMC16/12/N467\_KPN\_BP를 처리한 뒤 상기 유충의 생존율의 변화를 그래프로 나타낸 것이다.

도 5의 B는 본 발명의 실시예 6에서 꿀벌부채명나방 유충에 항생제 내성을 갖는 클렙시엘라 속 세균으로 감염시키기 전 또는 후에 박테리오파지 YMC16/12/N467\_KPN\_BP를 처리한 뒤 상기 유충의 생존율의 변화를 그래프로 나타낸 것이다.

도 6은 본 발명의 실시예 7에서 항생제 내성을 갖는 클렙시엘라 속 세균에 대한 용균성 박테리오파지의 pH 안정성을 그래프로 나타낸 것이다.

도 7은 본 발명의 실시예 7에서 항생제 내성을 갖는 클렙시엘라 속 세균에 대한 용균성 박테리오파지의 온도 안정성을 그래프로 나타낸 것이다.

도 8은 본 발명의 실시예 8에서 항생제 내성을 갖는 클렙시엘라 속 세균에 대한 용균성 박테리오파지의 전체 유전체 서열 분석 결과를 나타낸 것이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

이하, 본 발명을 하기의 실시예에 의해 상세히 설명한다. 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기 실시예에 의해 한정되는 것은 아니다.

### 실시예

#### [실시예 1] 임상검체 분리 및 항생제 내성 균주 선별

하기 표 1과 같이 세브란스 병원 환자들 또는 그 분변 등으로부터 클렙시엘라 뉴모니아(*Klebsiella pneumoniae*) 세균을 배양하여 분리하였다. 균주 동정은 키트/ ATB 32 GN 시스템 (bioMérieux, Marcy l'Etoile, France)을 이용하여 수행하였다. 그 뒤, 항생제 감수성 시험은 물리-힌튼(Mueller-Hinton) 아가를 사용하여 외기 37 °C에서 하룻밤 동안 배양하는 CLSI 디스크 확산 시험 방법을 사용하였다. 클렙시엘라 뉴모니아 세균에 대한 시험 항생제는 아미카신(Amicacin), 엠피실린(Ampicillin), 엠피실린/설텍탐(Ampicillin/Sulbactam), 아즈트레오남(Aztreonam), 세즈타지딴(Ceftazidime), 세파졸린(Cefazolin), 이미페넴(Imipenem), 에르타페넴(Ertapenem), 세페핌(Cefepime), 세폭시틴(Cefoxitin), 세포탁심(Cefotaxime), 젠타마이신(Gentamicine), 레보플록사신(Levofloxacin), 메로페넴(Meropenem), 피페라실린/타조박탐(Piperacillin/Tazobactam), 코트리목사(Cotrimoxa) 및 티게실린(Tigecycline)을 사용하였다. 감수성 결과는 Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, 2016)를 기준으로 판독하였다. 수집된 클렙시엘라 뉴모니아(*Klebsiella pneumoniae*) 47 개 균주의 항생제 내성 프로파일은 하기 표 2에 나타내었다. 단, 하기 표 2에서 S, I 및 R은 항균제에 대한 감수성을 평가한 결과로, 'S'는 민감(Susceptible), 'I'는 중간(Intermediate), 'R'은 내성(Resistant)을 의미한다.

표 1

| 숙주 균주          | 시료 유래             | 숙주 균주          | 시료 유래             |
|----------------|-------------------|----------------|-------------------|
| YMC16/12/N467  | 분변                | YMC16/02/N526  | 분변                |
| YMC16/12/N750  | 분변                | YMC16/02/N499  | 분변                |
| YMC16/01/R859  | 기관 흡인물(pneumonia) | YMC16/02/N629  | 분변                |
| YMC16/01/N136  | 분변                | YMC16/02/N726  | 분변                |
| YMC16/01/N115  | 분변                | YMC17/03/N80   | 분변                |
| YMC16/01/N133  | 분변                | YMC15/12/P746  | 스왑 또는 배액관골반       |
| YMC16/01/N141  | 분변                | YMC16/03/N356  | 분변                |
| YMC16/01/N164  | 분변                | YMC16/03/B5985 | 혈액                |
| YMC16/01/N233  | 분변                | YMC17/03/N519  | 분변                |
| YMC16/01/N236  | 분변                | YMC17/03/N554  | 분변                |
| YMC16/01/R3917 | 가래 (pneumonia)    | YMC16/03/N737  | 분변                |
| YMC16/01/R3958 | 가래 (pneumonia)    | YMC16/03/T769  | 다른 카테터 팁          |
| YMC16/01/U4946 | 임의의 소변            | YMC16/03/N889  | 분변                |
| YMC15/09/P860  | 쓸개즙, PTBD         | YMC16/03/N942  | 분변                |
| YMC15/09/U4318 | 임의의 소변            | YMC17/04/N503  | 분변                |
| YMC15/09/C1052 | 복막액 (drainage)    | YMC16/04/N230  | 분변                |
| YMC15/10/U1383 | 임의의 소변            | YMC16/04/R1602 | 기관 흡인물(pneumonia) |
| YMC17/01/N638  | 분변                | YMC16/04/B4317 | 카테터 혈액            |
| YMC16/02/B372  | 카테터 혈액            | YMC17/05/N355  | 분변                |
| YMC16/02/N11   | 분변                | YMC16/04/P603  | 스왑 또는 배액관욕창       |
| YMC16/01/N447  | 분변                | YMC17/05/N437  | 분변                |
| YMC17/01/N659  | 분변                | YMC17/06/N297  | 분변                |
| YMC16/02/N162  | 분변                | YMC16/05/R1773 | 가래 (pneumonia)    |
| YMC15/11/B4059 | 혈액                | YMC16/12/N202  | 분변                |

|               |    |               |             |
|---------------|----|---------------|-------------|
| YMC15/11/N54  | 분변 | YMC16/12/N708 | 분변          |
| YMC15/11/N137 | 분변 | YMC17/04/N373 | 분변          |
| YMC16/02/N394 | 분변 | YMC17/01/N132 | 분변          |
| YMC16/02/N393 | 분변 | YMC17/01/P6   | 스왑 또는 배액관골반 |
| YMC16/02/N385 | 분변 |               |             |

표 2

| 숙주<br>균주               | 아<br>미<br>카<br>신 | 엔<br>피<br>실<br>린 | 엔<br>피<br>실<br>린<br>/<br>실<br>린<br>배<br>합 | 아<br>스트<br>레<br>모<br>나 | 세<br>즈<br>타<br>지<br>담 | 세<br>파<br>출<br>린 | 에<br>르<br>타<br>페<br>넬 | 세<br>페<br>핀 | 세<br>폭<br>시<br>틴 | 세<br>포<br>락<br>심 | 젠<br>타<br>마<br>이<br>신 | 레<br>보<br>플<br>록<br>사<br>신 | 메<br>로<br>페<br>넬 | 피<br>페<br>라<br>실<br>린/<br>다<br>조<br>박<br>담 | 코<br>트<br>리<br>목<br>사 | 티<br>계<br>실<br>린 |
|------------------------|------------------|------------------|---|------------------------|-----------------------|------------------|-----------------------|-------------|------------------|------------------|-----------------------|----------------------------|------------------|--|-----------------------|------------------|
| YMC16/<br>12/N46<br>7  |                  |                  |   |                        |                       |                  |                       |             |                  |                  |                       |                            |                  |  |                       |                  |
| YMC16/<br>12/N75<br>0  |                  |                  |   |                        |                       |                  | 10 R                  |             |                  |                  |                       |                            |                  |  |                       |                  |
| YMC16/<br>01/B85<br>9  | ≤2<br>S          | ≤3<br>2 R        | ≤4<br>32 R                                | ≤6<br>4 R              | ≤64<br>R              | ≤6<br>4          | ≤8<br>R               | ≤64<br>R    | ≤6<br>4 R        | ≤6<br>4 R        | ≤16<br>R              | ≤8 R                       | ≤1<br>6 R        | ≤1<br>28 R                                 | ≤32<br>0 R            | ≤8<br>R          |
| YMC16/<br>01/N13<br>6  |                  |                  |   |                        |                       |                  | ≤8<br>R               |             |                  |                  |                       |                            | ≤1<br>6 R        |  |                       |                  |
| YMC16/<br>01/N11<br>5  |                  |                  |   |                        |                       |                  | ≤8<br>R               |             |                  |                  |                       |                            | ≤1<br>6 R        |  |                       |                  |
| YMC16/<br>01/N13<br>3  |                  |                  |   |                        |                       |                  | ≤8<br>R               |             |                  |                  |                       |                            | ≤1<br>6 R        |  |                       |                  |
| YMC16/<br>01/N14<br>1  |                  |                  |   |                        |                       |                  | ≤8<br>R               |             |                  |                  |                       |                            | ≤1<br>6 R        |  |                       |                  |
| YMC16/<br>01/N16<br>4  |                  |                  |   |                        |                       |                  | ≤8<br>R               |             |                  |                  |                       |                            | ≤1<br>6 R        |  |                       |                  |
| YMC16/<br>01/N23<br>3  |                  |                  |   |                        |                       |                  | ≤8<br>R               |             |                  |                  |                       |                            | ≤1<br>6 R        |  |                       |                  |
| YMC16/<br>01/N23<br>6  |                  |                  |   |                        |                       |                  | ≤8<br>R               |             |                  |                  |                       |                            | ≤1<br>6 R        |  |                       |                  |
| YMC16/<br>01/B39<br>17 | ≤2<br>S          | ≤3<br>2 R        | ≤4<br>32 R                                | ≤6<br>4 R              | ≤64<br>R              | ≤6<br>4          | ≤8<br>R               | ≤64<br>R    | ≤6<br>4 R        | ≤6<br>4 R        | ≤16<br>R              | ≤8 R                       | ≤1<br>6 R        | ≤1<br>28 R                                 | ≤32<br>0 R            | ≤8<br>R          |
| YMC16/<br>01/B39<br>58 | ≤2<br>S          | ≤3<br>2 R        | ≤4<br>32 R                                | ≤6<br>4 R              | ≤64<br>R              | ≤6<br>4          | ≤8<br>R               | ≤64<br>R    | ≤6<br>4 R        | ≤6<br>4 R        | ≤16<br>R              | ≤8 R                       | ≤1<br>6 R        | ≤1<br>28 R                                 | ≤32<br>0 R            | ≤8<br>R          |
| YMC16/<br>01/U49<br>46 | ≤2<br>S          | ≤3<br>2 R        | ≤4<br>32 R                                | ≤6<br>4 R              | ≤64<br>R              | ≤6<br>4          | ≤8<br>R               | ≤64<br>R    | ≤6<br>4 R        | ≤6<br>4 R        | ≤16<br>R              | ≤8 R                       | ≤1<br>6 R        | ≤1<br>28 R                                 | ≤32<br>0 R            | ≤8<br>R          |
| YMC15/                 | ≤2               | ≤4               | ≤4  | ≤4                     | ≤64                   | ≤6               | ≤8                    | ≤4          | ≤6               | ≤6               | ≤1                    | ≤8 R                       | ≤1               | ≤1   | 40 S                  | ≤4               |

[0080]

|                |            |             |             |             |             |             |            |             |             |             |             |            |            |              |              |            |
|----------------|------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|------------|-------------|-------------|-------------|-------------|------------|------------|--------------|--------------|------------|
| 09/P860        | S          | 32 R        | 32 R        | 64 R        | R           | 4           | R          | 64 R        | 4 R         | 4 R         | S           |            | 6 R        | 28 R         |              | 8 R        |
| YMC15/09/U4318 | $\geq 2$ S | $\geq 32$ R | $\geq 32$ R | $\geq 64$ R | $\geq 64$ R | $\geq 64$ R | $\geq 8$ R | $\geq 64$ R | $\geq 64$ R | $\geq 64$ R | $\geq 1$ S  | $\geq 8$ R | $\geq 6$ R | $\geq 128$ R | $\geq 40$ S  | $\geq 8$ R |
| YMC15/09/C1052 | $\geq 2$ S | $\geq 32$ R | $\geq 32$ R | $\geq 64$ R | $\geq 64$ R | $\geq 64$ R | $\geq 8$ R | $\geq 64$ R | $\geq 64$ R | $\geq 64$ R | $\geq 1$ S  | $\geq 8$ R | $\geq 6$ R | $\geq 128$ R | $\geq 40$ S  | $\geq 8$ R |
| YMC15/10/U1383 | $\geq 2$ S | $\geq 32$ R | $\geq 32$ R | $\geq 64$ R | $\geq 64$ R | $\geq 64$ R | $\geq 8$ R | $\geq 64$ R | $\geq 64$ R | $\geq 64$ R | $\geq 1$ S  | $\geq 8$ R | $\geq 6$ R | $\geq 128$ R | $\geq 40$ S  | $\geq 8$ R |
| YMC17/01/M638  |            |             |             |             |             |             | 18 R       |             |             |             |             |            |            |              |              |            |
| YMC16/02/E372  | 16 S       | $\geq 32$ R | $\geq 32$ R | $\geq 64$ R | $\geq 64$ R | $\geq 64$ R | $\geq 8$ R | $\geq 64$ R | $\geq 64$ R | $\geq 64$ R | $\geq 1$ S  | $\geq 8$ R | $\geq 6$ R | $\geq 128$ R | $\geq 320$ R | $\geq 8$ R |
| YMC16/02/N11   |            |             |             |             |             |             | $\geq 8$ R |             |             |             |             |            | $\geq 6$ R |              |              |            |
| YMC16/01/M447  |            |             |             |             |             |             | $\geq 8$ R |             |             |             |             |            | $\geq 6$ R |              |              |            |
| YMC17/01/M659  |            |             |             |             |             |             | $\geq 6$ R |             |             |             |             |            | $\geq 8$ R |              |              |            |
| YMC16/02/M162  |            |             |             |             |             |             | $\geq 8$ R |             |             |             |             |            | $\geq 6$ R |              |              |            |
| YMC15/11/B4059 | $\geq 2$ S | $\geq 32$ R | $\geq 32$ R | $\geq 64$ R | $\geq 64$ R | $\geq 64$ R | $\geq 8$ R | $\geq 64$ R | $\geq 64$ R | $\geq 64$ R | $\geq 16$ R | $\geq 8$ R | $\geq 6$ R | $\geq 128$ R | $\geq 320$ R | $\geq 8$ R |
| YMC15/11/M64   |            |             |             |             |             |             | $\geq 8$ R |             |             |             |             |            | $\geq 6$ R |              |              |            |
| YMC15/11/M137  |            |             |             |             |             |             | $\geq 8$ R |             |             |             |             |            | $\geq 6$ R |              |              |            |
| YMC16/02/M394  |            |             |             |             |             |             | 6 R        |             |             |             |             |            |            |              |              |            |
| YMC16/02/M393  |            |             |             |             |             |             | $\geq 8$ R |             |             |             |             |            | $\geq 6$ R |              |              |            |
| YMC16/02/M385  |            |             |             |             |             |             | $\geq 8$ R |             |             |             |             |            | $\geq 6$ R |              |              |            |
| YMC16/02/M626  |            |             |             |             |             |             | 11 R       |             |             |             |             |            |            |              |              |            |

[0081]

|                        |           |           |            |             |             |            |           |            |             |             |             |           |             |                 |                 |      |           |  |
|------------------------|-----------|-----------|------------|-------------|-------------|------------|-----------|------------|-------------|-------------|-------------|-----------|-------------|-----------------|-----------------|------|-----------|--|
| YMC16/<br>02/M49<br>9  |           |           |            |             |             |            |           | IV 8<br>R  |             |             |             |           |             |                 | IV 1<br>6 R     |      |           |  |
| YMC16/<br>02/M62<br>9  |           |           |            |             |             |            |           | IV 8<br>R  |             |             |             |           |             |                 | IV 1<br>6 R     |      |           |  |
| YMC16/<br>02/M72<br>6  |           |           |            |             |             |            |           | IV 8<br>R  |             |             |             |           |             |                 | IV 1<br>6 R     |      |           |  |
| YMC17/<br>03/M80       |           |           |            |             |             |            |           | 8 R        |             |             |             |           |             |                 |                 |      |           |  |
| YMC15/<br>12/P74<br>6  | IV 2<br>S | IV 2<br>R | IV 3<br>R  | IV 32<br>R  | IV 6<br>4 R | IV 64<br>R | IV 6<br>4 | IV 8<br>R  | IV 64<br>R  | IV 6<br>4 R | IV 6<br>4 R | IV 1<br>S | IV 8<br>R   | IV 1<br>6 R     | IV 1<br>28<br>R | 40 S | IV 8<br>R |  |
| YMC16/<br>03/M35<br>6  |           |           |            |             |             |            |           | IV 8<br>R  |             |             |             |           |             |                 | IV 1<br>6 R     |      |           |  |
| YMC16/<br>03/B59<br>85 | IV 2<br>S | IV 3<br>R | IV 32<br>R | IV 6<br>4 R | IV 64<br>R  | IV 6<br>4  | IV 8<br>R | IV 64<br>R | IV 6<br>4 R | IV 6<br>4 R | IV 16<br>R  | IV 8<br>R | IV 1<br>6 R | IV 1<br>28<br>R | IV 32<br>0 R    |      | IV 8<br>R |  |
| YMC17/<br>03/M51<br>9  |           |           |            |             |             |            |           | 14 R       |             |             |             |           |             |                 |                 |      |           |  |
| YMC17/<br>03/M55<br>4  |           |           |            |             |             |            |           | 12 R       |             |             |             |           |             |                 |                 |      |           |  |
| YMC16/<br>03/M73<br>7  |           |           |            |             |             |            |           | 7 R        |             |             |             |           |             |                 |                 |      |           |  |
| YMC16/<br>03/T76<br>9  | IV 2<br>S | IV 3<br>R | IV 32<br>R | IV 6<br>4 R | IV 64<br>R  | IV 6<br>4  | IV 8<br>R | IV 64<br>R | IV 6<br>4 R | IV 6<br>4 R | IV 16<br>R  | IV 8<br>R | IV 1<br>6 R | IV 1<br>28<br>R | IV 32<br>0 R    |      | IV 8<br>R |  |
| YMC16/<br>03/M88<br>9  |           |           |            |             |             |            |           | IV 8<br>R  |             |             |             |           |             |                 | IV 1<br>6 R     |      |           |  |
| YMC16/<br>03/M94<br>2  |           |           |            |             |             |            |           | IV 8<br>R  |             |             |             |           |             |                 | IV 1<br>6 R     |      |           |  |
| YMC17/<br>04/M50<br>3  |           |           |            |             |             |            |           | 6 R        |             |             |             |           |             |                 |                 |      |           |  |
| YMC16/<br>04/M23<br>0  |           |           |            |             |             |            |           | 10 R       |             |             |             |           |             |                 | 12 R            |      |           |  |
| YMC16/<br>04/R16<br>02 | IV 2<br>S | IV 3<br>R | IV 32<br>R | IV 6<br>4 R | IV 64<br>R  | IV 6<br>4  | IV 8<br>R | IV 64<br>R | IV 6<br>4 R | IV 6<br>4 R | IV 16<br>R  | IV 8<br>R | IV 1<br>6 R | IV 1<br>28<br>R | IV 32<br>0 R    |      | IV 8<br>R |  |
| YMC16/<br>04/B43<br>17 | IV 2<br>S | IV 3<br>R | IV 32<br>R | IV 6<br>4 R | IV 64<br>R  | IV 6<br>4  | IV 8<br>R | IV 64<br>R | IV 6<br>4 R | IV 6<br>4 R | IV 16<br>R  | IV 8<br>R | IV 1<br>6 R | IV 1<br>28<br>R | IV 32<br>0 R    |      | IV 8<br>R |  |

[0082]

|                        |           |           |            |             |            |           |           |            |             |             |            |           |             |                 |              |  |           |  |
|------------------------|-----------|-----------|------------|-------------|------------|-----------|-----------|------------|-------------|-------------|------------|-----------|-------------|-----------------|--------------|--|-----------|--|
| YMC17/<br>05/M35<br>5  |           |           |            |             |            |           |           | 8 R        |             |             |            |           |             |                 |              |  |           |  |
| YMC16/<br>04/P60<br>3  | IV 2<br>S | IV 3<br>R | IV 32<br>R | IV 6<br>4 R | IV 64<br>R | IV 6<br>4 | IV 8<br>R | IV 64<br>R | IV 6<br>4 R | IV 6<br>4 R | IV 1<br>S  | IV 8<br>R | IV 1<br>6 R | IV 1<br>28<br>R | IV 32<br>0 R |  | IV 8<br>R |  |
| YMC17/<br>05/M43<br>7  |           |           |            |             |            |           |           | 14 R       |             |             |            |           |             |                 |              |  |           |  |
| YMC17/<br>06/M29<br>7  |           |           |            |             |            |           |           | 13 R       |             |             |            |           |             |                 |              |  |           |  |
| YMC16/<br>05/R17<br>73 | IV 2<br>S | IV 3<br>R | IV 32<br>R | IV 6<br>4 R | IV 64<br>R | IV 6<br>4 | IV 8<br>R | IV 64<br>R | IV 6<br>4 R | IV 6<br>4 R | IV 16<br>R | IV 8<br>R | IV 1<br>6 R | IV 1<br>28<br>R | IV 32<br>0 R |  | IV 8<br>R |  |
| YMC16/<br>12/M20<br>2  |           |           |            |             |            |           |           | 6 R        |             |             |            |           |             |                 |              |  |           |  |
| YMC16/<br>12/M70<br>8  |           |           |            |             |            |           |           | 8 R        |             |             |            |           |             |                 |              |  |           |  |
| YMC17/<br>04/M37<br>3  |           |           |            |             |            |           |           | 12 R       |             |             |            |           |             |                 |              |  |           |  |
| YMC17/<br>01/M13<br>2  |           |           |            |             |            |           |           | 8 R        |             |             |            |           |             |                 | 10 R         |  |           |  |
| YMC17/<br>01/P6        | IV 2<br>S | IV 3<br>R | IV 32<br>R | IV 6<br>4 R | IV 64<br>R | IV 6<br>4 | IV 8<br>R | IV 64<br>R | IV 6<br>4 R | IV 6<br>4 R | IV 16<br>R | IV 8<br>R | IV 1<br>6 R | IV 1<br>28<br>R | IV 32<br>0 R |  | IV 8<br>R |  |

[0083]

[0084] 상기 표 2에서 보는 바와 같이, 수집된 클렙시엘라 뉴모니아(*Klebsiella pneumoniae*) 57개 세균은 다양한 카바페넴계 항생제에 대하여 내성을 가지는 다재내성 균주임을 알 수 있었다.

