



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)**

(11) 공개번호 10-2024-0034143  
(43) 공개일자 2024년03월13일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C12N 15/63 (2006.01) C12N 15/10 (2017.01)  
C12N 15/113 (2010.01) C12N 9/22 (2006.01)  
(52) CPC특허분류  
C12N 15/63 (2013.01)  
C12N 15/102 (2013.01)  
(21) 출원번호 10-2023-0117859  
(22) 출원일자 2023년09월05일  
심사청구일자 없음  
(30) 우선권주장  
1020220112185 2022년09월05일 대한민국(KR)

(71) 출원인  
주식회사 대응제약  
경기도 화성시 향남읍 제약공단4길 35-14  
주식회사 에피바이오텍  
인천광역시 연수구 송도과학로 32, 엠동 15층(송도동, 송도테크노파크IT센터)  
주식회사 아피셀테라퓨틱스  
경상남도 김해시 주촌면 소망길 88, 209호  
(72) 발명자  
최용진  
경기도 수원시 영통구 청명로 132, 326동 1601호  
김기철  
경기도 수원시 영통구 도청로 95, 1206호  
(뒷면에 계속)  
(74) 대리인  
최은선

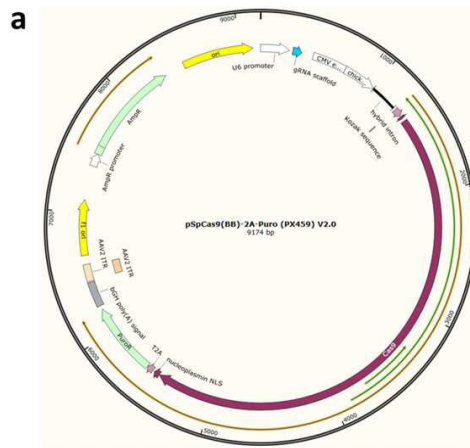
전체 청구항 수 : 총 30 항

(54) 발명의 명칭 **신규한 유전체 세이프 하버 및 이의 용도**

**(57) 요약**

본 발명은 신규한 유전체 세이프 하버(GSH; genomic safe harbor) 및 이를 사용하여 외래 유전자를 발현시키는 방법, 상기 방법으로 외래 유전자가 도입된 세포에 관한 것으로, 본 발명의 신규한 유전체 세이프 하버를 사용하여 외래 유전자를 발현시키는 방법은 근접한 유전자의 전사 교란 없이 외래 유전자가 안전하게 도입되고, 장기간 안정적으로 외래 유전자를 발현시킴으로써, 세포 내에서 다양한 외래 유전자를 안전상의 문제점이 없이 발현시킬 수 있다.

**대표도** - 도1



gRNA/Cas9 발현 벡터

(52) CPC특허분류

*C12N 15/113* (2013.01)

*C12N 9/22* (2013.01)

*C12N 2310/20* (2017.05)

(72) 발명자

**안경훈**

경상남도 김해시 주촌면 골든루트로 80-59, 테크노  
타운동 404호

---

**유종상**

경상남도 김해시 주촌면 골든루트로 80-59, 테크노  
타운동 404호

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

- (1) 세포에 핵산분해효소를 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 도입시켜 핵산 분해효소를 발현시키는 단계;
- (2) 상기 핵산분해효소가 인간 유전체의 염색체 9에서 24894446번째 내지 24894525번째 제1 핵산 영역, 염색체 3에서 9064276번째 내지 9064355번째 제2 핵산 영역, 및 염색체 4에서 120174229번째 내지 120174308번째 제3 핵산 영역으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 핵산 영역에 특이적으로 결합하여 핵산 영역을 절단하는 단계; 및
- (3) 상기 세포에 외래 폴리뉴클레오티드를 도입하고 상기 핵산 영역의 절단 부위에 삽입시키는 단계를 포함하는 세포에서 외래 폴리뉴클레오티드를 발현시키는 방법.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 상기 세포는 인간 혈액, 체액, 조직, 줄기세포 또는 암종에서 유래된 것을 특징으로 하는, 세포에서 외래 폴리뉴클레오티드를 발현시키는 방법.

#### 청구항 3

제1항에 있어서, 상기 세포는 체세포, 생식세포, 줄기세포, 암세포 또는 세포주인 것을 특징으로 하는, 세포에서 외래 폴리뉴클레오티드를 발현시키는 방법.

#### 청구항 4

제1항에 있어서, 상기 핵산분해효소는 아연 핑거 뉴클레이즈(Zinc Finger Nuclease), 탈렌(TALENs: Transcriptor Activator-Like Effector Nuclease), 및 RGEN(RNA-guided engineered nucleases)에서 선택된 하나 이상인 것을 특징으로 하는 세포에서 외래 폴리뉴클레오티드를 발현시키는 방법.

#### 청구항 5

제4항에 있어서, 상기 핵산분해효소는 Cas9인 것을 특징으로 하는 세포에서 외래 폴리뉴클레오티드를 발현시키는 방법.

#### 청구항 6

제1항에 있어서, 상기 핵산분해효소를 암호화하는 폴리뉴클레오티드는 DNA 결합 도메인, 가이드 RNA, 및 절단 도메인에서 선택된 하나 이상을 포함할 수 있는 것을 특징으로 하는, 세포에서 외래 폴리뉴클레오티드를 발현시키는 방법.

#### 청구항 7

제1항에 있어서, 상기 세포에 가이드 RNA를 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 도입하는 단계를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는, 세포에서 외래 폴리뉴클레오티드를 발현시키는 방법.

#### 청구항 8

제1항에 있어서, 상기 외래 폴리뉴클레오티드는 폴리펩티드를 암호화하는 폴리뉴클레오티드 또는 기능적 폴리리보뉴클레오티드를 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 것을 특징으로 하는, 세포에서 외래 폴리뉴클레오티드를 발현시키는 방법.

#### 청구항 9

제8항에 있어서, 상기 기능적 폴리리보뉴클레오티드는 마이크로 RNA(miRNA), 짧은 헤어핀 RNA(shRNA), 피위-결합 RNA(piRNA), 소핵소체 RNA(snoRNA), 작은 핵 RNA(snRNA), 및 세포 외 RNA(exRNA)로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상인 것을 특징으로 하는, 세포에서 외래 폴리뉴클레오티드를 발현시키는 방법.

#### 청구항 10

제8항에 있어서, 상기 외래 폴리뉴클레오티드는 항체, 효소, 성장인자, 수용체, 호르몬, 림포카인, 사이토카인, 신호전달인자, 리포터, 및 이의 단편으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상을 암호화하는 것을 특징으로 하는, 세포에서 외래 폴리뉴클레오티드를 발현시키는 방법.

#### 청구항 11

제8항에 있어서, 상기 외래 폴리뉴클레오티드는 소닉 헤지호그 유전자(Sonic hedgehog; SHH)인 것을 특징으로 하는, 세포에서 외래 폴리뉴클레오티드를 발현시키는 방법.

#### 청구항 12

제8항에 있어서, 상기 외래 폴리뉴클레오티드는 열린 해독틀, 폴리아데닐화 서열, 프로모터, 오퍼레이터, 인핸서, 전사 조절 인자, 신호 서열, 및 하나 이상의 상동성 영역으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상을 포함하는 것을 특징으로 하는, 세포에서 외래 폴리뉴클레오티드를 발현시키는 방법.

#### 청구항 13

제1항에 있어서, 제1 내지 제3 핵산 영역의 절단부위 중 하나 이상에서 좌측 1kb까지의 영역에 결합하는 부위인 좌측 상동성 암(left homology arm; LHA) 및 우측 1kb까지의 영역에 결합하는 부위인 우측 상동성 암(right homology arm; RHA)를 외래 폴리뉴클레오티드에 도입하는 단계를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는, 세포에서 외래 폴리뉴클레오티드를 발현시키는 방법.

#### 청구항 14

제13항에 있어서, 제1 내지 제3 핵산 영역의 절단부위 중 하나 이상에서 좌측 0.8kb까지의 영역에 결합하는 부위인 좌측 상동성 암(left homology arm; LHA) 및 우측 0.8kb까지의 영역에 결합하는 부위인 우측 상동성 암(right homology arm; RHA)를 외래 폴리뉴클레오티드에 도입하는 단계를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는, 세포에서 외래 폴리뉴클레오티드를 발현시키는 방법.

#### 청구항 15

하나 이상의 핵산분해효소에 의해 세포의 유전체에 외래 폴리뉴클레오티드가 삽입된 세포로서,

상기 외래 폴리뉴클레오티드는 상기 세포의 유전체에서 인간 유전체의 염색체 9에서 24894446번째 내지 24894525번째 제1 핵산 영역, 염색체 3에서 9064276번째 내지 9064355번째 제2 핵산 영역, 및 염색체 4에서 120174229번째 내지 120174308번째 제3 핵산 영역 중 선택된 하나 이상에 삽입된 것을 특징으로 하는 세포.

#### 청구항 16

인간 유전체의 염색체 9에서 24894446번째 내지 24894525번째 제1 핵산 영역, 염색체 3에서 9064276번째 내지 9064355번째 제2 핵산 영역, 및 염색체 4에서 120174229번째 내지 120174308번째 제3 핵산 영역 중 선택된 하나 이상에 특이적으로 결합하는 핵산분해효소를 암호화하는 폴리뉴클레오티드 및 외래 폴리뉴클레오티드를 포함하는, 세포에 외래 폴리뉴클레오티드를 발현시키기 위한 조성물.

#### 청구항 17

제16항에 있어서, 제1 내지 제3 핵산 영역의 절단부위 중 하나 이상에서 좌측 1kb까지의 영역에 결합하는 부위인 좌측 상동성 암(left homology arm; LHA) 및 우측 1kb까지의 영역에 결합하는 부위인 우측 상동성 암(right homology arm; RHA)를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는, 세포에 외래 폴리뉴클레오티드를 발현시키기 위한 조성물.

#### 청구항 18

제17항에 있어서, 제1 내지 제3 핵산 영역의 절단부위 중 하나 이상에서 좌측 0.8kb까지의 영역에 결합하는 부위인 좌측 상동성 암(left homology arm; LHA) 및 우측 0.8kb까지의 영역에 결합하는 부위인 우측 상동성 암(right homology arm; RHA)를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는, 세포에 외래 폴리뉴클레오티드를 발현시키기 위한 조성물.

#### 청구항 19

제16항에 있어서, 상기 외래 폴리뉴클레오티드는 소닉 헤지호그 유전자(Sonic hedgehog; SHH)인 것을 특징으로 하는, 세포에 외래 폴리뉴클레오티드를 발현시키기 위한 조성물.

#### 청구항 20

서열번호 3 내지 5의 서열 중 어느 하나의 서열과 90% 이상의 서열 상동성을 가지는 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드.

#### 청구항 21

제20항에 있어서, 서열번호 3 내지 5의 서열 중 어느 하나의 서열과 95% 이상의 서열 상동성을 가지는 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드.

#### 청구항 22

제20항에 있어서, 서열번호 3 내지 5의 서열 중 어느 하나의 서열과 99% 이상의 서열 상동성을 가지는 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드.

**청구항 23**

제20항에 있어서, 서열번호 3 내지 5의 서열 중 어느 하나의 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드.

**청구항 24**

제20항에 있어서, 상기 서열번호 3의 서열은 인간 유전체의 염색체 9에서 24894446번째 내지 24894525번째 핵산 영역과 특이적으로 결합하는 것을 특징으로 하는, 폴리뉴클레오티드.

**청구항 25**

제20항에 있어서, 상기 서열번호 4의 서열은 인간 유전체의 염색체 3에서 9064276번째 내지 9064355번째 핵산 영역과 특이적으로 결합하는 것을 특징으로 하는, 폴리뉴클레오티드.

**청구항 26**

제20항에 있어서, 상기 서열번호 5의 서열은 인간 유전체의 염색체 4에서 120174229번째 내지 120174308번째 핵산 영역과 특이적으로 결합하는 것을 특징으로 하는, 폴리뉴클레오티드.

**청구항 27**

서열번호 14 및 15의 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드.

**청구항 28**

서열번호 16 및 17의 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드.

**청구항 29**

서열번호 18 및 19의 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드.

**청구항 30**

제27항 내지 제29항 중 어느 한 항의 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터.

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 본 발명은 신규한 유전자 삽입용 유전체 세이프 하버(GSH; genomic safe harbor) 및 이를 사용하여 외래 유전자를 발현시키는 방법에 관한 것이다. 구체적으로, 본 발명의 유전체 세이프 하버는 외래 유전자가 안전하게 도입되고 안정적으로 외래 유전자를 발현시킴으로써, 세포 내에서 다양한 외래 유전자를 안전상의 문제점이 없이 발현시킬 수 있다.

**배경 기술**

- [0003] 인간의 질병을 치료하기 위한 강력한 수단 중 하나로 인간 유전체에 외래 유전자 (transgene)을 삽입하는 방법이 있다. 인간 세포에 삽입된 유전자는 숙주 세포의 특성을 변화시켜 질병치료에 적용할 수 있지만 유전자의 정확한 전달과 지속적인 발현을 위한 기술들이 적용되어야 한다.
- [0004] 인간 유전체에 유전자를 삽입하는 가장 일반적인 방법은 레트로바이러스 혹은 렌티바이러스 벡터를 이용하는 것이다. 그러나 해당 벡터들은 전사가 활성화 되어있는 유전자의 주위에 삽입되는 경향이 있어 숙주 세포에 돌연변이가 생길 가능성이 높다. 돌연변이가 암 관련 유전자에서 일어나 발현이 교란되면 다양한 종류의 암을 유발할 수 있다.
- [0005] 바이러스 벡터의 대안으로 CRISPR-Cas9과 homology-directed repair (HDR)를 기반으로 한 위치 특이적 유전자 삽입 시스템이 사용되고 있다. CRISPR는 clustered regularly interspaced short palindromic repeats의 약자로 박테리아의 적응성 면역체계로 작용하는 유전자 서열이다. 박테리아가 바이러스에 감염되면 CRISPR로부터 발현된 guide RNA (gRNA)가 핵산 가수분해효소인 Cas9과 결합하여 바이러스의 유전체 중 gRNA와 상보적인 서열을 지닌 부분을 인식하고 잘라 감염을 막는다. HDR은 DNA 이중 가닥 절단 (double strand break: DSB)가 발생했을 때 해당 위치서열과 상동성을 가지는 DNA 절편 등을 이용하여 손상된 DNA를 수복하는 과정이다. gRNA와 Cas9을 통해 유전체에 DSB를 유도하는 동시에 외래 유전자와 상동 서열을 가진 공여자 벡터를 도입하면 정밀한 유전자 삽입을 유도할 수 있다.
- [0006] CRISPR-Cas9과 같은 기술을 사용함에 따라 외래 유전자를 도입하기에 적합한 유전체 상의 영역에 대한 탐색도 진행되고 있다. 인접한 유전자의 전사를 교란시키지 않으면서 외래 유전자의 발현을 유지할 수 있는 영역을 유전체 세이프 하버 (genomic safe harbor: GSH)라 한다. 기존에 연구된 19번 염색체에 존재하는 adeno-associated virus integration site 1 (AAVS1)이 GSH로 이용되지만, 유전자가 밀집해 있는 영역에 위치해 근접한 유전자의 전사를 교란시킬 가능성이 있음이 알려져 있고 (Sadelain et al., 2012), 도입된 외래 유전자의 발현이 억제되는 경향이 있다 (Ordovas et al., 2015). 따라서, 외래 유전자의 안전한 도입과 안정적인 발현을 위해 새로운 GSH 후보의 발굴이 필요하다.
- [0007] 본 발명자들은 새로운 유전체 세이프 하버에 적합한 영역을 찾기 위해 다양한 연구를 수행하였으며, 그 결과로 근접한 유전자의 전사를 교란시키지 않으며 외래 유전자를 안정적으로 발현하는 새로운 유전체 세이프 하버 영역을 찾음으로써 본 발명을 완성하였다.

**발명의 내용**

**해결하려는 과제**

- [0009] 본 발명은 외래 유전자가 안전하게 도입되고 안정적으로 발현되는 신규한 유전체 세이프 하버를 제공하는 것을 목적으로 한다.
- [0010] 본 발명은 신규한 유전체 세이프 하버를 이용하여 세포에서 외래 유전자를 발현하는 방법을 제공한다.

**과제의 해결 수단**

- [0012] 본 발명은 세포에 핵산분해효소를 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 도입시켜 핵산 분해효소를 발현시키는 단계, 상기 핵산분해효소가 인간 유전체의 염색체 9에서 24894446번째 내지 24894525번째 제1 핵산 영역, 염색체 3에서 9064276번째 내지 9064355번째 제2 핵산 영역, 및 염색체 4에서 120174229번째 내지 120174308번째 제3 핵산 영역으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 핵산 영역에 특이적으로 결합하여 핵산 영역을 절단하는 단계, 및 상기 세포에 외래 폴리뉴클레오티드를 도입하고 상기 핵산 영역의 절단 부위에 삽입시키는 단계를 포함하는 세포에서 외래 폴리뉴클레오티드를 발현시키는 방법을 제공한다.
- [0013] 일 실시태양에서, 상기 세포는 인간 혈액, 체액, 조직, 줄기세포 또는 암종에서 유래된 세포일 수 있다.
- [0014] 일 실시태양에서, 상기 세포는 체세포, 생식세포, 줄기세포, 암세포 또는 세포주일 수 있다.
- [0015] 일 실시태양에서, 상기 핵산분해효소는 아연 핑거 뉴클레이즈(Zinc Finger Nuclease), 탈렌(TALENs: Transcriptor Activator-Like Effector Nuclease), RGEN(RNA-guided engineered nucleases)에서 선택된 하나

이상일 수 있다.

- [0016] 일 실시태양에서, 상기 핵산분해효소는 Cas9일 수 있다.
- [0017] 일 실시태양에서, 상기 핵산분해효소를 암호화하는 폴리뉴클레오티드는 DNA 결합 도메인, 가이드 RNA, 절단 도메인에서 선택된 하나 이상을 포함할 수 있다.
- [0018] 일 실시태양에서, 상기 세포에 핵산분해효소를 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 도입시켜 핵산 분해효소를 발현시키는 단계 이후 상기 세포에 가이드 RNA를 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 도입하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.
- [0019] 일 실시태양에서, 상기 외래 폴리뉴클레오티드는 폴리펩티드를 암호화하는 폴리뉴클레오티드 또는 기능적 폴리리보뉴클레오티드를 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 포함할 수 있다.
- [0020] 일 실시태양에서, 상기 기능적 폴리리보뉴클레오티드는 마이크로 RNA(miRNA), 짧은 헤어핀 RNA(shRNA), 피위-결합 RNA(piRNA), 소핵소체 RNA(snoRNA), 작은 핵 RNA(snRNA), 세포 외 RNA(exRNA)로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상일 수 있다.
- [0021] 일 실시태양에서, 상기 외래 폴리뉴클레오티드는 항체, 효소, 성장인자, 수용체, 호르몬, 림포카인, 사이토카인, 신호전달인자, 리포터, 및 이의 단편으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상을 암호화하는 것일 수 있다.
- [0022] 일 실시태양에서, 상기 외래 폴리뉴클레오티드는 소닉 헤지호그 유전자(Sonic hedgehog; SHH)일 수 있다.
- [0023] 일 실시태양에서, 상기 외래 폴리뉴클레오티드는 열린 해독틀, 폴리아데닐화 서열, 프로모터, 오퍼레이터, 인핸서, 전사 조절 인자, 신호 서열, 및 하나 이상의 상동성 영역으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상을 포함하는 것일 수 있다.
- [0024] 일 실시태양에서, 상기 핵산분해효소가 인간 유전체의 염색체 9에서 24894446번째 내지 24894525번째 제1 핵산 영역, 염색체 3에서 9064276번째 내지 9064355번째 제2 핵산 영역, 및 염색체 4에서 120174229번째 내지 120174308번째 제3 핵산 영역으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 핵산 영역에 특이적으로 결합하여 핵산 영역을 절단하는 단계 이후 제1 내지 제3 핵산 영역의 절단부위 중 하나 이상에서 좌측 1kb까지의 영역에 결합하는 부위인 좌측 상동성 암(left homology arm; LHA) 및 우측 1kb까지의 영역에 결합하는 부위인 우측 상동성 암(right homology arm; RHA)를 외래 폴리뉴클레오티드에 도입하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.
- [0025] 일 실시태양에서, 상기 핵산분해효소가 인간 유전체의 염색체 9에서 24894446번째 내지 24894525번째 제1 핵산 영역, 염색체 3에서 9064276번째 내지 9064355번째 제2 핵산 영역, 및 염색체 4에서 120174229번째 내지 120174308번째 제3 핵산 영역으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 핵산 영역에 특이적으로 결합하여 핵산 영역을 절단하는 단계 이후 제1 내지 제3 핵산 영역의 절단부위 중 하나 이상에서 좌측 0.8kb까지의 영역에 결합하는 부위인 좌측 상동성 암(left homology arm; LHA) 및 우측 0.8kb까지의 영역에 결합하는 부위인 우측 상동성 암(right homology arm; RHA)를 외래 폴리뉴클레오티드에 도입하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.
- [0026] 본 발명은 하나 이상의 핵산분해효소에 의해 세포의 유전체에 외래 폴리뉴클레오티드가 삽입된 세포를 제공하며, 상기 외래 폴리뉴클레오티드는 상기 세포의 유전체에서 인간 유전체의 염색체 9에서 24894446번째 내지 24894525번째 제1 핵산 영역, 염색체 3에서 9064276번째 내지 9064355번째 제2 핵산 영역, 및 염색체 4에서 120174229번째 내지 120174308번째 제3 핵산 영역 중 선택된 하나 이상에 삽입된 것일 수 있다.
- [0027] 본 발명은 인간 유전체의 염색체 9에서 24894446번째 내지 24894525번째 제1 핵산 영역, 염색체 3에서 9064276번째 내지 9064355번째 제2 핵산 영역, 및 염색체 4에서 120174229번째 내지 120174308번째 제3 핵산 영역 중 선택된 하나 이상에 특이적으로 결합하는 핵산분해효소를 암호화하는 폴리뉴클레오티드 및 외래 폴리뉴클레오티드를 포함하는, 세포에 외래 폴리뉴클레오티드를 발현시키기 위한 조성물을 제공한다.
- [0028] 일 실시태양에서, 상기 조성물은 제1 내지 제3 핵산 영역의 절단부위 중 하나 이상에서 좌측 1kb까지의 영역에 결합하는 부위인 좌측 상동성 암(left homology arm; LHA) 및 우측 1kb까지의 영역에 결합하는 부위인 우측 상동성 암(right homology arm; RHA)를 추가로 포함할 수 있다.
- [0029] 일 실시태양에서, 상기 외래 폴리뉴클레오티드는 소닉 헤지호그 유전자(Sonic hedgehog; SHH)일 수 있다.
- [0030] 본 발명은 서열번호 3 내지 5의 서열 중 어느 하나의 서열과 적어도 90%, 95% 또는 99% 이상의 서열 상동성을



가지는 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드를 제공한다.

- [0031] 본 발명은 서열번호 3 내지 5의 서열 중 어느 하나의 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드를 제공한다.
- [0032] 일 실시태양에서, 상기 서열번호 3의 서열은 인간 유전체의 염색체 9에서 24894446번째 내지 24894525번째 핵산 영역과 특이적으로 결합할 수 있다.
- [0033] 일 실시태양에서, 상기 서열번호 4의 서열은 인간 유전체의 염색체 3에서 9064276번째 내지 9064355번째 핵산 영역과 특이적으로 결합할 수 있다.
- [0034] 일 실시태양에서, 상기 서열번호 5의 서열은 인간 유전체의 염색체 4에서 120174229번째 내지 120174308번째 핵산 영역과 특이적으로 결합할 수 있다.
- [0035] 본 발명은 서열번호 14 및 15의 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드를 제공한다.
- [0036] 본 발명은 서열번호 16 및 17의 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드를 제공한다.
- [0037] 본 발명은 서열번호 17 및 18의 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드를 제공한다.
- [0038] 본 발명은 상기 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터를 제공한다.

### 발명의 효과

- [0040] 본 발명의 유전체 세이프 하버는 외래 유전자가 도입되어도 인접한 유전자의 전사를 교란시키지 않으면서, 안정적으로 외래 유전자의 발현을 유지하는 특징을 갖는다. 따라서 본 발명의 유전체 세이프 하버는 다양한 외래 유전자의 세포 내 발현에 사용될 수 있다.