[0086] **[실시예 2] 박테리오파지 검체 수집**

[0087] 2-1. 파지 은행 구축을 위한 검체 수집

[0088] 세브란스 병원의 하수 처리시설에서 최초 침전지 거친 후 부유물질 및 침사물이 제거된 원수를 확보하였다. 이는 화학 처리 시설 전 단계의 하수로 제한하였다. 수집한 시료에 1 L 당 염화나트륨 58 g을 첨가한 후 10,000 g에서 10 분간 원심 분리하여 220 nm 밀리포어 필터로 여과하였다. 얻어진 여과액에 폴리에틸렌글리콜(PEG, 분자량 8000)을 10% W/V으로 첨가하고 4 ℃에서 12 시간 동안 냉장 보관하였다. 12 시간 냉장 보관된 여과액을 12,000 g에서 20 분간 원심 분리하여 침전물을 파지 희석 완충액 (SM 완충액)에 재부유한 뒤, 동일한 양의 클로로포름을 첨가하여 냉동 보관하였다. 이를 3 회 반복하여 300 mL의 박테리오파지 부유액을 채취하였다.

[0090] 2-2 용균성 파지 선별 및 용균역가 측정

[0091] 용균성 파지의 분리 정제는 스팟 테스트(Spot Test)법 (Mazzocco A et al. In Bacteriophages, Clokie and Kropinski AM, eds. Humana Press. 2009)으로 실행하였다. 확보된 균주를 맥콘키 한천배지에서 접종 후 외기 35 ℃에서 하룻밤 동안 배양하였다. 배양 후, 투명한 플라크 형성을 보고 파지에 감수성인 균주를 선별하였다. 감수성인 균주를 맥콘키 한천 배지에 접종하여 35 ℃에서 12 시간 동안 배양하였다. 살린 1ml 튜브에 McFarland 0.5 탁도로 각 균주의 현탁액 제조하고 H 탑 아가 (3 ml), 감수성 박테리아 100  $\mu$ l 및 파지 용액 (각각 1  $\mu$ l, 10  $\mu$ l 및 50  $\mu$ l)을 섞어 LB 아가에 도포한 후, 35 ℃에서 12 시간 동안 배양하였다. 플라크 관찰한 후에 파스퇴르 파이펫으로 플라크를 채취하여 SM 완충 용액에 희석하고, 다시 감수성인 균주 현탁액을 이용하여 3회 반복 정제하였다. 이렇게 얻어진 순수한 박테리오파지 YMC16/12/N467\_KPN\_BP는 SM 완충 용액에 희석하고 다시 감수성인 균주 현탁액을 이용하여 3회 반복 정제하였다. 이렇게 얻어진 순수한 박테리오파지 YMC16/12/N467\_KPN\_BP는 SM 완충 용액에 희석하여 보관하였다.

[0092] 실시예 1에서 확인한 항생제 내성 클렙시엘라 뉴모니아(*Klebsiella pneumoniae*) 균주 중 하기 표 3의 49개의 균주 각각을 맥콘키 한천배지에서 접종하여 배양한 후, 상기 과정에 의해 정제된 박테리오파지 YMC16/12/N467\_KPN\_BP를 도말된 각각의 내성 균주에 5  $\mu$ l로 접종하여 플라그 형성을 확인하고, 역가 범위를 확인하여, 용균성을 하기 표 3에 나타내었다. 단, 하기 표 3에서 + 및 -는 수집된 균주에 대한 플라크 활성을 평가한 것으로, '+'는 투명한 플라크(clear plaque)를 의미하고, '-'는 용균이 일어나지 않은 것을 의미한다.

표 3

[0094]

| 숙주 균주          | 용균 여부 | 숙주 균주          | 용균 여부 |
|----------------|-------|----------------|-------|
| YMC16/12/N467  | ++    | YMC16/02/N393  | ++    |
| YMC16/12/N750  | +     | YMC16/02/N385  | ++    |
| YMC16/01/R859  | ++    | YMC16/02/N629  | ++    |
| YMC16/01/N136  | ++    | YMC15/12/P746  | ++    |
| YMC16/01/N115  | ++    | YMC16/03/N356  | ++    |
| YMC16/01/N133  | +     | YMC16/03/B5985 | ++    |
| YMC16/01/N164  | +     | YMC17/03/N519  | ++    |
| YMC16/01/N233  | ++    | YMC17/03/N554  | ++    |
| YMC16/01/N236  | ++    | YMC16/03/N737  | ++    |
| YMC16/01/R3917 | +     | YMC16/03/T769  | ++    |
| YMC16/01/R3958 | ++    | YMC16/03/N889  | ++    |
| YMC16/01/U4946 | ++    | YMC16/03/N942  | ++    |
| YMC15/09/P860  | ++    | YMC16/04/N230  | ++    |
| YMC15/09/U4318 | ++    | YMC16/04/R1602 | ++    |
| YMC15/09/C1052 | ++    | YMC16/04/B4317 | ++    |
| YMC15/10/U1383 | +     | YMC17/05/N355  | ++    |
| YMC17/01/N638  | ++    | YMC16/04/P603  | +     |
| YMC16/02/B372  | ++    | YMC17/05/N437  | ++    |
| YMC16/02/N11   | ++    | YMC16/05/R1773 | ++    |
| YMC16/01/N447  | ++    | YMC16/12/N202  | ++    |
| YMC17/01/N659  | ++    | YMC16/12/N708  | ++    |
| YMC15/11/B4059 | ++    | YMC17/04/N373  | ++    |



|               |    |               |    |
|---------------|----|---------------|----|
| YMC15/11/N54  | ++ | YMC17/01/N132 | ++ |
| YMC15/11/N137 | ++ | YMC17/01/P6   | ++ |
| YMC16/02/N394 | ++ |               |    |

[0095] 상기 표 3에서 보는 바와 같이, 본 발명에 따른 박테리오파지 YMC16/12/N467\_KPN\_BP는 항생제 내성 클렙시엘라 뉴모니아 49개 균주를 모두 용균 시키는 것을 확인할 수 있었다.

[0097] **[실시예 3] 항생제 내성 클렙시엘라 뉴모니아균에 대한 용균성 박테리오파지의 전자 현미경 분석**

[0098] 상기 실시예 2의 방법에 의해 정제된 박테리오파지를 감수성 균주 배양 배지(20 ml LB 배지)에 접종 및 배양한 뒤 220 nm 밀리포어 필터로 여과하고, 상청액에 폴리에틸렌글리콜(MW 8,000)을 10 %(w/v)의 양으로 첨가한 후 밤새 냉장 보관하였다. 이후 12,000 g의 조건으로 20 분 동안 원심 분리한 뒤, 에너지 여과 투과 전자현미경(Energy-Filtering Transmission Electron Microscope)을 이용하여 박테리오파지의 형태를 분석하여, 그 결과를 도 1에 나타내었다.

[0099] 도 1에서 보는 바와 같이, 본 발명에 따른 상기 YMC16/12/N467\_KPN\_BP 박테리오파지를 모양으로 분류하는 기준으로 보았을 때, 각이 진 머리와 꼬리를 갖는 시포비리데(Siphoviridae) 과에 속하는 것으로 분류하였다.

[0101] **[실시예 4] 박테리오파지의 흡착능 및 1단 증식 곡선(One-step growth curve) 분석**

[0102] 항생제 내성을 갖는 클렙시엘라 뉴모니아균을 OD 값이 0.5가 되도록 배양한 뒤, 클렙시엘라 뉴모니아균에 상기 실시예 2에서 정제된 박테리오파지 YMC16/12/N467\_KPN\_BP를 MOI 0.001로 넣고 상온에서 배양한 뒤, 100  $\mu$ l 시료를 1, 2, 3, 4, 5 분에 1 ml씩 채취하여 LB 배지에 희석한 뒤 플러그 분석을 통해 상기 박테리오파지의 흡착능을 평가하여, 그 결과를 도 2에 나타내었다.

[0103] 또한, 항생제 내성을 갖는 클렙시엘라 뉴모니아균을 OD 값이 0.3이 되도록 배양한 뒤, 4  $^{\circ}$ C에서 5 분 동안 7,000 g로 원심 분리하여 세포를 침전시킨 후, 0.5 ml의 LB 배지에 희석시키고, 상기 실시예 2에서 정제된 박테리오파지를 MOI 0.001(titer  $10^8$  pfu/cells)를 넣고 37  $^{\circ}$ C에서 5 분 동안 배양하였다. 배양된 혼합 시료를 13,000 g에서 1 분 동안 원심 분리하여 얻어진 펠렛을 10ml의 LB 배지에 희석시키고 37  $^{\circ}$ C에서 배양하였다. 배양 도중 10 분 마다 시료를 채취하여 플러그 분석을 통해 상기 박테리오파지의 1단 증식 곡선을 평가하여, 그 결과를 도 3에 나타내었다.

[0104] 도 2에서 보는 바와 같이, 상기 박테리오파지 YMC16/12/N467\_KPN\_BP의 접종 후 10분 이내에 박테리오파지의 99 % 정도가 클렙시엘라 뉴모니아균에 흡착하였다.

[0105] 또한, 도 3에서 보는 바와 같이, 1단 증식 곡선 결과 45 PFU/감염 세포의 높은 버스트 사이즈를 나타내었다.

[0106] 상기 결과를 통해 본 발명에 따른 상기 박테리오파지 YMC16/12/N467\_KPN\_BP는 항생제 내성을 갖는 클렙시엘라 뉴모니아균에 비교적 빠른 시간 내에 흡착할 수 있고, 45 PFU/감염 세포의 높은 버스트 사이즈를 나타내 항생제 내성 클렙시엘라 뉴모니아균에 용균 효과를 발휘하는 것을 알 수 있다.

[0108] **[실시예 5] 생체 외 항생제 내성 클렙시엘라 속 세균에 대한 박테리오파지의 용균능 검증**

[0109] 항생제 내성 클렙시엘라 뉴모니아균  $1 \times 10^9$  CFU/ml에 준비된 박테리오파지 YMC16/12/N467\_KPN\_BP를  $1 \times 10^8$  CFU/ml(MOI: 0.1),  $1 \times 10^9$  PFU/ml(MOI: 1),  $1 \times 10^{10}$  PFU/ml(MOI: 10)의 양으로 각각 처리하고 시간 별로 OD 값(파장 600 nm)을 측정하였다. 단, 음성 대조군으로는 PBS+SM 버퍼를 처리하여, 그 값을 도 4에 나타내었다.

[0110] 도 4에서 보는 바와 같이, 음성 대조군과 비교할 때, 클렙시엘라 뉴모니아균에 대하여 박테리오파지를 처리한 경우 OD 값이 감소하였고, MOI 10, 1, 0.1 모두에서 박테리아 용균 효과를 보였다.

[0111] 상기 결과를 통해, 본 발명에 따른 박테리오파지는 항생제 내성 클렙시엘라 뉴모니아균에 대하여 용균성을 갖는 것을 알 수 있다.

[0113] **[실시예 6] 카바페넴에 내성을 갖는 클렙시엘라 뉴모니아 균주에 감염된 꿀벌유채나방에 박테리오파지의 처리 후 생존율의 평가**

[0114] 3 ~ 4 령된 꿀벌부채명나방 유충(Galleria mellonella larvae) 200마리를 준비한 뒤, 각 그룹당 10 마리씩 분류하였다. 각 유충에 카바페넴에 내성을 갖는 클렙시엘라 뉴모니아 균주를 최소 치사 농도(MLD)로 유충의 복각

(proleg)을 통해 주입한 후, 상기 실시예 2에서 정제된 박테리오파지 YMC16/12/N467\_KPN\_BP를 MOI 0.1 또는 MOI 1로 혼합 접종한 뒤 72시간까지 매 8 시간마다 유충의 생존률을 확인하여 그 결과를 도 5의 A에 나타내었다. 또한, 상기 각 유충에 카바페넴에 내성을 갖는 클렙시엘라 뉴모니아 균주를 주입하기 2 시간 전에 상기 박테리오파지 YMC16/12/N467\_KPN\_BP를 MOI 1로 접종한 경우와, 상기 카바페넴에 내성을 갖는 클렙시엘라 뉴모니아 균주를 주입한 후 2 시간이 경과하였을 때 박테리오파지 YMC16/12/N467\_KPN\_BP를 MOI 1로 접종한 경우 8 시간마다 유충의 생존률을 확인하여 그 결과는 도 5의 B에 나타내었다.

[0115] 도 5의 A에서 보는 바와 같이, 카바페넴에 내성을 갖는 클렙시엘라 뉴모니아 균주를 주입한 유충에 본 발명에 따른 박테리오파지 YMC16/12/N467\_KPN\_BP를 처리한 경우 유충의 생존율이 증가하였고, MOI 값이 증가할수록 유충의 생존율이 더욱 증가하는 것을 확인할 수 있었다. 또한, 카바페넴에 내성을 갖는 클렙시엘라 뉴모니아 균주를 주입하지 않고 박테리오파지 YMC16/12/N467\_KPN\_BP를 주입한 경우도 건강한 대조군과 그 생존률을 비교할 때 독성이 없는 것을 확인할 수 있었다.

[0116] 도 5의 B에서 보는 바와 같이, 유충에 카바페넴에 내성을 갖는 클렙시엘라 뉴모니아 균주를 주입한 후 본 발명에 따른 박테리오파지 YMC16/12/N467\_KPN\_BP를 후처리한 경우에 비하여 상기 본 발명에 따른 박테리오파지 YMC16/12/N467\_KPN\_BP를 주입하기 전에 본 발명에 따른 박테리오파지 YMC16/12/N467\_KPN\_BP를 전처리한 경우 유충의 생존률이 현저히 증가한 것을 확인할 수 있었다.

[0117] 상기 결과를 통해, 본 발명에 따른 박테리오파지 YMC16/12/N467\_KPN\_BP는 생체 내에서도 항생제 내성 클렙시엘라 뉴모니아 균주에 대하여 용균성을 가지므로, 상기 클렙시엘라 뉴모니아 균주에 의해 유발되는 감염성 질환을 효과적으로 예방, 개선 또는 치료할 수 있는 것을 알 수 있다.

#### [0119] [실시예 7] 항생제 내성 클렙시엘라 속 균에 대한 박테리오파지의 안정성 평가

[0120] 본 발명에 따른 박테리오파지 YMC16/12/N467\_KPN\_BP가 온도 및 알칼리에서 파괴되지 않고 안정성을 유지하는지 확인하였다.

[0121] 상기 실시예 2의 방법에 의해 정제된 박테리오파지 1  $\mu$ l를 4, 5, 6, 7, 8, 9 및 10의 pH로 맞춘 SM 버퍼 40  $\mu$ l에 넣은 뒤, 37 °C에서 1 시간 동안 배양한 뒤 항생제 내성 클렙시엘라 뉴모니아균과 함께 상기 실시예 4의 방법으로 플라크 분석을 실시하여 그 결과를 도 6에 나타내었다.

[0122] 또한, 상기 박테리오파지 용액을 각각 4 °C, 37 °C, 60 °C 및 70 °C에서 배양하는 1 시간 동안 10 분 단위로 각각의 샘플을 클렙시엘라 뉴모니아균과 함께 상기 실시예 4의 방법으로 플라크 분석을 실시하여 그 결과를 도 7에 나타내었다.

[0123] 도 6에서 보는 바와 같이, 본 발명에 따른 상기 박테리오파지 YMC16/12/N467\_KPN\_BP는 pH 5~10에 해당하는 산성, 중성 및 알칼리성 모두에서 안정성을 나타내었고, 30일 동안 상기 박테리오파지는 특히 중성/알칼리성에서 비교적 안정성을 나타내었다.

[0124] 또한, 도 7에서 보는 바와 같이, 상기 박테리오파지 YMC16/12/N467\_KPN\_BP는 60°C의 고온에서까지 매우 높은 안정성을 보였다.

#### [0126] [실시예 8] 항생제 내성 클렙시엘라 속 균에 대한 박테리오파지의 전체 게놈 서열 분석

[0127] 본 발명에 따른 상기 박테리오파지 YMC16/12/N467\_KPN\_BP의 특성을 규명하기 위하여 전체 유전자 서열 분석을 Illumina sequencer(Roche)를 통하여 통상의 기술자에게 자명한 전체 게놈 서열 분석 방법을 기초로 분석하여, 그 결과를 도 8 및 표 4에 나타내었다.

표 4

| 유전<br>체<br>번호 | 범위<br>(Range) |          | 개<br>시<br>코<br>본 | 스트랜드<br>(Strand) | 길<br>이<br>(b<br>p) | 추정 기능<br>(Putative function)                   | 주석 출처<br>(Annotation source)   | E-<br>val<br>ue | NCBI<br>blas-<br>tP<br>iden-<br>tity<br>(%) | NCBI-<br>Bank<br>accessi-<br>on<br>number |
|---------------|---------------|----------|------------------|------------------|--------------------|--|--------------------------------|-----------------|---|---|
|               | 시<br>작        | 종<br>료   |                  |                  |                    |  |                                |                 |   |   |
| ORF1          | 44<br>0       | 29<br>17 | AT<br>G          | -                | 24<br>78           | Phage tail protein                             | Klebsiella pneumoniae          | 0               | 99  | WP_0807<br>62373.1                        |
| ORF2          | 29<br>04      | 32<br>99 | AT<br>G          | -                | 39<br>6            |  |                                |                 |   |   |
| ORF3          | 32<br>98      | 37<br>88 | GT<br>G          | -                | 47<br>1            |  |                                |                 |   |   |
| ORF4          | 37<br>88      | 42<br>42 | GT<br>G          | -                | 47<br>7            |  |                                |                 |   |   |
| ORF5          | 42<br>85      | 45<br>30 | AT<br>G          | -                | 24<br>8            |  |                                |                 |   |   |
| ORF6          | 45<br>30      | 78<br>02 | AT<br>G          | -                | 32<br>73           | Phage tail length<br>tape-measure protein<br>1 | Klebsiella pneumoniae          | 0               | 72  | STT9838<br>3.1                            |
| ORF7          | 78<br>74      | 85<br>83 | AT<br>G          | -                | 69<br>0            |  |                                |                 |   |   |
| ORF8          | 86<br>35      | 88<br>60 | AT<br>G          | -                | 21<br>3            | Hypothetical protein                           | Escherichia coli               | 6E-<br>26       | 85  | SQK5797<br>3.1                            |
| ORF9          | 94<br>05      | 99<br>17 | AT<br>G          | -                | 51<br>3            |  |                                |                 |   |   |
| ORF10         | 10<br>09      | 10<br>78 | AT<br>G          | -                | 69<br>3            |  |                                |                 |   |   |
| ORF11         | 10<br>83      | 11<br>55 | AT<br>G          | -                | 76<br>3            |  |                                |                 |   |   |
| ORF12         | 11<br>85      | 12<br>04 | GT<br>G          | -                | 39<br>0            |  |                                |                 |   |   |
| ORF13         | 12<br>04      | 12<br>48 | AT<br>G          | -                | 44<br>1            | Hypothetical protein                           | Klebsiella pneumoniae          | 2E-<br>100      | 97  | WP_1170<br>68982.1                        |
| ORF14         | 12<br>45      | 12<br>83 | TT<br>G          | -                | 34<br>5            |  |                                |                 |   |   |
| ORF15         | 12<br>83      | 12<br>99 | AT<br>G          | -                | 18<br>2            |  |                                |                 |   |   |
| ORF16         | 13<br>18      | 13<br>54 | AT<br>G          | -                | 35<br>1            |  |                                |                 |   |   |
| ORF17         | 13<br>85      | 13<br>83 | AT<br>G          | -                | 28<br>5            |  |                                |                 |   |   |
| ORF18         | 13<br>87      | 14<br>90 | AT<br>G          | -                | 10<br>32           |  |                                |                 |   |   |
| ORF19         | 14<br>92      | 15<br>35 | AT<br>G          | -                | 43<br>5            | Virion structural<br>protein                   | Enterobacteria phage<br>nEp021 | 3E-<br>05       | 39  | AXM6417<br>4.1                            |
| ORF20         | 15<br>35      | 18<br>73 | AT<br>G          | -                | 13<br>50           |  |                                |                 |   |   |
| ORF21         | 18<br>75      | 17<br>10 | AT<br>G          | +                | 34<br>5            |  |                                |                 |   |   |

[0129]

|       |               |               |         |   |          |                                      |  |            |     |                    |
|-------|---------------|---------------|---------|---|----------|--------------------------------------|--|------------|-----|--------------------|
| ORF22 | 17<br>10<br>4 | 15<br>00<br>2 | AT<br>G | - | 90<br>8  | Phage head<br>morphogenesis protein  | Klebsiella pneumoniae                            | 0          | 95  | WP_1100<br>93478.1 |
| ORF23 | 15<br>04<br>1 | 19<br>51<br>0 | GT<br>G | - | 14<br>70 |                                      |  |            |     |                    |
| ORF24 | 19<br>52<br>3 | 20<br>99<br>5 | AT<br>G | - | 14<br>73 | Phage terminase large<br>subunit     | Klebsiella pneumoniae<br>subsp. Rhinoscleromatis | 0          | 99  | STV6353<br>1.1     |
| ORF25 | 20<br>99<br>6 | 21<br>59<br>7 | AT<br>G | - | 80<br>3  |                                      |  |            |     |                    |
| ORF26 | 21<br>89<br>7 | 22<br>01<br>3 | AT<br>G | + | 11<br>7  |                                      |  |            |     |                    |
| ORF27 | 22<br>36<br>5 | 22<br>71<br>5 | AT<br>G | - | 35<br>1  | Hypothetical protein                 | Citrobacter koseri                               | 6E-<br>73  | 91  | CD25294<br>7.1     |
| ORF28 | 22<br>71<br>2 | 23<br>19<br>1 | AT<br>G | - | 45<br>0  | Phage lysozyme                       | Klebsiella sp. MS 92-3                           | 2E-<br>113 | 100 | EGF6530<br>5.1     |
| ORF29 | 23<br>17<br>6 | 23<br>49<br>5 | AT<br>G | - | 32<br>4  | Phage holin                          | Klebsiella pneumoniae                            | 2E-<br>69  | 99  | WP_0041<br>96580.1 |
| ORF30 | 23<br>79<br>9 | 23<br>99<br>0 | AT<br>G | + | 19<br>2  |                                      |  |            |     |                    |
| ORF31 | 23<br>99<br>7 | 24<br>20<br>3 | AT<br>G | - | 20<br>7  |                                      |  |            |     |                    |
| ORF32 | 24<br>41<br>3 | 25<br>10<br>2 | AT<br>G | - | 69<br>0  | Phage antitermination<br>protein Q   | Klebsiella pneumoniae                            | 6E-<br>156 | 94  | SVH4923<br>2.1     |
| ORF33 | 25<br>09<br>9 | 25<br>23<br>2 | AT<br>G | - | 14<br>1  |                                      |  |            |     |                    |
| ORF34 | 25<br>23<br>8 | 25<br>80<br>5 | AT<br>G | - | 57<br>0  | Bacteriophage Lambda<br>NinG protein | Klebsiella pneumoniae                            | 4E-<br>132 | 99  | WP_0401<br>51152.1 |
| ORF35 | 25<br>86<br>7 | 26<br>53<br>5 | AT<br>G | - | 68<br>9  |                                      |  |            |     |                    |
| ORF36 | 26<br>53<br>2 | 26<br>70<br>6 | AT<br>G | - | 17<br>4  | Hypothetical protein                 | Klebsiella pneumoniae                            | 2E-<br>33  | 100 | STT5447<br>1.1     |
| ORF37 | 26<br>70<br>5 | 27<br>30<br>1 | AT<br>G | - | 59<br>7  |                                      |  |            |     |                    |
| ORF38 | 27<br>39<br>6 | 27<br>65<br>3 | AT<br>G | - | 25<br>5  | DNA polymerase III<br>theta subunit  | Klebsiella phage 2b LV-<br>2017                  | 2E-<br>53  | 95  | ARB1580<br>6.1     |
| ORF39 | 27<br>88<br>3 | 27<br>58<br>3 | AT<br>G | - | 20<br>1  |                                      |  |            |     |                    |
| ORF40 | 27<br>96<br>5 | 28<br>15<br>6 | AT<br>G | - | 15<br>9  |                                      |  |            |     |                    |
| ORF41 | 28<br>15<br>8 | 28<br>45<br>5 | AT<br>G | - | 30<br>0  | Hypothetical protein                 | Enterobacterial phage<br>mEp390                  | 3E-<br>38  | 83  | YP_0071<br>12447.1 |

[0130]

|       |               |               |         |   |         |                                     |                                |            |    |                    |
|-------|---------------|---------------|---------|---|---------|-------------------------------------|--------------------------------|------------|----|--------------------|
| ORF42 | 25<br>45<br>2 | 29<br>18<br>2 | AT<br>G | - | 71<br>1 | Hypothetical protein                | Klebsiella aerogenes UCI<br>46 | 3E-<br>103 | 94 | EUL5235<br>3.1     |
| ORF43 | 29<br>16<br>9 | 29<br>37<br>1 | AT<br>G | - | 21<br>3 |                                     |                                |            |    |                    |
| ORF44 | 29<br>37<br>1 | 29<br>51<br>7 | AT<br>G | - | 44<br>7 | Hypothetical protein                | Escherichia phage RCS47        | 3E-<br>05  | 44 | CDM9054<br>1.1     |
| ORF45 | 29<br>51<br>4 | 30<br>09<br>5 | AT<br>G | - | 25<br>5 | Hypothetical protein                | Acinetobacter phage<br>ABPH49  | 2E-<br>16  | 53 | AZN5792<br>3.1     |
| ORF46 | 30<br>09<br>5 | 30<br>51<br>4 | AT<br>G | - | 42<br>0 |                                     |                                |            |    |                    |
| ORF47 | 30<br>51<br>1 | 30<br>51<br>3 | AT<br>G | - | 30<br>3 |                                     |                                |            |    |                    |
| ORF48 | 30<br>51<br>3 | 31<br>55<br>9 | AT<br>G | - | 77<br>7 |                                     |                                |            |    |                    |
| ORF49 | 31<br>58<br>6 | 32<br>31<br>4 | GT<br>G | - | 72<br>9 |                                     |                                |            |    |                    |
| ORF50 | 32<br>26<br>2 | 32<br>36<br>3 | AT<br>G | - | 10<br>2 |                                     |                                |            |    |                    |
| ORF51 | 32<br>44<br>5 | 32<br>66<br>9 | AT<br>G | - | 22<br>2 | Bacteriophage CII<br>family protein | Klebsiella pneumoniae          | 6E-<br>44  | 97 | WP_0041<br>93997.1 |
| ORF52 | 32<br>74<br>9 | 32<br>94<br>0 | AT<br>G | - | 19<br>2 |                                     |                                |            |    |                    |
| ORF53 | 33<br>04<br>5 | 33<br>75<br>5 | AT<br>G | + | 71<br>1 | Phage repressor<br>protein          | Klebsiella variicola           | 2E-<br>167 | 96 | AC10955<br>2.1     |
| ORF54 | 33<br>51<br>6 | 33<br>93<br>6 | AT<br>G | + | 12<br>0 |                                     |                                |            |    |                    |
| ORF55 | 34<br>20<br>4 | 34<br>35<br>3 | AT<br>G | + | 15<br>0 |                                     |                                |            |    |                    |
| ORF56 | 34<br>34<br>6 | 35<br>15<br>2 | AT<br>G | + | 53<br>7 |                                     |                                |            |    |                    |
| ORF57 | 35<br>23<br>4 | 35<br>43<br>4 | TT<br>G | - | 20<br>1 |                                     |                                |            |    |                    |
| ORF58 | 35<br>56<br>2 | 36<br>05<br>6 | AT<br>G | + | 19<br>5 |                                     |                                |            |    |                    |
| ORF59 | 36<br>14<br>5 | 36<br>42<br>9 | AT<br>G | + | 25<br>5 |                                     |                                |            |    |                    |
| ORF60 | 36<br>44<br>6 | 37<br>29<br>0 | AT<br>G | + | 54<br>6 | Phage recombination<br>protein Bet  | Klebsiella pneumoniae          | 0          | 99 | WP_0505<br>55293.1 |
| ORF61 | 37<br>25<br>7 | 37<br>96<br>7 | AT<br>G | + | 65<br>1 |                                     |                                |            |    |                    |

[0131]

|       |               |               |         |   |          |                      |  |           |    |                    |
|-------|---------------|---------------|---------|---|----------|----------------------|--|-----------|----|--------------------|
| ORF62 | 37<br>96<br>4 | 38<br>39<br>2 | AT<br>G | + | 42<br>9  |                      |  |           |    |                    |
| ORF63 | 35<br>49<br>2 | 39<br>04<br>3 | AT<br>G | + | 55<br>2  | Endonuclease         | Salmonella phage IME207                  | 1E-<br>42 | 47 | YP_0093<br>22751.1 |
| ORF64 | 39<br>04<br>0 | 39<br>51<br>0 | AT<br>G | + | 77<br>1  | Hypothetical protein | Klebsiella pneumoniae                    | 0         | 96 | STU4447<br>5.1     |
| ORF65 | 39<br>50<br>7 | 40<br>02<br>5 | AT<br>G | + | 22<br>2  |                      |  |           |    |                    |
| ORF66 | 40<br>02<br>6 | 40<br>24<br>9 | AT<br>G | + | 22<br>5  | Hypothetical protein | Escherichia phage HK639                  | 5E-<br>25 | 73 | YP_0049<br>34055.1 |
| ORF67 | 40<br>24<br>6 | 40<br>53<br>2 | AT<br>G | + | 35<br>7  | Hypothetical protein | Serratia phage Eta                       | 3E-<br>55 | 72 | YP_0051<br>30315.1 |
| ORF68 | 40<br>56<br>3 | 42<br>02<br>3 | AT<br>G | + | 11<br>61 | Integrase            | Salmonella enterica sub<br>sp.           | 0         | 93 | OSJ6309<br>5.1     |
| ORF69 | 42<br>67<br>7 | 43<br>77<br>1 | AT<br>G | - | 10<br>95 | Hypothetical protein | Klebsiella phage<br>YMC16/01/M133_KPN_BP | 0         | 99 | ASW2765<br>4.1     |
| ORF70 | 43<br>77<br>6 | 46<br>04<br>6 | AT<br>G | - | 22<br>71 | Hypothetical protein | Klebsiella phage<br>YMC16/01/M133_KPN_BP | 0         | 95 | ASW2765<br>3.1     |

[0132]

[0133]

도 8 및 상기 표 4에서 보는 바와 같이, 상기 박테리오파지 YMC16/12/N467\_KPN\_BP는 선형의 dsDNA(linear dsDNA)를 포함하며, 70개의 ORF로 구성되어 있었다.

[0134]

본 발명에 따른 박테리오파지 YMC16/12/N467\_KPN\_BP의 서열을 기존의 박테리오파지의 서열과 대조한 결과, 본 발명에 따른 박테리오파지와 유사성을 갖는 박테리오파지는 검출되지 않았다. 상기 결과를 통해 본 발명에 따른 박테리오파지 YMC16/12/N467\_KPN\_BP는 기존에 발견되지 않은 신규한 박테리오파지에 해당함을 알 수 있다.

[0135]

이상에서 본 발명에 대하여 상세하게 설명하였지만 본 발명의 권리범위는 이에 한정되는 것은 아니고, 청구범위에 기재된 본 발명의 기술적 사상을 벗어나지 않는 범위 내에서 다양한 수정 및 변형이 가능하다는 것은 당 기술분야의 통상의 지식을 가진 자에게는 자명할 것이다.

## 수탁번호

[0136]

기탁기관명 : 한국미생물보존센터(국내)

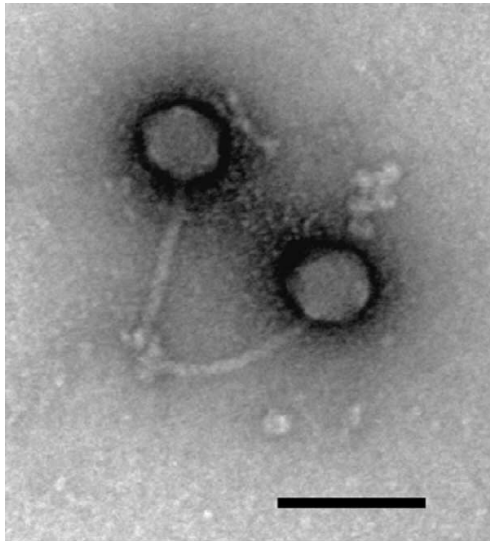
수탁번호 : KFCC11805P

수탁일자 : 20181115

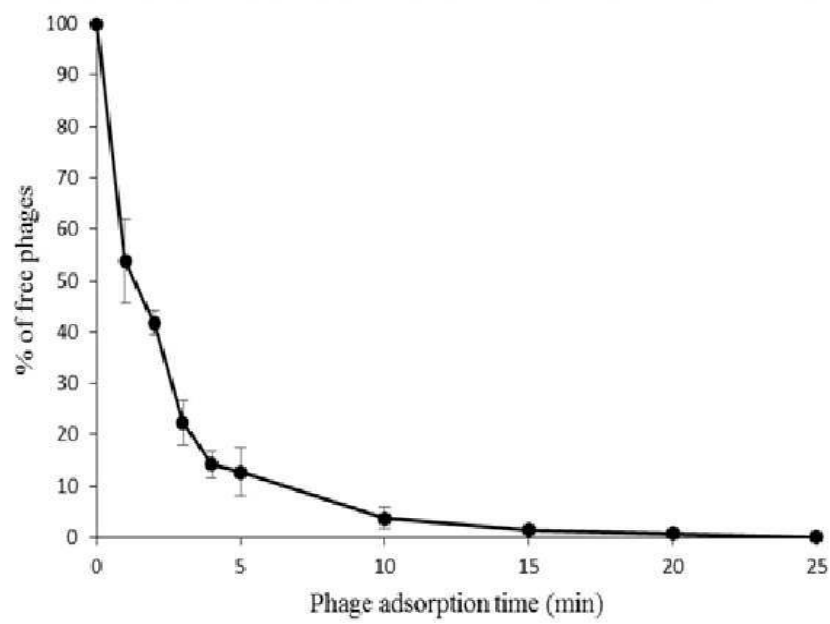


도면

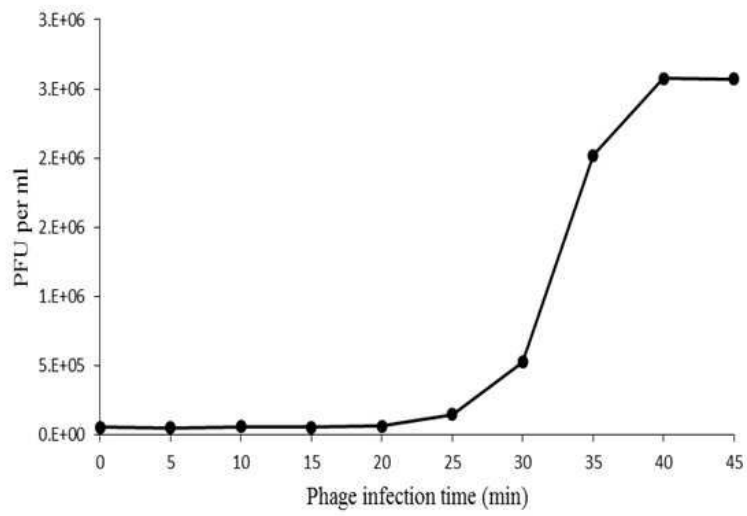
도면1



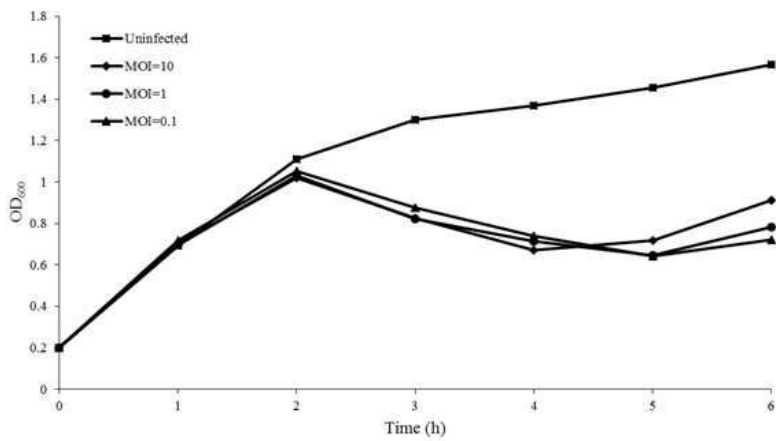
도면2



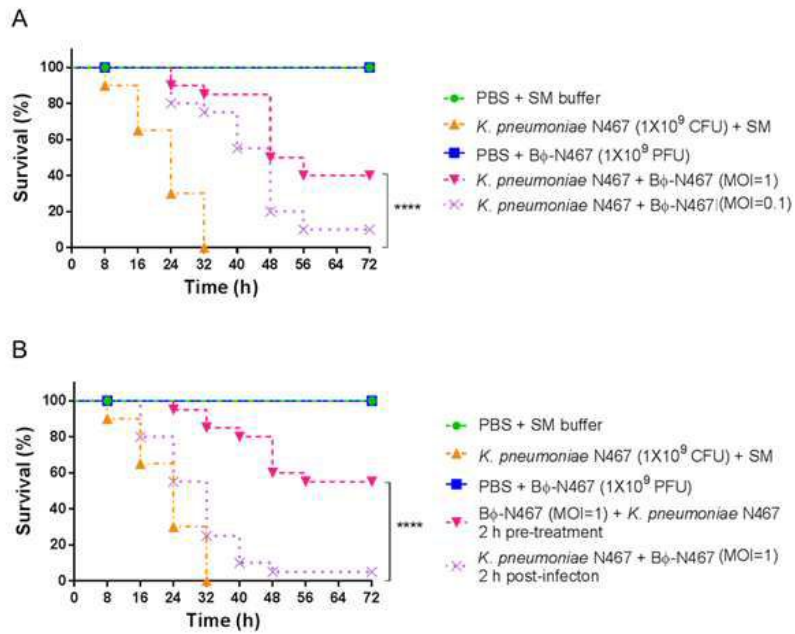
도면3



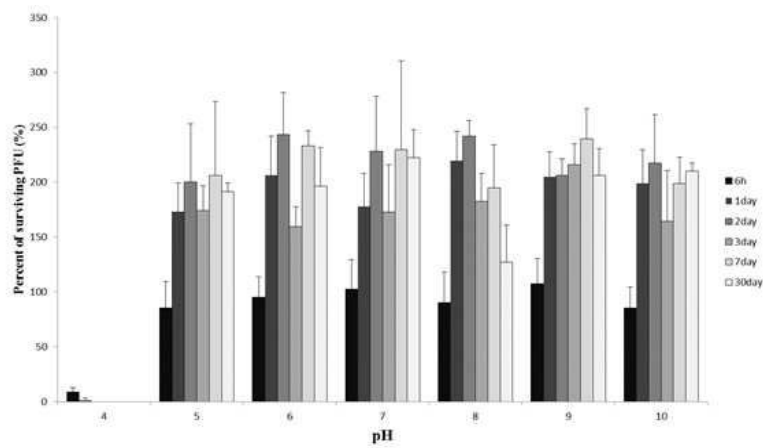
도면4



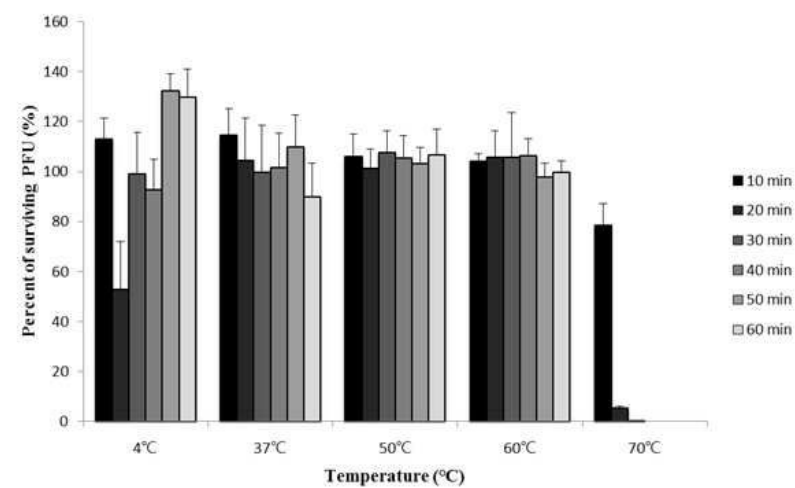
도면5



도면6



도면7



도면8



## 서열 목록

<110> Industry-Academic Cooperation Foundation, Yonsei University

<120> Novel bacteriophage specific for Klebsiella genus bacteria  
resistant to antibiotics