### 도면의 간단한 설명

- [0042] 도 1은 본 발명의 gRNA/Cas9 발현 벡터의 모식도이다.
- 도 2는 본 발명의 공여자 벡터의 모식도이다.
- 도 3은 AAVS1 및 본 발명의 GSH 1 내지 3을 표적으로 하는 gRNA/Cas9 발현 벡터 제작 과정의 모식도이다.
- 도 4는 본 발명의 공여자 벡터 제작 과정의 모식도이다.
- 도 5는 본 발명의 gRNA/Cas9 발현 벡터와 공여자 벡터를 사용한 외래 유전자 도입 과정의 모식도이다.
- 도 6은 GFP 유전자가 도입된 세포의 평균 형광 강도를 나타낸 그래프이다.
- 도 7은 AAVS 및 본 발명의 GSH 1 내지 3 근접 유전자의 발현 변화를 나타낸 그래프이다.
- 도 8은 ES-MSC의 GSH3 위치에 SHH 유전자를 도입하는 과정의 모식도이다.
- 도 9는 SHH 과발현 ES-MSC (SHH-ES-MSC)의 SHH mRNA 발현을 나타낸 그래프 및 모낭 신생능을 나타낸 사진이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0043] 이하, 첨부한 도면을 참조하여 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 실시할 수 있도록 본원의 실시태양 및 실시예를 상세히 설명한다. 그러나 본원은 여러 가지 형태로 구현될 수 있으며 여기에서 설명하는 실시태양 및 실시예에 한정되지 않는다.
- [0044] 본원 명세서 전체에서 어떤 부분이 어떤 구성 요소를 "포함" 한다고 할 때, 이는 특별히 반대되는 기재가 없는 한 다른 구성 요소를 제외하는 것이 아니라 다른 구성 요소를 더 포함할 수 있는 것을 의미한다.
- [0045] 본 발명에 사용된 용어 "유전체 세이프 하버"는 인접한 유전자의 전사를 교란시키지 않으면서 외래 유전자의 발현을 유지할 수 있는 영역을 의미한다.
- [0046] 본 발명에 사용된 용어 "핵산 분해 효소"는 유전체 편집 또는 유전자 편집에 사용되는 단백질로, 예를 들어, 아연 핑거 뉴클레아제(Zinc Finger Nuclease), 탈렌(TALENs: Transcriptor Activator-Like Effector Nuclease),

RGEN(RNA-guided engineered nucleases)를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

- [0047] 본 발명에 사용된 용어 "외래 폴리뉴클레오티드"는 인위적으로 도입되는 폴리뉴클레오티드를 지칭한다.
- [0048] 본 발명에 사용된 용어 "가이드 RNA"는 표적 DNA에 특이적인 RNA를 의미하며, 표적 DNA와 상보적으로 결합하여 핵산분해효소가 표적 DNA를 절단할 수 있게 한다.
- [0049] 본 발명에 사용된 용어 "좌 상동성 서열(left homology arm; LHA)"는 인간 유전체 DNA에서 핵산 분해 효소에 의해 절단된 부위의 좌단과 결합 가능한 서열을 의미하며, 바람직하게는 1000 베이스 페어, 더욱 바람직하게는 800 베이스 페어일 수 있다.
- [0050] 본 발명에 사용된 용어 "우 상동성 서열(right homology arm; RHA)"는 인간 유전체 DNA에서 핵산 분해 효소에 의해 절단된 부위의 우단과 결합 가능한 서열을 의미하며, 바람직하게는 1000 베이스 페어, 더욱 바람직하게는 800 베이스 페어일 수 있다.
- [0051] 본 발명에 사용된 용어 "벡터"는 숙주 세포 내에 1개 이상의 관심 유전자(들) 또는 서열(들)을 전달할 수 있는, 바람직하게는 이를 발현시킬 수 있는 구축물을 의미할 수 있다. 예를 들어, 바이러스 벡터, 네이키드 DNA 또는 RNA 발현 벡터, 플라스미드, 코스미드 또는 파지 벡터, 양이온성 축합제와 회합된 DNA 또는 RNA 발현 벡터, 리포솜 내에 캡슐화된 DNA 또는 RNA 발현 벡터, 및 특정 진핵 세포, 예를 들어 생산자 세포를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0052] 본원에 사용된 용어 "예방"은 조성물의 투여에 의해 질환의 발병을 억제 또는 지연시키는 모든 행위를 의미하고, "치료"는 조성물의 투여에 의해 질환의 의심 및 발병 개체의 증상이 호전되거나 이롭게 변경되는 모든 행위를 의미한다.
- [0053] 이하 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세하게 설명하고자 하나, 하기의 실시예는 단지 설명의 목적을 위한 것이며 본원 발명의 범위를 한정하고자 하는 것은 아니다.

[0055] **[실시예 1]**

[0056] **유전체 세이프 하버 발현을 위한 벡터의 제작**

- [0058] gRNA 서열을 포함하며 Cas9 단백질을 발현시킬 수 있고, gRNA에 상보적인 서열에 Cas9이 작용하여 DNA 이중사슬 손상(Double-Strand Break; DSB)를 유도하는 서열번호 1의 gRNA/Cas9 발현 벡터를 준비하였다.
- [0059] gRNA/Cas9 발현 벡터는 도 1에 나타낸 바와 같이, 복제 기점 (origin of replication: ori), U6 프로모터, gRNA scaffold, 사이토메갈로바이러스 프로모터 (CMV promoter), 닭 베타 액틴 프로모터 (chicken beta actin promoter), Cas9 유전자, puromycin 저항성 유전자, Poly(A) tail, ampicillin 저항성 유전자를 포함한다.
- [0060] 표적 단백질을 암호화하는 유전자 서열이 GSH에 삽입되도록 하는 서열번호 2의 공여자 벡터를 준비하였다. 본 연구에서는 형광을 발광하는 green fluorescent protein (GFP) 단백질을 암호화하는 유전자 서열을 삽입하여 시스템의 효율을 측정하였다. 공여자 벡터는 도 2에 나타낸 바와 같이, 복제 기점, GSH 상동성 영역, puromycin 저항성 유전자, 닭 베타 액틴 프로모터, 사이토메갈로바이러스 프로모터, GFP 유전자, cHS4 인슐레이터, kanamycin 저항성 유전자를 포함하며, 상기 상동성 영역은 GSH 위치에 따라 달라지게 제작하였다.

표 1

서열번호	명칭	염기서열
1	gRNA/Cas9 발현벡터	GAGGGCCTATTTCCCATGATTCCTTCATATTTGCATATAACG ATACAAGGCTGTTAGAGAGATAATTGGAATTAATTTGACT GTAAACACAAAGATATTAGTACAAAATACGTGACGTAGAA AGTAATAATTTCTTGGGTAGTTTGCAGTTTTAAAAATTATGT TTAAAAATGGACTATCATATGCTTACCGTAACTTGAAAAGTA TTTCGATTCTTGGCTTATATATCTGTGGAAAGGACGAA ACACCGGGTCTTCGAGAAGACCTGTTTTAGAGCTAGAAAT AGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAA AGTGGCACCGAGTCGGTGCTTTTTTGTGTTTAGAGCTAGAAA TAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTTTTAGCGCGTGC GCCAATTCTGCAGACAAATGGCTCTAGAGGTACCCGTTAC ATAACCTACGGTAAATGGCCCGCTGGCTGACCGCCCAAC GACCCCGCCCATTGACGTCAATAGTAACGCCAATAGGGA CTTTCCATTGACGTCAATGGGTGGAGTATTTACGGTAAACT GCCCACTTGGCAGTACATCAAGTGTATCATATGCCAAGTA CGCCCCCTATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCGCTG GCATTGTGCCAGTACATGACCTTATGGGACTTTCTACTT GGCAGTACATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCATGGTC GAGGTGAGCCCCACGTTCTGCTTCACTCTCCCCATCTCCCC CCCCTCCCCACCCCAATTTTGTATTTATTTATTTTAAATT ATTTTGTGCAGCGATGGGGGCGGGGGGGGGGGGGGGGGCG CGCGCCAGGCGGGGCGGGGCGGGGCGAGGGGCGGGGCGG GGCGAGGCGGAGAGGTGCGGCGGCAGCCAATCAGAGCGG CGCGCTCCGAAAGTTTCCTTTTATGGCGAGGCGGGCGG CGGCGGCCCTATAAAAAGCGAAGCGCGCGGGCGGGGA GTCGCTGCGCGCTGCCTTCGCCCGTGCCCCGCTCCGCCG CGCCTCGCGCCGCCCGCCCCGGCTCTGACTGACCGCGTTA CTCCCACAGGTGAGCGGGCGGGACGGCCCTTCTCTCCGG GCTGTAATTAGCTGAGCAAGAGGTAAGGGTTTAAGGGATG GTTGGTTGGTGGGTATTAATGTTTAATTACCTGGAGCACC TGCTGAAATCACTTTTTTTCAGGTTGGACCGGTGCCACCA TGGACTATAAGGACCACGACGGAGACTACAAGGATCATG ATATTGATTACAAAGACGATGACGATAAGATGGCCCCAAA GAAGAAGCGGAAGGTCGGTATCCACGGAGTCCCAGCAGC CGACAAGAAGTACAGCATCGGCCTGGACATCGGCACCAAC TCTGTGGGCTGGGCGGTGATCACCGACGAGTACAAGGTGC CCAGCAAGAAATCAAGGTGCTGGGCAACACCGACCGGC ACAGCATCAAGAAGAACCTGATCGGAGCCCTGCTGTTGCA CAGCGGCGAAACAGCCGAGGCCACCCGGCTGAAGAGAAC CGCCAGAAGAAGATAACACCAGACGGAAGAACCGGATCTG CTATCTGCAAGAGATCTTCAGCAACGAGATGGCCAAGGTG GACGACAGCTTCTCCACAGACTGGAAGAGTCTTCTCTGG TGGAAGAGGATAAGAAGCACGAGCGGCACCCCATCTTCG GCAACATCGTGGACGAGGTGGCCTACCACGAGAAGTACCC CACCATCTACCCTGAGAAAAGAACTGGTGGACAGCACC GACAAGGCCGACCTGCGGCTGATCTATCTGGCCCTGGCCC ACATGATCAAGTTCCGGGGCCACTTCTGATCGAGGGCGA CCTGAACCCCGACAACAGCGACGTGGACAAGCTGTTTCATC CAGCTGGTGCAGACCTACAACCAGCTGTTGAGGAAAACC CCATCAACGCCAGCGCGTGGACGCCAAGGCCATCTCTGTC

[0062]

	<p>TGCCAGACTGAGCAAGAGCAGACGGCTGGAAAATCTGATC          GCCCAGCTGCCCGGCGAGAAGAAGAATGGCCTGTTCCGAA          ACCTGATTGCCCTGAGCCTGGGCCTGACCCCAACTCAA          GAGCAACTTCGACCTGGCCGAGGATGCCAACTGCAGCTG          AGCAAGGACACCTACGACGACGACCTGGACAACTGCTGG          CCCAGATCGGCGACCAGTACGCCGACCTGTTCTGGCCGC          CAAGAACCTGTCCGACGCCATCCTGCTGAGCGACATCCTG          AGAGTGAACACCGAGATCACCAGGCCCCCTGAGCGCCT          CTATGATCAAGAGATACGACGAGCACCACCAGGACCTGAC          CCTGCTGAAAGCTCTCGTGGCCGACGAGCTGCCTGAGAAG          TACAAAGAGATTTCTTCGACCAGAGCAAGAACGGCTACG          CCGGCTACATTGACGGCGGAGCCAGCCAGGAAGAGTTCTA          CAAGTTCATCAAGCCCATCCTGGAAAAGATGGACGGCACC          GAGGAACTGCTCGTGAAGCTGAACAGAGAGGACCTGCTGC          GGAAGCAGCGGACCTTCGACAACGGCAGCATCCCCACCA          GATCCACCTGGGAGAGCTGCACGCCATTCTGGCGCGGAG          GAAGATTTTACCATTCTGAAAGGACAACCGGAAAAAGA          TCGAGAAGATCCTGACCTCCGCATCCCTACTACGTGGG          CCCTCTGGCCAGGGAAACAGCAGATTGCGCTGGATGACC          AGAAAGAGCGAGGAAACCATCACCCCTGGAACCTCGAG          GAAGTGGTGGACAAGGGCGCTTCCGCCAGAGCTTCATCG          AGCGGATGACCAACTTCGATAAGAACCTGCCAACGAGAA          GGTGCTGCCAAGCACAGCCTGCTGTACGAGTACTTCACC          GTGTATAACGAGCTGACCAAGTGAATAACGTGACCGAGG          GAATGAGAAAAGCCCGCCTTCTGAGCGGCGAGCAGAAAA          AGGCCATCGTGGACCTGCTGTCAAAGACCAACCGGAAAGT          GACCGTGAAGCAGCTGAAAAGAGGACTACTTCAAGAAAAAT          CGAGTGCCTCGACTCCGTGGAATCTCCGGCGTGAAGAT          CGGTTCACCGCCTCCCTGGGCACATACCACGATCTGCTGA          AAATTATCAAGGACAAGGACTTCTGGACAATGAGGAAAA          CGAGGACATTCTGGAAGATATCGTGTGCTGACCTGACACTG          TTTGAGGACAGAGAGATGATCGAGGAACGGCTGAAAACCT          ATGCCACCTGTTTCGACGACAAGTGATGAAGCAGCTGAA          GCGGCGGAGATACACCGGCTGGGGCAGGCTGAGCCGAA          GCTGATCAACGGCATCCGGGACAAGCAGTCCGGCAAGAC          AATCCTGGATTTCTGAAAGTCCGACGGCTTCGCCAACAGA          AACTTCATGCAGCTGATCCACGACGACAGCCTGACCTTA          AAGAGGACATCCAGAAAGCCAGGTGTCCGGCCAGGGCG          ATAGCCTGCACGAGCACATTGCCAATCTGGCCGGCAGCCC          CGCCATTAAGAAGGGCATCCTGCAGACAGTGAAGGTGGT          GACGAGCTCGTGAAGTGATGGCCGGCACAAAGCCGAG          AACATCGTGATCGAAATGGCCAGAGAGAACCAGACCACC          CAGAAGGGACAGAAGAACAGCCGCGAGAGAATGAAGCGG          ATCGAAGAGGGCATCAAAGAGCTGGGCAGCCAGATCCTG          AAAGAACACCCCGTGGAAAACCCAGCTGCAGAACGAG          AAGCTGTACCTGTACTACCTGCAGAATGGGCGGATATGT          ACGTGGACCAGGAACTGGACATCAACCGGCTGTCCGACTA          CGATGTGGACCATATCGTGCCTCAGAGCTTTCTGAAGGAC          GACTCCATCGACAACAAGGTGCTGACCAGAAGCGACAAG          AACCGGGCAAGAGCGACAACGTGCCCTCCGAAAGGGTC          GTGAAGAAGATGAAGAATACTGGCGGAGCTGTGAAC          GCCAAGCTGATTACCCAGAGAAAAGTTCGACAATCTGACCA          AGGCCGAGAGAGGGCGCCTGAGCGAACTGGATAAGGCCG          GCTTCATCAAGAGACAGCTGGTGGAAAACCGGCAGATCAC</p>
--	---

[0063]

	<p>AAAGCACGTGGCACAGATCCTGGACTCCCGGATGAACACT  AAGTACGACGAGAATGACAAGCTGATCCGGGAAGTGAAA  GTGATACCCTGAAGTCCAAGCTGGTGTCCGATTTCCGGA  AGGATTTCCAGTTTTACAAAGTGGCGGAGATCAACAATA  CCACCACGCCCACGACGCCTACCTGAACGCCGTCGTGGGA  ACCGCCCTGATCAAAAAGTACCCTAAGCTGGAAGCGAGT  TCGTGTACGGGACTACAAGTGTACGACGTGCGGAAGAT  GATCGCCAAGAGCGAGCAGGAAATCGGCAAGGCTACCGC  CAAGTACTTCTTACAGCAACATCATGAACTTTTTCAAGA  CCGAGATTACCCTGGCCAACGGCGAGATCCGGAAGCGGCC  TCTGATCGAGACAAACGGCGAAACCGGGGAGATCGTGTG  GGATAAGGGCCGGGATTTTGGCCACCGTCCGGAAGTGTG  AGCATGCCCAAGTGAATATCGTGAAAAAGACCGAGGTGC  AGACAGGGCGCTTCAGCAAAGAGTCTATCCTGCCAAGAG  GAACAGCGATAAGCTGATCGCCAGAAAGAAGGACTGGGA  CCCTAAGAAGTACGGCGGCTTCGACAGCCCCACCGTGGCC  TATTTCTGTGCTGGTGGTGGCCAAAGTGGAAAAGGGCAAGT  CCAAGAACTGAAGAGTGTGAAAGAGCTGCTGGGGATCA  CCATCATGGAAAAGAAGCAGCTTCGAGAAGAATCCCATCGA  CTTTCTGGAAGCCAAGGGGTACAAAGAAGTGAAAAGGA  CCTGATCATCAAGCTGCCTAAGTACTCCCTGTTGAGCTGG  AAAACGGCCGGAAGAGAATGCTGGCCTTCCCGCGGAAT  GCAGAAGGGAAACGAAGTGGCCCTGCCCTCCAAATATGTG  AACTTCCTGTACCTGGCCAGCCACTATGAGAAGCTGAAGG  GCTCCCCCGAGGATAATGAGCAGAAACAGCTGTTTGTGA  ACAGCACAAGCACTACCTGGACGAGATCATCGACGAGATC  AGCGAGTTCTCCAAGAGAGTATCCTGGCCGACGCTAATC  TGGACAAAGTGTGTCCGCCCTACAAACAAGCACCGGGATAA  GCCATCAGAGAGCAGGCCGAGAATATCATCCACTGTTT  ACCCTGACCAATCTGGGAGCCCTGCCGCTTCAAGTACTT  TGACACCACCATCGACCGGAAGAGGTACACCAGCACCAA  AGAGGTGCTGGACGCCACCCTGATCCACCAGAGCATCACC  GGCCTGTACGAGACCGGATCGACCTGTCTCAGCTGGGAG  CGCACAAAAGCCGGCGGCCACGAAAAGGCCGGCCAGG  CAAAAAGAAAAAGGAATTCGGCAGTGGAGAGGGCAGAG  GAAGTCTGCTAACATCGCGTGACGTCGAGGAGAAATCCTGG  CCAAATGACCGAGTACAAGCCACGGTGCCTCGCCACC  CGCAGCAGCTCCCCAGGGCCGTACGCACCTCGCCGCCG  CGTTCCGCGACTACCCCGCCACGCGCCACACCGTCTGATC  GGACCGCCACATCGAGCGGGTACCGAGCTGCAAGAATC  TTCTC.ACGCGCGTGGGCTCGACATCGGCAAGGTGTGGG  TCGCGGACGACGGCGCGCGGTGGCGGTCTGGACCACGCC  GGAGAGCGTCAAGCGGGGGCGGTGTTCCCGGAGATCGG  CCCGCGCATGGCGGAGTTGAGCGGTTCCCGGCTGGCCGCG  CAGCAACAGATGGAAGGCCTCCTGGCGCCGACCGGCCA  AGGAGCCCGCGTGGTTCTGGCCACCGTCCGGAGTCTCGCC  CGACCACAGGGCAAGGGTCTGGGCAGCGCGCTCGTGTCTC  CCCGGAGTGGAGCGCGCGAGCGCGCCGGGTGCCCGCCT  TCCTGGAGACCTCCGGCCCCGCAACCTCCCCTTCTACGAG  CGGCTCGGCTTACCGTCAACCGCCGACGTCGAGGTGCCCG  AAGGACCGGCACCTGGTGCATGACCCGCAAGCCCGGTGC  CTGAGAATTCTAACTAGAGCTCGCTGATCAGCCTCGACTG  TGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTGCCCTCCCC  GTGCCTTCTTACCCTGGAAGGTGCCACTCCCCTGTCT</p>
--	---

[0064]

	TTCCTAATAAAATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGT AGGTGTCATTCTATTCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACA GCAAGGGGGAGGATTGGGAAGAGAATAGCAGGCATGCTG GGGAGCGGCCGCGAGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCAC TCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTACTGAGCCGGGGCGAC CAAAGGTCGCCCCGACGCCGGGGCTTTGCCGGGGCGGCCTC AGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGCTGCCTGCAGGGGGCCCT GATGCGGTATTTTCTCCTTACGCATCTGTGCGGTATTTAC ACCGCATACTGCAAGCAACCATAGTACGCGCCCTGTAGC GGCGCATTAAAGCGGGGGGTGTGGTGGTTACGCGCAGCG TGACCGCTACACTTGCAGCGCCTTAGCGCCCGCTCCTTTC GCTTCTTCCCTTCCCTTCTCGCCACGTTTCGCGGGCTTCC CGTCAAGCTCTAAATCGGGGGCTCCCTTAGGGTTCGGATT TAGTGCTTTACGGCACCTCGACCCCAAAAACTTGATTG GGTGATGGTTACGTAGTGGCCATCGCCCTGATAGACGG TTTTTCGCCCTTTCAGCTTGGAGTCCACGTTCTTAATAGT GGACTCTTGTCCAACTGGAACAACACTCAACTCTATCTC GGGTATTCTTTTGAATTAATAAGGGATTTTCCGATTTCCG TCTATTGGTTAAAAAATGAGCTGATTTAACAAAAATTTAA CGCGAATTTTAAACAAAATATTAACGTTTACAATTTTATGGT GCACCTCAGTACAATCTGCTCTGATGCCGCATAGTTAAGC CAGCCCCGACACCCGCCAACACCCGCTGACGCGCCCTGAC GGGCTTGTCTGCTCCCGGCATCCGCTTACAGACAAGCTGT GACCGTCTCCGGGAGCTGCATGTGTCAGAGGTTTACCG TCATACCGAAACGCGCGAGACGAAAGGGCCTCGTGATC GCCTATTTTTATAGGTTAATGTCATGATAATAATGGTTTCT TAGACGTACAGTGGCACTTTTCCGGGAAATGTGCGCGGAA CCCTATTTGTTATTTTTCTAAATACATTCAAAATATGTATC CGCTCATGAGACAATAACCCTGATAAATGCTTCAATAATA TTGAAAAGGAAGAGTATGAGTATTCAACATTTCCCGTGT GCCCTTATTCCCTTTTTTGGCGCATTTTGCCTTCTGTTTTT GCTCACCGAAGACGCTGGTAAAGTAAAGATGCTGAA GATCAGTTGGGTGCACGAGTGGGTTACATCGAACTGGATC TCAACAGCGGTAAGATCCTTGAGAGTTTTCGCCCCGAAGA ACGTTTTCCAATGATGAGCACTTTTAAAGTTCTGCTATGTG GCGCGGTATTATCCCGTATTGACCGCGGCAAGAGCAACT CGGTCCCGCATACACTATTCTCAGAATGACTTGGTTGAGT ACTCACAGTACAGAAAAGCATCTTACGGATGGCATGAC AGTAAGAGAATTAAGCAGTGTGCCATAACCATGAGTGAT AACACTGCGGCCAACTTACTTCTGACAACGATCGGAGGAC CGAAGGAGCTAACCGCTTTTTTGCAACAACATGGGGATCA TGTAACCTCGCCTTGATCGTTGGGAACCGGAGCTGAATGAA GCCATACCAAACGACGAGCGTGACACCACGATGCCTGTAG CAATGGCAACAACGTTGCGCAAACTATTAAGTGGCAACT ACTTACTTAGCTTCCCGCAACAATTAATAGACTGGATG GAGCGGATAAAGTTGCAGGACCCTTCTGCGCTCGGCC TTCCGGCTGGCTGGTTTATTGCTGATAAATCTGGAGCCGGT GAGCGTGGAAGCCCGGTATCATTGCAGCACTGGGGCCAG ATGGTAAGCCCTCCCGTATCGTAGTTATCTACACGACGGG GAGTCAGGCAACTATGGATGAACGAAATAGACAGATCGCT GAGATAGGTGCCTCACTGATTAAGCATTGGTAACTGTCAG ACCAAGTTACTCATATATACTTTAGATTGATTTAAAACCT CATTTTTAATTTAAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTGA TAATCTCATGACCAAAATCCCTAACGTGAGTTTTCGTTCC
--	--

[0065]

		<p>ACTGAGCGTCAGACCCCGTAGAAAAGATCAAAGGATCTTC                  TTGAGATCCTTTTTTCTGCGCGTAATCTGCTGCTTGCAAA                  CAAAAAACCACCGCTACCAGCGGTGGTTTGGCCGGA                  TCAAGAGCTACCAACTCTTTTTCCGAAGGTAAGTGGCTTCA                  GCAGAGCGCAGATACCAAATACTGTTCTTCTAGTGTAGCC                  GTAGTTAGGCCACCCTTCAAGAACTCTGTAGCACCGCCT                  ACATACTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAAGTGGCTGCTGC                  CAGTGGCGATAAGTCGTGTCTACCGGGTGGACTCAAGA                  CGATAGTTACCGGATAAGGCGCAGCGGTGGGCTGAACGG                  GGGGTTGCTGCACACAGCCAGCTTGGAGCGAACGACCTA                  CACCGAACTGAGATACCTACAGCGTGAGCTATGAGAAAGC                  GCCACGCTTCCGAAGGGAGAAAGGCGGACAGGTATCCG                  GTAAGCGGCAGGGTCGGAACAGGAGAGCGCACGAGGGAG                  CTTCAGGGGAAACGCGCTGGTATCTTTATAGTCTGTCCG                  GTTTCGCCACCTCTGACTTGAGCGTCGATTTTTGTATGCT                  CGTCAGGGGGCGGAGCCTATGGA AAAACGCCAGCAACG                  CGGCCTTTTACGGTTCCTGGCCTTTTGCTGGCCTTTTGCTC                  ACATGT</p>
2	공여자 벡터	<p>TGCAGCTCTGGCCCGTGTCTCAAAATCTCTGATGTTACATT                  GCACAAGATAAAAAATATATCATCATGAACAATAAACTGT                  CTGCTTACATAAACAGTAATACAAGGGGTGTTATGAGCCA                  TATTCAACGGGAAACGTCGAGGCCGCGATTAAATTC AAC                  ATGGATGCTGATTTATATGGGTATAAATGGGCTCGCGATA                  ATGTCGGGCAATCAGGTGCGACAATCTATCGCTTGTATGG                  GAAGCCCGATGCGCCAGAGTTGTTCTGAAACATGGCAAA                  GGTAGCGTTGCCAATGATGTTACAGATGAGATGGTCAGAC                  TAAACTGGCTGACGGAATTTATGCCTTCCGACCATCAA                  GCATTTTATCCGTA CTCTGATGATGCATGGTTACTACCA                  CTGCGATCCCCGAA AAAACAGCATTCCAGGTATTAGAAGA                  ATATCCTGATTCAGGTGAAAATATTGTTGATGCGCTGGCA                  GTGTTCTGCGCCGTTGCATTGATTCTGTTTGTAAATTG                  TCCTTTTAAACAGCGATCGCGTATTTCTGCTCGCTCAGGCC                  AATCACGAATGAATAACGGTTTGGTTGATGCGAGTGATT                  TGATGACGAGCGTAATGGCTGGCCTGTGAACAAGTCTGG                  AAAGAAATGCATAAACTTTGCCATTCTCACCGGATTCAGT                  CGTCACTCATGGTGATTTCTCACTTGATAACCTTATTTTTG                  ACGAGGGGAAATTAATAGGTGATTGATGTTGGACGAGT                  CGGAATCGCAGACCGATACCAGGATCTTGCCATCCTATGG                  AACTGCCTCGGTGAGTTTTCTCCTCATTACAGAAACGGCT                  TTTTCAAAAATATGGTATTGATAATCCTGATATGAATAAAT                  TGCAGTTTCATTTGATGCTCGATGAGTTTTTCTAATCAGAA                  TTGGTTAATTGGTTGTAACATTATTCAGATTGGGCTTGATT                  TAAAACCTCATTTTTAATTTAAAAGGATCTAGGTGAAGATC                  CTTTTTGATAATCTCATGACCAAAATCCCTTAACGTGAGTT                  TTCGTTCCACTGAGCGTCAGACCCCGTAGAAAAGATCAA                  GGATCTTCTTGAGATCCTTTTTTCTGCGCGTAATCTGCTGC                  TTGCAAAACAAAAAACCACCGCTACCAGCGGTGGTTTGT                  TGCCGGATCAAGAGCTACCAACTCTTTTTCCGAAGGTAAC                  TGGCTTCAGCAGAGCGCAGATACCAAATACTGTTCTTCTA                  GTGTAGCCGTAGTTAGGCCACCACTTCAAGAACTCTGTAG                  CACCGCTACATACTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTG                  GCTGCTGCCAGTGGCGATAAGTCGTGTCTACCGGGTTGG                  ACTCAAGACGATAGTTACCGGATAAGGCGCAGCGGTCCGG                  CTGAACGGGGGTTCTGTCACACAGCCAGCTTGGAGCGA</p>