<130> PDPB187327

<160> 5

<170> KoPatent In 3.0

<210> 1

<211> 46059

<212> DNA

<213> Unknown

<220><223> Bacteriophage YMC16/12/N467\_KPN\_BP

<400> 1

gcggtcaggg tgccaccatt gttgatgtac tcacggcca gagagcttcc gtcctgactg 60

cgaacatagg tgctgctgcc ttctggaata ttgcgatgt ctgcctgagc atcagataat 120

gtcatatact ggcgactgag agggatcagg ttctgccggg tttctcaac gactttatcc 180

ccttccgct taatcccgct tacggtgtag tgctcacctc ccaagcgatc ggtgtatttc 240

agttcggcgc tggtaacac cttatccagc atggcgccgg cataaactgc atcccggata 300

tccgtgctcg gaacagcgtt atctgtggga gttggtaacg gtacttctgc cattgtgcat 360

gtgcgcctat aaaaggcgca cgaagccctc agaagtgaat ctgatggtgt gcgcgaaggt 420

tggtaatcag tgctatgtgt tacggataaa tcgagcttga atactcagtg agtgagaggg 480

tttgagtatc gtcaccgttg ggtttggcgc tatcgacgcg ccagattgtg gagttcagtt 540

ccgagtcggt agcgatgaaa taccggctgg ggtttgttac cgtactgcgg tcataaatgg 600

ccaggtcgaa ggtatcggt gcagcctgaa atgcctgggc ttgcccgtt accggataag 660

|   |      |
|---|------|
| ctcgccagcg cccgcggtaa ttgccgaggc tgcgggtcat caccacccac atatcgccga | 720  |
| gagaaaaatc gatagctctt gacgtcgaga acacatcccc ggagcgtccg gtgatgtatc | 780  |
| cagtctgctg cgcgttgtcg tacatgtcag gacactgaac caccgtacct cgcaccacct | 840  |
| gcgtcgactc cagcactttc actgtcatgg tcaggcgtga gtagagaatt ttctcgcct  | 900  |
| caagccaggc ccggtcgggt gcctgagtgg cgtttcggca gccgtccagg ctgatctgca | 960  |
| tcgcgttaac agtggcatcc tcaacctcag tgatgccgt gctgtcgatc tgcaggtaga  | 1020 |
| tgtaagcctt ctgttcgtc agcgggtcaa cgtagtccag cgccacgccg tcgtaaccac  | 1080 |
| cggggagaga cattttccag gcgacctgt actcgtccca gaacatgttt gagcgcgcaa  | 1140 |
| aaaccgcatc cggatttgtt actttctcat caccgcagaa cgtcagcaca tcgccgatat | 1200 |
| tgttgccgtc gacgcgggcc acattggcga tcgtcgtat tcgtcacca agaggctgtt   | 1260 |
| tctcatccga gaaggtgtaa tcgaaatc caagctgggc atccggcagc gaatcgga     | 1320 |
| tggcatacag cgccgcgacg tcaatactgg ctacgtcctg cttaccgaca accaccatt  | 1380 |
| cgtaaggat ggcacagca aacgagcggc ttgggcggag cgtgtagtgc accgcgccg    | 1440 |
| ttgtccggtc gtagctgatg gtatgccgt gcgccagcat gttgtacttc tgctcgggt   | 1500 |
| tgctgtgtct gtcgttcgag cctttgatcg tgatgcgggc aatcgtgtct tccgataca  | 1560 |
| cgacgtttc gcgcacgttc actgcgtgga tcgccatcag cgtcacgacg ttggcgtcat  | 1620 |
| tgctgtgtgc gaggcgtcgt atggtcaccg catagcggc cgccccggca gacggaacga  | 1680 |
| acttatcgct tgtgcggaat taccgggtcg tcacctgga gtcgttatcg aagaaataat  | 1740 |
| cgtgctgctc ggatgtcccc ggcacctgat tgtgtcgtc atcgacctgc cagaactga   | 1800 |
| tccggtattg cgttgtgccg gccgtcgcgc cgagctgaac cagcacatgc acccagacct | 1860 |
| gagtggagac tatcgccgac actgacggtc cgataaccag aggggtcttg tcattcagcg | 1920 |
| tgaacagtgt cgggttgata accgcattgc ccggcagaga cgtaatttct cccgacagtt | 1980 |
| cgccgatata gaacgtcgtg taagaaagcg tatcgtgcc gataaagctc tccgaggaga  | 2040 |
| tgatattccc ggcaccggtg acattccgcg tgacgttgt gccgccatcg ttccaggtgg  | 2100 |
| cattaatgac gaatgacagc ggggtgtggca ctgccagtgc ggcaagtat gcaaagttat | 2160 |
| catcgttca tagcacaatg gctttgagct gattactctc gatcgccact gatgtcggcg  | 2220 |
| ccgtcgtggt cgtgtctga gccggaaagt ccaggcttcc gttcagtcgg gggaccgtct  | 2280 |
| cgttatcgac atcatcgaa tgatagccga cttcaatcgt gccgatcacg tcaccagggt  | 2340 |
| tataaatagc ggaactggcg ccagccaggc tgcctaggtt cgattccgag tagcggatcg | 2400 |
| atgagatggt gtacaggccg taaccacct cgaaccattc agtaagctgt ttgttatgt   | 2460 |
| cgacgaactc aaacagtgt tcctgaatca ggtcaggaaa gacgcggcac tggccgtaaa  | 2520 |

|  |      |
|--|------|
| tgtagggcg cccctttag agtcgcgcgc ggttcgtctg gccggttaag tcgtttag      | 2580 |
| gggattcgcc tgcgcaacc gataccgacg cactgggctt atttgacagg ccgaacacct   | 2640 |
| tcagcgcgc ggagaggatt ttctgaccg gacgcaatat cgtggtgatg agctttccca    | 2700 |
| ccccgcctc tggctggtcg aagacagcca cgacgtcgcc agatcgagc ggccggctga    | 2760 |
| tatcgtatgc atcaggaagc gcacggccat tcagtttcac gataacatcg cgggtcaact  | 2820 |
| gcagggaatc cagcaggctc accagtgtgg tgccggcatc tacctttccc cgctgcagcg  | 2880 |
| gcgcgccagg cagcctctgt aactcatac gcacatgca ccatgtactc cactttgctg    | 2940 |
| taaaccttca ataatgccg cgggctgtcg cagcgcacga aaccgaatc gcccgggca     | 3000 |
| tcaggcact taaccgggct gatcatcaca ccgatatgcg ccggcacttc gcccggtaa    | 3060 |
| aaaacggcga tgcacccgt ggccgccacc ggcacacgcc gccagtgcac gtgctcctgt   | 3120 |
| tcgtagcagg tgatgaaatc cgcccccgt tcgtagccag cgatgtgatg cagctccagg   | 3180 |
| ccgagcacat gccggttaata gagaaccacc agtccccagc agtccatctg ctcaaaactg | 3240 |
| caggcgcggt tagcccaggg cttgccgtta acaagcccga taaagtcgt ctgtgtcata   | 3300 |
| cgggtattag cccgggatag tctttcgtgg tgtaaatgat ggagtggcc agcgtcagcg   | 3360 |
| ggttagtctt tccggcggtc acggtagcgt tgctggcatc ggctgaaatg tcgttcacgt  | 3420 |
| aaagcgtcca atctttcagg gatgatgcat caccgatcac attccactgc tgatacaggc  | 3480 |
| attttatcgg cgcatgcgc gccgcaccgc gccagctttt cagtgtctgc cggacatgct   | 3540 |
| ccgtcgcgc gacaagggtg atcgtcatgg atatgacagc cgtcccgctc tgcgccggt    | 3600 |
| cggtcacgct gaaccgcga ggctcgaacg agtccccgc aaacgtcgcc gggcgaaaca    | 3660 |
| ggttatgtac caccggtaa taacaaacg cagggtgata aaactccacc gtctgtttga    | 3720 |
| tgtcgcttgc cgcccggcgc tcttccatt ctctcaatgt aggcacagt cagccctcgg    | 3780 |
| cataacttcg gtgatcagg aatccagcca gtatccatat ccaggctggg cctcaacaat   | 3840 |
| ccagtcgtcg tagtcctcgg taatgtctc gataccattg ctgataaccg ttgcgtcca    | 3900 |
| ggtgacaatg ttccgctttt tgctggtctg caccggcata tcgacgaaat gcagcgtctg  | 3960 |
| ctgtgaact cctgcgtat cgcccaggtc gatcggcac tggaaccagt tgcgcccgcg     | 4020 |
| gtcgcagtag gttggcgagc gaagccacga cttaaacgc tcggcctggg caagcgtgaa   | 4080 |
| tatccactgc agcgtccagg ttgctttaag gtccgtagt atcggcgtga ttatcaatgg   | 4140 |
| accgactgcc gtctgcgtcg tctgccaggc tgtatcctga gtcatgttct gatcggcgcg  | 4200 |
| ctggggaagc ggcaggaacg gaggtattg aactgttgcc acgtttcctc cgggcattaa   | 4260 |



|   |      |
|---|------|
| aaaacccgcc ggagcgggtt tggcttattc tacaatcgct ggttctcttg gtatgtcttc | 4320 |
|   |      |
| aacgacaatt tcgaacttag taatgtcgcc tggttggagc gtaacaacaa aatccgtgtt | 4380 |
| agcaggaatg atcccttcca gcgtcgacc attagtcatt tcaatgcgaa actttagtgg  | 4440 |
| acgattatta cggaagacag taggaattcc atgttctaaa tccatactaa tactctcacc | 4500 |
| tggaccgcga ctctttacat ctgaattcat caaacgctc catttgcttt acgtgataac  | 4560 |
| ccaagagtag attgtagcgt gctgatataa ggaccattac gttccgcac agaaatcagg  | 4620 |
| aattccagca cataattgcc gtcattctgt gtggcccca tgtattgcgg ctgagcattg  | 4680 |
| gacgcttgat tgttgataac cacctgaaca ttcaaccgc tgcctgcat atccttattg   | 4740 |
|   |      |
| ctgatgacc tcccgttacc gccggggatc atgtattgct tgccggtgct ggcttggtaa  | 4800 |
| atctctggct tgcctttctc gccgacctgg tacaggccgc cggctgagac cgggccgcca | 4860 |
| ttgtagcggg cgccgagcac acttgttgcc aatccggcgg cttgtgcccc cttatagcgg | 4920 |
| gttaagcctg tcgccgagc tgttccccca gtagcaatag aggcggcaat tgctgcccgc  | 4980 |
| gtccaagctg cgaggccgc agcccctct gcaatagcag acgcagcatt tgcagcctga   | 5040 |
| gcagcagccc ccagcgtctg agataggatg aagtcttca gcatctccac gccaacctgg  | 5100 |
| acaatgctgt tgattacgt attcaggatg gtattgccga gtgactgcat cgccctctgt  | 5160 |
|   |      |
| gctgacattg tgccggttag tagcccagta atggcgtttg atgcattccc gctaaacgca | 5220 |
| tccaccgcac tcgtcagcat gttatagccg aggccttgct ggctgagctc ctgccacata | 5280 |
| gcttcttgcc gttctggcg gtaactgtcc tcaatctggg cgcgagtcgc ctgcacctcg  | 5340 |
| gcaattttct tcgggtaaag cgtggcatag gcaatcaggg aagccatttg ctctgaaac  | 5400 |
| tggatcatca ctgcgaccac aggtgatgct gcctgcctta cctgggcata agcgtttca  | 5460 |
| gtatctgct tgccttctc tgccttttgc tgagccttaa tggcggcggc aacatcgat    | 5520 |
| gcctgagcgg catatttccc ggccagagca atttgctcct gcgtggcgcc ctgcccaga  | 5580 |
|   |      |
| gactgctgag cggagaglat ggactgttct cgcgatagtt cttgagaaga atcagctgcg | 5640 |
| agcatggctt tctgccgaag ctgttcaagt ttttgtata ccgattctgc ggctgaggct  | 5700 |
| gaacgtttat ctgtctgtc tccctttctc tgagcctcct ggccggcttc ttctgtttc   | 5760 |
| tgaaggctgt agttttctcc agccagatcg ccagcttttg atatctgatt tgggttgca  | 5820 |
| gtaaccttc ccgcctgcat cctggcttta gtcactgctc tttagcttc atcctgaatt   | 5880 |
| ttcagtaact cgttctgctc ttcgaggtaa agaattactt tgtcgccac agcggtagga  | 5940 |
| ggagaaacct gcagcgttt ggggttgaag tttgtcccg cctgatttgc tcggtttatt   | 6000 |

|  |      |
|--|------|
| tcatcagcag tgttgccgaa agccttcgca accgcgatct gcacctgctc aagtgaccaa  | 6060 |
| cccttttgga tcagcccatc atgcacaccc attgaagtga gcatgttggt tgtaaatgtt  | 6120 |
| ctgttggtt cagccgcagt ttcttgagtt tgcgccaact tatcttgagc gttggcaaga   | 6180 |
| tcccttgatt tcttggttaa caggtcagaa acctcagcct gctgacgggc aaaatcagct  | 6240 |
| ccttgcccca atgattcagc tacagcttga gcttctgggg tgaaattacg atatctagaa  | 6300 |
| cttaaagagt caacctctgc ctgcagatca gaaatttcatt ctttttgcg tctaatagac  | 6360 |
| tcgttagcat cggcgatggt gcccttgagc tgggtattat tcatcgctt cattgaggcg   | 6420 |
|  |      |
| tttactttgt ccagactatc ggcaaagcgg agcgctcct ctctggcttg ttgagctttc   | 6480 |
| tgccagaagt agaaaatggc tgatgctgcc agcatggcag cgccaccggg cccgccaatc  | 6540 |
| aaagaaagag ctccacgagc aaggcctata cctaccgagg cagcacttgc tgcagccgcc  | 6600 |
| gctcgtgcag atgccgcggc ttgtgcagtt tctgcctgcg ccaaagacaa tgatgctgca  | 6660 |
| cttgctcttg atttagctgc aactaacgca tccagcgcaa gcatttcagc tgcgctaccc  | 6720 |
| ttggccacat tatattctgc ctgcgctaag gcaaggaag acaaagccgc ctctttgtct   | 6780 |
| gcaaccgctt ttctcttcac tgacgtagca gcaattagcg cagactgagc ggcttgggta  | 6840 |
|  |      |
| ttggcagtgg cctgacgctg ggctgccaag gcagactgga tctgagaggc ggcagacatt  | 6900 |
| gtcaatgcgc cgacataccg gcttcccata attgctgctg cagcagttaa tgcagcgctc  | 6960 |
| agaacgcaa tgttttctact ggcagtcaca actgcatcat taaaaatagc ggcaccagtt  | 7020 |
| ttaacgtag agttttcgcc aaagaattta gttacgttgt taccagccac ctgcagtgcc   | 7080 |
| tgactgatcg tcgtcgttgt attggcaaac tcttttccga tcaactgtcc ttgggataga  | 7140 |
| agcccattaa caaccacgtc ggttggttaac ttgccctgtg cagccatgtt ccgcatttcg | 7200 |
| ccgatgctaa ctcccatgga gtcagcaaga gcgacaataa gacggttacc ctgttcgttt  | 7260 |
|  |      |
| acagagttag attcctcgcc gcgtaaagct ccagaagcaa ggccctgcga caactgaata  | 7320 |
| atcgcttct cgccctcttg cgccgtggca cctgatacaa cgaacccttg gtttatgatt   | 7380 |
| gtggttaact tcgccagatc atctgcgctg gtccatact gcctggttgc cctttccagt   | 7440 |
| cttgcgtaga gggatgccgt tgcactctaa ctactgcgag tttgctgagt aatgttgaat  | 7500 |
| acgcgttctg ttacatcagc aagttgctcg ttaggccgca gtgagttagc cagcttgta   | 7560 |
| tttacagttg cccagccatc tgcatattcg gaaacttgct ttacagaaag agctgcggcc  | 7620 |
| aaagcaacgg ctacgcctga caggctggac atagagcgct cagtgttatt gacggcgct   | 7680 |
|  |      |
| gttgtgctgt cgaaacgcg ctccatcagg tccaggcgct gattaacgcg ttgttgagct   | 7740 |
| acgagaagcc cctgcacatc catttcaata tcgtaataaa tgctgccagc gttctcagcc  | 7800 |
| atttgctttt ctccgggcaa taaaaacct cgccggagcg aggttatgtt ttcgtcttgt   | 7860 |

|  |      |
|--|------|
| tactacttct ttcttaatcg taattatggt ctaccattga tggcccgcaa ccataaaact  | 7920 |
| tatcacccgc ttgcatgacg aatttatgtc tcggctcaga tggtaaaaac cttgctacca  | 7980 |
| tcgatccgtt attgaaggag aatgagtatt ctcttccatc ccagcgagga tttttaccca  | 8040 |
| tcataaacact tcctgcgatt accatggcgg gatagcggcc agtgatcatt gtaacatcct | 8100 |
| cccataccaa gcaattggta gtgaaggcat gtttttcttt cataaagaaa tctttggctt  | 8160 |
| tggttccaga aaggctttcg actaccctca tttcatcttc tgcttgtttt tgctgagctg  | 8220 |
| acgccttate tacttcgcat ttagaccatt gctctatggt tttttttatc ctatctgata  | 8280 |
| ctgcaaagtt agattttgct tggctagcgg caaatacctt tgttttatca tcaacgaaaa  | 8340 |
| tcataaccgtc tttcttttca gtcagtgggt ggcttactat ataagagccg tctgttctat | 8400 |
| atgctgtaaa agattttccg tcgaacatca cattagcatt gcctttaatg agaagagctg  | 8460 |
| gagatgaaga tagctcccca actgcaaaact cacaaaaaag cttttcatta gccacaacca | 8520 |
| cgccagatgc cattaaaaaa ataagcgcaa caaaacacct catatcccta tccccatcag  | 8580 |
| taaatgatgc ggcaatcgta gcagaggggg agcgatacga caaaaccgc cgcagcgcta   | 8640 |
| cttagtaacc aacgcgatga acaaaggcac cagtattgcc gacacaaaaa ggccaactag  | 8700 |
| ccacttctga ttttcgtcca ttttgtcaac aatcctgttt tccatggact tcatgtcaga  | 8760 |
| ccgaatgcca cgcaaatcag ctcttgatc gctaattagc ttctcctggt tttcagcaac   | 8820 |
| cgtctcaata cgggtaagcc tgtcatgcat gtcaccacct ccgccaccac ccccgcgact  | 8880 |
| attgaatctt gggtagtcag ccaaatatga aacatcagga tccctttctc tacttgcat   | 8940 |
| cgttatcacc accctcaatc cattttaata ctggccaaac agcgacatga tgcgtaaatc  | 9000 |
| cacagtttcg gcacatgac cgatactggt agtgcagat agaaaaacct ggaccatccg    | 9060 |
| catctaaatt aatgtaatcg acaaaaagatc gggacgacgc accatcaggt cctgactgat | 9120 |
| gcacattgca ttgagggatg ccaatatcct cacttccgca caaaaggcac ctgaacacct  | 9180 |
| ctatgccccg ctigaataaa aattcagaaa gtaagtccgg agttaccttc tctaagcgtc  | 9240 |
| tttgaagcgt cagttttaac tctctttgtc ttgatttttc atcgctccag ccagatcacc  | 9300 |
| aataattcat gcctctagc aatctagcat gctgcgagtt tteccatgaa ctgatcttat   | 9360 |
| atccagagag aacgacaaaa ccgcagcagc tcacttaaaa agggctaaac aatgccgggc  | 9420 |
| aagtacaact gaacttcate ggccggccgc tcccgctg cgtgcagtag ctgcttacgt    | 9480 |
| ccgccgactc cccatttcgc catctggcta gcacactggc taatcgcttt ggtttcagt   | 9540 |
| ttgatgatat ggtcgatttt gttcagccgt gacatagcgt caatgccatg acggattagc  | 9600 |
| atctggaatg tctcgatac ctttatctcg aataaggggt taagccacgc agcataacgg   | 9660 |
| atggcaatta attcgaggcc ccatgaacct tgaagcggc cacctttgat ggtaaacacc   | 9720 |

|  |       |
|--|-------|
| gatgcgattt tcttcgcata gctcagggcc tgcacaaacc gccttacttg ctttgtttta  | 9780  |
|  |       |
| aggaattcac cgggtcgtcg tgattcgggtg gctttacctt ccgccacagc cgcagcatgt | 9840  |
| agatcgttca ggttgtagcg acctgcgcca tctacacgaa cggagacgcc atttactgat  | 9900  |
| acggttggat atttcataac ggcttacctt ttagtgatga accttgctgc acaggaaacc  | 9960  |
| ggccacaga aggcaccgac agccagccgg catcctcaag ggtcatcctg aaaggttctg   | 10020 |
| tgttaaatgc gcgtgcgagg cgcggtgaaa ttgggtata aaaaagcccc ggactatgcc   | 10080 |
| gaggctggat tatttgttgg ctttagcctg tctgcgctta cggcgcgtaa agtagtcac   | 10140 |
| agctgcgtta ttgtactctt cgcgggtgta cctttctgc tcagggtatt tagcgatgag   | 10200 |
|  |       |
| cattagctga aactcggta tgcctcagttg tccggcctct tccttgctga taccgaagtg  | 10260 |
| gttacgcgtc gcgatgatgt aatctgatgc ccggaattca gaggttgtat cgctggattc  | 10320 |
| gtgccgtgg agctttctaa ctttcgcttt accgatgatg ccgtgcatca tcagactttg   | 10380 |
| ggcgacgatg accatgcttt ccggcggcat gctgcccggg cgccagacaa agccacgctt  | 10440 |
| gcgtgatttc cccggttca tccagccaac caaatcgccg atatcatcgt cacaacatgc   | 10500 |
| tgtcagtacc gtatgcgagg ccatgaccgc ttgctgtgac aggagccgc tttgcataaa   | 10560 |
| ccgcaggacg caatcaggaa gtcggctgta ctcatcgtgg atataagcct ctaccgcacg  | 10620 |
|  |       |
| ctgcgcgaat ggcgtcgtct cgtcattgca caggatcatg aacgcctgaa tgatttcggc  | 10680 |
| cggctcgcca attctcgaca tggccagcag tgacggcgcg aagaaataat ccctgtctcc  | 10740 |
| ggcagtaatg acgcattcgc caaactcttt aactggtgtc atctttcccc cataaacaaa  | 10800 |
| atcaaggga ggaatcctgc cttttgtttt gcttacgcag taaccgttac cgtgtgagtt   | 10860 |
| gcagtaaatg cgccgtcgtc agtagttaca gtgatcccg cggtcctgc ttagcacct     | 10920 |
| gaaggcgcgg atactgttac cgtattacct gagaaggcca ccgtagcgcg cgcaggtacg  | 10980 |
| gaagacgaaa cagtaataac cttgtcgtcc gcatctgctg gcgcaatgtt cacagtgaag  | 11040 |
|  |       |
| gtcgtgcttg aacctgcagc aatcgtgctg gttgtaggcg ttacggtcac gcctgtaacg  | 11100 |
| ggaatgcat catcagcttc agtaatctgg aaggtgttcc cgtcagccag tttgaactca   | 11160 |
| aagctatacg tcacgatttc cttcacacca ccgccatcac tggcgccggc cgggaccata  | 11220 |
| tagccaatgt ggtaaaagtc ccccaatgg aagcgcaccc agaccgcagg ttgacggcgg   | 11280 |
| gcgctaactt catcagcgat atatttcacg aattgctgaa tgccaaatc atcagttcgg   | 11340 |
| tctttaacgc gcacctctcc ctcaatggaa taggtgggat caagactggc aatcaggttc  | 11400 |
| gaactgaatc cggcgttacc cgcacggat gtcagcgctt cggggctcat atcccaggtt   | 11460 |

|   |       |
|---|-------|
| gccgaagtcg gcagcccat aagcttccag tccccctctg ccggaacctg gtcagacacat   | 11520 |
| ccatacgcta gctcaagcgt cttagcgcga ccgataagtt gttcgttatt ggagcagcct   | 11580 |
| tgcattgttg cttacctcgc ttcagataat aaaaaaggcc gctccaggcg accttgctg    | 11640 |
| atttgatttg gtgttacccg ccaaagaggc aggcgaactg caagcgccac accatgcgcc   | 11700 |
| cttctgcagt cattaccggt gatgggggttc cgccaagggt ggatatctgc ccgatgcagg  | 11760 |
| tattcgtcat cgggttctgc ttgacatagt cgaatgatggc ctgcacgtcg gtctctgatt  | 11820 |
| tcgcgtagtc gccagcagac ttaccagtta tgacatccac caggacgtaa taatcagcgg   | 11880 |
| ccatatcacg atctactgcc gtaccgccgt tgggccggaa tacgatgaat cgctccgtca   | 11940 |
| atttcccgtt atcgggtccat gtcagcgact gaacgggtata cccggcagtt aaaccggcat | 12000 |
| caacgaagat gttacgaaca cgcttatgta tcggagggtt cacagggata gtccttttt    | 12060 |
| gattaccgca gtaatcgcat cacgtctctc atcgaatccc ttcttaagga attgaggctc   | 12120 |
| gccatggggg tcccagtagt tacctttgcc tgtccctcct ccaaattcgg tgccttctct   | 12180 |
| ggttttacca aagtgagaac gtggctggcc ttttaacttg ccaggcatag cgtgcacata   | 12240 |
| agcagcgtaa ttggcagagt atccagccct tctgtgaacc cttgtgccgt taacgttaat   | 12300 |
| ttcccgaac tgactattca gaagagtgga tgagtcgac ggctgtgaat acgtgctct      | 12360 |
| gctgctgctt agtatcagcg ccgactgtat agcacggaca accttgccgc cctgaatatt   | 12420 |
| gtcgataatg cggtaagat tggcttttgc ctctgcacg ccgcaactt ttacgccc        | 12480 |
| actcagactc ccgtcagaat tgcgtaatca tccgccaggc gtcgaacgt gtcggcgtag    | 12540 |
| cggataacct gccgcacctc gtcggcgccg gcgacaaccg ggtcggattc ggttgactcg   | 12600 |
| ccaatcagca gataatcccc cgccgatgcc agtgcatact cagaccagac ggtattcttc   | 12660 |
| acgacgattt cagatccgat attgccgatg cgctttgaca ggccaccttc gtaatcacag   | 12720 |
| agaatcgact cagggggcga gaagccgagc gattcaccgt attcatcggt accgagattg   | 12780 |
| cgccagattg tcgccgtcgc cgtgtaggac cacgaagcta tcgagctcaa cgctaccccc   | 12840 |
| tccgctcaga ttacgtcgc tcagcaatga gatgcgccac atccatttca atatcgtaat    | 12900 |
| gaatagcgcc aacgtggagt gtttttggcc tatcaacggc ataccatac caggcatcgt    | 12960 |
| cgtcgatttt ccaccactg gttttgtccg acatagccta ttcctccat cgcagtacaa     | 13020 |
| cagcgctgt ggccggtata cggtcgcagt taatgaacca ttccgctcg cttttcacgt     | 13080 |
| acgccgtcgt ttgttggccg gtatcgggtga taccacacac ccggttaaac gtccgcggca  | 13140 |
| gccgttgctg aactgaaacc catgccatta acagccccg accaccataa acaggccac     | 13200 |
| actgttgccg gcgtgatgg gcaactcacc ggtgcagccg ctggtatcca gtttcgccag    | 13260 |
| agagtgcgc agccaggtaa tgccgtcatc tccgtatcg aacgagcgc acgtcctga       | 13320 |

|  |       |
|--|-------|
| tggcgcccc tgcgatttta ttgcgcgggc accggaagac gtcgcatga gcgcagcggc    | 13380 |
| atacatcagg atgagctttg ccgtgcagtc gtcatatccc gcgccatcga ggcacgggat  | 13440 |
| aatcttgttc accacgcaga gaatcggatc gagcagagcg gccgggatgg agtaacccaa  | 13500 |
| ttcaccgagg aacgcctgca cgtctgccgc tgtgattggg tcagccatgg ttatttcgcc  | 13560 |
| tttttcttca gctcgtcgat ttgtttctga gcctcgtcga ggtcagcctg cagcttggca  | 13620 |
| ttaccagcgg ttagcgattc tactttgccg ttagcctcgt cgaggtcagc ctgcagcttt  | 13680 |
| tgcagatcgg ccggggctgc taccctcagc acctgatctc ccacggggat tgccttacca  | 13740 |
| accagccaaa gcgggagagt ttacaccttg taaacttcgc cctttttaat ttcgtggctg  | 13800 |
| tcatgggtga gcagccattg ttgttcttta ccagccatgc ggctccgta aaaaagatgg   | 13860 |
| ggccgaagcc ccacagtta tgctttggtc agctgaacgt aaccagcctg gccatttgca   | 13920 |
| tcgtgtttga actgcggagc cgcggcggcc agaaccgaga agacataatc atcttcggg   | 13980 |
| ttaaggcgtg ctttcggacg catggtcatc ggcatgcat tcaggatctg aacgacgtca   | 14040 |
| gagcgtttaa caacgccaag cagttcatcg gtcggaactt tggatgccgg aaccagcgcg  | 14100 |
| gccacgcctg gaatttccat gatgcgggac aggatggtct tcggatagtt cgcggcatag  | 14160 |
| tcgttaaccg atgcgtagaa ccagcttttg tagttcaggt agatcgtcac cggatcatag  | 14220 |
| aagttttcgt tatgcagcag gttaatcagg tcggagattg ccgcaacca ctgcgcgccg   | 14280 |
| ctggcacctg tcagggtcag gccgtgagtt ccggttcgc ggtaggggc agtacgcagt    | 14340 |
| ccataaatgg tcgcgcctcc gacgttgatg ttggatcgc cgttcagcac catgtcttc    | 14400 |
| agcttctcag cgactttgcg ctgatggttg gaaatagcgt cactgtccag cgaataacct  | 14460 |
| tcagtctgag cagccagcat ctggcgccag ccgaatgtca gctcactgtc gatgataggc  | 14520 |
| agcggcgtac cttcgtaatc catgacaggc tgatcacct tcgccttgcc gcgtccgtcc   | 14580 |
| agactgatgt tcacatcacc ggaatcggac agggatcatga agtagtgaac gatcttaccg | 14640 |
| agcgccatag ggcggaagc gctggcagcc aggtcgttaa aactgacag cacgtcacgc    | 14700 |
| tgaacggtga tagccgaacg gtccattcgc cccagacgt ctttgggcag cactgatgcg   | 14760 |
| ttaccaacga gtcacataa ggcatgaac tggccatttg cgtcattgac cgcaaagcca    | 14820 |
| tgctgcgcag ccatgttgcg ctgcatcatg tcccagcggc ggcgagcgtt aaggatcagc  | 14880 |
| gcctgtctgt gtttggtgaa ctttaacatt cgttttttc cttatgcctt ggcttacgga   | 14940 |
| gtggagagga tcaccacgtc ggcgaaacct tccgcccca gagtgcgccc tgctttttcg   | 15000 |
| tcgaacgttg cgacgacctg gttgccggtt gcggccgctt tgaatacgcc gccggtaccg  | 15060 |
| atggtcagct cctgacctac cgtataggt gccgtgccca ggcgaaagtt gtattcctgc   | 15120 |
| tccccttcca cgcgatatgc cacaccagtc tcgttagctg cgtaggcagt agtaatcgcc  | 15180 |



|  |       |
|--|-------|
| tgaccgatga agcgccgatt tccgaggatg aaccagcggc cggtagtgtc tgcagatgcc  | 15240 |
|  |       |
| gccaaacttg cgaagcgat ttttacggca acccccggat tgagagcaga tgcgacagga   | 15300 |
| aggttgatgg tttccggctc gcgctcgacc gggccgcat agatgacgtt agccattatt   | 15360 |
| ttttctctg atcgatacca gcgttgaggt catagtcttt cacttggtca ttttcagcat   | 15420 |
| tgacctgctg gaaagatggg ttcaaaccgg tactggtttg gcactgcgca tacatgtcgt  | 15480 |
| tcagcgcttc gccggccagc gagttgatcg ccgcttcggt catgaacggg aatttcgctt  | 15540 |
| tgaccgcttc acgcttggtc ttgaggtctt tttcagcgtt ggcctgcagc tgagttttca  | 15600 |
| gcgtgctgat ctgctcagtc agcggtctaa tcgccagatt tactgccgcg gtaatcgct   | 15660 |
|  |       |
| cagagttaat ctgagtaccc ggctgggtcac ctgctttctt ctgaacctgc tggttatagg | 15720 |
| catcccagac ctgatcgtcg gtcagcccct cggttttaac gcctgcggca ttgagcgcgg  | 15780 |
| cgatcatctt ttctttcacc gggtttggtt ctccgttggt tttgacttcg tactcagtgg  | 15840 |
| glttgccac gaccttact ggatcgccga ccagcgtgac cgtgctgtcg tcgatgaggt    | 15900 |
| attttgctg gaagagctta ttgccctctt cgaatatgaa tttgtcgggc catacggta    | 15960 |
| cgacatagcg ataaacatcg ctacctgacg gcgcgcgaat ggcttcacgc agcatctggt  | 16020 |
| agatttcac gaatgaggca tctgagttat gggtagaggaa gaacttact ttgttcagca   | 16080 |
|  |       |
| gccccatctt gaggtatctt gcggcttcaa cgaggcttgc agtttcgact tcgcttctct  | 16140 |
| gaccatcggc attcacgaac atgccgacgc ctcttcttgg agtaccggcg cccggctcat  | 16200 |
| cgagcaggat agcgataagg tcgaactgca tattgcgagc gatccatgag tacttcttct  | 16260 |
| tcttcgactc gctgacttt ctctcttctt tcgtgagtaa tccggtagac aggtggatcg   | 16320 |
| ggtcgggtgtt ggtgccggcg atcatctcat cgaggcgatt aatcaggcgc ttaccgtcag | 16380 |
| gctttgtctc ggtaccgcc ttattgatat aaacgtccat gacgacctgg tcgctgact    | 16440 |
| tactgacgtt ctgcgccag gctccgacgt gatagctgtt aatggcccgc gggtcattgg   | 16500 |
|  |       |
| cgctgacata ctigccatct accatcggat gcggcagagg catcagcttg cttccatcg   | 16560 |
| tcttgtagct gttgttaate tctccgccg ggtacaggcc gccattcata acaatgtcat   | 16620 |
| cgacgatcgg aaccgcgcca cgaatgacgt agtctcctg gccgttgatc gttgtcgttg   | 16680 |
| agatgttgga ggcgttgatg gcgagggtt taacatgaat actggttaagg ttcattgtta  | 16740 |
| accttttga ttattaaaaa gaaaaaatgg ttactggcct tagtgtttgt agtcgccctc   | 16800 |
| ccagccaagg caggtttcat aactggcaat gagctttatg aactctaaa agcgtcaatc   | 16860 |
| ctgcccgaac aagcatcacc aagtgtaaaa gatttagtag atgcaagtga atatttgggg  | 16920 |

|  |       |
|--|-------|
| tacgtaacag gtgtgtggga cgcgctagaa ggctttgccg tttgcaactgg tgacaaaatc | 16980 |
| acaagagggc aaatcggcga catggtcggt gaatatctaa aaagcaaccc cggcatccga  | 17040 |
| gataaacagg ctagctccat aatcatgatt tacctgaatg ctaaatatcc atgcaaaaaa  | 17100 |
| taactatgct gcctttttat ccgggggtcca ctgtttacgc tctttctcca gcttctcagc | 17160 |
| taaccctga ttgaaaatgc tgccgtcgtc gttgagcagc actggaattt ggctgcaata   | 17220 |
| gcagttgtac cggttgccgt tctctgcgtg gaagtctcgc acctgctcgg tgggtgtatac | 17280 |
| cttgccgtgg cgactggcgt gccagctgcg cgtcgttggc ttgagtgtg acagccacaa   | 17340 |
|  |       |
| taagccggta ttcagcccaa gcctatccgc cgcccagtc gtttcgttcc attgcgcctg   | 17400 |
| ccgcagcgcg ccgacctgct cagtctgagc gatggtcttg gccttcgaca tcgacacatc  | 17460 |
| gaggcgctta ctgatgacgc tggccgtttc gcgagggttc acccccgag caaccgcatc   | 17520 |
| ggtaatgatg ttggtcagat cgcccgggc ggtgtcgtg atgaccttc agtcgctaaa     | 17580 |
| agtagtcagc ctggccgcg ctatctggtt cagataaccg gggctgtta aaagctgctg    | 17640 |
| tagcgttgtc tggctggcgt acacctgcga ctgctgcgag agattattga aagcctccag  | 17700 |
| cgtgccgcgc tgcgcctctg cggcgacgta atccatgcc cagaggtttt gctcgccgcc   | 17760 |
|  |       |
| atccagcagg taatcgtcga gaataacctg taccgcttcg agcaggtcgg ccagttcctg  | 17820 |
| cgctgacatg tcgtagatga acttgccggc gttgacctgg tagagcgttg gctcgccgcc  | 17880 |
| gttaacgtgg cacaggaagt gccaattgtt gctgtttgac tcgcgctctc gcccgtcag   | 17940 |
| gcgctggta aacaacgctt taagtgcgcg ctgatgccg agataacggt cctcgatatac   | 18000 |
| caggaacatc tcgctgacct gcttcgtga tcgagtcggg tcaaccttgc tgcgcggaac   | 18060 |
| tatcggcagc cccacctttg ccgtctgctc cgggtgcata ggccagtgga tcatcggttg  | 18120 |
| tcaccttgct attcgggtta ggtggttgct ttggctctgg cagagggtcg aggcctacaa  | 18180 |
|  |       |
| tctcgcgaag ttcgttggcc gtgaatggcg gtcaccacc gtaaaagcca gaggttttct   | 18240 |
| gcacgatata ggccagtttc gaagcattct cgattttttc cttctcgcca ggccgcagca  | 18300 |
| ggtcagtcca tgaatggtg acctctccat ttgtcggcgg atcgataatg cccagcgtcc   | 18360 |
| agaagcgttc cagcaaggct gtgattgat cggtcaggaa gccgttgcgg cgggtattgc   | 18420 |
| gacgaatggc ccagtcggtt ttatctcat cactcgccag gcgcccgtc tgctgtccaa    | 18480 |
| acaggatggt gaaagggatt tgcactgat cgccagttc gttcgcgtg acctcccag      | 18540 |
| tcggccccgg gtcgcccggg gtcacgtca gaacgtgat ctgcccggcc tgcataaccg    | 18600 |
|  |       |
| ccgccgcatc tgtgccgcgg ttaagcttgi tgaccttata gcccatcgct tcgccgaggt  | 18660 |
| cagcataacc agctttcttc gcctggtcgg caagggtggc catgtcggtt tctttgctga  | 18720 |
| actcgacagc gatctgccgg ctggcattct tcaggaagcc ctacgcgcca ccgccgaaa   | 18780 |