[0066]

	ACGACCTACACCGAACTGAGATACCTACAGCGTGAGCTAT GAGAAAGCGCCACGCTTCCCGAAGGGAGAAAGGCGGACA GGTATCCGGTAAGCGGCAGGGTCGGAACAGGAGAGCGCA CGAGGGAGCTTCCAGGGGAAACGCTGGTATCTTTATAG TCCTGTGGGTTTCGCCACCTCTGACTTGAGCGTCGATTTT TGTGATGCTCGTCAGGGGGGCGGAGCCTATGGAAAACGC CAGCAACGCGGCCTTTTTACGGTTCCTGGCCTTTGCTGGC CTTTTGCTCACATGTTCTTCTGCGTATCCCTGATTCTG TGGATAACCGTATTACCGCCTTGAGTGAGCTGATACCGCT CGCCGACGCCGAAACGACCGAGCGCAGCGAGTCAGTGAGC GAGGAAGCGGAAGAGCGCCAAACGCAAACCGCCTCTC CCGCGCGTGGCCGATTCAATATGCAGCTGGCAGACA GGTTTCCGACTGGAAAGCGGGCAGTGAGCGCAACGCAAT TAATGTGAGTATGCTACTCATTAGGCACCCAGGCTTAC ACTTTATGCTTCCGGCTCGTATGTTGTGGAATTGTGAGC GGATAACAATTTACACAGGAAACAGCTATGACCATGATT ACGCCGCGCCGCTGCTTCTCTGACCAGCATTCTCTCCC TGGCCTGTGCCGCTTCTGTCTGAGCTTGTGGCCTGGGT CACCTTACGGCTGGCCAGATCCTTCCCTGCCGCTCCTT CAGGTTCCGCTTCTCTCACTCCCTCTTCCCCTTGTCTCTG CTGTGTTGCTGCCAAGGATGCTTTTCCGGAGCACTTCT TCTCGCGCTGCACCACGTGATGCTCTGAGCGGATCCTC CCGCTGTGGGTCTCTCCGGCATCTCTCTCCCTACC CAACCCCATGCCGCTTCACTCGCTGGGTTCCCTTTTCTT CTCCTTCTGGGGCTGTGCCATCTCTCGTTTCTTAGGATGG CCTTCTCCGACGGATGTCTCCCTTGGGTCCCGCCTCCCTT CTTGTAGCCCTGCATCATCCGTTTTTCTGGACAACCCCA AAGTACCCCGTCTCCCTGGCTTAGCCACCTCTCCATCCTC TTGCTTTCTTTGCTGGACACCCCGTTCTCCTGTGGATTGG GGTACCTCTCACTCCTTTCATTTGGGCAGCTCCCTACCC CCCTTACCTCTCTAGTCTGTGCTAGCTCTTCCAGCCCCCTG TCATGGCATCTTCCAGGGGTCCGAGAGCTCAGCTAGTCTT TTCTCCAACCCGGCCCTATGTCCACTTCAGGACAGCAT GTTTGTGCTCCAGGGATCCTGTGTCCCGAGCTGGGACC ACCTTATATCCAGGGCCGTTAATGTGGCTCTGGTTCTG GGTACTTTTATCTGTCCCTCCACCCACAGTGGGGCGCGG CCGCATAACTTCGTATAGCATAATTATACGAAGTTATCTG ACCTTCTCTTCTCCACAGGGCTCGAGAGATCTGGCA GCGGAGAGGGCAGAGGAAGTCTTCTAACATGCGGTGACGT GGAGGAGAATCCCGCCCTAGGATGACCGAGTACAAGCC CACGGTGGCCTCGCCACCCGACGACGTCCCGAGGGCC GTACGCACCTCGCCGCGGTTTCGCGACTACCCGCCA CGCGCCACACCGTCGATCCGGACCGCCACATCGAGCGGGT CACCGAGCTGCAAGAACTCTTCTCACGCGGCTCGGGCTC GACATCGGCAAGGTGTGGTTCGCGGACGACGGCGCCGCG GTGGCGGTCTGGACCAGCCGGAGAGCGTCGAAGCGGGG GCGGTGTTGCGCGAGATCGGCCCGCATGGCCGAGTTGA GCGGTTCCCGGCTGGCCGCGCAGCAACAGATGGAAGGCCT CCTGGCGCCGACCCGCCAAGGAGCCCGCTGGTTCTG GCCACCGTCCGGCTCTCGCCGACCACCAGGGCAAGGGTC TGGCAGCGCCGTCGTGCTCCCGGAGTGAGGGCGGCCGA GCGCGCCGGGTGCGCCGCTTCTGGAGACCTCCGCGCC CGCACCTCCCTTCTACGAGCGGCTCGGCTTACCGTCAC CGCCGACGTCGAGGTGCCGAAGGACCGCGCACCTGGTGC
--	---

[0067]



	<p>ATGACCCGCAAGCCCGGTGCTGACTGTGCCTTCTAGTTGC  CAGCCATCTGTTGTTTCCCCCTCCCCGTGCCTTCCCTTGAC  CCTGGAAGGTGCCACTCCCCTGTCCTTTCCTAATAAAAATG  AGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGCATTCTATT  CTGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGAT  TGGAAGACAATAGCAGGCATGCTGGGGATGCGGTGGGCT  CTATGGATAAATTCGTATAGCATACATTATACGAAGTTATG  AGCTCAGGGGACAGCCCCCCCCAAAGCCCCAGGGATG  TAATTACGTCCTCCCCCGCTAGGGGGCAGCAGCGAGCCG  CCCCGGGCTCCGCTCCGGTCCGGCGCTCCCCCGCATCCCC  GAGCCGGCAGCGTCCGGGGACAGCCCGGCACGGGGAAG  GTGGCACGGGATCGCTTTCCTCTGAACGCTTCTCGCTGCTC  TTTGAGCCTGCAGACACCTGGGGGGATACGGGAAAAAG  CTTTAGGCTGAAAGAGAGATTTAGAATGACAGAATCATAG  AACGGCCTGGGTTGCAAAGGAGCACAGTGTCTATCCAGAT  CCAACCCCTGCTATGTGCAGGGTCATCAACCAGCAGCCC  AGGCTGCCCAGAGCCACATCCAGCCTGGCCTTGAATGCCT  GCAGGGATGGGGCATCCACAGCCTCCTTGGGCAACCTGTT  CAGTGGGTCACCACTCTGGGGGAAAAGTGCCTCCTCA  TATCCAACCAACCTCCCTGTCTCAGTGTAAAGCCATT  CCCCCTGTCTATCAAGGGGGAGTTTGTGTGACATTGTTG  GTCTGGGGTGACACATGTTGCCAATTCAGTGCATCACGG  AGAGGCAGATCTTGGGGATAAGGAAGTGCAGGACAGCAT  GGACGTGGGACATGCAGGTGTTGAGGGCTCTGGGACTC  TCCAAGTACAGCGTTCAGAACAGCCTTAAGGATAAGAAG  ATAGGATAGAAGGACAAGAGCAAGTTAAAACCCAGCAT  GGAGAGGAGCACAAGGACACAGACACTGCTGGTCCC  TGTGCTGAGCCTGCATGTTGATGGTGTCTGGATGCAAGC  AGAAGGGGTGGAAGAGCTTGCCTGGAGAGATACAGCTGG  GTCAGTAGGACTGGGACAGGCAGCTGGAGAAITGCCATGT  AGATGTTACATAATCGTCAAATCATGAAGGCTGGAAG  CCCTCAAGATCCCCAAGACCAACCCCAACCCACCCACCG  TGCCCACTGGCCATGTCCCTCAGTGCACATCCCCACAGTT  CTTCATCACTCCAGGGACGGTGACCCCCCACCTCCGTG  GGCAGCTGTGCCACTGCAGCACCGCTCTTTGGAGAAGGTA  AATCTTGCTAAATCCAGCCGACCTCCCTGGCACAACG  TAAGGCCATTATCTCTCATCCAACCTCCAGGACGGAGTCAG  TGAGAATATTGGCGCGCCGAATTCGCGACGATCGGTG  ACATAACTTCGTATAGGATACTTTATACGAAGTTATCAATT  CAGGCTAGTTATTAATAGTAATCAATTACGGGGTCATTAGT  TCATAGCCCATATATGGAGTTCGGCGTTACATAACTTACGG  TAAATGGCCCGCCTGGCTGACCGCCCAACGACCCCGGCC  ATTGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTAACGCCA  ATAGGGACTTTCATTGACGTCAATGGGTGGAGTATTTAC  GGTAAACTGCCCACTTGGCAGTACATCAAGTGTATCATAT  GCCAAGTACGCCCCCTATTGACGTCAATGACGGTAAATGG  CCCCTGGCATTATGCCAGTACATGACCTTATGGGACTT  TCCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAGTCATCGCTATTA  CCATGGTGCAGGTGAGCCCCACGTTCTGCTTCACTTCCCC  ATCTCCCCCCTCCCCACCCCAATTTGTATTTATTTATT  TTTTAATTATTTGTGCAGCGATGGGGCGGGGGGGGGGG  GGGGCGCGGCCAGGCGGGCGGGCGGGCGAGGGGG  GGGGCGGGCGAGGCGGAGAGGTGCGGCGGCAGCCAATC  AGAGCGGCGCTCCGAAAGTTTCTTTTATGGCGAGGCG</p>
--	--

[0068]

	GCGGCGGCGGCGGCCCTATAAAAAGCGAAGCGCGCGGCG GGCGGGGAGTCGCTGCGACGCTGCCTTCGCCCCGTGCCCC GCTCCGCCCGCCCTCGCGCCGCCCGCCCGGCTCTGACT GACCGGTTACTCCACAGGTGAGCGGGCGGGACGGCCCT TCTCCTCCGGGCTGTAATTAGCGCTTGGTTAATGACGGCT TGTTTCTTTTCTGTGGCTGCGTAAAAGCCTTGAGGGGCTCC GGGAGGGCCCTTTGTGCGGGGGAGCGGCTCGGGGGGTG CGTGCGTGTGTGTGCGTGGGAGCGCCGCTGCGGCTC CGCGCTGCCCGGCGGCTGTGAGCGCTGCGGGCGCGGCGG GGGCTTTGTGCGCTCCGACGTGTGCGCGAGGGGAGCGCGG CCGGGGCGGTGCCCGCGGTGCGGGGGGGGCTCGGAGG GGAACAAGGCTGCGTGGGGGTGTGCGTGGGGGGGT GAGCAGGGGGTGTGGGCGCTCGGTGCGGCTGCAACCCCC CCTGCACCCCCCTCCCGAGTTGCTGAGCACGGCCCGGCTT CGGGTGCGGGGCTCCGTACGGGGCGTGGCGGGGGCTCGC CGTGCCGGGCGGGGGTGGCGGACGTTGGGGTGCCTGGG CGGGCGGGGCGCCTCGGGCCGGGAGGGCTCGGGGA GGGGCGGGCGGCCCGGAGCGCCGGCGGCTGTGAGG CGCGGCGAGCCGACGCCATTGCCTTTATGGTAATCGTGC GAGAGGGCGCAGGACTTCTTTGTCCAAATCTGTGCGG AGCCGAAATCTGGGAGGCGCCCGCACCCCTCTAGCGG GCGCGGGCGAAGCGGTGCGGCGCCGCGAGGAAGGAAAT GGGCGGGAGGGCCTTCGTGCGTCCCGCGCCCGCTCCC TTCTCCCTCTCCAGCCTCGGGGTGTCCGGGGGGACG GCTGCCTTCGGGGGGACGGGGCAGGGCGGGGTTGCGCT CTGGCGTGTGACCGCGGCTCTAGACCTCTGCTAACCAT GTTATGCCTTCTCTTTTCTACAGCTCCTGGGCAACGT GCTGGTATTGTGCTGTCTATCATTGCGAAAGATTGT GTACAACCATGGAGAGCGACGAGAGCGGCTGCCCGCCAT GGAGATCGAGTGCCGATCACCGGCACCTGAACGGCGTG GAGTTCGAGCTGGTGGGCGGAGAGGGCACCCCAAG CAGGGCCGATGACCAACAAGATGAAGAGCACCAAGGC GCCCTGACCTTACGCCCTACTGCTGAGCCACGTGATGG GCTACGGCTTCTACCACTTCGGCACCTACCCAGCGGCTAC GAGAACCCTTCTGACGCCATCAACAACGGCGGCTACA CCAACCCCGCATCGAGAAGTACGAGGACGGCGGCGTGCT GCACGTGAGCTTACGTAACCGCTACGAGGCGCGCGCGTG ATCGGCGACTTCAAGGTGGTGGGACCGGCTTCCCGAGG ACAGCGTATCTTACCGACAAGATCATCCGACGCAACGC CACCGTGGAGCACCTGCACCCATGGGCGATAACGTGCTG GTGGGACGCTTCGCCCGCACCTTACGCTGCGCGACGGCG GCTACTACAGCTTCGTGGTGGACAGCCACATGCACTTCAA GAGCGCATCCACCCAGCATCTGCAGAACGGGGCCCC ATGTTCCGCTTCGCCCGGCTGGAGGAGCTGCACAGCAACA CCGAGCTGGGATCGTGGAGTACCAGCACGCTTCAAGAC CCCCATCGCTTCGCCAGATCCCGGCTCAGTGTCCAATT CTGCCGTGGACGGCACCGCGGACCGGCTCCACCGGATC TCGCTAAAACGGTGAATTCCTCCTCAGGTGCAGGTGCC TATCAGAAGGTGGTGGCTGGTGGCAATGCCCTGGCTC ACAAATACCACTGAGATCTTTTCCCTGCCAAAATTAT GGGGACATCATGAAGCCCTTGAGCATCTGACTTCTGGCT AATAAAGGAAATTTATTTTCAATTGCAATAGTGTGTTGAAT TTTTGTGCTCTCCTCCTCGGAAGGACATATGGGAGGGCAA ATCATTAAAACATCAGAATGAGTATTGGTTTAGAGTTTG
--	---

[0069]

	<p>GCAACATATGCCATATGCTGGCTGCCATGAACAAAGGTT  GGCTATAAAGAGGTCATCAGTATATGAAACAGCCCCCTGC  TGTCATTCCTTATTCATAGAAAAGCCTTGACTTGAGGTT  AGATTTTTTTTATATTTTGTGTTATTTTTTCTTAAAC  ATCCCTAAAATTTCTTACATGTTTTACTAGCCAGATTTTT  CCTCCTCTCCTGACTACTCCAGTCATAGCTGTCCCTCTTCT  CTTATGGAGATCACCGGTATAACTTCGTATAATGTATACTA  TACGAAGTTATGGTACCTTAATTAAGTTAACATGCATAGTA  CTGAGCTCACGGGGACAGCCCCCCCCAAAGCCCCAGGG  ATGTAATTACGTCCCTCCCCGCTAGGGGGCAGCAGCGAG  CCGCCCGGGCTCCGCTCCGGTCCGGCGCTCCCCCGCAT  CCCCGAGCCGGCAGCGTGCGGGGACAGCCCCGGCACGGG  GAAGGTGGCACGGGATCGCTTTCCTCTGAACGCTTCTCGCT  GCTCTTTGAGCCTGCAGACACCTGGGGGATACGGGGAAA  AAGCTTTAGGCTGAAAGAGAGATTTAGAATGACAGAATCA  TAGAACGGCCTGGGTTGCAAAGGAGCACAGTGTCTATCCA  GATCCAACCCCTGCTATGTGCAGGGTCAATCAACCAGCAG  CCCAGGCTGCCAGAGCCACATCCAGCCTGGCCTTGAATG  CCTGCAGGGATGGGGCATCCACAGCCTCCTTGGGCAACCT  GTTCACTGCGTCAACCACCTCTGGGGAAAAACTGCCTCC  TCATATCCAACCCAAACCTCCCTGTCTCAGTGTAAAGCCA  TTCCCCCTTGCTCTATCAAGGGGGAGTTTGTGTGACATTT  TTGGTCTGGGGTGACACATGTTTGCCAATTCAGTGCATCAC  GGAGAGGCAGATCTTGGGGATAAGGAAGTGCAGGACAGC  ATGGACGTGGGACATGCAGGTGTTAGGGCTCTGGGACAC  TCTCCAAGTACAGCGTTTCAAGAACAGCCTTAAGGATAAGA  AGATAGGATAGAAGGACAAAGAGCAAGTTAAACCCAGC  ATGGAGAGGAGCACAAAAGGCCACAGACTGCTGGTCT  CCTGTGCTGAGCCTGCATGTTGATGGTGTCTGGATGCAA  GCAGAAGGGGTGGAAGAGCTTGCCTGGAGAGATACAGCT  GGGTACGTAGGACTGGGACAGGCAGCTGGAGAATTGCCAT  GTAGATGTTTATACAAATCGTCAAATCATGAAGGCTGAAA  AGCCCTCCAAGATCCCCAAGACCAACCCCAACCCACCCAC  CGTGCCCACTGGCCATGTCCCTCAGTGCCACATCCCCACA  GTTTCTATCACCTCCAGGGACGGTACCACCCCACTCCG  TGGGCAGCTGTGCCACTGCAGCACCGCTCTTTGGAGAAGG  TAAATCTTGCTAAATCCAGCCGACCCCTCCCTGGCACAA  CGTAAGGCCATTATCTCTCATCCAACCTCCAGGACGGAGTC  AGTGAGAATATTGTTTAAACACTAGGGACAGGATTGGTGA  CAGAAAAGCCCATCTTAGGCCTCCTCTCTAGTCTCC  TGATATTGGGTCTAACCCCACTCCTGTTAGGCAGATTCC  TTATCTGGTGACACACCCCAATTTCTGGAGCCATCTCTCT  CCTTGCCAGAACCTCTAAGGTTTGCTTACGATGGAGCCAG  AGAGGATCTGGGAGGGAGAGCTTGGCAGGGGTGGGAG  GGAAGGGGGGGATGCGTGACCTGCCCGTTCTCAGTGGCC  ACCTGCGCTACCTCTCCAGAACCTGAGCTGCTCTGACG  CGGCTGTCTGGTGCCTTCACTGATCCTGGTGTGCACTT  CCTTACACTTCCAAGAGGAGAAGCAGTTTGGAAAACAA  AATCAGAATAAGTTGGTCTGAGTTCTAATTTGGCTCTTC  ACCTTTCTAGTCCCAATTTATATTGTTCCCGTGCCTCA  GTTTTACCTGTGAGATAAGGCCAGTAGCCAGCCCCGTCT  GGCAGGGCTGTGGTGAAGGAGGGGGGTGTCCTGTGGAAA  ACTCCCTTTGTGAGAAATGGTGCCTTAGGTGTTACCAGG  TCGTGGCCGCTCTACTCCCTTTCTTTCTCCATCCTTCT</p>
--	---

[0070]

	<p>TCCTTAAAGAGTCCCAGTGTCTCTGGGACATATTCCTCC  GCCCAGAGCAGGGTCCCGCTTCCCTAAGGCCCTGCTCTGG  GCTTCTGGGTTGAGTCTTGGCAAGCCAGGAGAGGGCGC  TCAGGCTTCCCTGTCCCTTCTCGTCCACCATCTCATGC  CCCTGGCTCTCCTGCCCTTCCCTACAGGGGTTCTGGCTC  TGCTCTGTTTAAACACTGGCCGTCGTTTTACAACGTCGTGA  CTGGGAAAACCCCTGGCGTTACCCAACTTAATCGCCTTGCA  GCACATCCCCCTTTCGCCAGCTGGCGTAATAGCGAAGAGG  CCCGCACCGATCGCCCTTCCCAACAGTTGCGCAGCCTGAA  TGCGAATGGCGCCTGATGCGGTATTTCTCCTTACGCATC  TGTGCGGTATTTACACCCGCATATGGTGCCTCTCAGTACA  ATCTGCTCTGATGCCGCATAGTTAAGCCAGCCCCGACACC  CGCAACACCCGCTGACGCGCCCTGACGGGCTTGTCTGCT  CCCGCATCCGCTTACAGACAAGCTGTGACCGTCTCCGGG  AGCTGCATGTGTCAGAGGTTTTACCGTCTACCCGAAAC  GCGCGA</p>
--	--

[0071]

[0073] [실시예 2]

[0074] 유전체 세이프 하버 후보 선별

[0076] 암 관련 유전자이며, miRNA이고, functional small RNA로부터 300 kb 이상 떨어진 위치, 유전자의 5' 말단으로부터 50 kb 이상 떨어진 위치, 복제 기점으로 50 kb 이상 떨어진 위치, Ultra-conserved 영역으로부터 50 kb 이상 떨어진 위치, 낮은 전사 활성도를 보이는 위치, 복제수 변이 (copy number variation) 영역에 포함되지 않는 위치, Open chromatin 영역에 포함되는 위치, 인간 염색체 상에 한 개의 copy만 존재하는 서열 및 TTA

sequence (transposon) 없는 서열을 기준으로 잡아 GSH 후보를 선별하였다.

[0077] 이후, gRNA 도출 tool인 CRISPick, DeepSpCas9 및 RGEN을 사용하여 표 1에 나타낸 바와 같이, 3개의 GSH 후보 영역 및 그에 상응하는 gRNA 서열을 확보하였다. 상기 CRISPick (Broad institute)은 gRNA가 유전체 상의 상보적인 위치에 얼마나 특이적으로 반응할 수 있는지 여부를 on-target score를 통해 나타낸다. DeepSpCas9은 gRNA에 의한 유전체 편집 효율성을 indel frequency score를 통해 보여준다. RGEN은 염색체와 gRNA의 mismatch 여부를 확인할 수 있다.

표 2

[0079]

서열번호	명칭	염색체	시작	끝	gRNA 서열
3	GSH1	9	24894446	24894525	CTTCAGTGCTCTACTCTTGT
4	GSH2	3	9064276	9064355	GTAAGCAAACCACAACGTCT
5	GSH3	4	120174229	120174308	TCTGAGACAGCTAATATCAT

[0081] [실시예 3]

[0082] 유전체 세이프 하버 및 AAVS1을 표적으로 하는 gRNA/Cas9 발현 벡터 제작

[0084] AAVS1, GSH1, GSH2 및 GSH3을 표적으로 하는 gRNA insert를 gRNA/Cas9 발현 벡터(px459)에 하기와 같이 도입하였다.

[0085] AAVS1, GSH1, GSH2 및 GSH3을 표적으로 하는 gRNA insert 서열에 기반한 DNA oligo를 합성하였다. 이후 제한 효소인 BbsI을 처리하여 gRNA/Cas9 발현 벡터를 절단하고, 절단되어 선형화된 gRNA/Cas9 발현 벡터에 상기 합성한 DNA oligo를 도입한 후 ligation 하였다. 이후 PCR을 통해 도입 여부를 확인한 후, Sanger sequencing을 통해 벡터에 도입된 gRNA 서열을 검증하였다. 상기 과정에 대한 모식도를 도 3에 나타내었다.