|   |       |
|---|-------|
| tctttcctcaag gtcgagccct ttgttgtatc cggcctcaag aagcgggata ccagacagaa | 18840 |
| cgttgtcatc ttccgagcct tcacagaaca ggatcacccg actcggatga acaggctcac   | 18900 |
| cgcgagtcgg cccgacgaaa gcctcgtctc caaccgctg ctcgttgaag ttgaacatct    | 18960 |
| tcggctggcc gaaggtctcg gactggcgat cgttatccca ttcggcaact gtcagttgcg   | 19020 |
|   |       |
| gctccacac agggatcagc ttaaccagcg ctgcctcgcc gagactcctt acaagggaag    | 19080 |
| tgctgacttc ctcatccat ggccggttat ctttgatctg cagtaacagc gcggagtagc    | 19140 |
| gccccacat attgcggcga tcggcatcct tcaccttcgg ccaccatttt ttcattgaacc   | 19200 |
| tggtgacgtt cttttccac gggttggttt tcttcgctc ctgggactca tcaccgtcaa     | 19260 |
| cgattaccgg atagtctgc cagcaacct ccagaagacg atgcaccaca gcgaagccga     | 19320 |
| cggcgttgcg ccggtacatg ttgtagaagt catggaaggt aatggtgcgc gggtaacaa    | 19380 |
| actctgata gagcgtcggg cgcttgggtat tgccccgcc gataccgatg gcgttaaggt    | 19440 |
|   |       |
| aattcgtctg ccgcatttca gtggcgagat tggtcacagc cagttgaagg ccgttatctt   | 19500 |
| gttcgtcac tggcgatgct ccttagaaga atactgtgcc gacctgcttg cggttgttct    | 19560 |
| tcgccacggc aaagtaacga aagctgtcgg cgccatcgga tgtgaagtgc tgaaggggtt   | 19620 |
| tgtctttcca gcagccgcg ttgtcgtccc actccttgcg gtaaccttcg aggtgggaga    | 19680 |
| tgccaacagc acatttctct tcattgaata cgcaggactt gaggatttcg cgcaccgact   | 19740 |
| caataccgt gtcgatccct gccttcggta cgcgcggaa gttcatcgaa tacattttgc     | 19800 |
| cgtcaatctc gtagccctcg cgcgccagct ctttgcgaga cttcgcacga gcggcaaact   | 19860 |
|   |       |
| cgcggttctc gatgtctgc ggacccagc gtcacacgta ctcattagccg cggctcttca    | 19920 |
| gcaccttcat gtagtgccga agcccttcgc cagagttttc gtagtagtcg atgacgtgga   | 19980 |
| actcttcgcc gacctcgca acgaaccaga tcgccgtgga gtccccaca ccaatatccc     | 20040 |
| agaacgtgtg aaccggtaga tgtgagttat ccggaatttg gccgatccgc ttgttggtgt   | 20100 |
| agagccagcg gaattgtttg gcgtagtacg cgccctcgac cgactgctgg aacgcctcgg   | 20160 |
| ccggaatggt cgggtattcg cgcttcatgt cgtcgccgag cgtcttttct ttggcgtaat   | 20220 |
| accacgccct ctgccgttcg ttaacgacta cgccgtgttt ctcctccatc tcagcgaagt   | 20280 |
|   |       |
| attcaagcag gcgcgccggc agcggttcta ccgggtcaat tgcgtactgt ggattcttcc   | 20340 |
| accaggagaa gaagaaaaac ttccagtcca gcgcagataa cggcttaccg tgcagcaacg   | 20400 |
| ctttctctgc cgctggcag taatcgaaga agtaaccgc ccggccctct gcggtgctct     | 20460 |
| cgatagttagc gaaacaacct gtcgataccg cctcaaaccg accagtgcg atttcacggg   | 20520 |
| ctttatccgg atacttggcg catatctttc cgaactcgga aacgtgcagg taacgcagcg   | 20580 |
| taccgccagc aatgaggtg ctgacgtaga gtgatccgcc cttcttaaag accagctcac    | 20640 |

cggtgagtc gtiactcgcc gggttggctg cttttatctc ggccggcagc ttgtcatagg 20700

catatttcac cttttccgga aacaggcgct ttgcgtcatt cagcgtgtgg gcgatcagcg 20760

cgcactttgc cgactcgaac agagcagcgt cgagctggat gatgcacacc tctgtggtga 20820

agccgagctg gcgagctttc aggatgatat tgcgggtatg aatcccctcg aagtattccc 20880

gctgctccgg cgtcattctg aagcgagtag gcttaccttc tttgtcgggt atccagtaaa 20940

gattgttcag ccgccagtct ttatcagcta gcagtttgag atgctcaggc ttcattacgc 21000

cccctgagac aaggaatcca tcagttcaga gagttgctta atagaattgt cgccttccgg 21060

cccgctgata tcgtaggcct ggcgttcaag tccgatcagg ttcttcagcg cttecgctgag 21120

agctttcacc gatttaacgc gctccggcat gctgatgacc ttgtggtaaa tctcattgag 21180

cttgtcctgc ccttgtcgt ctggatcaag catcaactct ccgagctttt ccagcgcggc 21240

cacatcagca cactcagcgc caagctcatc aaacagtgcg tttgttatct gccgagcgcg 21300

cttgatatca ccccggtgct ccatgcgtac cgttgcaata acctcggctg tcgcctctat 21360

cagtacgcgt tcggtcгааг tgctttcgtt gcgtaccgtc ctgcgtacct cccgcttgcg 21420

taccaagtgc tcagcctttt gctgaatctt cgcattcagg tcgcgcgacc agtcgtcacg 21480

ctttgctcgc ttacggatag caccctcgct gataccgtgc tgcgatgcaa tttcacggag 21540

ggacatcacc ccggcccggt acgcgctctc gatggcctcc cagtccgggtt tgctcatact 21600

ccatttcctta ttttatctgt tcagcgccga ctcttagagc cgcgccatta ctgctttctt 21660

ttcgctgga ggcgtgagtg aatttgctc ctgtaagagg ctaagcctgc tcagaagcta 21720

tttagactca ctattaggaa gggctgtcca acatgttgga cactcaatag tggcgagtat 21780

agaacgaaaa acaaccgtc taggccttta atgttacacg agtaggaaca gccacaggga 21840

ggaataagtt acacaataga aatcacactt cgccattaa tcaaaaagga gaataaatgt 21900

ttaaaatcag tttgttaagc acaatcatca atcacaaaat aaccttcgct gtcactcgt 21960

tccttttgag cctcattcac ttctacctaa ccggtctctc tctatcttc taatccccgc 22020

cttatccaga ttgactgcc ccagcgtga tagcagtcct acgcaaaac acaggtgtac 22080

tcctccgcaa tatggctcgg gttgcgaaat gattaaacat atttagatac acgatgtatt 22140

gtttagtcat tggtgttca ttcagcgccc cgtttacttt tggatctct cttcgggggtt 22200

ttttatcacg ccgacctgc catgcaggaa cgcaatgta gcctcgctac tgactcactg 22260

cacggtagta ggcttgccaa cggtatttat ctaaccgcag ttggcgcagg cattgagcgg 22320

tttcgacgtc tgactgcagg tcttcgtcgg tgccttccc tgcgtcactt gctttgcacg 22380

|  |       |
|--|-------|
| gagggctcat caaatccggg gatggcgttg gcagcgtcga tagctcgctg gcgcagctgc  | 22440 |
| acagcatcat cgtcaaaccg gcacacagta cgattcggag actggacata tttcaccacg  | 22500 |
| tcgcggttga tggttcggta gatgaccttg cctcttcttg tagcggcagc ggccctttgc  | 22560 |
| tcaactggct ggatagtctt ttcggctttc tctttttct tcgccgcgag ggcgttaaca   | 22620 |
| tggtcagcgt gagaattcca gccagaccgc catgagaaaa tgcaggaaag cagcagaata  | 22680 |
| actacagcgc tgataatggc ggtaaacggg ttcattggctg tacttcggct acaacgccgc | 22740 |
| cagcggcttt gaattttgcg atcaggttgt cggccttatg ctcaaactgg ccatagcctg  | 22800 |
| ccccgggcaa tgacgccag atattgctgc aacgatcga agcttgccga atctgccgt     | 22860 |
| tatcgatgag cggcagcgcg ccacgtctt tgatttctg caatgccacc tggctctgtg    | 22920 |
| aagccgggga gaagtcttc agtccaagct gtttccgga cgcattccac cattttgaaa    | 22980 |
| gcagctggta acgccccgcg gcggtagatt ttatgcccc cttggggaga ttaaccagtt   | 23040 |
| ttcgtgggtg gtcactgtag tccgagaaaa gagatccgcc gacaatgaca tcataaccct  | 23100 |
| tgttttgggt gttctgcctt ggcttctcag taccctctga ccaggcagc atatccagaa   | 23160 |
| atgctctgcg ctgcttatg agttccagca tcatcaaccc ctgcttttct ggccggcgaac  | 23220 |
| ttcttaatca ggttgccgat cgagtcagta ccgatgtagc caatgaagac actggcgatg  | 23280 |
| taagcgagat tgctgtcag gccaatgaag tcgagaagg caccgacgaa ccaggcgatc    | 23340 |
| atcgcgaca tgacagcatc gatgagcgtc ttcccatgg cgcaccgtt atagcggccc     | 23400 |
| cgcaaatag ccatgatgaa agccagtatt gcgccgatac cctgtctctt agctgccagc   | 23460 |
| agagcggcga tgaatcttg tttgtaggc attcgcataa gcctcacctc cgttaatgac    | 23520 |
| ggatggcgct gtgtgtgtt aaaaggggtc aggccgtca ggctggattt aacaacgaag    | 23580 |
| cgtgtcgatg atgattcctg cgggacctga taataaaaag gtcagcgcaa tggctgacaa  | 23640 |
| tgagggtacg gcctgacca atcacctgtt actaacgagg taaattgatt caagtcaaca   | 23700 |
| taatcaattt ttgattataa agtcgtttgc gtatagtcatt ttttgatta tattgtttc   | 23760 |
| acaggcagc attccgccg gattacgagg gaccgaaaat gactacaatc actatcaata    | 23820 |
| cttatgacce tgaagcacgt ttcaatatgg acaaggacga agccaagtct ttccttgagt  | 23880 |
| tcgttgaaaa gaaagccaca gacgcagggt ttaatgttca gtacgacagt tgcaactatg  | 23940 |
| tcgatgaaga aagtgcgcg tttgttgaaa aatgctttga ggattattaa ccaactatga   | 24000 |
| cgatcgatga atacgtagat tattatttta atggcaacaa atcagcgttt gcccgtcaca  | 24060 |
| tggaggtaaa cctcaacag gttactaaat gggttaatga tggctgggtt gttgacaacc   | 24120 |
| acacgtctta tagccccgt cgtagcgttc cagaactcac tgttctgaa aatgttaatg    | 24180 |
| gcggcggatc agcgggtaac tgacgcataa aatctgttc agggctcttg gcggcgggt    | 24240 |

|  |       |
|--|-------|
| gtcgacgtgt cgtgcagcac gtctctaccc aagagccctg accggatcac aggcataaaa  | 24300 |
| aagccccggc aggatgccga ggctaatttt acaaactggt atgtgactat catcttcattg | 24360 |
| ccgccactta aagttaaggc agcatatcaa agtagactca aatatgacgc atttaatcca  | 24420 |
| gttttgcaag acttaagtct aaatttgtcg cttttgttg tgaacgtgat cgcgttacct   | 24480 |
|  |       |
| gcaacagggc atcgctatca aggctccgca aggtgacttt catctctcc caccgctctg   | 24540 |
| taaacgtttc tgaccagttc ttcgggggtca ctccgaccag agcggcaagt ttttggtatt | 24600 |
| catacgtctc ccgccctgcc agctcggctt tgacatcctg cgcggccagc cagataagtt  | 24660 |
| gacgaaggcg atcgatagtc ttcttcgcaa tgcgtacgcc ggccagcttc ttgctgaatt  | 24720 |
| gtcccatgc ccaccgggtg atcgtctcct ggtgctccca gcggatattg tcgctgtagt   | 24780 |
| tccacagcag ccacgcttcc tgatactctt ccagcgacag cagagcccg cgccaactgg   | 24840 |
| ccgtcgaata ctcaacaggc aaaacgagag cgattgatga acccttagcg cgggactgct  | 24900 |
|  |       |
| gccccggaat tggcgggctg gatgggttta ccatgcggcc ggttaccggg tcggctactt  | 24960 |
| tctttcttcc ccggctgcgc gccgtagcgg taaattgcgc gttttctgca aaggctacca  | 25020 |
| gttgcccttt cgtgcaccg ctccagatcg cggtggccac tatcagctgc tggcgaacaa   | 25080 |
| attcaaggta ttgagctgtc atgctgtctc tcccagggtc tgatagatgc gaacgaaatt  | 25140 |
| tctcagtatg cggtagtcaa ccagtatggt gccgcggtgc cggcagagcg ggagcttttg  | 25200 |
| ccaacggctg cggatgcgtt cgataacgtc acggctcatg cggcctcctg atggcgggcg  | 25260 |
| cggcgcttct ccagcgcgcg ggctctgcgg gtgaagatgg atttgatgcg ctgcaggtag  | 25320 |
|  |       |
| ggaatatcga atcggcgcgg ctcggtatca gcctcaaggc gctctacgc atccaggcca   | 25380 |
| atgcgctcaa tcaggatgaat gcggtattca acggcatttc cgctcaactg ccggttgacg | 25440 |
| cgggtgcagg cggagtggac attgaacacg ttgaatttca gttgcgacgc cgcgcctcgg  | 25500 |
| gaacggtaat gactggcgtc aatagcgtg ccggtcaggt agttgctctt gccgataagc   | 25560 |
| gggcttccgc agctgacgca gggcttacct tcatacga tgcgaatgta ccggttaaag    | 25620 |
| gtgactgag cctctttatc ccaactggcc ttgtcttga atgactcacg cttagcgcg     | 25680 |
| cgacgtggc gccctcttt ctcggttcg cgtggcgct tcaccgcct ggccttcgcc       | 25740 |
|  |       |
| acttcccggg cttttgctgt ctgttttttg ccgacgcgc tggcgcatc aaaactgcat    | 25800 |
| accacctgcc cctcccgggc aggatggaac cattcgcggc agtgagcgca ttacgacgt   | 25860 |
| gctggtttac gcatgctcac caccctggat ctgcaccaag gtcaggcggc cgcagaatac  | 25920 |
| agctccggtg tcgatgtaca tctggttggc atacttcagg ggctggcgcg caggagtatg  | 25980 |
| gccgaagata aacagatcag caccggctat cggcgagaca atccatcct gagccgcgt    | 26040 |
| cactcgctca cgattccaga tgacctgttc tgcacgacg ggcttgcac acgcatattc    | 26100 |

gttatgaggg tagtcagcat ggcagaccac caccctctca ccctcggta ttacctgat 26160

gatgagtggc aaaccagcaa ccaaattggga caacgcgata gccaggcggt ctttgtcgta 26220

gtcaagggtta aagaaccatc cgccaccgtt ggcgagccag tgattcacgt tcccggagga 26280

ggatagtccg tcgagcatca tctgtcatg gtttccgca acagccatga accaggcat 26340

tgtgattagc tcaaggcatt cgacgttttc cgcaccgagg tcgatgaggt cgccaaccga 26400

aaccagcaga tctgtgtctg ggtcgaacc gacagcgacc agccggttca tcaggttgg 26460

gtagcagccg tgcaggtcgc caacaacca gatattgcgc cagtcagcgc cgttaatgcg 26520

ttgataaatg ctcatgcaat tttcttctg gcagcgcggc gcagccagcg gacatctgcc 26580

aggtgagccg tatagtgaag agtggggata tctgacggtt taacttcgac cttgcgcttg 26640

cggcgcgccc gcacgcggaa gatgccgcgc tccattactt tggcgagaag acattgcata 26700

cccatcaccg cgcaaaagtc agcagctgac tggcggcggt ttcagcctca gctggcgagt 26760

ggaacttgcc acgcagaatg tagttccaga gcacattcag cactgatttg tagacgccgt 26820

taaactggct gtcgtccatg ctggcgaagg agatcgactt tgcgacacga cgacggctgc 26880

cgtcaggcat ctggtattcg tcgtaaaagc cagcctgaat ggttgccac tcgcggaagg 26940

attcgaagtg tttcagaagc gccatctgc gggaacgaga aataccgaca gaggagagat 27000

acatctccgc ggcgttctgg agcgcagcgc gctgatcgaa gtcggatgag aggaagtcca 27060

taaacccgga tatgagggtg cgctcagcgg gctcaatgag gccaccgaa ggcgtccagt 27120

agtgataccg gagagtcaga agcttgaaga acttcttggt gaatgcgtaa tttctgggt 27180

tgcggaactc accgcaaagc agttgcccta cggggataag ttgcaggtat tcgctggttc 27240

ccggctctgc gggaatcagt acgttttgat aactcttctc aaattgcagt gtttgcgcca 27300

tgtgtcccca cttggcgccc gataatctg tcagttgctc aggtcgacga ggtaattatg 27360

acgggctaaa tcccgaattg caaaacgagc ataggctatt ttttctcgtt ctgactggcc 27420

atttcagggt agcgcggatc ggatgcgcgt ggtaactgga tgctctgctc gcgatagtat 27480

cggacgcgct ccatgaaata ctgcgcagg tgttctggct gctctctggc caccacttcg 27540

gcgacaaccg gcatgttcag gcgctctttg taggcgacgc cggacgctgc gaggtcgacg 27600

ttgacctgt cctgctcatc tttcgatttg gctgcaatgt tccactgaga cattagtcca 27660

ccttaaggct gccagccat tccgtaattg cctgtttcat gcaaccattt atgtccacac 27720

tcagtacaaa tatagtagct ttccttagtg ccacgacat tcagactcat gtattcccct 27780

tgttcttcag gaatatactt catgcactct aaaggtgggt gacgccgctg ccttggtctgc 27840

|  |       |
|--|-------|
| ttttcacaca cagaacatgt cataaacaac tccctcaaa gagaaagacc acacgatagc   | 27900 |
| atggtctttg atatttatct ttgtccgca tctactaac tgcgcggctt tgcgttccgc    | 27960 |
| gggggattta ggcacccttc acctctacgc attgaacatt atctacgctt ggcgaaacgt  | 28020 |
| catcccagga cctcttatca tctgcaactt tcatcgctt aatggctgct ttgactgct    | 28080 |
| ccatactctg catgggaacc acctgcata tcatgatatt gctgctgatg acgaaaatca   | 28140 |
| ggaagaagta cggcatcact tcaactctg agggacggct ggcaaatcca tccatttgat   | 28200 |
| aactccggta atggtgccat ctgaagcccg ccattccct gattcacagt catagcaggc   | 28260 |
|  |       |
| agtccgaata tcacatagc tggtcattac cagatat ttt cgttaactt caggggggaa   | 28320 |
| atcgctcagc gcattccaaa ctaacgggcc gttaccgcta taaatctcca gcagttccct  | 28380 |
| ggccatctgg taggcgatat gcctgcggcc aaagtccctt gtcacttctt taagtcgatc  | 28440 |
| gatggctata gtcat tttcc tctctgcggg gcggctgcga gcatggcagc acggcaggcg | 28500 |
| ttccatcctt cgttaaagct ccacagcaat ggatggctgt cagcatcaac ggtcttatct  | 28560 |
| ttttcatcca gcaactaccg cgctggctgc tctttgatgt gcaatcgcg ttccccgtct   | 28620 |
| ttcggtccg gccattcgcg ctgcttg ttt accgccagct tatcgatcat cgcctgggta  | 28680 |
|  |       |
| atctgatcat cagtgatgcc agcccggcgc tgagcgtccc acagcaggaa ctgcatatca  | 28740 |
| gcccattctg acaggtcgcc gggctgttca gcggcttcca gtgcttctt gctgagatgc   | 28800 |
| ttcagcgggc caaccgggcc gacattaccg aaagttgcct gtgaccactc ggcatgcga   | 28860 |
| ctgcgtacct gtcacgttc cgacgtggc tgcgcgtggc gatagagcag aataattcgg    | 28920 |
| cgctcgtctg catgcggagt aacaggggta acagtga aaa ggtaccgcga accaccacga | 28980 |
| tcaacgtctc gcaactcctg ttcatcagtc cagctaccg gctcgtgtc cattgcggcc    | 29040 |
| agcgccaagc aggccagctc ttccgcttct tcagctggca gcattacgtt gcttccggca  | 29100 |
|  |       |
| ccgtagg ttt cagccatga tttaat ttt tccaggcgtt ctctggttaa tttgctggtc  | 29160 |
| attggttggc tccccgtgaa attttgtggc ccggcgcata gcagcgtgg cggcttttgc   | 29220 |
| tgatgcgcca gccagctttt cgcgcctgct gagaaatgtc ggtcatattc cggccaataa  | 29280 |
| aatcagcctg ccctgcgga tagattttcc ctgactgaca accatcacag tcgcagtaga   | 29340 |
| ggtccgcgca gaatccttca gttattccca tcaactagcc tccaccttga tgccagcggc  | 29400 |
| ggccagcgtat gcatgtactt catccgcttt gtaggccatt tcggtgtgat aatcctcgtt | 29460 |
| gaagtcttcg cgaagcagca tgctgtgacg ctccggagggt ttacgggtgc tggactccag | 29520 |
|  |       |
| ctctttacag cgtttcatcc aatacacgcc atcttccgca gccctgtcag cgccggtgc   | 29580 |
| ctccgctct gcataattct ccagctcggc gatgcgtgc tgcgccttct ccagcgctc     | 29640 |
| taccagcgcg agacgctcat ccaaagctgc gatgacagat ttgactcag caatgcttag   | 29700 |