표 3

[0087]

서열번호	명칭	염기서열
6	GSH1-primerF	CACCGTTCAGTGCTCTACTCTTGT
7	GSH1-primerR	AAACACAAGAGTAGAGCACTGAAC
8	GSH2-primerF	CACCGTAAGCAAACCACAACGTCT
9	GSH2-primerR	AAACAGACGTTGTGGTTTGCTTAC
10	GSH3-primerF	CACCGTCTGAGACAGCTAATATCA
11	GSH3-primerR	AAACTGATATTAGCTGTCTCAGAC
12	AAVS1-primerF	ACCGTCCCCTCCACCCACAGTG
13	AAVS1-primerR	AACCACTGTGGGGTGGAGGGGAC

[0088] [실시예 4]

[0089] 공여자 벡터 제작

[0091] 효율적인 HDR을 촉진시키기 위해 공여자 벡터에 표적에 따른 상동성 서열 ( $\geq 800$  kb)을 하기와 같이 도입하였다. CRISPR-Cas9 시스템에 의해 DSB가 일어나는 위치의 상부 또는 하부 약 800 kb를 각각 좌 상동성 서열 및 우 상동성 서열 (left homology arm, right homology arm)으로 지칭하였다. 이후 AAVS1, GSH1, GSH2 및 GSH3의 유전체 내 위치에 따른 서열번호 14 내지 21의 좌 상동성 서열 및 우 상동성 서열을 PCR을 통해 인간 지방줄기세포로부터 확보한 유전체를 기반으로 합성하였다. 이후 제한 효소인 PmeI 및 NotI를 처리하여 공여자 벡터를 절단하였다. Gibson assembly master mix (NEB)를 이용해 절단으로 선형화된 공여자 벡터에 상동성 서열을

도입하고, PCR을 통해 도입 여부를 확인한 후, Sanger sequencing을 통해 벡터에 도입된 상동성 DNA 서열을 검증하였다. 상기 과정을 통하여 서열번호 22 내지 25의 공여자 벡터를 획득하였으며, 상기 과정에 대한 모식도를 도 4에 나타내었다.

표 4

서열번호	명칭	염기서열
14	GSH1-RHA	TGTGGGAAGCTTCTTTCCAACCTGGTTCCTGTCCATACCC ACGTAATAATATAAGAAAGAAGGATAGAAATATAGATT AAAAGAAGACCTGAAGTCGAAGGAAGGGACTAATTGTT GAGAGATTGAAATGCAACCAATTTCCATCAGATGTTTT ATCGGTACTCTGTAGTTCTATTCCGTCCCAGTTTTCCATA AATTTATAGATAAAAAGAATATTTATATTGCATTTTGTA TGCATATATGCATACATACATATCACTTAAATATATATAT ATATAAATTGCATGTTATGCACACTTAAAAATCTTTAAA ATATTGAATGCTTAATTACTTAGGACAAAAATAGCTTACAT AGGAAACAATTATTTCCGACAGAATAATTTAGGAGACAA TAGCATTTTGTGCTGTGCAGAGATGATAAAGAACTTCT GGTTTTATATGTAACCTAAAACCTGCAGGATAAATAGGT ACGTAATACAAATGGCAGTTGCCTCACTGCAATTTTCTGA GCTGTGTTGCTAGTCTGACACTCCTGAAAAATTAATATTT AGACATCTCTGTAATTGTCCAGAGGGCTGGAGTGCCTTC AAATTATATCCCCCTCTATTTAATCAACCATGTTAGTA ATTTACTTTTCATTAGTTTATTGATAATTTCTATAGGGAAA GTTTGCTAATCACTGTGTAATAATATAATTTCAACAGCC AAAATAACTGCCATAAATATGGAACCTGTCTTAGTTG TTTTCTCTTGCTATGAAAGAATACCACAGACTGGGTAATG TATAGAGAAGAG
15	GSH1-LHA	GCAAATAGCAAGTCTTCTCTGGTTCCTTGAGCTCTGTTTT TGATGACTTCACCCTGGAGGTAACAGCTTTCCTAAGGCCT GACATGCAGGCCTGCTGCATTGCAAACTCCCCTGCTCAT TTTTGGCAGTTGTGCTGATTTATGGGGCTATTTGATTTA TTTAATGTACCATGCCTTTGATTGCATATACTCTATAGCA GTCACCTCAAAATGCAAAACAACACATCATATGTTCTTTA ATTACTCCCATCCCCTTATTATCAATCACTGCCAATATC AGCAGAATGGCTGTGATTCAATGCTATAAAAATTAAGGTCA GCAAACCTGGGTTTTGCAGAAGTGAATAGCAGCAATTCT GTTTATATTCTTAAATGTTCAATTCTAAAACCTATTATCA GAAAAATGGTATTTGAGATCAGTCTTGTTAGAAGAATGG GATGGGAAAAAAGATATAACAGTTGGGCAAGAGAGAGG AAAGCAAATGTAGCACTAGGGAAAAAGTTGTAGAAGAA AGTAAAAAATAAAGATGAGAAGATAGTAGCTCT TAAGGATATTCATTCTGACTTATGAAAGACTGTAATGTTT AGCACACACAGACACATACAAAACACATGAACCTGTAA AATTCTCAAAGGTCCAGTTTTTATTCAAAATTCTATACT TCAACTTCTGAACTCACTCCTTTTTTTTTCAAGTTCCTC ATTTCTCCCTTAAAAATGGATGCTAACCATTTTAAGC TTAGTAATTTGTACATGCTTTTCTGGAATACTACAAAT ATGATCAATGCTGTGATCTTTCAGTGTCTACTCT

[0093]

16	GSH2-RHA	<p>TCTAGGCCAAATCTGGCCTCCCAATTGTTTTATAAATAAA                  ATTTTATTAAACGTAACCACTCCATTCAITTTGCTGTGCT                  CTGGTTGTTTTGCAATACAACAGTAGGGTTAGGTAGATA                  ATACAGGCTGTGTGTACATGATGAAGCCAAAAACATTT                  GCTCTCTGGCTCTTTACAGAATGAATTTGCTTATATTTCTT                  CTAGGATGTCAATTTGTCTGCTTAATTCACAGAAGGACA                  AATTTTAAACATAACTTACTTCTATGGCCTGAATGTTGCG                  TACACTGAAAATTTGATTTGTTGAAATCGATCCCCAATTTG                  ATAGTATTAGGAGGTAGGGCTTTGGAGATGTGATTAGAT                  CATGAGGGTGTAACCTTTATTAATGGGATTAGTGCTTTTA                  TATGGGGTTGAAGAGACCCGAGCTCCCCCTCCACCTTGTG                  AGGATGCAGAAAAGAAGATACATTCTGTGAAGTGGAAAGC                  CGGCCTCACTAGACACCAATATGCCAGTATTTTGATCT                  TGGCCTCCAGCCTTCAGAACTTACAGCAGTCCAGAAA                  GATTAAGACACCCACCTGAAATGTTAATTTTGTCTAAAA                  TAATCTTGCAITTAAGATCTGAAATATGACCTAAGTATTA                  TCTGAGGAGTCAATGCTGATTTATTGGTGGTGGATACTGT                  GATTCTGTATTAAGAATGGATCTGAAGCCACATAAGATA                  ACTGTGATTACTTAGTGCTATTTTCAATGGCTGTGAGAA                  ACAACCTTGTGACCAGAATTTGAAACCTGCATAAACAA                  AACTCAACATGTTTTGAAGGCCTTACACTCTTCTCTCA                  GG</p>
17	GSH2-LHA	<p>CAGACACATGTTCCCCAGAAGAGGATTTGCCATTCTGAC                  AAATCTCCATCCAAGGAATGGGAAATTCATTATCCCTTCC                  ACTAGAATTAACACTGTGAAATTTATATGAGGAAGAAG                  TAGTAGTAGAAAAGTTATGTTTGTCTTCACTATAAGA                  AAAAAATGCAAAATCAGGAAAAATGTATCTAAACTATTA                  CTTTTACAAAGGCAAAAACAGCCTGTTTGTCTCTAATCA                  GTCCTGTTGATAAAAACACTAGGCTGTACTGTTCTTCTCAGA                  GAGAGGCAAAATGGGGGGAGTTATAAGATTTGCGCCCTAC                  TGCTGTTAGTAGAATGAACAAGACAGAGTAAAAGCCACA                  AGTGGAAATGTGCTAGTATTTCCCTCTATAATTAACCCAAC                  ACTTAGGTAGCCTTTAAAGTGAAAGGAGCCCTCCAAATG                  ATGGAGGCACACAGGAGGTAATTATGTGCTTTCAATAAA                  TGCCTGAAAGCTCACAAATTTCTTTGGGGAGATACAATCTC                  TGGAAAGGCTTGCAATGTCACCTCAATTTCAITTTATTTAT                  TTTAACAAATTGTATGTTCTGTGGAGGAACTTTATTTCCC                  AAAAAAGATGAACGTATAATAAACAGTTCTTTATTTTAA                  AACTTATGGTGAGAGAAATTTCAATTTTAGATAATTCCAT                  TGTCTATAAAGAGTCTCTATTAATTAAGCTTAAGTTCCAA                  AAGATAATGCCACATTATTATTGTAGGTAGCCATTATAAT                  TCTCAAATTTCTATTGTTACATTCTGCAAGACAGTGGTAA                  GCAAACCAACG</p>
18	GSH3-RHA	<p>TCATGGGCCAAAATGAATGGAATCAAACCTGAGACACA                  TTCTGTAAATGGGGCTCTATTTGAGAAATGTGCATTATT                  TTATCAGCTTCTTATTTTAAACATTCTACCCTGTCAATAC                  TAATACCAAGTGTTCAATTTCTTTATTAGTTTAAATGGGA                  GAAAACAATGCAGAAAGCTTAATAACTGTTCTATTTTAA                  AAGCCTTTATAGAAAACATAATATAAAAAGTGATATGAA                  CTAGGCACAAGCAAAAACACTGACTTTAATATGTTATATGTT                  AATCTGTTAAAATACAGTACATTTACTGCAGAATGTTAG                  CAGGGTATATTTGTAGATAATAGATCATTGACATTTTAT                  CCTATATCCTTTTTACCCTTTTATTCTTTTAAACATTGATT</p>

[0094]

		<p>ACCTTTGTTATAAAAAGCAACAACAATAGTTTGTAAAAG                  ATTAAGATATTTAAATATTTAAAAATTTTCATAACTATA                  TTAGTAAACAGTAGTACATAAGTCTTGATAGGTACAAAT                  GATGTCTCAAAGACAGATGAGGTGGAAAATTACCACTC                  TAGCTCATGGCATGACCCAGCCGTGCAGAGGAAAGATT                  TCTTCTCCTCCCTATTCACTCCGGGTCCAGCTATCACT                  AAATATATCGGGGGTCCGGTTGCTGATCAGCAGCCTTAA                  GCCTGAACATGGTGGGTCTTTGCATTAGTTCTCAATTCC                  CACCACCCTCCTCCTTCTGTGTCACGAGGCTCACTCAT                  TTCTCAGTGCCCTTCCAGTTACTGTCAAATCATATAAA                  CTCATTTCTCTGCCTCCAGCCTTTTATTTCATC</p>
19	GSH3-LHA	<p>GGCTTCCCTCTGTGATGGGTAGATAAATTTGCTTAATATG                  TAAACAGTCTTTTCAACACTCTGTGCTTAAATAATCATTG                  TTGGTTTGCTTTTCTTAGTATTCCATATTAAGTAATGACT                  TGGCTAATGAGAAGGATGCTTGTAAGTATATTAGCATCA                  AGTTCAAATATAGAGAGATTAATAAACCTTCCCAGGTC                  AACACACTGGTCATTGACAAATATGGACCAGATCTCATC                  TCCAAAACCCACACAATTATACCAGGTAGCTCATTCTT                  TCTTCTAGACATCTTATTTCCAGGGAGTAGTGAAGGTC                  TACAAAACCTTTCTACTAAATAGGAAATATATTTGTGT                  CAGATGTAAGCCCAGAAAAGCAATGGCTAAACTGCTATG                  TATCAAAAACCTTTGCAAACCTTATAACAGTTAAAATTTAC                  TTCTAGCTATGTTTAGAGCCCTAAGGAGATAATGGCAAG                  TCATTTTTCTCTTTATACATATGTCATCATTATGGACA                  GAAAAATAGTTCTCAATTGTAAAAAATAGCTCTCTATAG                  GATTTGCTGAGTTTTTTATGGCTAGAGTTATTAAGTAAAA                  TAAATGACATCTGAGAGCACTCTGCTTTGCTTTGGCTTC                  AAATAATGTATTTTACTATATTTTTTCACTCTTCGCTGCCA                  TAAGTGGCAGAAAAGAAAACCGCTTTTCAAATGGCTAGTG                  CCTAAAAGCAAATACTTTGTGGATCTTGGGGCCAGTGT                  AAACTCAGAATGCAAGATATCTTCTCAGCTTCAGTACTT                  GCACAATGCCTGTCTTTATTAACATGAGTGATTGCAAA                  TATGATGTTTCTGAGACAGCTAATA</p>
20	AAVS1-RHA	<p>ACTAGGGACAGGATTGGTGACAGAAAAGCCCATCCTTA                  GGCTCCTCCTCCTAGTCTCCTGATATTGGGTCTAACCC                  CCACCTCCTGTAGGCAGATTCCTTATCTGGTGACACACC                  CCCATTTCTGGAGCCATCTCTCCTTGGCAGAACCTCT                  AAGGTTTGCTTACGATGGAGCCAGAGAGGATCCTGGGAG                  GGAGAGCTTGGCAGGGGGTGGGAGGGAAGGGGGGATG                  CGTGACCTGCCCGTTCTCAGTGGCCACCCTGCGCTACCC                  TCTCCAGAACCTGAGCTGCTGTAGCGCGCTGTCTGGTG                  CGTTTCACTGATCCTGGTGCTGCAGCTTCCCTTACACTTCC                  CAAGAGGAGAAGCAGTTTGGAAAACAAAATCAGAATA                  AGTTGGTCTGAGTTCTAACTTTGGCTTTCACCTTTCTA                  GTCCCCAATTTATATTGTTCCCTCCGTGCGTCAGTTTACCT                  GTGAGATAAGGCCAGTAGCCAGCCCCGCTTGGCAGGGC                  TGTGTTGAGGAGGGGGTGTCCGTGTGGAAAACCTCCTT                  TGTGAGAATGGTGGCTCCTAGGTGTTACCAGGTCGTGG                  CCGCTCTACTCCCTTTCTCTTTCTCCATCCTTCTTTCCTT                  AAAGAGTCCCAGTGCTATCTGGGACATATTCCCTCCGCC                  AGAGCAGGGTCCCCTTCCCTAAGGCCCTGCTCTGGGCTT                  CTGGGTTTGGTCTTGGCAAGCCAGGAGAGGGGCTCA                  GGCTTCCCTGTCCCCCTTCTCGTCCACCATCTCATGCC</p>

[0095]

		CTGGCTCTCTGCCCTTCCCTACAGGGGTTCTGGCTCTGCTCT
21	AAVS1-LHA	TGCTTTCTCTGACCAGCATTCTCTCCCTGGGCTGTGCC GCTTTCTGTCTGCAGCTTGTGGCCTGGGTACCTCTACGG CTGGCCAGATCCTTCCCTGCCGCTCCTTCAGGTTCCGT CTTCTCCACTCCCTCTTCCCTTGTCTCTGTGTGTGTC TGCCCAAGGATGCTCTTCCGGAGCACTTCTTCTCGGCG CTGCACCACGTGATGCTCTGAGCGGATCCTCCCGTGT CTGGGTCCTCTCCGGCATCTCTCCCTCACCACCC CATGCCGTCTTCACTCGTGGGTTCCCTTTTCTTCTCCTT CTGGGGCTGTGCCATCTCTCGTTTCTTAGGATGGCCTTC TCCGACGGATGCTCCCTTGGCTCCCGCTCCCTTCTTG TAGGCCTGCATCATCACCCTTTTTCTGGACAACCCAAAG TACCCCGTCTCCCTGGCTTACAGCACCTCCTATCCTCTTG CTTCTTTTGGCTGGACACCCCGTTCTCTGTGGATTGGG TCACCTCTACTCCTTTCATTTGGGCAGCTCCCTACCC CCTTACTCTCTAGTCTGTGTAGCTTCTCCAGCCCTGT CATGGCATCTTCCAGGGGTCGAGAGCTCAGCTAGTCTTC TTCTCCAACCCGGGCCCTATGTCCACTTCAGGACAGCA TGTTTGTGCTCCAGGGATCCTGTGTCCCGAGCTGGGA CCACCTTATATTCCAGGGCCGGTTAATGTGGCTCTGGTT CTGGGTACTTTTATCTGTCCCTCCACCCACAGTGGGGC
22	GSHI 공여자 벡터	TGCAGCTCTGGCCCGTGTCTCAAATCTCTGATGTTACAT TGCACAAGATAAAAAATATATCATCATGAACAATAAACT GTCTGTCTACATAAACAGTAATACAAGGGGTGTTATGAG CCATATTCAACGGGAACGTCGAGGCCGCGATTAAATTC CAACATGGATGCTGATTTATATGGGTATAAATGGGCTCG CGATAATGTCCGGCAATCAGGTGCGACAATCTATCGCTT GTATGGGAAGCCCGATGCGCCAGAGTTGTTCTGAAACA TGGCAAAGGTAGCGTTGCCAATGATGTTACAGATGAGAT GGTCAGACTAACTGGCTGACGGAATTTATGCCTCTTCCG ACCATCAAGCATTTTATCCGTACTCCTGATGATGCATGGT TACTCACCCTGCGATCCCGGAAAAACAGCATTCCAGG TATTAGAAGAATATCTGATTAGGTGAAAAATTTGTTG ATGCGCTGGCAGTGTCTGCGCCGGTTCATTGATTCC TGTTTGTAATGTCTTTTAAACAGCGATCGCGTATTTCTG CTCGCTCAGGCGCAATCAGAAATGAATAACGGTTTGGTT GATGCGAGTGATTTTATGACGAGCGTAATGGCTGGCCT GTTGAAACAAGTCTGGAAAGAAATGCATAAACTTTTGCCA TTCTCACCGGATTCACTGCTCACTCATGGTGATTTCTCAC TTGATAACCTTATTTTACGAGGGGAAATTAATAGGTTG TATTGATGTTGGACGAGTCGGAATCGCAGACCGATACCA GGATCTTGCCATCCTATGGAAGTGCCTCGGTGAGTTTTCT CCTTCAATACAGAAACGGCTTTTCAAAAAATATGGTATTG ATAATCCTGATATGAATAAATTGCAGTTTCATTTGATGCT CGATGAGTTTTCTAATCAGAATTGGTTAATTGGTTGTA CATTATTAGATTGGGCTTGATTTAAACTTCATTTTTAA TTTAAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTGGATAATCTCA TGACCAAAATCCCTTAACTGAGTTTTCGTTCCACTGAGC GTCAGACCCCGTAGAAAAGATCAAAGGATCTTCTTGAGA TCTTTTTTCTGCGGTAATCTGCTGCTTGCAAAACAAA AAACCACCGCTACCAGCGGTGGTTGTTTGGCCGATCAA GAGCTACCAACTTTTTCCGAAGGTAAGTGGCTTCAGCA

[0096]



	<p>GAGCGCAGATACCAAATACTGTTCTTCTAGTGTAGCCGT  AGTTAGGCCACCACCTTCAAGAACTCTGTAGCACCCGCTA  CATACTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGCTGCTGC  CAGTGGCGATAAGTCGTGTCTTACCGGGTTGGACTCAAG  ACGATAGTTACCGGATAAGGGCCAGCGGTGCGGGCTGAAC  GGGGGGTTCGTGCACACAGCCAGCTTGGAGCGAACGAC  CTACACCGAACTGAGATACCTACAGCGTGAGCTATGAGA  AAGCGCCACGCTTCCCGAAGGGAGAAAGGCGGACAGGT  ATCCGGTAAGCGGCAGGGTCGGAACAGGAGAGCGCACG  AGGGAGCTTCCAGGGGAAACGCTTGGTATCTTTATAGT  CCTGTCGGGTTTCGCCACCTCTGACTTGAGCGTCGATTTT  TGTGATGCTCGTCAGGGGGCGGAGCCTATGGA AAAACG  CCAGCAACGCGGCCTTTTACGGTTCCTGGCCTTTTGCTG  GCCTTTTGCTCACATGTTCTTTCCTGCGTITATCCCCTGATT  CTGTGGATAACCGTATTACCGCCTTTGAGTGAGCTGATAC  CGCTCGCCGACGCCGAACGACCGAGCGCAGCGAGTCAGT  GAGCGAGGAAGCGGAAGAGCGCCCAATACGCAAAACCGC  CTCTCCC CGCGGTTGGCGGATTCAATTAATGCAGCTGGCA  CGACAGGTTTCCCGACTGGAAGCGGGCAGTGAGCGCAA  CGCAATTAATGTGAGTTAGCTCACTCATTAGGCACCCCA  GGCTTTACACTTTATGCTTCCGGCTCGTATGTTGTGTGGA  ATTGTGAGCGGATAACAATTTACACAGGAAACAGCTAT  GACCATGATTACGCCGCGGCGCGCAAAATAGCAAGTCTT  CTCTGGTCTTTGAGCTCTGTTTTTGATGACTTCACCTGG  AGGTAACAGCTTTCCTAAGGCCTGACATGCAGGCCTGCT  GCATTGCAAACTCCCTCTGCTCATTTTTGGCAGGTTGTGC  TGATTTATGGGGCTATTGATTTATTAATGTACCATGCC  TTTGATTGCATATACTCTATAGCAGTCACTCAAAATGCAA  ACAAACACATCATATGTTCTTTAATTACTCCCATCCCCCT  TATTATCAATCACTGCCAATATCAGCAGAATGGCTGTGAT  TCATGCTATAAAATTAAGGTCAGCAAACTTGGGTTTTGCA  GAAGTGAATAGCAGCAATTCTGTTTATATTCTTTAATGTT  TCAATTCTAAAACCTATTATCAGAAAAATGGTATTTGAGA  TCAGTCTTGTTAGAAGAATGGGATGGGAAAAAAGATATA  ACAGTTGGCAAAGAGAAGGAAAGCAAATGTAGCACTA  GGGAAAAAGTTGTAGAAGAAAGTAAAAA AAAAAATAAA  GATGAGAAGATAGTAGCTCTTAAGGATATTCAATCTGAC  TTATGAAAGACTGTAATGTTTAGCACACACAGACACATA  CACAAAACACATGAACTTGTAAAATTCTCAAAGGTCCAGT  TTTTATTCAAATTCCTATACTTCAACTTCTTGAATCTCAC  TCCTTTTTTTTTCAAGTTCCTCATTTCTCCCTTAAAAAA  TGGATGCTAACCATTTTAAGCTTAGTAATTTTGTACATGC  TTTTCTGGAAATACTACAAATATGATCAATGTCTGTGATC  TCTTCAGTGTCTACTCTGCGGCCGCATAACTTCGTATAG  CATACATTATACGAAGTTATCTGACCTCTTCTTCTCC  CACAGGGCCTCGAGAGATCTGGCAGCGGAGAGGGCAGA  GGAAGTCTTCTAACATGCGGTGACGTGGAGGAGAATCCC  GGCCCTAGGATGACCGAGTACAAGCCCACGGTGCGCCTC  GCCACCCGCGACGACGTCCCGAGGGCCGTACGCACCCCTC  GCCGCGCGGTTCCCGACTACCCCGCCACGCGCCACACC  GTCGATCCGGACCGCCACATCGAGCGGGTCAACGAGCTG  CAAGAACTCTTCTACGCGCGTGGGGTTCGACATCGGC  AAGGTGTGGTTCGCGGACGACGCGCGCGGTGGCGGTTC  TGACCACGCCGAGAGCGTCAAGCGGGGGCGGTTC</p>
--	--

[0097]

	GCCGAGATCGGCCGCGCATGGCCGAGTTGAGCGGTTCC CGGCTGGCCGCGCAGCAAACAGATGGAAGGCCTCCTGGCG CCGCACCGGCCCAAGGAGCCCGGTGTTCTCGGCCACC GTCGGCGTCTCGCCCCACCACAGGGCAAGGGTCTGGGC AGCGCCGTCTGTGCTCCCCGGAGTGGAGGCGCCGAGCGC GCCGGGGTGCCCGCTTCTGGAGACCTCCGCGCCCCGC AACCTCCCCTTCTACGAGCGGCTCGGCTTACCGTACCCG CCGACGTCGAGGTGCCCGAAGGACCGCGCACCTGGTGCA TGACCCGCAAGCCCGGTGCCTGACTGTGCCTTCTAGTTGC CAGCCATCTGTTGTTGCCCTCCCCGTGCCTTCCTTGA CCCTGGAAGGTGCCACTCCCCTGCTCCTTCTAATAAAA TGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCT ATTCTGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGA GGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGCTGGGGATGCGGT GGGCTCTATGGATAACTTCGTATAGCATAACATTATACGA AGTTATGAGCTCACGGGGACAGCCCCCCCCAAAGCCCC CAGGGATGTAATTACGTCCTCCCCCGCTAGGGGGCAGC AGCGAGCCGCCCCGGGCTCCGCTCCGGTCCGGCGCTCCC CCCCATCCCCGAGCCGCGAGCGTGGGGGACAGCCCGG GCACGGGGAAGGTGGCAGGGATCGCTTCTCTGAACG CTTCTCGCTGCTCTTTGAGCCTGCAGACACCTGGGGGAT ACGGGAAAAAGCTTTAGGCTGAAAGAGAGATTTAGAAT GACAGAAATCATAAGACCGGCTGGGTGCAAAGGAGCAC AGTGCTCATCCAGATCCAACCCCTGCTATGTGAGGGTC ATCAACCAGCAGCCAGGCTGCCAGAGCCACATCCAGC CTGGCCTTGAATGCCTGCAGGGATGGGGCATCCACAGCC TCCTTGGGCAACCTGTTAGTGCGTCACCACCCTTGGGG GAAAACTGCCTCCTCATATCCAACCCAACTCCCCTGT CTCAGTGTAAAGCAATCCCCCTGTCTATCAAGGGGA GTTTGCTGTGACATTGTTGGTCTGGGGTGACACATGTTG CCAATTCAGTGCATCAGGAGAGGCAGATCTGGGGATA AGGAAGTGCAGGACAGCATGGACGTGGACATGCAGGT GTTGAGGGCTCTGGGACACTCTCCAAGTCACAGGTTCA GAACAGCCTTAAGGATAAGAAGATAGGATAGAAGGACA AAGAGCAAGTTAAAACCCAGCATGGAGAGGAGCACAAA AAGGCCACAGACTGTGGTCCCTGTGTCTGAGCCTGC ATGTTGATGGTGTCTGGATGCAAGCAGAAGGGGTGGAA GAGCTTGCCTGGAGAGATACAGCTGGGTGAGTAGGACTG GGACAGGCAGCTGGAGAATTGCCATGTAGATGTTTCATAC AATCGTCAAATCATGAAGGCTGGAAAAGCCCTCCAAGAT CCCCAAGACCAACCCCAACCCACCCACCGTGCCACTGG CCATGTCCCTCAGTGCCACATCCCCACAGTTCCTCATCAC CTCCAGGGACGGTGACCCCCCACCCTCCGTGGGCAGCTG TGCCACTGCAGCACCGCTCTTTGAGAAGGTAATCTTG CTAAATCCAGCCGACCCCTCCCCTGGCACAACGTAAGGC CATTATCTCTCATCCAATCCAGGACGGAGTCAAGTGA ATATTGGCGCGCGAATTCTCGGACGATCGGTGACAT AACTTCGTATAGGATACTTTATACGAAGTTATCAATTCAG GCTAGTTATTAATAGTAATCAATTACGGGGTCAATTAGTTC ATAGCCATATATGGAGTTCGCGTTACATAACTTACGGT AAATGGCCCCGCTGGCTGACCGCCCAACGACCCCGCCC ATTGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTAACGCC AATAGGGACTTTCCATTGACGTCAATGGGTGGAGTATT ACGGTAAACTGCCCACTTGGCAGTACATCAAGTGATCA
--	--

[0098]

TATGCCAAGTACGCCCCCTATTGACGTCAATGACGGTAA ATGGCCCCCTGGCATTATGCCAGTACATGACCTTATGG GACTTTCCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAGTCATCG CTATTACCATGGTCGAGGTGAGCCCCACGTTCTGCTTAC TCTCCCCATCTCCCCCCCCCTCCCCACCCCCAATTTTGTATT TATTTATTTTTAATTTTTTGTGCAGCGATGGGGGCGGG GGGGGGGGGGGGCGCGGCCAGGCGGGGCGGGGCGGG GCGAGGGGCGGGGCGGGGCGAGGCGGAGAGGTGCGGCG GCAGCCAATCAGAGCGGCGCTCCGAAAGTTTCCTTTT ATGGCGAGGCGGGCGGGCGGGCGGCCATAAAAAGCG AAGCGCGGGGGCGGGGAGTCGCTGCGACGCTGCCTT CGCCCCGTGCCCGCTCCGCCCGCTCGCGCGCCCCG CCCCGCTCGACTGACCGGTTACTCCACAGGTGAGCG GGCGGGACGGCCCTTCTCCTCCGGGCTGAATTAGCGCTT GGTTAATGACGGCTTGTCTTTTCTGTGGCTGCGTGAA AGCCTTGAGGGCTCCGGGAGGGCCCTTTGTGCGGGGG AGCGGCTCGGGGGTGCCTGCGTGTGTGTGCGTGGGG AGCGCCGCTGCGGCTCCGCGCTGCCCGCGGCTGTGAG CGCTGCGGGCGGGCGGGGCTTTGTGCGCTCCGCACT GTGCGGAGGGGAGCGGGCGGGGGCGGTGCCCGCG GTGCGGGGGGGCTGCGAGGGGAACAAGGCTGCGTGC GGGGTGTGTGCGTGGGGGGTGTGAGAGGGGTGTGGG CGTTCGGTGGGCTGCAACCCCCCTGCACCCCCCTCCC GAGTTGCTGAGCACGGCCCCGCTTCGGGTGCGGGCTCC GTACGGGGCGTGGCGCGGGGCTCGCCGTGCCGGCGGGG GGTGGCGCAGGTGGGGTTCGGGGCGGGGCGGGGCGG CCTCGGGCGGGGAGGGCTCGGGGAGGGGCGGGCGG CCCCGGAGCGCGGGGGCTGTGAGGCGGGCGGAGCCG CAGCCATTGCCTTTTATGTAATCGTGCAGAGGGCGCA GGGACTTCCTTTGTCCAAATCTGTGCGGAGCCGAAATCT GGGAGGCGCCCGCACCCCCCTAGCGGGCGGGGGCG AAGCGGTGCGGGCGCGGAGGAAGGAAATGGGCGGGGA GGGCTTCGTGCGTCCCGCGCCCGCTCCCTTCTCCCT CTCCAGCCTCGGGCTGTCCGCGGGGGACGGCTGCCTT CGGGGGGACGGGGCAGGGCGGGTTCGGCTTCTGGCGT GTGACCGGGGCTTAGAGCCTCTGTAACCATGTTTATG CCTTCTTTTTTCTACAGCTCCTGGCAACGTGCTGGTT ATTGTGCTGTCTCATTTTTGGCAAAGAATTGTGTACAA CCATGGAGAGCGACGAGAGCGGCCTGCCCGCATGGAG ATCGAGTGCCGCATCACCGCACCTGAACGGCGTGGAG TTCGAGCTGTTGGGCGGGGAGAGGGCACCCCCAAGCAG GGCCGATGACCAACAAGATGAAGACCAAAAGGCGC CCTGACCTTACGCCCTACCTGCTGAGCCACGTGATGGG TACGGCTTCTACCACTTCGGCACCTACCCAGCGGCTACG AGAACCCCTTCTGCACCCATCAACAACGGCGGTACA CCAACACCCGATCGAGAAGTACGAGGACGGCGGTGC TGCAGTGAGCTTACGCTACCGCTACGAGGCGGGCGG TGATCGGCGACTTCAAGGTGGTGGCACCGGCTTCCCCG AGGACAGCGTATCTTACCGACAAGATCATCCGAGCA ACGCCACCGTGAGCACCTGCACCCCATGGGCGATAACG TGCTGGTGGGAGCTTCCCGCACCTTACGCTGCGCG ACGGCGGCTACTACAGCTTCTGGTGGACAGCCACATGC ACTTCAAGAGCGCCATCCACCCAGCATCCTGCAGAACG GGGGCCCATGTTCCGCTTCCCGCGTGGAGGAGCTGC
---

[0099]

ACAGCAACACCGAGCTGGGCATCGTGGAGTACCAGCACG CCTTCAAGACCCCATCGCCTTCGCCAGATCCCGCGCTCA GTCGTCCAATTCTGCCGTGGACGGCACCCCGGACCCGG CTCCACCGGATCTCGCTAAACGCGTGAATCACTCCTCAG GTGCAGGCTGCCTATCAGAAGGTGGTGGCTGGTGTGGCC AATGCCCTGGCTCACAATACCACTGAGATCTTTTTCCCT CTGCCAAAATTATGGGGACATCATGAAGCCCTTGAGC ATCTGACTTCTGGCTAATAAAGGAAATTTATTTTCATTGC AATAGTGTGTTGGAATTTTTGTGTCTCTCACTCGGAAGG ACATATGGGAGGGCAAATCATTAAAAACATCAGAATGAG TATTTGGTTTAGAGTTTGGCAACATATGCCCATATGCTGG CTGCCATGAACAAAGGTTGGCTATAAAGAGGTCATCAGT ATATGAAACAGCCCCCTGCTGTCCATTCTTATCCATAG AAAAGCCTTGACTTGAGGTTAGATTTTTTTATATTTGTT TTGTGTTATTTTTTCTTAAACATCCCTAAAAATTTCCITTA CATGTTTTACTAGCCAGATTTTTCTCTCTCCTGACTACT CCCAGTCATAGCTGTCCCTCTTCTTATGGAGATCACCG GTATAACTTCGTATAATGTATACTATAACGAAGTTATGGTA CCTTAATTAAGTTAACATGCATAGTACTGAGCTCACGGG GACAGCCCCCCCCAAAGCCCCAGGGATGTAATTACGT CCCTCCCCGCTAGGGGGCAGCAGCGAGCCCGCCGGGGC TCCGCTCCGGTCCGGCGCTCCCCCGCATCCCCGAGCCGG CAGCGTGCGGGGACAGCCGGGCACGGGGAAGGTGGCA CGGGATCGCTTTCCTTGAACGCTTCTCGTGTCTTTGA GCCTGCAGACACCTGGGGGGATACGGGGAAAAAGCTTTA GGCTGAAAGAGAGATTTAGAATGACAGAATCATAGAAC GGCCTGGGTTGCAAGGAGCACAGTGTCTATCCAGATCC AACCCCTGTCTATGTGCAGGGTCATCAACCAGCAGCCCA GGCTGCCAGAGCCACATCCAGCCTGGCCTTGAATGCCT GCAGGGATGGGGCATCCACAGCCTCCTTGGGCAACCTGT TCAGTGCCTCACCACCCTCTGGGGAAAACTGCCTCCT CATATCCAACCCAAACCTCCCCTGTCTCAGTGTAAAGCCA TTCCCCCTGTCTATCAAGGGGGAGTTTGTGTGACATT GTTGGTCTGGGGTGACACATGTTTGCCAATTCAGTGCATC ACGGAGAGGCAGATCTTGGGGATAAGGAAGTGCAGGAC AGCATGGACGTGGGACATGCAGGTGTTGAGGGCTCTGGG ACACTCTCCAAGTCACAGCGTTCAGAACAGCCTTAAGGA TAAGAAGATAGGATAGAAGGACAAAGAGCAAGTAAAA CCCAGCATGGAGAGGAGCACAAAAAGGCCACAGACT GCTGGTCCCTGTGTCTGAGCCTGCATGTTTGATGGTGTCT GGATGCAAGCAGAAGGGGTGGAAGAGCTTGCCTGGAGA GATACAGCTGGGTCAGTAGGACTGGGACAGGCAGCTGGA GAATTGCCATGTAGATGTTACATAATCGTCAAATCATG AAGGCTGAAAAGCCCTCCAAGATCCCCAAGACCAACCC CAACCCACCCACCGTGCCCACTGGCCATGTCCCTCAGTGC CACATCCCCACAGTTCTTACACTCCAGGGACGGTGAC CCCCACCTCCGTGGGCAGCTGTGCCACTGCAGCACCG CTTTTGGAGAAGGTAATCTTGCTAAATCCAGCCCGAC CCTCCCTGGCACAACGTAAGGCCATTATCTCTCATCCAA CTCCAGGACGGAGTCAGTGAGAATATTGTTTAAACTGTG GGAAGCTTCTTCCAACCTGGTTCCTGTCCATACCCACGT AAAAATTTAAAGAAAGAAAGGATAGAAATATAGATTTAA AGAAGACCTGAAGTCGAAGGAAGGGACTAATTGTTGAG AGATTTGAAATGCAACCAATTTCCATCAGATGTTTTATC
---

[0100]

		<p>GGTACTCTGTAGTTCTATTCCGTCACAGTTTCCATAAAT          TTATAGATAAAAAAGAATATTTTATATTGCATTTTGTATGC          ATATATGCATACATACATATCACTTAAATATATATATATA          TAAAAATTGCATGTTATGCACACTTAAAAATCTTAAAAATA          TTGAATGCTTAATTACTTAGGACAAAATAGCTTACATAG          GAAACAATTATTTCCGGACAGAAATAATTTAGGAGACAATA          GCATTTTGTGCTGTTGCAGAGATGATAAAGAAGCTTCTGG          TTTTATATGTAACCTAAAAGCTGCAGGATAAATAGGTAC          GTAATACAAATGGCAGTTGCCTCACTGCAATTTCTGAGC          TGTGTTGCTAGTCTGACACTCCTGAAAAATTAATATTTAG          ACATCTCTGTAATTGTCCAGAGGGCTGGAGTGCCTTCAA          ATTATATCCCOCTCTATTTTAAATCAACCATGTTAGTAATT          TACTTTTCATTAGTTTATTGATAATTCTATAGGGAAAGTT          TGCTAATCACTGTGTAATAATAATTTTCAAACAGCCAA          AATAACTGCCATAAAAATATGGAACACTGCTTAGTTTGT          TCTCTTGCTATGAAAGAATACCACAGACTGGGTAATGTA          TAGAGAAGAGGTTTAAACACTGGCCGTCGTTTTACAACG          TCGTGACTGGGAAAACCCCTGGCGTTACCCAACCTAATCG          CCTTGACAGCATCCCOCTTTCCGACAGTGGCGTAATAGC          GAAGAGGCCCGCACCGGATCGCCCTTCCAACAGTTGCGC          AGCCTGAATGGCGAATGGCGCCTGATGCGGTATTTCTCC          TTACGCATCTGTGCGGTATTTACACCCGCATATGGTGCAC          TCTCAGTACAATCTGCTCTGATGCCGCATAGTTAAGCCAG          CCCCACACCCGCCAACACCCGCTGACGCGCCCTGACGG          GCTTGTCTGCTCCCGGCATCCGCTTACAGACAAGCTGTGA          CCGTCTCCGGGAGCTGCATGTGTCAGAGGTTTTTACCCTC          ATCACCAGAAACGCGCA</p>
23	GSH2 공여자 벡터	<p>TGCAGCTCGGCCCGTGTCTCAAAATCTCTGATGTTACAT          TGCACAAGATAAAAATATATCATGAACAATAAAACT          GTCTGCTTACATAAACAGTAATACAAGGGGTGTTATGAG          CCATATTC AACGGGAAACGTCGAGGCCGCGATTAAATTC          CAACATGGATGCTGATTTATATGGGTATAAATGGGCTCG          CGATAATGTGGGCAATCAGGTGCGACAATCTATCGCTT          GTATGGGAAGCCCGATGCGCCAGAGTTGTTCTGAAACA          TGGCAAAGGTAGCGTTGCCAATGATGTTACAGATGAGAT          GGTCAAGACTAACTGGCTGACGGAATTTATGCCCTTCCG          ACCATCAAGCATTTTATCCGTACTCCTGATGATGCATGGT          TACTCACCCTGCGATCCCGGAAAAACAGCATTCCAGG          TATTAGAAGAATATCCTGATTAGGTGAAAAATATTGTTG          ATGCGCTGGCAGTGTCTGCGCCGTTGCATTGATTCC          TGTTTGTAAATGTCTTTTAAACAGCGATCGCGTATTTCTG          CTCGCTCAGGCGCAATCACGAATGAATAACGGTTTGGTT          GATGCGAGTGATTTTATGACGAGCGTAATGGCTGGCCT          GTTGAACAAGTCTGGAAAGAAATGCATAAACTTTTGCCA          TTCTCACCAGATTAGTTCGTCACATGTTGATTTCTCAC          TTGATAACCTTATTTTACGAGGGGAAATTAATAGGTTG          TATTGATGTTGACGAGTCCGAATCGCAGACCGATACCA          GGATCTTGCCATCCTATGGAAGTGCCTCGGTGAGTTTTCT          CCTTCATTACAGAAACGGCTTTTTCAAAAATATGGTATTG          ATAATCCTGATATGAATAAATGCAAGTTTCAATTTGATGCT          CGATGAGTTTTCTAATCAGAATTGGTTAATTGGTTGTA          CATTATTCAGATTGGGCTTGATTTAAACTTTCATTTTAA          TTTAAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTGATAATCTCA          TGACCAAAATCCCTTAAAGTGAAGTTTTCGTTCCACTGAGC</p>

[0101]

	GTCAGACCCCGTAGAAAAGATCAAAGGATCTTCTTGAGA TCCTTTTTTCTGCGCGTAATCTGCTGCTTGCAAACAAAA AAACCACCGCTACCAGCGGTGGTTTGGCCGGATCAA GAGTACCAACTCTTTTTCCGAAGGTAAGTGGCTCAGCA GAGCGCAGATACCAAACTGTTCTTCTAGTGTAGCCGT AGTTAGGCCACCACTTCAAGAACTCTGTAGCACCGCCTA CATACTCGCTCTGCTAATCCTGTACCAGTGGCTGCTGC CAGTGGCGATAAGTCGTGTCTTACCGGGTTGGACTCAAG ACGATAGTTACCGGATAAGGCGCAGCGGTGCGGGCTGAAC GGGGGTTTCGTGCACACAGCCAGCTTGAGCGAACGAC CTACACCGAACTGAGATACCTACAGCGTGAAGTATGAGA AAGCGCCACGCTTCCGAAGGGAGAAAGCGGACAGGT ATCCGGTAAGCGGCAGGGTCGGAACAGGAGAGCGCACG AGGGAGCTTCCAGGGGAAACGCTGATCTTTATAGT CCTGTGGGTTTCGCCACCTCTGACTTGAGCGTCGATTTT TGTGATGCTCGTCAGGGGGCGGAGCCTATGAAAAACG CCAGCAACGCGGCCTTTTACGGTTCCTGGCCTTTTGCTG GCCTTTTGCTCACATGTTCTTTCTGCGTTATCCCTGATT CTGTGGATAACCGTATTACCGCCTTGTAGTGAAGTGTATC CGCTCGCGCAGCCGAACGACCGGAGCGCAGCGAGTCACT GAGCGAGGAAGCGGAAGAGCGCCCAATACGCAAAACCGC CTCTCCCGCGCGTTGGCCGATTCAATATGACGCTGGCA CGACAGGTTTCCGACTGGAAGCGGGCAGTGAGCGCAA CGCAATTAATGTGAGTTAGCTCACTCATTAGGCACCCCA GGCTTTACACTTTATGCTTCCGGCTCGTATGTTGTGGA ATTGTGAGCGGATAACAATTCACACAGGAACAGCTAT GACCATGATTACGCCGCGCCGACACACATGTTCCCC AGAAGAGGATTTGCCATTCTGACAAATCTCCATCCAAGG AATGGGAAATTCATTATCCCTTCCACTAGAATTAACGT GAAATTAATTTAGTAGGAAGAAGTAGTAGAAGAAATTT ATGTTTGTCTTCTCACTATAAGAAAAAATGCAAAATCA GGAAAAATGTATCTAAACTATTACTTTTACAAAGGCAAA AACAGCCTGTTGCTATCTAATCAGTCTGTTGATAAAAC TCAGGCTGTAAGTGTCTTTCAGAGAGAGGCAATGGGG GGAGTTATAAGATTTGCGCCCTACTGCTGTAGTAGAATG AACAAGACAGAGTAAAGGCCACAAGTGAATTTGTGCTA GTATTTCTCTATAAATTAACCCAACTTAGGTAGCCTTT AAAGTAAAGGAGCCCTCCAATGATGGAGGCACACAG GAGGTAATTATGTGCTTCAATAAATGCCTGAAAGCTCA CAATTTCTTTGGGGAGATACAATCTTGAAAGGCTTGC ATTGTCACTCCAATTTCAITTTATTTTAAACAAATTTGTA TGTTCTGTGGAGAACTTTATTTCCAAAAAGATGAACGT ATAATAAACCACTTCTTTATTTTAAACTTATGGTGAGAG AAATTTCAATTTAGATAATTCATTGTCTATAAAGAGTC TCTATTAATTAAGCTTAAGTTCCAAAAGATAATGCCACAT TATTATTGTAGGTAGCCATTATAATTCTCAAATTTCTATT GTTACATTTGCAAGACAGTGGTAAGCAAACCAACCGG CGGCCGCATAACTTCGTATAGCATACATTATACGAAGTT ATCTGACCTTCTCTCTCCACAGGGCCTCGAGAGAT CTGGCAGCGGAGAGGGCAGAGGAAGTCTTCTAACATGCG GTGACGTGGAGGAGAAATCCCGGCCCTAGGATGACCGAGT ACAAGCCACGGTGCCTCGCCACCCGCGACGACGTCC CCAGGGCCGTACGCACCTCGCCGCGCGTTCGCCGACT ACCCGCCACGCGCCACACCGTCGATCCGGACCGCCACA
--	--

[0102]

	<p>TCGAGCGGGTCACCGAGCTGCAAGAACTTTCCTCACGC          GCGTCGGGCTCGACATCGGCAAGGTGTGGGTGCGGACG          ACGGCGCCCGGTGGCGGTCTGGACCACGCCGGAGAGCG          TCGAAGCGGGGGCGGTGTTCGCCGAGATCGGCCCGGCA          TGGCCGAGTTGAGCGGTTCCCGGCTGGCCGCGCAGCAAC          AGATGGAAGGCTCCTGGCGCCGACCGGCCCAAGGAGC          CCGCGTGGTTCTGGCCACCGTCGGCGTCTCGCCGACCA          CCAGGGCAAGGCTCTGGGCAGCGCGTCTGTCTCCCGG          AGTGGAGGCGGCGAGCGCGCCGGGTGCCCGCTTCT          GGAGACCTCCGCGCCCGCAACCTCCCTTCTACGAGCG          GCTCGGCTTACCGTACCGCGACGTCGAGGTGCCCGA          AGGACCGGCACCTGGTGCATGACCCGCAAGCCCGTGC          CTGACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTGTTGCC          CCTCCCCGTGCCTTCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCC          CACTGTCTTTCTAATAAAAATGAGGAAATGATCGCAT          TGTCTGAGTAGGTGTATTCTATTCTGGGGGTGGGGTGG          GGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGC          AGGCATGCTGGGGATGCGGTGGGCTCTATGGATAACTTC          GTATAGCATACATTATACGAAGTTATGAGCTCACGGGGA          CAGCCCCCCCCAAAGCCCCAGGGATGTAATTACGTCC          CTCCCCGCTAGGGGGCAGCAGCGAGCCCGGGGGCTC          CGCTCCGGTCCGGCGCTCCCCCGCATCCCCGAGCCGGC          AGCGTGCGGGACAGCCCGGCACGGGGAAGGTGGCAC          GGGATCGCTTTCCTGTAACGCTTCTCGTGTCTTTGAG          CCTGCAGACCTGGGGGATACGGGGA AAAAGCTTTAG          GCTGAAAGAGAGATTTAGAATGACAGAATCATAGAACG          GCCTGGGTTGCAAAGGAGCACAGTGTCTATCCAGATCCA          ACCCTGCTATGTGACAGGTCATCAACCAGCAGCCAG          GCTGCCAGAGCCACATCCAGCCTGGCCTTGAATGCCTG          CAGGGATGGGGCATCCACAGCCTCCTTGGGCAACCTGTT          CAGTGGTCAACACCCTCTGGGGGAAAACCTGCCTCTC          ATATCCAACCAAACTCCCTGTCTCAGTGTAAAGCCAT          TCCCCCTGTCTATCAAGGGGGAGTTGTCTGTGACATTG          TTGGTCTGGGGTGACACATGTTTCCCAATTCAGTGCATCA          CGGAGAGGCAGATCTTGGGGATAAGGAAGTGCAGGACA          GCATGGACGTGGGACATGCAGGTGTGAGGGCTCTGGGA          CACTCTCCAAGTCAACAGGTTGAGAACAGCCTTAAGGAT          AAGAAGATAGGATAGAAGGACAAAGAGCAAGTTAAAC          CCAGCATGGAGAGGAGCACAAAAGGCCACAGACTG          CTGGTCCCTGTGTCTGAGCCTGCATGTTGATGGTGTCTG          GATGCAAGCAGAAGGGGTGGAAGAGCTTGCCTGGAGAG          ATACAGCTGGGTCAGTAGGACTGGGACAGGCAGCTGGAG          AATTGCCATGTAGATGTTACATAAATCGTCAAATCATGA          AGGCTGGAAAAGCCCTCCAAGATCCCCAAGACCAACCCC          AACCCACCCACCGTGCCACTGGCCATGTCCCTCAGTGCC          ACATCCCCACAGTCTTTCATCACCTCCAGGGACGGTGACC          CCCCCACCTCCGTGGGCAGCTGTGCCACTGCAGCACCGC          TCTTTGGAGAAGGTAATCTTGCTAAATCCAGCCGACC          CTCCCTGGCACAACGTAAGGCCATTATCTCTCATCCAAC          TCCAGGACGGAGTCAAGTGAATAATTGGCGCGCCGAATT          CTGGCAGCATCGGTGACATAACTTCGTATAGGATACTT          TATACGAAGTTATCAATTCAGGCTAGTTATTAATAGTAAT          CAATTACGGGGTCATTAGTTCATAGCCCATATATGGAGTT          CCGCGTACATAACTACGGTAAATGGCCCGCTGGCTG</p>
--	---

[0103]