|  |       |
|--|-------|
| gctgattgtg gtgtgtttgc cgctgatgt tcgttgaac ccataagcat cattcaggcg    | 29760 |
| gcgattaagc tttttgcga gcgaattgcc atgcgccagt tcggtgatat cagtcagtct   | 29820 |
| gctcgtcctt gctttggcat cagcgcatca cggacgtctt ggcggtagta gtggtgaaag  | 29880 |
| gcgaacgtca gaccgagctt tgttggacgc tctgtttac ccagcaattt gaggcgagtg   | 29940 |
| caaatggtcg tcgccgtcca gccagagtga taaccggcgg ctgcttcat aacggtttcc   | 30000 |
| gccagaatgg tgtgaaagtc gtctcgcccg aaattagtgt tttcgaatgc ggcgttgatc  | 30060 |
| acttcgtcag tgagatgtgc atcgatagcg tggctcattt gtcggccccc tcgcgcagct  | 30120 |
| gcttggcaaa aagctcagcg ctttcggcta ctttcagcaa ggatgaatga ccgtccttac  | 30180 |
| aggcccattc ctctgtaatg gtgcgttgtt atgctgcgaa ctctccacc ccatcagcct   | 30240 |
| taatcccgcc tacgatcgcg tcggtggcgg gggtttcgtc tgcaaacgtg tcgcaaatca  | 30300 |
| tatgcaggta gccttcattc gttggtctga tacggttcat caccgcagcg atgaaatact  | 30360 |
| cccggcattc gctgattatt tttttgcct ccacattctc cgcagccagc tgcttaaacg   | 30420 |
| ctttcgccag cttcaggaac ttctgctctc tgatcgacag ctgcctgcg ctctccaggg   | 30480 |
| aggcgatgag ctgctttact gtttcgatgt tcattttctt actcccgcca ggcactgggt  | 30540 |
| aaacaggttg gtcatgtggg ttacccgcc aggacgttg cgatactgaa cagacggatc    | 30600 |
| gctttcggtt acggctgttg tgtcgatcag ggtgtagcgg tagctcctgc actcacctc   | 30660 |
| acgtttaacc tggccgtcac ggtgcatctg ccacaggag gaattgacca ctgaagagtc   | 30720 |
| aaggccggta ccgcggcgga tctctgaaa gctgcagcca ggatgctggc cgatgaagtt   | 30780 |
| aataacggct tgtttgccag agttctttt catcagataa gccctctctc tttcccgcg    | 30840 |
| aggatattcat cccgcagcca ctgagccgga gttaacgcgc cgagcgatgc cgcgcttgcc | 30900 |
| atgcattcca agctttttcc ttcagggtga aacccctgct gacggctgac atggtttgtc  | 30960 |
| ggaatggctt cctggttgtt ctccagagcc agtaccggcg acggtatttg ttctccggcg  | 31020 |
| gcgactttca gcgccagtc ttccagcttt ttagcgcat atttctcggt ttctgcctcg    | 31080 |
| ctgagctggc gctggtacat tgctctccgg gtatcggtaa caaccagta catgacaggg   | 31140 |
| tgagaccacg ggaagcgtc agcaccgccg gtatgcagcc ctttttcag gctgtagcgg    | 31200 |
| tggaactcgt tcatcacgtc gacaagagtc acgccagca cagtcccgt gtccctgcac    | 31260 |
| cacttgatga actggcccg cgatggccag aacggcgatt cgctggctct cgcattgctc   | 31320 |
| actcctgcgg ataactgtc gcgggtgcgg atcccgttt cggcaaaagc tgcaatccac    | 31380 |
| tggcgcttcg ctgtcttctc ttccgctcg gtgcgcagat tggctctcgt tgacccggg    | 31440 |
| aagatctgct tcagctgacg gaacaggag tcaaccagcc tttcagcttc gaaatcgaga   | 31500 |
| agcctctgcg gctccgtgct acctgcggcc attctggcca gcgcattacc atcgcgattg  | 31560 |

|  |       |
|--|-------|
| ctgatcgagg tcataagctg agcggtcata tgaagtcctt ccagccttca gggctgttcc  | 31620 |
|  |       |
| agtgtgggga atcaggttcg cttctctggc gcccggaag cggattaact ctgcggttcc   | 31680 |
| tgagccacac ccggaatgcc gagttccagt cgatcagctt tgtgccgagg gcctgggtgat | 31740 |
| aatcacgaaa attcagcaac tcggtttcaa tgttgatccc tttctccgag gcaatcgcaa  | 31800 |
| tgtgatctgc cgatggcttg aaggcaggag ggaaaggtat tccccgttg ggtgaaatcc   | 31860 |
| cgatccgtcg ctttgcagcc tcgctgataa actgccctcg cgcagagaga gagtctggtt  | 31920 |
| cagtacttgg ttcaaaagag tgactgggtt tggtgccatc tggtagcata ggggggggtgc | 31980 |
| catcagatgg catagggggg gctatttcat ggcatacccc tgtgcttttt gatggcatag  | 32040 |
|  |       |
| gggtagcatc aaggttcaga taatacacgt tggatgtatt acctttcccg ttgttgaccc  | 32100 |
| ctacgcgatt ttcacgcttg agcagcccca tatctcaag cgcatcaata tggttgcgaa   | 32160 |
| cagcggattt gctgcattcg cactgatcgg cgatgtgttg atacgaagc cagcattcgc   | 32220 |
| ccttgcattt ggctgttgc gccagcttga taagaacgag cttacgcagt gaggttccca   | 32280 |
| ctttgacccc cattgtttc gccataagt acatgctcac gtgctacctc cggattgttt    | 32340 |
| actcttacag atttaccagg cataattacc tcgcaattac ctcttcgttt ttgcacctga  | 32400 |
| aagccgttag tgttccagca ctgcggcttt cgcctttccg tttccactca tgcctcaaag  | 32460 |
|  |       |
| tcacctttct ctcccggcct gttagaaatc aggatggcca gcagtagcga catgttcggc  | 32520 |
| agcagatttt cccgccagcg actcaccgtc gacttattca ctccggccac tttggcgata  | 32580 |
| ttcgtggttc ccagttcggc tatctggctg tgtaaccagc tttctatcct gcgagcctcc  | 32640 |
| actttgttgc gtgtcgttga actctccatt tgtgatactt cctctggttg tgattggaat  | 32700 |
| agctgaatta ctcagtcaga acccgctgac tgctcaattc agctttgttt aatcaggatt  | 32760 |
| tctgttgtgt gggaaaggct tgatctcttc agccttaatt tttccatcag gcagcgtgtt  | 32820 |
| aacgaaaatc ttctttccca cccgatagc ttactaatt gcggtctggt gaacgccgat    | 32880 |
|  |       |
| ggcatcagca gctcttgct gtccaacttc gtcaacgtat tcagctaaag aaattttcat   | 32940 |
| gtggttagct cctatcaact catgagcaaa caataccaca agtattaaac attgcaatac  | 33000 |
| ctagggtatt ttiaaaataa gagcattggt attactatct gaaaatggaa aagaaaaaga  | 33060 |
| cactgacatc ggctcagatt gctgacgcag aaaggctgaa agccctctat gaagccaaga  | 33120 |
| aaaaagagct tgggataaca cagcaatcaa tagctgacat gctagacata tctcagggtg  | 33180 |
| gtgttgggca ttacttgaat ggcaggaacg cccttaatgc tgccgtggct gctgtttttg  | 33240 |
| ccagagccct ccaggtggat gtctctgatt ttagccccag ccttgcgaaa gaaatatctg  | 33300 |

|  |       |
|--|-------|
| taatgagtgc tgccgctaca tcgaatgcca agtatgtagg ccagtlacacc ccaggcatta | 33360 |
| aataccctgt attaagcaag attcaggctg ggcatgtgtc ggaagcgtgc gagccgtatg  | 33420 |
| cacttaaaga tatcgatcta tggctcgaat cagacgtca catccagggg gatgcgttct   | 33480 |
| ggttgttggg tgagggggaa tctatgaccg cccctgccgg ccttagcata ccggagggtg  | 33540 |
| cgtatgttct ttctgataca ggcaggaggc caatcaacgg aagccttggt attgcaaagc  | 33600 |
| tgtccgaatc aaacgaggcg acattcaaaa agctgataat cgatggtggc cagaagtacc  | 33660 |
| tgaagggtt gaatccacaa tggccaatgg taccatcaa cggaaactgt cgaatcattg    | 33720 |
| gggtggctgt agaaactaag cttcgttgg tttgaatgct ggcataccgc agacgtacag   | 33780 |
| gaagcatggg taaagcctta gcacacagag gaagcatgtc tgatctgatt atcccaatac  | 33840 |
| tcattacttt gctgattatc tggctggttg ggatcgtgct caggctagat aaagtttct   | 33900 |
| tcaagcgga ggaatgagcg gatgactttg agtgagccag accggtagtt cgatgtgttt   | 33960 |
| ttagtaatgc cgcagacgta caggaagcat gggtaaatga gagattgatt atgaatattg  | 34020 |
| ggatagtttt ccccggtggtc gtattcatcg tagcgggggc gttttgact tggatgtct   | 34080 |
| ttggtggcta tgtgacaccg ggagggtgag caggcgttga agtacgtat ataaggccgc   | 34140 |
| atcaattgat ttaatggctt aaaggagaca taatttaatc atatgttccc ttggagaatc  | 34200 |
| gtcatgatac gtaaaatgct gaaacacctc aaaaatgcca aaccgaaagc aggcattgat  | 34260 |
| gagctgcaga tcatcaatga cgaaattgaa gaaaccaga agaatatagc tcgggaaaaa   | 34320 |
| gaaaagatac aagaggaacg tagtgatgga tcaagactca caaagcacag attcactatt  | 34380 |
| tgattatfff tatgtggata aagagcgtgt aaatgctata actgcccagc ttttcccttc  | 34440 |
| tggagtctt aatagtatta agcagacgtc tggagagtct gaaaaagacc ttaaagagct   | 34500 |
| taaggcaggg ctgtcattga taggcgttaa aactaacgcc tctgaatctt ggaatcgag   | 34560 |
| tcaagaaaga ttatttgact catcatggag catcccgtg aatcttttag ataaactttc   | 34620 |
| tgaatcagga aggataaaag cgagcttaaa tgatgctaga ctaggcgaca tagtccta    | 34680 |
| aaaaggcatg atgaaaatat tcgatgcaca aatgggtcac ttgtgcatgc caatagttaa  | 34740 |
| aaagataaaa atcaatgaga tgaagaatga gaaaaatcct aaagctaagg gcctgctgaa  | 34800 |
| ggaaagcatc tcagaatttg aaaatgcgga ggagttagta aagatgcttc ctccaactac  | 34860 |
| gcacattgac ttgtctgata gttatggaaa ctacagtgg atgtcgttg aaccatccaa    | 34920 |
| ctgacaact accttgagcg atgtttcttt aaagtacggc ccttcattc ccggtgagt     | 34980 |
| gcatafacta tgtattgttg atgcttatgc tgatgataca aaactcgata atccaactgc  | 35040 |
| accatacct acagtatcca atgatttaaa agatgccatg aatagcatgt taatcatgat   | 35100 |
| gagaaatata atggggaggc ctgtaggatc ctttggata acaccactaa ttatttttcg   | 35160 |

|   |       |
|---|-------|
| tgccctagca aaccatcggt aagcattaag caaaaaaaaa caaccccggc cactgcgccg | 35220 |
| ggttttcact gccctattca cgcagcatca gcacatccag tgccagctct actgccagat | 35280 |
| ctacctgac tcctgccac aacacctgaa tcctctctat cagcgctct ctgatggct     | 35340 |
| cgcgctctc aaccagcagc tgcataaccg ctatcccgat aacctgcgca atctgcgggt  | 35400 |
|   |       |
| gcattttcgc gaaaaactca tctcattcg acatggcgct accctctttg gcgtttttt   | 35460 |
| gagcatgaca gcaactctta caaaaaataa ttaactttta aatcatacct ttagtatctt | 35520 |
| tattaaacat tataatactg gcggtattga tataaaataa taccggagt attatcatct  | 35580 |
| catcaaaca acaacgttgg cgccggtaat aggttaacaac gctccgttag ccgcgataag | 35640 |
| gcaaaggtag agagatgac cgcaagaag acaagcctgc atggcgtaat ttttggttaa   | 35700 |
| aggctgttcc gtttttggt gctgttatcg cagttagcta tccgtgctgg ggtggcaaat  | 35760 |
| gagcaaaaaa ggcattcggt cactgattta ctgctgctg atctgcggcg ttatctggac  | 35820 |
|   |       |
| agcgttgatt atcaaaattc tgcacgttac gggggtgttc aatggctaac tcaattccta | 35880 |
| acaacggacg cgccgtgatg atgcgcaatc gccgcaccgg cgccgctgg ctggtcagct  | 35940 |
| tcgactatcg tgacggcatc tactggcatg agccgcaggg caatctgcgc cacatccgc  | 36000 |
| ggccatagc ttacgcaac attgagccga acctgggtacc agccgggacg cattaaccgc  | 36060 |
| gcatacagc gcacgaattt aactgagcta tcaggcagcc attccggtgc cgggattctt  | 36120 |
| acaaccaaat ttcaggagcg agctatgaac gcataccgcg catacgacgc tatcgaagaa | 36180 |
| cggaaatggg ccgagcaaac gctcaccgaa gagaagcaaa agtgggttga cgatcgggcg | 36240 |
|   |       |
| caggaaatta tcgacgcgt gccgaagag ccgtcaggcc tgttccgtt ctctgtccg     | 36300 |
| atggacaaaa gcccatagc aggcctccgc agcgattccg ccggagagc atataacgat   | 36360 |
| ttcatttcgg cagttgctta cgcccaggcg gaatacgact gggatcaccg caccgctgc  | 36420 |
| ccgttttaac tttggggaat aacaatggt aacgaacttg tgatcacggc cagctctctc  | 36480 |
| gctgagcgag gcattgacgg cgctacctgg agcgccctca aaaacagtat ttacctggc  | 36540 |
| gccaaggatg agtcagtgat gatggcactg gactactgcc gggccagaaa cctcgatccg | 36600 |
| cttctgaagc ccgttcatct ggtgccaatg agcgtaagg actcgaagtc gggtaaaagc  | 36660 |
|   |       |
| gagtggcgcg atgtggttat gcctggcatc gggctttatc ggattcagc cgatcgtcc   | 36720 |
| ggtgattacg ctggcgcaaa agaaccagag ttggcccg acgtactct gacgttacc     | 36780 |
| ggtattgaag tgaccgtacc tcaatggtgc aagtacacgg tcagcaagcg catgccgagc | 36840 |
| ggggagatcg tcgaattcag cgcgaaagaa tactgggttg aaaactacgc caccgccgc  | 36900 |
| cgcgacacta ccgcgcaaa tgctatgtgg aaaaagcgcc cttatggcca gctggcgaag  | 36960 |
| tgtgccgagg ctcaggctct gcgtaaggca tggcctgaaa ttggccagca gccactgcc  | 37020 |

|   |       |
|---|-------|
| gaagagatgg aaggtaaaac gctggaagtg gatgcgcgtg acgtgacgcc gcgcagcacg | 37080 |
|   |       |
| acagaggcgc ttcccttggg gccagtgag gaaacgttgc aggcaattac tgacctcctg  | 37140 |
| acgtccatga ataaggactg gaaacaggac ttcttgcctc tgtgcagcaa catcttcaag | 37200 |
| cgagacattt tccaggcatc acagctcacc gaagaagaag cacagaaagg ctttagcttc | 37260 |
| ctccagaaaa aagcgcaggt ggcagcatga caccagaaat tctcttgca cgcactggca  | 37320 |
| ttgatgttac cggcgttgaa cagggtgatg aatcctggca tcgcttacgc cttggcgtga | 37380 |
| tcaccgcctc ggaagtccat aacgtcattt cgaagcctag atcaggcacc aagtggactg | 37440 |
| acatgaaaaat ttcttatttc cacacgtgc tcgcagaggt ttgcaccggc gcggcgccgg | 37500 |
|   |       |
| aagttaacgc caaggcgtg gcctggggga aacagtatga ggccgatgct cgcacctgt   | 37560 |
| ttgagttcac caccgacgtg caggtaacg agtcgccgat ccttttccgt gacgaaggca  | 37620 |
| tcgcaccgc ctgtcaccg gacgtctgt gcagtgatgg ccgcggcctt gagctgaagt    | 37680 |
| gccctttcac ctctcgcac ttcatgaaat tccggcttgg cggcttcgag gctatcaaat  | 37740 |
| ccgcctacat ggcccaggtg caattcagca tgtgggtaac cgggaaggat gcctgttatt | 37800 |
| tcgcaatta tgacctcgc atgaagcgag aaggcattca ccatgtcgtt gttgagcgcg   | 37860 |
| acgacaaata catgtccgac ttcaacgaaa tggtgccgga gttcatcagc aagatggacg | 37920 |
|   |       |
| aatcgtggc ggagatcggg ttaccttcg gggagcagtg gaaatgaaac gcactccatt   | 37980 |
| ttaccgcagg cccggaag cagggaatt ctccggcctt cgcgagcgcg tgatctggat    | 38040 |
| gattcagacc cgcggccgcc ctgttaccgg cagcgaata gcggagaagt tcggcgtgac  | 38100 |
| gcttgtcgag tttaaccggt ttgcgaacgg tataaccaag ggagaaggcc gcattgcga  | 38160 |
| gctgattgca tcggaaacct ggcttaacga ggacggcatc tcgcatcgca cctttgacct | 38220 |
| gatcacaagg ccaaaggta ttaccccgca gggtaaaacg cgctgttca ctaagcgctc   | 38280 |
| gatcgtcag gccgcctctg gcaaccgcca gaaatgtatt gataaagcag cccggcgccg  | 38340 |
|   |       |
| ccggcttacc gcatcgggcc tctatatcga tgaaatggag tcagtcctat gaaccgtac  | 38400 |
| tcacttatct atgccgacc ggcttggctt tacgggaaca cgatcagcaa cgggtcggca  | 38460 |
| gcgtgaatt gaaattcacg agaggtggaa tgtgaaatct ataatattc aagagctaaa   | 38520 |
| gcgcatgctt cattacgaca agtcgactgg agttttcacc tggctggtaa agcctaaccg | 38580 |
| cagaattaaa gttggcagtg tagcaggctc aatcacagca ttcggttacg taaaaataaa | 38640 |
| aattaacggc attgattaca aggctcatcg cttggcttgg ctctatgtaa acggacaatg | 38700 |
| gcctgaaaaa gggattgacc acaaggacac aattaaaacc cataactgga tcgagaacct | 38760 |