ACCGCCCAACGACCCCGCCATTGACGTCAATAATGAC  
GTATGTTCCCATAGTAAACGCCAATAGGGACTTTCCATTGA  
CGTCAATGGGTGGAGTATTTACGGTAAACTGCCCACTTG  
GCAGTACATCAAGTGTATCATATGCCAAGTACGCCCCCT  
ATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCGCTGGCATTAT  
GCCCAGTACATGACCTTATGGGACTTTCCTACTTGGCAGT  
ACATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCATGGTCGAGGT  
GAGCCCCACGTTCTGCTTCACTCTCCCATCTCCCCCCC  
TCCCCACCCCAATTTTGTATTTATTTATTTTAAATTATT  
TTGTGCAGCGATGGGGCGGGGGGGGGGGGGGGGGCGCG  
CGCCAGGCGGGCGGGCGGGCGAGGGCGGGGGCGGG  
GCGAGGCGGAGAGGTGCGGGCAGCCAATCAGAGCGG  
CGCGCTCCGAAAGTTTCTTTATGGCGAGGCGGGCGG  
GCGGGCGCCCTATAAAAAGCGAAGCGCGCGGGGGCGG  
GGAGTCGCTGCGACGCTGCCTTCGCCCGTGCCCGCTCC  
GCCGCGCTCGCGCCGCCCGCCCGCTCTGACTGACC  
GCGTTACTCCACAGGTGAGCGGGCGGGACGGCCCTTCT  
CCTCCGGGTGTAATTAGCGCTTGGTTAATGACGGCTTG  
TTCTTTTCTGTGGCTGCGTGAAGCCCTTGAGGGCTCCG  
GGAGGGCCCTTTGTGCGGGGGAGCGGCTCGGGGGTGC  
GTGCGTGTGTGTGTGCGTGGGGAGCGCCCGTGCGGCTC  
CGCGCTGCCCGGGCGGCTGTGAGCGCTGCGGGCGGGCG  
GGGGCTTTGTGCGCTCCGAGTGTGCGCGAGGGAGCGC  
GGCCGGGGGGGTGCCCGCGGTGCGGGGGGGCTGCG  
AGGGGAACAAAGGCTGCGTGCGGGTGTGTGCGTGGG  
GGGTGAGCAGGGGTGTGGCGCGTCCGTCGGGCTGCAA  
CCCCCTGCACCCCTCCCGAGTTGCTGAGCACGGCC  
CGGCTTCGGGTGCGGGGCTCCGACGGGGCTGGCGGG  
GGCTCGCCGTGCCGGCGGGGGTGGCGCAGGTGGGG  
GTGCCGGGCGGGCGGGCGCCCTCGGGCGGGGAGGG  
CTCGGGGAGGGCGCGGGCCCGGAGCGCCGGCG  
GCTGTGAGGGCGGGCGAGCCGAGCCATTGCCTTTAT  
GGTAATCGTGCAGAGGGCGCAGGGACTTCTTTGTCCC  
AAATCTGTGCGGAGCCGAAATCTGGGAGGCGCCCGCA  
CCCCCTAGCGGGCGGGGCGAAGCGGTGCGGGCCG  
GCAGGAAGGAAATGGGGGGGAGGGCTTCGTGCGTGC  
CCGCGCCCGTCCCCTTCTCCCTCAGCCCTCGGGGCT  
GTCCCGGGGGACGGCTGCCTTCGGGGGGACGGGGC  
AGGGCGGGTTCGGCTTCTGGCGTGTACCGGGCGCTCT  
AGAGCCTCTGCTAACCATGTTTCATGCCTTCTTTTCT  
ACAGCTCCTGGGCAACGTGCTGGTTATTGTGCTGTCTCAT  
CATTITGGCAAAGAATTGTGTACAACCATGGAGAGCGAC  
GAGAGCGGCTGCCCGCATGGAGATCGAGTCCGCATC  
ACCGGACCCCTGAACGGCGTGGAGTTCGAGCTGGTGGG  
GGCGGAGAGGGCACCCCAAGCAGGGCCGATGACCAA  
CAAGATGAAGAGCACCAAGGCGCCTGACCTTACGCC  
CTACCTGCTGAGCCACGTGATGGGCTACGGCTTCTACCAC  
TTCGGCACCTACCCAGCGGCTACGAGAACCCCTTCTGC  
ACGCCATCAACAACGGCGGCTACACCAACCCCGCATCG  
AGAAGTACGAGGACGGCGGCGTGTGACGTGAGCTTCA  
GCTACCGCTACGAGGCGGGCGGCTGATCGGCGACTTCA  
AGGTGGTGGGCACCGGCTTCCCCGAGGACAGCGTATCT  
TCACCGACAAGATCATCCGACGCAACGCCACCGTGGAGC  
ACCTGCACCCATGGGGGATAACGTGCTGTGGGAGCT

[0104]



		<p>TCGCCGCACCTTCAGCCTGCGCGACGGCGGCTACTACA  GCTTCGTGGTGGACAGCCACATGCACTTCAAGAGCGCCA  TCCACCCCAGCATCCTGCAGAACGGGGGCCCATGTTCCG  CCTTCCGCGCGTGGAGGAGCTGCACAGCAACACCGAGC  TGGGCATCGTGGAGTACCAGCAGCCTTCAAGACCCCCA  TCGCCTTCGCCAGATCCCGCGCTCAGTCGTCCAATTCTGC  CGTGGACGGCACCGCCGACCCGGCTCCACCGGATCTCG  CTAAACGCGTGAATTCACCTCCTCAGGTGCAGGCTGCCTAT  CAGAAGGTGGTGGCTGGTGTGGCCAATGCCCTGGCTCAC  AAATACCACTGAGATCTTTTTCCCTCGCCAAAAATTATG  GGGACATCATGAAGCCCCTTGAGCATCTGACTTCTGGCT  AATAAAGGAAATTTATTTTCATTGCAATAGTGTGTGGAA  TTTTTTGTCTCTCACTCGGAAGGACATATGGGAGGGCA  AATCATTTAAAACATCAGAATGAGTATTTGGTTTAGAGTT  TGGCAACATATGCCCATATGCTGGCTGCCATGAACAAAG  GTTGGCTATAAAGAGGTATCATAGTATATGAACAGCCCC  CTGCTGTCCATTCTTATTCATAGAAAAGCCTTGACTTG  AGGTTAGATTTTTTTTATATTTTTGTTTGTGTTATTTTTTC  TTTAAACATCCCTAAAATTTTCTTACATGTTTACTAGCC  AGATTTTTCTCCTCCTGACTACTCCAGTCATAGCTG  TCCCTCTCTCTTATGGAGATCACCGGTATAACTTCGTAT  AATGTATACTATACGAAGTTATGGTACCTTAATTAAGTTA  ACATGCATAGTACTGAGCTCACGGGACAGCCCCCCCC  AAAGCCCCAGGGATGTAATTACGTCCCTCCCCCGTAG  GGGGCAGCAGCGAGCCCGGGGCTCCGCTCCGGTCCG  GCGCTCCCCCGCATCCCGAGCCGCGAGCGTGGGGGA  CAGCCCGGGCACGGGAAAGTGGCACGGGATCGCTTCC  TCTGAACGCTTCTCGCTGCTTTGAGCCTGCAGACACCT  GGGGGATACGGGAAAAAGCTTTAGGCTGAAAGAGAG  ATTTAGAATGACAGAATCATAGAACGGCTGGGTTGCAA  AGGAGCACAGTGTCTCATCCAGATCCAACCCCTGTATG  TGCAGGGTCATCAACCAGCAGCCAGGCTGCCAGAGCC  ACATCCAGCCTGGCCTTGAATGCCTGCAGGGATGGGGCA  TCCACAGCCTCCTTGGGCAACCTGTTACGTGCGTCACCAC  CCTCTGGGGGAAAACTGCCTCCTCATATCCAACCCAAA  CCTCCCTGTCTCAGTGTAAAGCCATTCCCTTGTCTTA  TCAAAGGGGAGTTTGTGTGACATTGTTGGTCTGGGGTG  ACACATGTTTGCCAAATTCAGTGCATCACGGAGAGGCAGA  TCTTGGGGATAAGGAAGTGCAGGACAGCATGGACGTGGG  ACATGCAGGTGTTGAGGGCTCTGGGACACTCTCCAAGTC  ACAGCGTTCAGAACAGCCTTAAGGATAAGAAGATAGGAT  AGAAGGACAAAAGAGCAAGTTAAAACCCAGCATGGAGAG  GAGCACAAAAAGGCCACAGACACTGCTGGTCCCTGTGTC  TGAGCCTGCATGTTGATGGTGTCTGGATGCAAGCAGAA  GGGGTGAAGAGCTTGCCTGGAGAGATACAGCTGGGTCA  GTAGGACTGGGACAGGCAGCTGGAGAATTGCCATGTAGA  TGTTCATACAATCGTCAAATCATGAAGGCTGAAAAGCC  CTCCAAGATCCCCAAGACCAACCCCAACCCACCCACCGT  GCCCCTGGCCATGTCCCTCAGTGCACATCCCCACAGTT  CTTACACCTCCAGGACGGTGACCCCCCACCTCCGTG  GGCAGCTGTGCCACTGCAGCACCGCTCTTGGAGAAGGT  AAATCTGTAAATCCAGCCCGACCTCCCTGGCACAA  CGTAAGGCCATTATCTCTCATCCAACCCAGGACGGAGT  CAGTGAAGATATTGTTTAAACTCTAGGCCAAATCTGGCCT</p>
--	--	---

[0105]

		<p>CCCAATTGTTTTATAAATAAAATTTTATTTAAACGTAACC  ACTCCCATTCAATTTGCTTGTCTCTGGTTGTTTTGCAATAC  AACAGTAGGGTTAGGTAGATAATACAGGCTGTGTGCAC  ATGATGAAGCCAAAACATTTGCTCTCTGGCTCTTACAG  AATGAAATTTGCTTATATTTCTTAGGATGTCAATTTGTCT  GCTTAATTCACAGAAGGACAAAATTTAAACATAACTACTT  CTATGGCCTGAATGTTTGGCTACACTGAAAATTGATTGT  TGAAATCGATCCCAATTTGATAGTATTAGGAGGTAGGG  CTTTGGAGATGTGATTAGATCATGAGGGTGAACCTTTAT  TAATGGGATTAGTCTTTTATATGGGGTTGAAGAGACCC  GAGCTCCCCTTCACCTTGTGAGGATGCAGAAAAGAGAT  ACATTCGTGAACTGAAAAGCCGGCCCTACTAGACACC  AAATATGCCAGTATTTTGTCTTTGGCTTCCCAGCCTCA  GAACTTACAGCAGTCCAGAAAAGATTAAGACACCCACCTG  AAATGTTAATTTTGTCCATAAATAATCTTGCATTTAAGAT  CTGAAATATGACCTAAGTATTATCTGAGGAGTCAATGCT  GATTTATTTGGTGGTGGATACTGTGATTCTGTATTAAGAAT  GGATCTGAAGCCACATAAGATAACTGTGATTACTTAGTG  CTATTTCAATGGCTGTGAGAAGACAACCTTGTGACCAG  AATTTGAAAACCTGCATAAAACAAAACCAACATGTTTTG  AAGGCCCTTACACTTTCCTCTCAGGGTTTAAACACTGGC  CGTCGTTTTACACGTCGTGACTGGGAAAACCTGGCGTT  ACCAACTTAATCGCCTTGCAGCACATCCCCCTTCGCCA  GCTGGCGTAATAGCGAAGAGGCCCGCACCGATCGCCCTT  CCCAACAGTTGCGCAGCCTGAATGGCGAATGGCGCCTGA  TGCGGTATTTTCTCCTTACGCATCTGTGCGTATTTACA  CCGCATATGGTGCCTCTCAGTACAATCTGCTCTGATGCC  GCATAGTTAAGCCAGCCCGACACCCGCCAACACCCGCT  GACGCGCCCTGACGGGCTTGTCTGCCCGCATCCGCTT  ACAGACAAGCTGTGACCGTCTCCGGGAGCTGCATGTGTC  AGAGGTTTTACCGTCATACCGAAAACGGCGGA</p>
24	GSH3 공여자 벡터	<p>TGCAGCTCTGGCCCGTGTCTCAAAATCTCTGATGTTACAT  TGCACAAGATAAAAAATATATCATCATGAACAATAAAACT  GTCTGCTTACATAAACAGTAATAACAAGGGGTGTTATGAG  CCATATTC AACGGGAAACGTCGAGGCCGCGATTAAATTC  CAACATGGATGTGATTATATGGGTATAAATGGGCTCG  CGATAATGTGCGGCAATCAGGTGCGACAATCTATCGCTT  GTATGGGAAGCCGATGCGCCAGAGTTGTTTCTGAAACA  TGGCAAAGGTAGCGTTGCCAATGATGTTACAGATGAGAT  GGTCAGACTAAACTGGCTGACGGAATTTATGCCTTTCGG  ACCATCAAGCATTATATCCGTACTCCTGATGATGCATGGT  TACTCACCCTGCGATCCCCGAAAAACAGCATTCCAGG  TATTAGAAGAATATCCTGATTACAGGTGAAAATATTGTTG  ATGCGCTGGCAGTGTCTGCGCCGTTGCATTCGATTCC  TGTTTGTAATTGTCTTTTAAACAGCGATCGCGTATTTCTG  CTCGCTCAGGCGCAATCACGAATGAATAACGGTTTGGTT  GATGCGAGTGATTTTGTGACGAGCGTAATGGCTGGCCT  GTTGAACAAGTCTGAAAAGAAATGCATAAACTTTTGCCA  TTCTACCGGATTACAGTCTCACTCATGGTGATTCTCAC  TTGATAACCTTATTTTACGAGGGGAAATTAATAGGTTG  TATTGATGTTGGACGAGTCGGAATCGCAGACCGATACCA  GGATCTTGCCATCCTATGAACTGCCTCGGTGAGTTTTCT  CCTTCATTACAGAAACGGCTTTTCAAAAATATGGTATTG  ATAATCCTGATATGAATAAATTGCAGTTTTCATTGATGCT</p>

[0106]

	<p>CGATGAGTTTTTCTAATCAGAATTGGTTAATTGGTTGTAA CATTATTCAGATTGGGCTTGATTTAAAACCTTCATTTTAA TTTAAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTGATAATCTCA TGACCAAAAATCCCTTAACGTGAGTTTTCGTTCCACTGAGC GTCAGACCCCGTAGAAAAGATCAAAGGATCTTCTTGAGA TCCTTTTTTTCTGCGCGTAATCTGCTGCTTGCAACA AAACCACCGCTACCAGCGGTGGTTTTGTTTGCCGGATCAA GAGCTACCAACTCTTTTTCCGAAGGTAACCTGGCTTCAGCA GAGCGCAGATACCAATACTGTTCTTCTAGTGTAGCCGT AGTTAGGCCACCCTTCAAGAATCTGTAGCACCCTCA CATACCTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGCTGTGC CAGTGGCGATAAGTCGTGTCTTACCAGGTTGGACTCAAG ACGATAGTTACCGGATAAGGCGCAGCGTCCGGCTGAAC GGGGGTTTCGTGCACACAGCCAGCTTGGAGCGAACGAC CTACACCGAACTGAGATACTACAGCGTGAGCTATGAGA AAGCGCCACGCTTCCCGAAGGGGAAAGCGCGACAGGT ATCCGGTAAGCGGCAGGGTCGGAAACAGGAGAGCGCACG AGGGAGCTTCCAGGGGAAACGCCTGGTATCTTTATAGT CCTGTCCGGTTTTCCGCACCTCTGACTTGAGCGTCGATTT TGTGATGCTCGTCAGGGGGCGGAGCCTATGAAAAACG CCAGCAACGCGCCCTTTTACGGTTCCTGGCCTTTTGCTG GCCTTTTGCTCACATGTTCTTCTGCGTTATCCCCTGATT CTGTGGATAACCGTATTACCGCCTTTGAGTGAGCTGATAC CGCTCCCGCAGCCGAACACCAGCGCAGCGAGTCACT GAGCGAGGAAGCGGAAGAGCGCCCAATACGCAAAACCGC CTCTCCCCGCGCTTGGCCGATTCAATTAATGCAGCTGGCA CGACAGGTTTTCCCGACTGAAAGCGGGCAGTGAGCGCAA CGCAATTAATGTGAGTTAGCTCACTCATTAGGCACCCCA GGCTTTACACTTTATGCTTCCGGCTCGTATGTTGTGGA ATTGTGAGCGGATAACAATTTACACAGGAAACAGCTAT GACCATGATTACGCGCGCGCCGGCTTCCCTCTGTGATG GGTAGATAATTTGCTTAATATGTAACAGTCTTTTCAAC ACTCTGTGCTTAAATAATCATTGTTGGTTTGCTTCTTCTA GTATTCCATATTAAGTAATGACTTGGCTAATGAGAAGGA TGCTTGTAAAGTATATTAGCATCAAGTTCAATATAGAGA GATTAATAACCTTCCCAAGGTCAACACACTGGTCATTG ACAAATATGGACCAGATCTCATCTCCAAAACCCACACA ATTATACCAGGTTAGCTCATTCTTCTCCTAGACATCTT ATTTTCCAGGGAGTAGTGAAGGTCTACAAAACCTTTCCTAC TAAATAGGAAATATATTTGTTGTGATGTAAGCCAG AAAAGCAATGGCTAAACTGCTATGTATCAAAAACCTTGC AAACTTATAACAGTTTAAAATTTACTTCTAGCTATGTTA GAGCCCTAAGGAGATAATGGCAAGTCATTTTTCTTCTTT ATACATATGTCATCATTATGGACAGAAAATAGTTCTCAA TTGTAAAAAATAGCTCTCTATAGGATTTGCTGAGTTTTT TATGGCTAGAGTTAATTAAGTAAAATAAATGACATCTGAG AGCACTCTGCTTTGCTTTGGCTTCAAATAATGTATTTA CTATATTTTTTCACTTCTCGCTGCCATAAGTGGCAGAAA AAAACCGCTTTCAAATGGCTAGTGCTAAAAAGCAAAT ACTTTGTGGATCTTGGGCCAGTGTAACCTCAGAATGCA AGATACTTCTCAGCTTCAGTACTTGCACAATGCCTGTC TTTATTAACATGAGTGATTGCAAATATGATGTTTCTGA GACAGCTAATAGCGGCCGACATAACTTCGTATAGCATACA TTATACGAAGTTATCTGACCTTCTTCTTCCCTCCACAGG</p>
--	---

[0107]

	GCCTCGAGAGATCTGGCAGCGGAGAGGGCAGAGGAAGT CTTCTAACATGCGGTGACGTGGAGGAGAATCCCGGCCCT AGGATGACCGAGTACAAGCCCACGGTGCGCCTCGCCACC CGCGACGACGTCCCAAGGGCCGTACGCACCCTCGCCGCC GCGTTCGCCGACTACCCGCCACGCGCCACACCGTTCGAT CCGGACCGCCACATCGAGCGGGTACCCGAGCTGCAAGAA CTCTTCTCACGCGCGTCCGGCTCGACATCGGCAAGGTGT GGGTCGCGGACGACGCGCCCGGGTGGCGGTCTGGACCA CGCCGGAGAGCGTGAAGCGGGGGCGGTGTTCCCGGAG ATCGGCCCGCGCATGGCCGAGTTGAGCGGTTCCCGGCTG GCCCGCAGCAACAGATGGAAGGCCTCTGGCGCCGCAC CGGCCAAGGAGCCCGGTGGTTCTGGCCACCCTCGGC GTCTCGCCGACCACCAGGGCAAGGGTCTGGGCAGCGCC GTCGTGCTCCCGGAGTGGAGCGCGGCGAGCGCGCCGGG GTGCCCGCCTTCTGGAGACCTCCGCGCCCGCAACCTCC CCTTCTACGAGCGGTCCGGCTTACCGTCACCGCCGACGT CGAGGTGCCGAAGGACCGCGCACCTGGTGCATGACCCG CAAGCCCGGTGCCTGACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCAT CTGTTGTTGCCCTCCCGTGCCTTCTTACCCCTGGA AGGTGCCACTCCCACTGTCTTCTAATAAATGAGGA AATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTG GGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTG GGAAGACAATAGCAGGCATGCTGGGGATGCGGTGGGCTC TATGGATAACTTCGTATAGCATACTATACGAAGTTATG AGCTCACGGGACAGCCCCCCCCAAAGCCCCAGGGAT GTAATTACGTCCCTCCCGCTAGGGGGCAGCAGCGAGC CGCCGGGGCTCCGCTCCGGTCCGGCGTCCCGCCGATC CCCGAGCCGGCAGCGTGGGGGACAGCCGGGCACGGG GAAGGTGGCACGGGATCGCTTCTGTAACGCTTCTCGC TGCTCTTGGAGCTGCAGACACCTGGGGGATACGGGGA AAAAGCTTTAGGCTGAAAGAGAGATTAGAATGACAGAA TCATAGAACGGCCTGGGTTGCAAAGGAGCACAGTGCTCA TCCAGATCCAACCCCTGCTATGTGCAGGGTCATCAACC AGCAGCCCAGGCTGCCAGAGCCACATCCAGCCTGGCCT TGAATGCCTGCAGGGATGGGGCATCCACAGCCTCCTTGG GCAACCTGTTAGTGCCTACCACCCTCTGGGGAAAAA CTGCCTCCTCATATCCAACCCAAACCTCCCTGTCTCAGT GTAAGCCATTCCCGCTTGTCTATCAAGGGGGAGTTTGC TGTGACATTGTTGCTGGGGTGACACATGTTTCCAATT CAGTGCATCACGGAGAGGCAGATCTTGGGGATAAGGAA GTGCAGGACAGCATGGACGTGGGACATGCAGGTGTTGAG GGCTCTGGGACACTTCCAAGTCACAGCGTTCAGAACAG CCTTAAGGATAAGAAGATAGGATAGAAGGACAAAGAGC AAGTTAAAACCCAGCATGGAGAGGAGCAGAAAAAGGCC ACAGACACTGCTGGTCCCTGTGTCTGAGCCTGCATGTTG ATGTTGTCTGGATGCAAGCAGAAGGGGTGGAAGAGCTTG CCTGGAGAGATACAGCTGGGTCACTAGGACTGGGACAGG CAGCTGGAGAATTGCCATGTAGATGTTCAACAATCGTC AAATCATGAAGGTGAAAAGCCCTCCAAGATCCCAAG ACCAACCCCAACCCACCCACCGTGCCCACTGGCCATGTC CCTCAGTGCCACATCCCCACAGTTCTTATCACCTCCAGG GACGGTGACCCCCCACTCCGTGGGCAGCTGTGCCACT GCAGCACCGCTCTTGGAGAAGGTAATCTTGCTAAATC CAGCCCGACCTCCCTGGCACAACGTAAGGCCATTATC
--	---

[0108]

TCTCATCCAACTCCAGGACGGAGTCAGTGAGAATATTGG CGCGCCGAATTCTCGCGACGATCGGTTCGACATAACTTCG TATAGGATACTTTATACGAAGTTATCAATTCAGGCTAGTT ATTAATAGTAATCAATTACGGGGTCATTAGTTCATAGCCC ATATATGGAGTTCGCGTTACATAACTTACGGTAAATGG CCCGCTGGCTGACCGCCCAACGACCCCCGCCATTGAC GTCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTAACGCCAATAGG GACTTCCATTGACGTCAATGGTGGAGTATTTACGGTAA ACTGCCCACTTGGCAGTACATCAAGTGTATCATATGCCA AGTACGCCCCCTATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCC GCCTGGCATTATGCCAGTACATGACCTTATGGGACTTTC CTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAGTCATCGCTATTAC CATGGTCGAGGTGAGCCCCACGTTCTGCTTCACTCTCCCC ATCTCCCCCCTCCCCACCCCCAATTTTGTATTTATTTAT TTTTAATTAATTTGTGACGCGATGGGGCGGGGGGGG GGGGGGCGCGCCAGGCGGGGGGGGGGGGGGGGAGG GGCGGGGGGGGGGAGGCGGAGAGGTGCGGGCGGAGCC AATCAGAGCGCGCGCTCCGAAAGTTTCTTTTATGGCG AGGCGCGGGGGGGCGCGCCCTATAAAAAGCGAAGCGC GCGGGGGGGGGAGTCTGCTGCGACGCTGCTTCCGCC GTGCCCCGCTCCGCGCGCCTCGCGCGCCCCGCCCGG CTCTGACTGACCGGCTTACTCCCACAGGTGAGCGGGCGG GACGGCCCTTCTCCTCGGGCTGTAAATAGCGTTGGTTT AATGACGGCTTGTTCCTTTCTGTGGCTGCGTAAAGCCT TGAGGGGCTCCGGGAGGGCCCTTTGTGCGGGGGAGCGG CTCGGGGGTGCGTGCCTGTGTGTGTGCGTGGGAGCGC CGCGTGGCGCTCCGCGCTGCCGGCGGGCTGTGAGCGCTG CGGGCGGGCGCGGGGCTTTGTGCGTCCGCAGTGTGCG CGAGGGGAGCGCGGGCGGGGGCGGTGCCCGCGGTGCG GGGGGGCTGCGAGGGGAACAAAGGCTGCGTGGGGGT GTGTGCGTGGGGGGTGTGAGCAGGGGTGTGGCGCGTCTG GTCGGGCTGAACCCCCCTGCACCCCCCTCCCCAGTTG CTGAGCACGGCCCGGCTTCGGGTGCGGGGCTCCGTACGG GGCGTGGCGGGGGCTCGCCGTGCCGGCGGGGGGTGGC GGCAGGTGGGGGTCCGGGGGGGGCGGGGCCGCTCGG GCCGGGAGGGCTCGGGGAGGGGCGGGCGGCCCCCG GAGCGCGGGCGGTGTGAGGGCGGGCGAGCCGAGCC ATTGCTTTTATGGTAATCGTGCAGAGGGCGCAGGGAC TTCCTTTGTCCAAATCTGTGCGGAGCCGAAATCTGGGAG GCGCCCGCCACCCCTCTAGCGGGCGGGGGGAAGCG GTGCGGGCGCGGCAAGGAAGGAAATGGGCGGGGAGGGCC TTCGTGCGTCCGCGCGCGCGTCCCTTCTCCCTCTCA GCCTCGGGGTGTCCGGGGGGACGGCTGCCTTCGGGG GGGACGGGGCAGGGCGGGTTCGGCTTCTGGCGTGTGAC CGGCGGCTCTAGAGCCTCTGCTAACCATGTTATGCCTTC TCTTTTCTACAGCTCCTGGGAACGTGCTGTTAATG TGCTGTCTCATCATTTTGGCAAAGAATTGTGTACAACCAT GGAGAGCGACGAGAGCGGCTGCCCGCCATGGAGATCG AGTGCCGATACCCGGCACCCTGAACGGCGTGGAGTTCG AGCTGGTGGGCGGGGAGAGGGCACCCCAAGCAGGGC CGCATGACCAACAAGATGAAGAGCACCAAGGGCCCT GACCTTACGCCCCACTGCTGAGCCACGTATGGGCTA CGGCTTCTACCACTTCGGCACTACCCAGCGGCTACGA GAACCCCTTCTGCACGCCATCAACACCGGGCTACAC
--