|   |       |
|---|-------|
| tcgcgaagct gatcagccac agaacatggc taattgcggc gccacacaaa ataactccag | 38820 |
| cggatacaaa ggtgtctgcc tgcataagcc atcaggtaaa tggtagcac ggatacggta  | 38880 |
| tgagggtaaa cgagtaagtc ttggattata tgacacacct gaagaagcat ttgatgccta | 38940 |
| ttgcgtgaa tcgcgtgaca agcatggaga attttccaac accgcttccg ttgagctgat  | 39000 |
| accaggctgc gccatcgacg ttgtgaagac ggaggcagca tgagcaaagg aaccattatc | 39060 |
| tgctgtgcg atatactgg cgctatggct gagccatggg tcgaagcagg ttatcgcgcc   | 39120 |
| gtcctggtgg acccgagca cactgagact tcgatcgacg gtcctgtaga gcgcataatcg | 39180 |
|   |       |
| gcaaccatcc ttgaggcgat gccgcggcta tctcagatca tccgctctga gaacgtcgtc | 39240 |
| atcgttatcg gcttcccacc atgcacggac gtggctgttt ccgggtcccg ttggttcgag | 39300 |
| tccaagcgcg ccaaagaccg gcatttccag ggcaaagccg cgctggctgc tgagcaatgc | 39360 |
| aggatggttg gcctggcggc gggtgcccg tgggcattcg aaaacccggt gagcgtgttc  | 39420 |
| agtagcatct tcggttcgtc cgattacacg ttccatcctt accagttcac tgggctgtgc | 39480 |
| gcggatgaca actacacgaa gcagacctgc ctttgacag gtaacggctt caatgcgccg  | 39540 |
| gcagagaata tacacccgat ggtagaagcg gctatcgacg cagtgaagct ggcttgccgc | 39600 |
|   |       |
| cgtatggtgc caaagaaaaa ggcaatcgag gccacctcag gaacatcttt cgccggattg | 39660 |
| gtggctgact ggtatccgga caaccgcatt cacgaatgcc cgcccagcga cgagcgcgc  | 39720 |
| aacattcgca gcgccacgcc tctgggcttt gcaaaggccg ttttcctttc gaatgcaccc | 39780 |
| cacccaata agaagcggga ggcagcatga cgccagaaga aaaagaaaac gctctccgcg  | 39840 |
| cccaggtcgc tcgctgcgca gaagagataa ccaaagcgat gagcgtaaag cctaaaccga | 39900 |
| agtggaacgc tgatgcccc cccatccttc gcaagcacta cgagaaggtc cggccgatgg  | 39960 |
| gtgtcagcct ggtgaaatth gtcagtgtta ttggccgcat gaatgggcgg tatggagtgg | 40020 |
|   |       |
| aatcatgaag ctgaaaatgt ataccccatc cgggtctgtg atcgtcgaaa caaacgacgt | 40080 |
| cgccagcttt taccagacg ctgaaagcgg cggagagctg accacaatcg aactggtttc  | 40140 |
| gccaaccggc gaccatggga aggtggcagt aaaacatagc ttccaccagg tgactagcgc | 40200 |
| tcttgccact gcctggaaaa tggatgaaga caaggcaggt gcagcatgaa agaacgcgga | 40260 |
| atgattttca acggggagat ggtgcgcgcc atcctcgacg gccggaagac gcagaccggg | 40320 |
| cggcctatca aatggaaaca gactcggttc actgaaattg gtgagcgcga agacggtagc | 40380 |
| aattggccgt ggagcgaaga tgcagagcat gcttgcgact tctggcaccc atgccgttc  | 40440 |
|   |       |
| ggcgcctcgc gtgaccgcat ctgggtgcgt gaaacttggg gcgttgccag tcacgccttt | 40500 |
| agtgacgatg gcttgatgat tgactgggtt cctgatcgcc ccgcgactgc cattcacgaa | 40560 |
| atgccgtttg gcaatggcta ttactctggc tacgccattg aagatgaatt acgcgtaag  | 40620 |

|  |       |
|--|-------|
| catcggaggt gatggatgga atcacatagc cttactctgg ccgaagcctg tgagtttctg  | 40680 |
| cagatatcac gtcctacggc cactaactgg atacgatcag gcaggcttat cgcaaccaga  | 40740 |
| aaagacccaa gtaaaccaaa gtcaccatac ctcaacaacca gacaggcatg cattgcggca | 40800 |
| ctaaactcgc cactgcatac tgtcggagtg agcgcgggtg atgcacataa agaggatcga  | 40860 |
|  |       |
| aaatgtccat cttccgcaga ggtgaaatat ggtacgcctc gtactcgctc cgggcgggga  | 40920 |
| agcgaattaa ggaatctctt gggacacggg acaagcggca agctcaggag ttgcacgaca  | 40980 |
| aaaggaaggc tgaactctgg cgagtagaca ggctcggcga ctttcctgaa gtgacttttg  | 41040 |
| aagaagcatg cctccgctgg ctggaagaga aagcagacaa gaaatcgctc gataccgata  | 41100 |
| aaggccggat gggattctgg cttgagcatt tcgaaggcgt gccgctaaag gatattaccg  | 41160 |
| aggcaaagat ttatgccgcg gttagcagga tgcagaacag gaaagcaagg gagacctggc  | 41220 |
| agaaaagagt tgaagcggca aagaggaagg gtaaggagat cccagtgttt gagccaaagc  | 41280 |
|  |       |
| ctgtcactac atcgacaaag gctaagcacc tggcgctgat gaaagctatc ctgcgcgcag  | 41340 |
| cagagcgcca ctggaaatgg ctggagaaag cgccagttat caagataccg tcagtgagaa  | 41400 |
| ataagcgctg tcggtggctt gagcatgaag aggcgaaaag gctgattgat gaatgtccgg  | 41460 |
| agccgctgaa gtcggctgctt aagtttgcgc tggcgaccgg cctcagaagg tcgaacatca | 41520 |
| tcaatctgga atggcagcaa atcgacatgc agcgtcgggt tgccctgggtt aaccctgagg | 41580 |
| acagcaaate aaaccgcgct attggcgtag cgcttaatga tactgcctgt aaggttctgc  | 41640 |
| gcgatcagat agggaacctat cataaatggg tgttcgtcca tacgaaagca tggcatcgcc | 41700 |
|  |       |
| cggatcgctc attaacccca tctgtaagga agatgcgctg tgatgacaat cgggctgga   | 41760 |
| actcggcatg caaacgggca ggaattgagg atttccgttt ccatgacctg agacacacct  | 41820 |
| gggcaagctg gttaattcag tctggcgttc cgctttccgt acttcaggaa atgggtggtt  | 41880 |
| gggaaagcat cgaatggctc cgctgatatg ctacactggc acctaacctt ttaactgagc  | 41940 |
| acgcacgtca aattgactct atttttgcag aagatgtccc aaatatgtcc cacaaggaaa  | 42000 |
| attcagtggc tggaggaatt tgataagtta ttgattatta atggcacgcc ctacaggatt  | 42060 |
| cgaacctgtg acctacggct tagaagttcc tagaactata cgctaattca tacacttacc  | 42120 |
|  |       |
| gcgtcattcc tgcgctcaca cgtcccatga tgcgaaaagt tagaaagaga tgaaaacggt  | 42180 |
| taagaaacta tgattgtccc aaaaccgtct caccgccccc cattacgcga atttcccag   | 42240 |
| gatcaggatt ccatccgcgc catctcctga gatgccaaaa tctgcgagca gctatccaga  | 42300 |
| tcgcaaactc gccggtttac ctcatcacca gaaaagcgca tcattagcac gctagttaat  | 42360 |
| catgtaattt tcggcgcgca ccaactcttta atggttaaac cgccaggcta tcgcttcgca | 42420 |
| catcacaaat gacatgcgcc acgacggcga tggcagtcac gccgttaaat ttattttaat  | 42480 |

|  |       |
|--|-------|
| ggatgggaga gaatctatta tcgcaacagc cagaaggccc catccaatac caaataaatt  | 42540 |
|  |       |
| agtcaacatt gccacggiga tcagtttaaat aaataacaag agggaccatt tcgacttttt | 42600 |
| aaagctaate ctcataaaca tcttctgtca ccacgccggg aaagaggaaa gaaatgcgcc  | 42660 |
| glatggcgca ttaatgtcaa ggctttagt aaacaggacg gacaccagag ttagattgac   | 42720 |
| caactgaagt acgtccacgg ttagcgagta gcgcgttgat gcccccgcca gccccgttgg  | 42780 |
| tatacgcccc gccgcggagt gtcatgacct ccccgcccgc tttatacgat aaggagtcgt  | 42840 |
| cggaaatcag acccggcagc gggaacaaca tcagtcggcg cagcacctt agcgcgacat   | 42900 |
| cggataccgg cgtagccccg gggttcgtgg cactggtgaa cagcgtatit tcaccataaa  | 42960 |
|  |       |
| tcagtgtgta attccccgtc cccgaaaggc cgatacgaac tgagttaggt gtggttgaa   | 43020 |
| catatgaacc tgttccccgc gttccggtgc cagtcggcgt aagaagagac ccatccacac  | 43080 |
| cactaacggc tttccatgcc gttgaggata acgtgtggtc ggtggtgtaa agcgcggcgt  | 43140 |
| cgttattgac cattatctgc agctcgccac cgcagaaacg gaccccgta acggtctccc   | 43200 |
| aaatgttgcc tgccaggctc gcaatgcctg catagtcgcg gttgtgccgc cagctgacag  | 43260 |
| gaccggagcc ggtcagcgtc agaccggtc cggattcggc cccggcgcc agcccgctcg    | 43320 |
| ccgcgcgcc ctctcgcgtc gggttatccg atgacagccc ccagttgta ttgccgcgcg    | 43380 |
|  |       |
| gtgattgccc ctgtgcatag cacaacaaag cgattgccgc ccattccgcg ttgtcatgg   | 43440 |
| cgtgccagcc gatgccggcc gcccgggcga gaccgatgcc cgtatcatag gccaccgacg  | 43500 |
| tggcgggtat ccggtccga agggacagca gttggccgtt aacaatacag cggggtagg    | 43560 |
| tgccaacgaa aatctggta acctcgggtc cgttaatgat aaacgccggg tgtgttcctg   | 43620 |
| atcccagcga agcatcaatc gtgctgacgt caaacttggg gatgatattc acaaacgacg  | 43680 |
| ggtcgccaga tcgggtataa agcacggtct gcgcaccgcg ggaggccgct tcaacggcgc  | 43740 |
| gacgtaatga atcctgaatc aatatagtca tctgtttatt ccacgatgtt agaggttgtt  | 43800 |
|  |       |
| acattcgggg ccgccgcgt actgatattc agcgacactt tcgttttcgc acgggtatcc   | 43860 |
| agtttcatat accggttgat gcggatatcc cgcctatgct gatactgtaa             | 43920 |
| tcctttgatg cgcactcaat gatgttgta atccggatat tgctgacatt acctgcctga   | 43980 |
| tacctggagc cgtcaccaaa tgccgcatac gatttcagaa tcgcattaac ttcatcccag  | 44040 |
| ccccgcctg gagtcatata gttgacgctg ctgataccgc tgattgtcac gttgtagatt   | 44100 |
| ttaaactcgc tggtcagaat ggtgctgacc tgctcgttac cggttaacct gatattcgta  | 44160 |
| gcaacgatat cgtggatgac gttactggtc cccacgcct catttcccgc ccaaccatac   | 44220 |



cagaatggac atgtagggta gatccactgg cgaattgacc ccggtgtcgg gactttgtcc 44280  
 gggccgtaaa ccagggagtc gtcgtatatta accatagcta ggcatgcac gcgcgcatag 44340  
 ccgaaaaatct gacggacgcg catatgactg gccccgttag tgaagtggat gccgtcgccg 44400  
 tttttgttcg gcigccacag gtcgatatcg tggatatagc catttttaga accgtacccg 44460  
 aaatcagtc ccaggttttt tacgttctgg agtttgaagc cgccaatctc gaagtctcgc 44520  
 gtgccgtaat aaatcagccc ggtgccgccc catccatatt cgtcgccgat ccagtagcgc 44580  
 ggccccgttc ctgcggggat atccgcataa tacggcacat cggcaccact taacttcgga 44640  
  
 tatcccgta caatcaggcg gacattgtcc gtaatttcca ggtccaggca cagaccaaac 44700  
 gggtcggcag ggttgacaat aacccctgcc gcacgaaaca gattgtcatg cacgccgtcc 44760  
 tgcaatttaa tctcaacatt gtcgagaaca acccagacat tactgcggtg aattacggct 44820  
 tcggagatga tgaactgttt cttcacataa tccgatgaca gtattaacca gccgcctccg 44880  
 gcatcatgca ccagtcctat tgcgttctga atccattcaa tatcggtagc gccgtgaaa 44940  
 tcctgcagcc aatactcgtt ggggtaatca agtccaaggc gctcgcgctc tgacgacagc 45000  
 aacttatgca gctcgtcctt gtaaacgtag ttgtaataaa ctattgagac ttcggaccag 45060  
  
 ttcggcgctt tgicagtgat tatctgctgc gcccagtacg cggcattttc ggggataatc 45120  
 acatagccag aactggagaa cacgggacgg tacgcgatca gcgccttggc ggcgtcataa 45180  
 aacacgacgt tgltagagact gctgctctgg ccgggagatg aggccacagg caaccgcta 45240  
 aacaggagtc tgccgccac acaggagtat agcccgttgg aatagttaac gattccgtcc 45300  
 tgggtgagtg aactggcggt gatgttcccg ttatccaggc ggaccgggat caaatcagac 45360  
 tttgtcagct taataaccgt gtctgcttcc cggccacgaa gacgatggtc aatcgtcagt 45420  
 gacgcaccag ttacatctgc agaaggggac gcgctctggt ccagcgtgtt tgcgacaaca 45480  
  
 aatccatcct gggtaatttc aactggtaa taccgcgcct tatacgccgc atacgtcccg 45540  
 cacatgatcc ccaggggacc cacatacgtt ccgctgtgtt tatataacgc ggccggcgtgg 45600  
 cctgcgactg tcgttgcggt gtaaaccgtt aggcgcacaa cgtcgccctt gcgaaccggg 45660  
 atcatcccg tectgcggtt ttgggtgttg ccaccgaacg tcccgttact ggcgttgact 45720  
 glaccgggcg tggaaaatgc catatagtca tactgcgacg cgccgtctgg ggtcacgacc 45780  
 cgggccgcca gcgtattcag tgcctcagtg cagacctgga cggatgagac cagggcggac 45840  
 agccccgagg cattttctg actttccact gaaaggttat taaaggactc cgccagtacg 45900  
  
 ttgaatccgg tcatcaatcc ctgcacagta tcgtctgtgt caatactga aaccgaaccg 45960  
 gcgtcgccct ccgccataac gtgcagcgcc gtcattaaac gctggacggt atctgacatg 46020  
 agttcaactg cggccccgga tggcatgtgc cgtccggtg 46059

<210> 2  
 <211> 159  
 <212> PRT  
 <213> Unknown  
 <220><223> Bacteriophage YMC16/12/N467\_KPN\_BP ORF28  
 <400> 2  
 Met Leu Glu Leu Asn Lys Gln Arg Arg Ala Phe Leu Asp Met Leu Ala  
 1 5 10 15  
 Trp Ser Glu Gly Thr Asp Lys Pro Gly Gln Asn Thr Lys Asn Lys Gly  
 20 25 30  
 Tyr Asp Val Ile Val Gly Gly Ser Leu Phe Ser Asp Tyr Ser Asp His  
 35 40 45  
 Pro Arg Lys Leu Val Asn Leu Pro Lys Leu Gly Ile Lys Ser Thr Ala  
 50 55 60  
 Ala Gly Arg Tyr Gln Leu Leu Ser Lys Trp Trp Asp Ala Tyr Arg Lys  
 65 70 75 80  
 Gln Leu Gly Leu Lys Asp Phe Ser Pro Ala Ser Gln Asp Gln Val Ala  
 85 90 95  
 Leu Gln Gln Ile Lys Glu Arg Gly Ala Leu Pro Leu Ile Asp Asn Gly  
 100 105 110  
 Gln Ile Arg Gln Ala Ile Asp Arg Cys Ser Asn Ile Trp Ala Ser Leu  
 115 120 125  
 Pro Gly Ala Gly Tyr Gly Gln Phe Glu His Lys Ala Asp Asn Leu Ile  
 130 135 140  
 Ala Lys Phe Lys Ala Ala Gly Gly Val Val Ala Glu Val Gln Pro  
 145 150 155  
 <210> 3  
 <211> 107  
 <  
 212> PRT  
 <213> Unknown  
 <220><223> Bacteriophage YMC16/12/N467\_KPN\_BP ORF29  
 <400> 3

Met Arg Met Pro Tyr Lys Gln Asp Phe Ile Ala Ala Leu Leu Ala Ala  
 1 5 10 15  
 Lys Glu Gln Gly Ile Gly Ala Ile Leu Ala Phe Ile Met Ala Tyr Leu  
 20 25 30  
 Arg Gly Arg Tyr Asn Gly Gly Ala Met Ala Lys Thr Leu Ile Asp Ala  
 35 40 45  
 Val Met Cys Ala Met Ile Ala Trp Phe Val Arg Asp Leu Leu Asp Phe

50 55 60  
 Ile Gly Leu Ser Ser Asn Leu Ala Tyr Ile Ala Ser Val Phe Ile Gly  
 65 70 75 80  
 Tyr Ile Gly Thr Asp Ser Ile Gly Asn Leu Ile Lys Lys Phe Ala Ala  
 85 90 95  
 Arg Lys Ala Gly Val Asp Asp Ala Gly Thr Gln  
 100 105

<210> 4  
 <211> 480  
 <212> DNA  
 <213> Unknown  
 <220><223> Bacteriophage YMC16/12/N467\_KPN\_BP ORF28

<400> 4  
 atgctggaac tcaataagca ggcgagagca tttctggata tgctgcctg gtcagagggt 60  
 actgacaagc cagggcagaa caccaaaaac aagggttatg atgtcattgt cggcggatct 120  
 cttttctcgg actacagtga ccaccacga aaactgggta atctcccaa gttgggcata 180  
 aaatctaccg cggccgggcg ttaccagctg ctttcaaat ggtgggatgc gtaccggaaa 240  
 cagcttggac tgaagactt ctccccggt tcacaggacc aggtggcatt gcagcaaatc 300  
 aaagagcgtg gcgcgctgcc gctcatcgat aacgggcaga ttcggcaagc tatcgatcgt 360  
 tgcagcaata tctgggcgtc attgcccggg gcaggctatg gccagtttga gcataaggcc 420  
 gacaacctga tcgcaaaatt caaagccgct ggcggcggtt tagccgaagt acagccatga 480  
 480

<210> 5  
 <211> 324  
 <212> DNA

<213> Unknown

<220><223> Bacteriophage YMC16/12/N467\_KPN\_BP ORF29

<400> 5

atgcgaatgc cctacaaaca agatttcata gccgctctgc tggcagctaa ggagcagggt 60

atcggcgcaa tactggcttt catcatggcg tatttgcggg gccgctataa cggtaggcgcc 120

atggcgaaga cgctcatcga tgctgtcatg tgcgcgatga tcgcctggtt cgtccgtgac 180

cttctcgact tcattggcct gagcagcaat ctgctttaca tcgccagtgt cttcattggc 240

tacatcggtg ctgactcgat cggcaacctg attaagaagt tcgccgccag aaaagcaggg 300

gttgatgatg ctggaactca ataa 324