[0109]

CAACACCCGCATCGAGAAGTACGAGGACGGCGCGCTGCT GCACGTGAGCTTCAAGTACCGCTACGAGCCGGCCGCGT GATCGGGGACTTCAAGGTGGTGGGCACCGGCTTCCCCGA GGACAGCGTGATCTTACCAGACAAGATCATCCGACAGCAA CGCCACCGTGGAGCACCTGCACCCCATGGCGATAACGT GCTGGTGGGCAGCTTCCGCCGACCTTACGCTGCGCGA CGGGGGTACTACAGCTTCGTGGTGGACAGCCACATGCA CTTCAAGAGCGCCATCCACCCAGCATCTGCAGAACGG GGGCCCCATGTTCCGCTTCCGCCGCGTGGAGGAGCTGCA CAGCAACACCGAGCTGGGCATCGTGGAGTACCAGCACGC CTTCAAGACCCCATCGCCTTCGCCAGATCCCGCGCTCAG TCGTCCAATTCTGCCGTGGACGGCACCGCCGGACCCGGC TCCACCGGATCTCGCTAAACGCGTGAATTACTCCTCAGG TGCAGGCTGCCTATCAGAAGGTGGTGGCTGGTGGCCA ATGCCCTGGCTCACAATAACCACTGAGATCTTTTTCCCTC TGCCAAAATTATGGGGACATCATGAAGCCCTTGAGCA TCTGACTTCTGGCTAATAAAGGAAATTTATTTTCATTGCA ATAGTGTGTTGGAATTTTTGTGCTCTCACTCGGAAGGA CATATGGAGGGCAAATCATTTAAACATCAGAATGAGT ATTTGGTTTAGAGTTTGGCAACATATGCCATATGCTGGC TGCCATGAACAAAGGTTGGCTATAAAGAGGTCATCAGTA TATGAAACAGCCCCCTGCTGTCCATTCTTATCCATAGA AAAGCCTTGACTTGAGGTTAGATTTTTTTATATTTGTTT TGTGTTATTTTTCTTTAACATCCCTAAAATTTCTTAC ATGTTTTACTAGCCAGATTTTTCTCTCTCCTGACTACTC CCAGTCAATAGCTGTCCCTCTTCTTATGAGATCACCGG TATAACTTCGTATAATGTATACTATACGAAGTTATGGTAC CTTAATTAAGTTAACATGCATAGTACTGAGCTCACGGGG ACAGCCCCCCCCAAAGCCCCAGGGATGTAATTACGTC CCTCCCCGCTAGGGGGCAGCAGCGAGCCCGCCGGGGCT CCGCTCCGGTCCGGCGCTCCCCCGCATCCCCGAGCCGG CAGCGTCCGGGGACAGCCGGGCACGGGAAGGTGGCA CGGGATCGCTTTCCTCTGAACGCTTCTCGCTGCTTTGA GCCTGCAGACACCTGGGGGATACGGGAAAAAGCTTTA GGCTGAAAGAGAGATTTAGAATGACAGAATCATAGAAC GGCTGGGTTGCAAAGGAGCACAGTGTCTATCCAGATCC AACCCCTGCTATGTGCAGGGTCATCAACCAGCAGCCCA GGCTGCCAGAGCCACATCCAGCCTGGCCTTGAATGCCT GCAGGGATGGGGCATCCACAGCCTCCTTGGGCAACCTGT TCAGTGCCTCACCCCTCTGGGGAAAAACTGCCTCCT CATATCCAACCCAAACCTCCCTGTCTCAGTGTAAAGCCA TTCCCCCTGTCTATCAAGGGGGAGTTTGTGTGACATT GTTGGTCTGGGGTGACACATGTTTGCCAATTCAGTGCATC ACGGAGAGGCAGATCTTGGGGATAAGGAAGTGCAGGAC AGCATGGACGTGGGACATGCAGGTGTTGAGGGCTCTGGG ACACTCTCCAAGTACAGCGTTCAGAACAGCCTTAAGGA TAAGAAGATAGGATAGAAGGACAAAGAGCAAGTTAAAA CCCAGCATGGAGAGGAGCACAAAAAGGCCACAGACT GCTGGTCCCTGTGTCTGAGCCTGCATGTTGATGGTGTCT GGATGCAAGCAGAAGGGGTGGAAGAGCTTGCCTGGAGA GATACAGCTGGGTCACTAGGACTGGGACAGGCAGCTGGA GAATTGCCATGTAGATGTTACATAATCGTCAAATCATG AAGGCTGGAAGGCCCTCCAAGATCCCCAAGACCAACCC CAACCCACCCACCGTCCCCACTGGCCATGTCCTCAGTGC
---

[0110]

		<p>CACATCCCCACAGTTCTTCATCACCTCCAGGGACGGTGAC          CCCCCACCTCCGTGGGCAGCTGTGCCACTGCAGCACCG          CTCTTTGGAGAAGGTAATCTTGCTAAATCCAGCCCCGAC          CCTCCCCTGGCACAACGTAAGGCCATTATCTCTCATCCAA          CTCCAGGACGGAGTCAGTGAGAAATTTGTTAAACTCAT          GGGCCAAAATGAATGGAATCAAAACCTGAGACACATTTT          TGTTAATGGGGCTCTATTTGAGAAATGTGCATTATTTTAT          CAGCTTCCTTATTTAACCATTCTACCTGTCAATACTAA          TACCAAGTGTTCATTTTCTTTATTAGTTTAAATGGGAGAA          AACAATGCAGAAAGCTTAATAACTGTTCTATTTTTAAAGC          CTTTATAGAAAACATAATATAAAAAGTGATGAACTAG          GCACAAGACAAAAGTACTTTAATATGTTATATGTTAATC          TGTTAAAATACAGTACATTTTACTGCAGAATGTTAGCAG          GGTATATTTGTAGATAATAGATCATTGACATTTTTATCCT          ATATCCTTTTTACCTTTTATCCTTTTAAACATTGATTACC          TTTGTTATAAAAAGCAACAACAATAGTTTGTAAAAGATT          AAGATATTTAAATATTTAAAAATTTTTCATACTATATTA          GTAAACAGTAGTACATAAGTCTTGATAGGTACAAATGAT          GTCTCAAAGACAGATGAGGTGGAAAATTACCACTCTAG          CTCATGGCATGACCCAGCCGTGCAGAGGAAAGATTCT          TCTCCTCCCCTATTCACCTCCGGGTCCCAGCTATCACTAA          ATATACTGGGGGTGCGGTGTGATCAGCAGCCCTTAAAGC          CTGAACATGGTGGGTCCCTTGCATTAGTTCTCAATCCCA          CCACCCTCCTCCCTTCTGTGTCACGAGGCTCACTCATT          CCTCAGTGCCCTTCCCAGTTACTGTCAAATCATATAAACT          CATTCTCTGCCTCCAGCCTTTTATTCATCGTTTAAACAC          TGGCCGTGTTTTACAACGTGCTGACTGGGAAAACCCCTG          GCGTTACCCAACTTAATCGCCTTGCAGCACATCCCCCTT          CGCCAGCTGGCGTAATAGCGAAGAGGCCCGCACCGATCG          CCCTTCCC AACAGTTGCGCAGCCTGAATGGCGAATGGCG          CCTGATGCGGTATTTTCTCCTTACGCATCTGTGCGGTATT          TCACACCGCATATGGTGCCTCTCAGTACAATCTGCTCTG          ATGCCCATAGTTAAGCCAGCCCCGACACCCGCCAACAC          CCGCTGACGCGCCCTGACGGGCTTGCTGCTCCCGGCATC          CGCTTACAGACAAGCTGTGACCGTCTCCGGGAGCTGCAT          GTGTCAGAGGTTTACCCTCATCCGAAACGCGCGA</p>
25	AAVS1 공여자 벡터	<p>TGCAGCTCTGGCCCGTGTCTCAAAATCTCTGATGTTACAT          TGCACAAGATAAAAAATATATCATCATGAACAATAAAACT          GTCTGCTTACATAAACAGTAATACAAGGGTGTATGAG          CCATATTC AACGGGAAACGTGCGAGGCCGCGATTAAATTC          CAACATGGATGCTGATTTATATGGGTATAAATGGGCTCG          CGATAATGTCGGGCAATCAGGTGCGACAATCTATCGCTT          GTATGGGAAGCCGATGCGCCAGAGTTGTTTCTGAAACA          TGGCAAAGGTAGCGTTGCCAATGATGTTACAGATGAGAT          GGTGAGACTAAACTGGCTGACGGAAATTTATGCCTTCCG          ACCATCAAGCATTATTCCTTACTCCTGATGATGCATGGT          TACTCACCCTGCGATCCCCGAAAAACAGCATTCCAGG          TATTAGAAGAATATCCTGATTCAGGTGAAAATATTGTTG          ATGCGCTGGCAGTGTCTGCGCCGGTTGCATTCGATTCC          TGTTTGTAATTGTCCTTTTAAACAGCGATCGCGTATTTCGT          CTCGCTCAGGCGCAATCAGGAATGAATAACGGTTTGGTT          GATGCGAGTGATTTGATGACGAGCGTAATGGCTGGCCT          GTTGAACAAGTCTGGAAAAGAAATGCATAAACTTTTGCCA          TTCTACCCGATTGAGTCGCTCACTCATGGTATTCTCAC</p>

[0111]

	<p>TTGATAACCTTATTTTTGACGAGGGGAAATTAATAGGTTG  TATTGATGTTGGACGAGTCGGAATCGCAGACCGATAACCA  GGATCTTGCCATCCTATGGAAGTGCCTCGGTGAGTTTTCT  CCTTCATTACAGAAAACGGCTTTTTCAAAAAATATGGTATTG  ATAATCCTGATATGAATAAAATTGCAGTTTCATTTGATGCT  CGATGAGTTTTTCTAATCAGAATTGGTTAATTGGTTGTAA  CATTATTCAGATTGGGCTTGATTTAAAACCTTCATTTTTAA  TTTAAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTGATAATCTCA  TGACCAAAATCCCTTAACGTGAGTTTTCGTTCCACTGAGC  GTCAGACCCCGTAGAAAAGATCAAAGGATCTTCTGAGA  TCCTTTTTTCTGCGCGTAATCTGCTGCTTGCAAAACAAAA  AAACCACCGCTACCAGCGGTGGTTTGTGGCCGATCAA  GAGCTACCAACTCTTTTTCCGAAGGTAAGTGGCTTCAGCA  GAGCGCAGATACCAAAATACTGTTCTTCTAGTGTAGCCGT  AGTTAGGCCACCACCTCAAGAAGTCTGTAGCACCAGCCTA  CATACCTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGCTGCTGC  CAGTGGCGATAAGTCTGTCTTACCGGGTTGGACTCAAG  ACGATAGTTACCGGATAAGGCGCAGCGGTGCGGCTGAAAC  GGGGGGTTCGTGCACACAGCCAGCTTGGAGCGAACGAC  CTACACCGAACTGAGATACCTACAGCGTGTAGCTATGAGA  AAGCGCCACGCTTCCCGAAGGGAGAAAGGCGGACAGGT  ATCCGGTAAGCGGCAGGGTCGGAACAGGAGAGCGCACG  AGGGAGCTTCCAGGGGAAACGCGTGGTATCTTTATAGT  CCTGTCGGGTTTCGCCACCTCTGACTTGAGCGTGCATTTT  TGTGATGCTCGTACGGGGGCGGAGCCTATGAAAAACG  CCAGCAACGCGGCTTTTTACGGTTCCTGGCTTTTGTG  GCCTTTTGTACATGTTCTTTCCTGCGTTATCCCTGATT  CTGTGGATAACCGTATTACCGCTTTGAGTGAGCTGATAC  CGCTCGCCGACGCCAAGACCGGAGCGCAGCGAGTCAGI  GAGCGAGGAAGCGGAAGAGCGCCCAATACGCAAAACCGC  CTCTCCCCGCGCTGGCCGATTCAATATGCAGCTGGCA  CGACAGGTTTCCCGACTGGAAGCGGGCAGTGAGCGCAA  CGCAATTAATGTGAGTTAGCTCACTCATTAGGCACCCCA  GGCTTTACACTTTATGCTTCCGGCTCGTATGTTGTGTTGA  ATTGTGAGCGGATAACAATTCACACAGGAAACAGCTAT  GACCATGATTACGCCGCGGCCGCTGCTTCTCTGACCAGC  ATTCTCTCCCTGGGCTGTGCCGCTTTCTGTGTCAGCTI  GTGGCTGGGTACCTCTACGGCTGGCCAGATCCTTCCC  TGCCGCTCCTTACAGTTCCTGCTTCTCCACTCCCTCTTC  CCCTTGTCTCTGCTGTGTTGCTGCCAAGGATGCTCTTT  CCGGAGCACTTCTTCTCGGCGCTGCACCACGTGATGTCC  TCTGAGCGGATCCTCCCCGTGTGGGTCTCTCCGGGCA  TCTCTCTCCCTCACCCAAACCCATGCCGCTTCACTGCG  TGGTTCCCTTTCTTCTCTCTTCTGGGCGCTGTGCCATCT  CTCGTTCTTAGGATGGCCTTCTCCGACGGATGTCTCCCT  TGCGTCCCGCTCCCTTCTGTAGGCTGCATCATCACCC  GTTTTCTGGACAACCCCAAGTACCCCGTCTCCCTGGCT  TTAGCCACCTCTCCATCCTCTTGCTTTCTTTGCTGGACAC  CCCCTTCTCTGTGGATTCCGGTCACTCTCACTCCTTTC  ATTTGGGAGCTCCCTACCCCTTACCTCTCTAGTCTG  TGCTAGCTCTTCCAGCCCTGTATGGCATCTTCCAGGG  GTCCGAGAGCTCAGCTAGTCTTCTCCTCCAACCCGGGCC  CCTATGTCCACTTCCAGGACAGCATGTTTGTGCTGCCAGG  GATCTGTGTCGCCGAGCTGGGACCACCTTATATCCCAAG</p>
--	---

[0112]



	GGCCGGTTAATGTGGCTCTGGTCTGGGTACTTTTATCTG TCCCCTCCACCCACAGTGGGGCGGGCCGATAAATTCT GTATAGCATACATTATACGAAGTTATCTGACCTTCTCT TCCTCCACAGGGCCTCGAGAGATCTGGCAGCGGAGAGG GCAGAGGAAGTCTTCTAACATGCGGTGACGTGGAGGAGA ATCCCGGCCCTAGGATGACCGAGTACAAGCCACGGTGC GCCTCGCCACCCGCGACGACGCTCCCAGGGCCGTACGCA CCCTCGCCGCGGTTCCGCGACTACCCGCGCACGCGCC ACACCGTGCATCCGGACCGCCACATCGAGCGGGTACCG AGCTGCAAGAACTTCTCCTCACGCGCTCGGGCTCGACA TCGGCAAGGTGTGGGTGCGGACGACGGCGCCGCGGTGG CGGTCTGGACCACGCGGAGAGCGTGAAGCGGGGGCG GTGTTCCCGAGATCGGCCCGCGCATGGCCGAGTTGAGC GGTCCCAGGTGGCCGCGCAGCAACAGATGGAAGGCCTC CTGGCGCGCACCGGCCAAGGAGCCCGGTGGTTCCTG GCCACCGTCCGCGTCTCGCCGACCACCAGGGCAAGGT CTGGGCAGCGCCGCTGTGCTCCCGGAGTGGAGGCGGCC GAGCGCGCCGGGTGCCCCGCTTCTGGAGACCTCCGCG CCCCGAACTCCCTTCTACGAGCGGCTCGGCTTACC TCACCGCGACGTCGAGGTGCCGAAGGACCGCGCACCT GGTGCATGACCCGCAAGCCCGTGCCTGACTGTCCCTTCT AGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTCCCCCTCCCCGTCGCTT CCTTGACCTGGAAGTGCCAATCCACTGTCCTTCTTA ATAAAATGAGGAAATTGCATCGATTGTCTGAGTAGGTG TCATTCTATTCTGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAA GGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGCTGGGG ATGCGGTGGGCTCTATGGATAACTTCGTATAGCATACATT ATACGAAGTTATGAGCTACGGGGACAGCCCCCCCCAA AGCCCCAGGGATGTAATTACGTCCCTCCCCGCTAGGG GGCAGCAGCGAGCCCGCGGGCTCCGCTCCGGTCCGGC GCTCCCCCGCATCCCCGAGCCGCGAGCGTGGGGGACA GCCCCGGCACGGGAAGGTGGCACGGGATCGCTTTCCTC TGAACGCTTCTCGCTGCTCTTTGAGCCTGCAGACCTGG GGGATACGGGGAAGCTTTAGGCTGAAAGAGAGAT TTAGAAATGACAGAATCATAGAACGGCTGGGTTGCAAAG GAGCACAGTGCTCATCCAGATCCAACCCCTGCTATGTG CAGGGTCATCAACCAGCAGCCAGGCTGCCAGAGCCAC ATCCAGCCTGGCCTTGAATGCCTGCAGGGATGGGGCATC CACAGCTCCTTGGGCAACCTGTTAGTGCCTCACCACCC TCTGGGGGAAAAACTGCCTCCTCATATCCAACCCAAACC TCCCCTGTCTCAGTGTAAAGCCATTCCCCCTTGTCTATC AAGGGGAGTTTGTGTGACATTGTTGGTCTGGGGTGAC ACATGTTTGCCAATTCAGTGCATCACGGAGAGGCAGATC TTGGGGATAAGGAAGTGCAGGACAGCATGGACGTGGGA CATGCAGGTGTTGAGGGCTCTGGGACACTCTCCAAGTCA CAGCGTTCAGAACAGCCTTAAGGATAAGAAGATAGGATA GAAGGACAAAGAGCAAGTTAAAACCCAGCATGGAGAGG AGCACAAAAGGCCACAGACTGCTGGTCCCTGTGTCT GAGCCTGCATGTTGATGTTGCTGGATGCAAGCAGAAG GGTGGAAGAGCTTGCCTGGAGAGATACAGCTGGGTCAG TAGGACTGGGACAGGCAGCTGGAGAATTGCCATGTAGAT GTTACATAAATCGTCAAATCATGAAGGCTGGAAGGCC TCCAAGATCCCCAAGACCAACCCCAACCCACCCACCGTG CCCACTGGCCATGTCCTCAGTCCACATCCCCACAGTTC
--	---

[0113]

TTCATCACCTCCAGGGACGGTGACCCCCCACCTCCGTGG GCAGCTGTGCCACTGCAGCACCGCTCTTTGGAGAAGGTA AATCTTGCTAAATCCAGCCCCACCTCCCTGGCACAAAC GTAAGGCCATTATCTCTCATCCAATCCAGGACGGAGTC AGTGAGAATATTGGCGCGCCGAATTCGCGACGATCGG TCGACATAACTTCGTATAGGATACTTTATACGAAGTTATC AATTCAGGCTAGTTATTAATAGTAATCAATTACGGGGTC ATTAGTTCATAGCCATATATGGAGTTCGCGTTACATAA CTTACGGTAAATGGCCCCCTGGCTGACCGCCCAACGAC CCCCGCCATTGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCATAG TAACGCCAATAGGGACTTCCATTGACGTCAATGGGTGG AGTATTTACGGTAAACTGCCCACTGGCAGTACATCAAG TGTATCATATGCCAAGTACGCCCCCTATTGACGTCAATGA CGGTAATAGCCCCGCTGGCATTATGCCAGTACATGAC CTTATGGGACTTTCCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTA GTCATCGCTATTACATGGTCGAGGTGAGCCCCACGTTCT GCTTCACTCTCCCATCTCCCCCCCCCTCCACCACCCAAAT TTTGTATTTATTTATTTTTTAATTTTGTGCAGCGATGG GGCGGGGGGGGGGGGGGGGGGGCGCGCCAGGCGGGGGC GGCGGGGGGAGGGGGGGGGGGGGGGGAGGCGGAGAGG TGCGCGGCAGCC.AATC.AGAGCGCGCGCTCCGAAAGTT TCCITTTATGGCGAGGCGGCGGGGGGGGGCCCTATAA AAAGCGAAGCGCGCGGGGGGGGGGAGTCTGCGACG CTGCCTTCGCCCCGTGCCCGCTCCGCGCGCGCTCGCGC CGCCCCCGGGCTGACTGACCGGTTACTCCACAG GTGAGCGGGCGGGACGGCCCTTCTCCTCCGGGCTGTAAT TAGCGCTTGGTTAATGACGGCTTGTCTTTCTGTGGCT GCGTGAAGCCTTGAAGGGCTCCGGGAGGGCCCTTGTG CGGGGGGAGCGGCTCGGGGGGTGCGTGCCTGTGTGTG CGTGGGAGCGCGCGTGCGGCTCCCGCGTCCCGGGCGG CTGTAGCGCTGCGGGCGGGCGGGGGCTTGTGCGCT CCGCAGTGTGCGGAGGGGAGCGCGGGGGGGGGCGGTG CCCCGCGTGCGGGGGGGGCTGCGAGGGGAACAAGGC TGCGTGCGGGTGTGTGCGTGGGGGGGTGAGCAGGGGT GTGGGCGGTGCGTGGGCTGCAACCCCTGACCCCC CCTCCCCAGTTGCTGAGCACGGCCCGGCTTCGGGTGCG GGGCTCCGTACGGGGCGTGGCGCGGGGCTCGCCGTGCCG GGCGGGGGTGGCGGAGGTGGGGTGC CGGGCGGGGGC GGGGCGCTCGGGCCGGGAGGGCTCGGGGAGGGGC GCGGGCCCCCGAGCGCGGGCGGCTGTCGAGGCGCGG CGAGCCGAGCCATTGCTTTTATGGTAATCGTGCGAGA GGGCGCAGGACTTCTTTGTCCCAATCTGTGCGGAGC CGAAATCTGGGAGGCGCCCGCACCCCTTAGCGGGC GCGGGCGAAGCGGTGCGGGCGCGGAGGAAGGAAATG GGCGGGGAGGGCTTCTGCGTGC CGCGCGCGCGTCC CTTCTCCCTCCAGCCTCGGGGTGTCCGCGGGGGGACG GCTGCCTTCGGGGGGGACGGGGCAGGGCGGGTTCGGCT TCTGGCGTGTACCGGGCGGCTTAGAGCCTCTGCTAACC ATGTTTCATGCTTCTTCTTTTCTACAGCTCCTGGGCAAC GTGCTGGTTATTGTGCTGTCTCATTTTTGGCAAAGAAT TGTGTACAACCATGGAGAGCGACGAGAGCGGCTGCCCCG CCATGGAGATCGAGTGCCGCATCACCGGCACCCCTGAACG GCGTGGAGTTCGAGCTGGTGGCGGGGAGAGGGCACCC CCAAGCAGGGCCGATGACCAACAAGATGAAGAGCAC
--

[0114]

	AAAGGCGCCTGACCTTCAGCCCCTACCTGCTGAGCCAC GTGATGGGCTACGGCTTCTACCACTTCGGCACCTACCCCA GCGGCTACGAGAACCCCTTCTGCACGCCATCAACAACG GCGGCTACACCAACACCCGCATCGAGAAGTACGAGGACG GCGGCGTGTGCACGTGAGCTTCAGCTACCGCTACGAGG CCGGCCCGGTGATCGGGGACTTCAAGGTGGTGGGACCCG GCTTCCCGAGGACAGCGTGATTTACCGACAAGATCA TCCGCAGCAACGCCACCGTGGAGCACCTGCACCCCATGG CGGATAACGTGCTGGTGGGCAGCTTCGCCCGCACCTTCA GCCTGCGCGACGGCGGCTACTACAGCTTCGTGGTGGACA GCCACATGCACCTTCAAGAGCGCCATCCACCCAGCATCC TGCAGAACGGGGGCCCATGTTTCGCTTCCGCCGCTGG AGGAGCTGCACAGCAACACCGAGCTGGGCATCGTGGAGT ACCAGCACGCTTCAAGACCCCATCGCCTTCGCCAGAT CCCGCGCTCAGTCGTCCAATTTCGCCGTGGACGGCACCG CCGGACCCGGCTCCACCGATCTCGCTAAACCGTGAAT TCACTCCTCAGGTGCAGGCTGCCTATCAGAAGTGGTGG CTGGTGTGGCCAAATGCCCTGGCTCACAATACCACTGAG ATCTTTTCCCTCTGCCAAAAATTATGGGGACATCATGAA GCCCTTGAGCATCTGACTTCTGGCTAATAAAGGAAATTT ATTTTCATTGCAATAGTGTGTGGAAATTTTGTGTCTCTC ACTCGGAAGGACATATGGGAGGGCAAATCATTTAAAACA TCAGAATGAGTATTTGGTTTAGAGTTTGGCAACATATGCC CATATGCTGGCTGCCATGAACAAAGTTGGCTATAAGA GGTCATCAGTATATGAACAGCCCCCTGCTGTCCATTCT TATCCATAGAAAAGCCTTGACTTGAGGTTAGATTTTTTT TATATTTGTTTTGTGTTATTTTTTCTTTAACATCCCTAA AATTTTCTTACATGTTTACTAGCCAGATTTTTCTCTC TCCTGACTACTCCCAGTCATAGCTGTCCCTTCTCTTATG GAGATCACCGGTATAACTTCGTATAATGTATACTATACG AAGTTATGGTACCTTAATTAAGTTAACATGCATAGTACTG AGCTCACGGGACAGCCCCCCCCAAAGCCCCAGGGAT GTAATTACGTCCTCCCCCGCTAGGGGGCAGCAGCGAGC CGCCCGGGCTCCGCTCCGCTCCGGCGCTCCCCCGCATC CCCAGCCGGCAGCGTCCGGGACAGCCCGGCACGGG GAAGTGGCACGGGATCGCTTCTCTGAACGCTTCTCGC TGCTCTTTGAGCCTGCAGACACCTGGGGGGATACGGGGA AAAAGCTTTAGGCTGAAAAGAGAGATTAGAATGACAGAA TCATAGAACGGCCTGGGTTGCAAAGGAGCACAGTGCTCA TCCAGATCCAACCCCTGCTATGTGCAGGGTCATCAACC AGCAGCCCAGGCTGCCAGAGCCACATCCAGCCTGGCCT TGAATGCCTGCAGGGATGGGGCATCCACAGCCTCCTTGG GCAACCTGTTCAGTGCCTACCACCTTGGGGGAAAAA CTGCCTCTCATATCCAACCCAACTCCCTGTCTCAGT GTAAGCCATTCCCCCTTGCCTATCAAGGGGGAGTTTGC TGTGACATTGTTGGTCTGGGGTGACACATGTTTCCAATT CAGTGCATCAGGAGAGGCAGATCTTGGGATAAGGAA GTGCAGGACAGCATGGACGTGGGACATGCAGGTGTTGAG GGCTCTGGGACACTCTCCAAGTACAGCGTTCAGAACAG CCTTAAGGATAAGAAGATAGGATAGAAGGACAAAGAGC AAGTTAAAACCCAGCATGGAGAGGAGCAAAAAGGCC ACAGACACTGCTGGTCCCTGTGTCTGAGCCTGCATGTTG ATGGTGTCTGGATGCAAGCAGAAGGGGTGGAAGAGCTTG CCTGGAGAGATACAGCTGGGTCAGTAGGACTGGGACAGG
--	---

[0115]

	<p>CAGCTGGAGAATTGCCATGTAGATGTTTCATACAATCGTC  AAATCATGAAGGCTGGAAAAGCCCTCCAAGATCCCCAAG  ACCAACCCCAACCCACCCACCGTGCCCACTGGCCATGTC  CCTCAGTGCCACATCCCCACAGTTCTTCATCACTCCAGG  GACGGTGACCCCCCACCTCCGTGGGCAGCTGTGCCACT  GCAGCACCGCTCTTGGAGAAGGTAATCTTGCTAAATC  CAGCCCGACCCCTCCCTGGACAACGTAAGGCCATTATC  TCTCATCCAACCTCCAGGACGGAGTCAGTGAGAATATTGT  TTAAACACTAGGGACAGGATTGGTGACAGAAAAGCCCCA  TCCTTAGGCCTCCTCCTCCTAGTCTCCTGATATTGGGTCT  AACCCCCACCTCCTGTAGGCAGATTCTTATCTGGTGAC  ACACCCCATTTCTGGAGCCATCTCTCCTTGCCAGAA  CCTCTAAGGTTTGCTTACGATGGAGCCAGAGAGGATCCT  GGGAGGGAGAGCTTGGCAGGGGGTGGGAGGGAAGGGGG  GGATGCGTGACCTGCCCCGTTCTCAGTGCCACCTGCG  CTACCCCTCTCCAGAACCTGAGCTGCTGACGCGGCTGT  CTGGTGCGTTTACTGATCCTGGTGTGACGCTTCTTAC  ACTTCCAAGAGGAGAAGCAGTTTGAAAAACAAAATCA  GAATAAGTTGGTCTGAGTTCTAACTTTGGCTTTCACCT  TTCTAGTCCCAATTTATATTGTTCCCTCCGTGCGTCAGTTT  TACCTGTGAGATAAGGCCAGTAGCCAGCCCCGCTCCTGGC  AGGGCTGTGGTGAGGAGGGGGGTGCTCGGTGGAAAAC  CCCTTTGTGAGAATGGTGCCTAGGTGTTTACCAGGTC  GTGGCCGCCTTACTCCCTTTCTCTTCTCCATCCTTCTTT  CCTTAAAGAGTCCCCAGTGTCTATCTGGGACATATTCCTCC  GCCAGAGCAGGGTCCCGCTTCCCTAAGGCCCTGCTCTG  GGCTTCTGGGTTTGTGCTTGGCAAGCCAGGAGAGGGC  GCTCAGGCTTCCCTGTCCCCCTTCTCGTCCACCATCTCA  TGCCCCGTGGCTCTCCTGCCCTTCCCTACAGGGGTTCTGTG  GCTCTGCTGTGTTAAACACTGGCCGCTGTTTACAACTG  CGTGAAGTGGAAAACCTGGCGTTACCAACTTAATCGC  CTTGACGACATCCCCCTTTCGCCAGCTGGCGTAATAGCG  AAGAGGCCCGCACCGATCGCCCTTCCCAACAGTTGCGCA  GCCTGAATGGCGAATGGCGCCTGATGCGGTATTTCTCCT  TACGCATCTGTGCGGTATTTACACCCGCATATGGTGCCT  CTCAGTACAATCTGCTCTGATGCCGCATAGTTAAGCCAGC  CCCACACCCGCCAACACCCGCTGACGCGCCCTGACGGG  CTGTCTGCTCCCGGCATCCGCTTACAGACAAGCTGTGAC  CGTCTCCGGGAGCTGCATGTGTCAGAGGTTTTACCCGTCA  TCACCGAAAACGCGCGCA</p>
--	--

[0116]

[0118] [실시예 5]

[0119] 유전체 내 AAVS1, GSH1, GSH2, GSH3 위치에 공여자 벡터의 GFP 발현 카세트 도입 및 발현 확인

[0121] GFP 유전자의 도입 및 발현 검증을 위해 293T 세포를 사용하였다. 상기 293T 세포는 10% fetal bovine serum (v/v), penicillin (100 U/ml), streptomycin (100 µg/ml)이 첨가된 Dulbecco's modified Eagle's medium (Gibco)에서 배양하였다.

[0122] 형질감염 하루 전 24 well 배양접시의 1 well 당  $5 \times 10^4$  개의 293T 세포를 분주하고 24 시간동안 CO<sub>2</sub> incubator에서 배양한다. 24시간 후 항생제가 포함되지 않은 293T 세포 배양액으로 갈아준다. 2개의 1.5 ml tube에 25 µl의 Opti-MEM (Gibco)을 각각 분주한다. 1개의 tube (1번 tube)에 gRNA/Cas9 벡터 650 ng, 공여자 벡터 1300 ng을 혼합한다. 나머지 1개의 tube (2번 tube)에 Lipofectamine 2000 2 µl을 혼합한다. 2번 tube의 용액을 1번 tube로 옮겨서 섞어준 후 실온에서 10분간 incubation 한다. 10분 후 벡터가 포함된 약 50 µl의 용액을 24 well 배양접시에 깔려있는 293T 세포에 추가하여 형질감염 시킨다. 48시간 후 새로운 배양액으로 교체 해준다.

[0123] 100 mm 배양 접시 당 1,000 개의 상기 형질감염된 세포를 접종하고, 2주 뒤 GFP가 발현되는 단일 세포 유래 콜로니를 선별하였다. AAVS1, GSH1, GSH2, GSH3에 GFP 발현 카세트를 도입한 293T 세포에서 각각 6, 7, 6, 6개의 콜로니를 선별한 후, 도 5a와 같이 PCR을 수행하여 HDR로 인한 외래 유전자의 도입을 확인하여 그 결과를 도 5b 내지 도 5e에 나타내었다.

[0124] 또한, 하기 표 5에 나타낸 바와 같이, 유전자 도입이 확인된 클론은 AAVS1, GSH1, GSH2, GSH3에서 각각 16.67%, 42.85%, 50%, 66.67%로 나타났다.

표 5

[0126]

GSH	Knock-in %
AAVS1	16.67
GSH1	42.85
GSH2	50.00
GSH3	66.67

[0127]

도입된 GFP 유전자의 발현 안정성을 확인하기 위해 유세포 분석을 통해 GFP의 평균 형광 강도 (mean fluorescence intensity: MFI)를 1주일에 한 번씩 4주간 측정하였다. 도 6에 나타난 바와 같이, GSH1, GSH2, GSH3에 GFP를 도입한 경우 모두 AAVS1에 GFP를 도입한 경우보다 높은 MFI 수치를 나타내었다.

[0129]

[실시예 6]

[0130]

근접 유전자 발현 변화 확인

[0132]

GSH 위치에 외래 유전자를 도입했을 때 근접한 유전자의 전사 교란 없이 외래 유전자의 안정적인 발현을 유도할 수 있는지 확인하였다. AAVS1에서 10개, GSH1에서 3개, GSH2에서 1개, GSH3에서 4개의 근접 유전자들의 발현 변화를 real-time PCR로 분석하였다. AAVS1, GSH1, GSH2, GSH3 위치와 근접한 유전자 사이의 거리는 표 6에 나타내었다.

[0133]

AAVS1, GSH1, GSH2, GSH3에 GFP 발현 카세트를 도입한 293T 세포에서 PureLink RNA mini kit (Invitrogen)를 사용하여 total RNA를 추출하였다. 추출한 RNA를 정량하고 AccuPower RT Master Mix (BIONEER)를 사용해 complementary DNA (cDNA)를 합성하였다. QuantStudio 1 Real-time PCR 시스템 (Thermo Fisher)에서 TB Green Premix Ex Taq ±로 100 ng의 cDNA를 분석하여 각 유전자의 상대적 발현을 측정하였다. Ct 값이 37 이상인 유전자 (IZUM3)는 제외하였다.

[0134]

도 7a에 나타난 바와 같이, AAVS1에 근접한 유전자 10개 중 5개 (NLRP2, EPS8L1, TNNI3, SYT5, PTPRH)의 발현이 유의적으로 증가 혹은 감소하였다. 도 7b에 나타난 바와 같이, GSH1에 근접한 유전자의 발현은 유의적인 차이가 나타나지 않았다. 도 7c에 나타난 바와 같이, GSH2에 근접한 유전자 NXP1의 발현은 유의적인 차이가 나타나지 않았다. 도 7d에 나타난 바와 같이, GSH3에 근접한 4개의 유전자 모두 발현에 유의적인 차이가 나타나지 않았다.

[0135]

따라서 GSH1, GSH2 및 GSH3 위치는 AAVS1에 비해 유전자 발현 효율이 높을 뿐만 아니라 근접한 유전자의 전사에 영향이 없어 외래 유전자 도입 시 우수한 안전성을 갖는 것을 알 수 있다.

표 6

후보	염색체	유전자	시작	끝	Distance from GSH
AAVS1	19	NLRP2	54966374	55001138	114633
		RDH13	55039108	55071291	44480
		EPS8L1	55072020	55087923	27848
		PPP1R12C	55090914	55117637	-
		TNNT1	55132698	55149206	16909
		TNNI3	55151767	55157773	35978
		DNAAF3	55158661	55166722	42872
		SYT5	55171196	55180289	55407
		PTPRH	55181247	55209506	65458
		BRSK1	5528207	5531256	16628
GSH1	9	ELAVL2	23690104	23826337	1136326
		IZUMO3	24542952	24545946	416717
		TUSC1	25676969	25678444	714234
GSH2	4	NXPH1	8433609	8752961	311315
GSH3	3	PDE5A	119494397	119628804	545425
		MAD2L1	120055623	120066858	107371
		PRDM5	120684919	120922870	510611
		NDNF	121035613	121073021	861305

[0137]

[0139]

[실시예 7]

[0140]

인간 배아줄기세포 유래 중간엽줄기세포 (embryonic stem cell-derived mesenchymal stem cell: ES-MSC)의 GSH3 위치에 Sonic hedgehog (SHH) 유전자 도입 후 모낭 신생 여부 평가

[0142]

7.1 SHH 발현 카세트 제작

[0143]

ES-MSC의 GSH3 위치에 SHH 유전자를 도입하기 위해 도 8과 같이, GFP 대신 SHH 유전자 서열을 삽입한 공여자 벡터를 제작하였다. 공여자 벡터 제작은 하기와 같이 진행하였다. 첫 번째로, 제한 효소를 처리해 공여자 벡터로부터 GFP 유전자 서열 제거하였다. 이후, PCR을 통해 SHH 발현 벡터 (OriGene)로부터 SHH 유전자 절편을 제작하였다. 상기 SHH 유전자 절편을 Gibson assembly 기법을 통해 공여자 벡터에 삽입하였다. PCR을 통해 상기 절편의 벡터 내 도입 여부를 검증하고, Sanger sequencing을 통해 벡터에 도입된 상동성 DNA 서열을 검증하였다.

[0145]

7.2 GSH3으로의 SHH 발현 카세트 도입

[0146]

GSH3 위치로 공여자 벡터의 SHH 발현 카세트를 도입하였다. 이후, SHH 발현 카세트의 발현 유무를 확인하기 위해 실험을 진행하였다. ES-MSC를 StemPro MSC SFM XenoFree medium (Gibco)에 L-glutamine (2 mM), penicillin (100 U/ml), streptomycin (100 µg/ml)이 첨가된 배지에서 배양하였다. gRNA/Cas9 발현 벡터와 공여자 벡터를 1 : 2 비율로 조합하고, Neon electroporation (Invitrogen) 기기를 이용해 2 x 10<sup>6</sup> 개의 ES-MSC 세포에 형질 감염 시켰다. Real-time PCR을 통해 SHH 유전자의 과발현 여부를 검증한 결과, 도 9a에 나타난 바와 같이, 형질

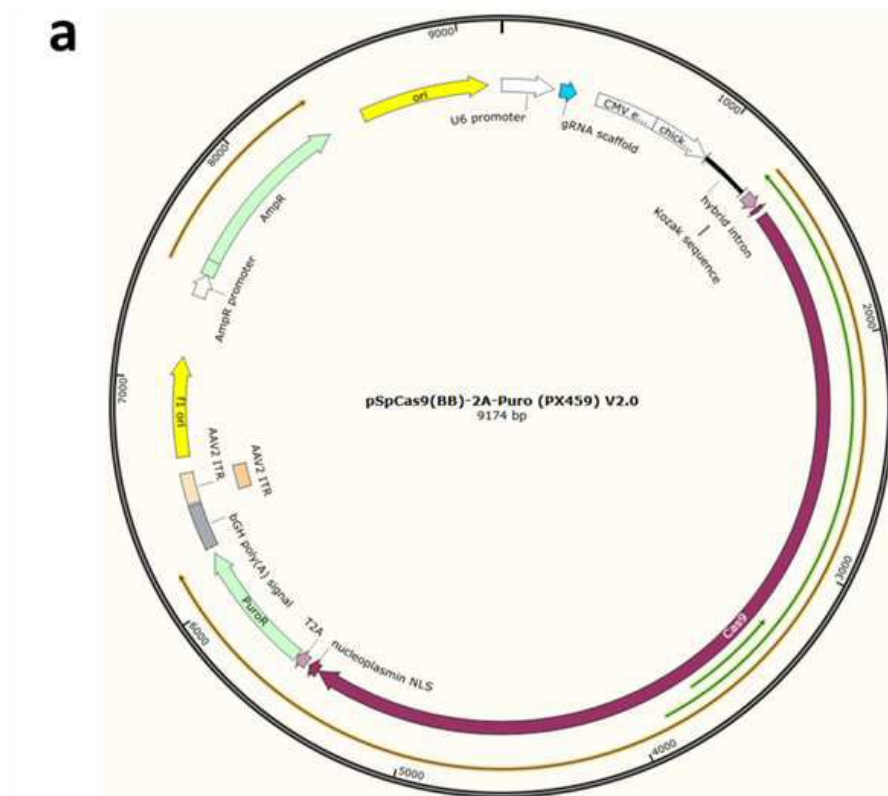
감염된 세포에서 SHH mRNA의 발현이 약 13배 증가하였다.

[0148] 7.3 SHH 발현 카세트의 모낭 신생능 평가

[0149] Patch assay를 통해 SHH 과발현 ES-MSK (SHH-ES-MSK)의 모낭 신생능을 평가하였다. 갓 태어난 C57BL/6 마우스의 피부에서 표피세포와 진피세포를 분리하였다. Ultra-low attachment 96-well round bottom plate (S-Bio)에 서 배양한 ES-MSK 스페로이드 (개당  $1 \times 10^4$  개의 세포) 100개와 표피세포  $1 \times 10^6$  개를 섞어 6주령의 누드 마우스 (BALB/cAJcl-nu)의 등쪽 피하에 이식하였다. 표피세포와 진피세포를 섞어서 이식한 그룹을 양성 대조군으로, 표피세포만 이식한 그룹을 음성 대조군으로 사용하였다. 도 9b에 나타낸 바와 같이, 이식 3주 후 SHH-ES-MSK를 이식한 그룹에서 모낭이 형성된 것을 확인하였다.

도면

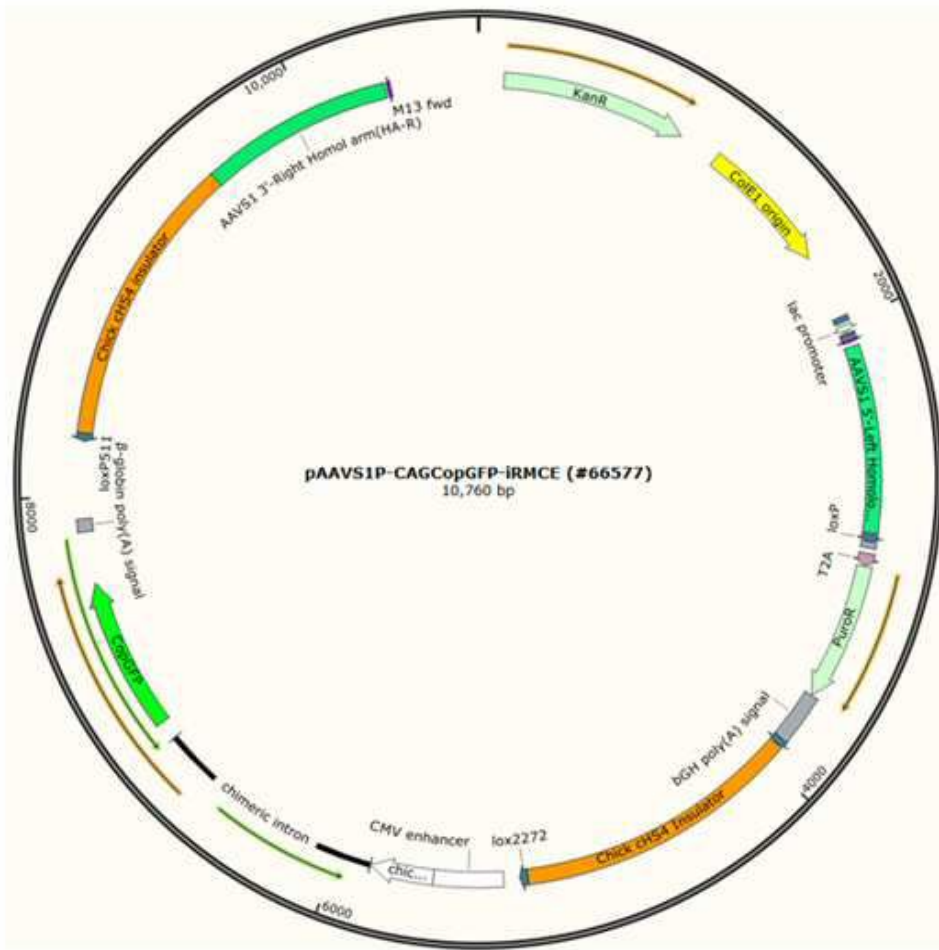
도면1



gRNA/Cas9 발현 벡터

도면2

b



공여자 벡터 (AAVS1)



도면3

a. DNA 올리고 (GSH1-3)

포워드 프라이머 5'-C A C C G G T G C C T A C A G A G A T T G C A A-3'

리버스 프라이머 3'-C C A C G G A T G T C T C T A A C G T T C A A A-5'

↓ 어닐링

gRNA 인서트 5'-C A C C G G T G C C T A C A G A G A T T G C A A  
C C A C G G A T G T C T C T A A C G T T C A A A-5'

b. 벡터 분해



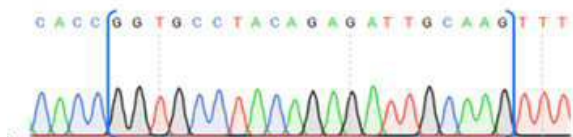
c. 결찰 (T4 라이게이즈)



d. 확인 (PCR)

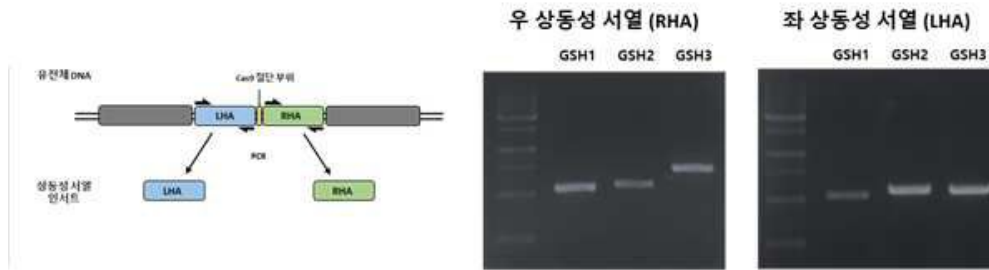


e. 시퀀싱



도면4

a. 상동성 서열 합성 (PCR)



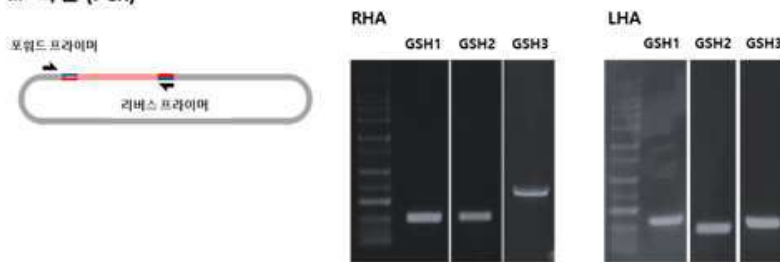
b. 벡터 분해



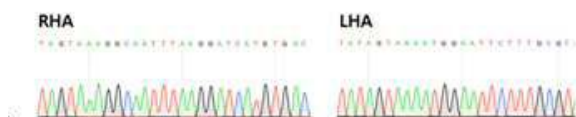
c. 결찰 (깁슨 어셈블리)



d. 확인 (PCR)



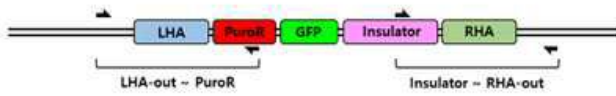
e. 시퀀싱



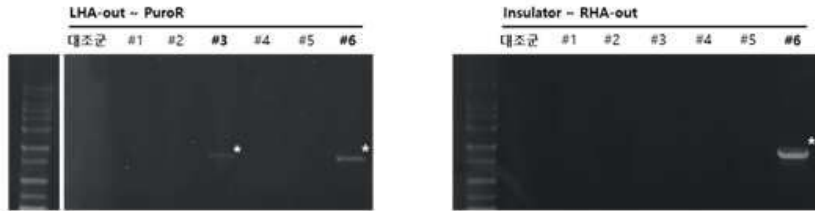
도면5

a. 녹-인(known-in) 확인 PCR

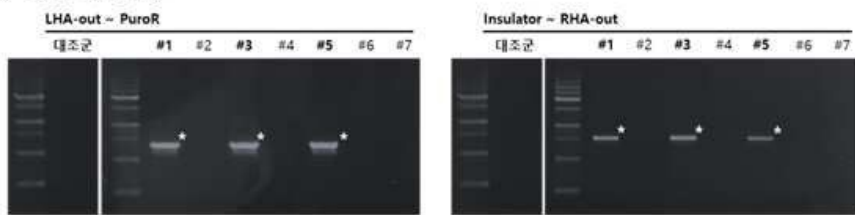
유전체 DNA



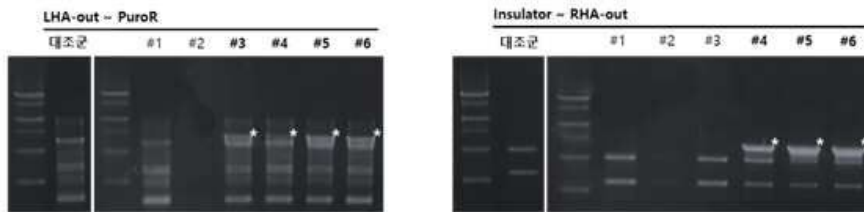
b. AAVS1 녹-인 확인



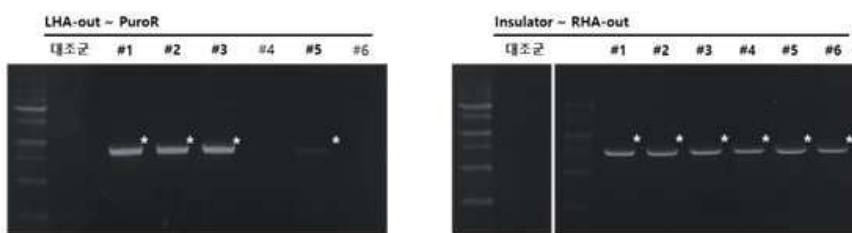
c. GSH1 녹-인 확인



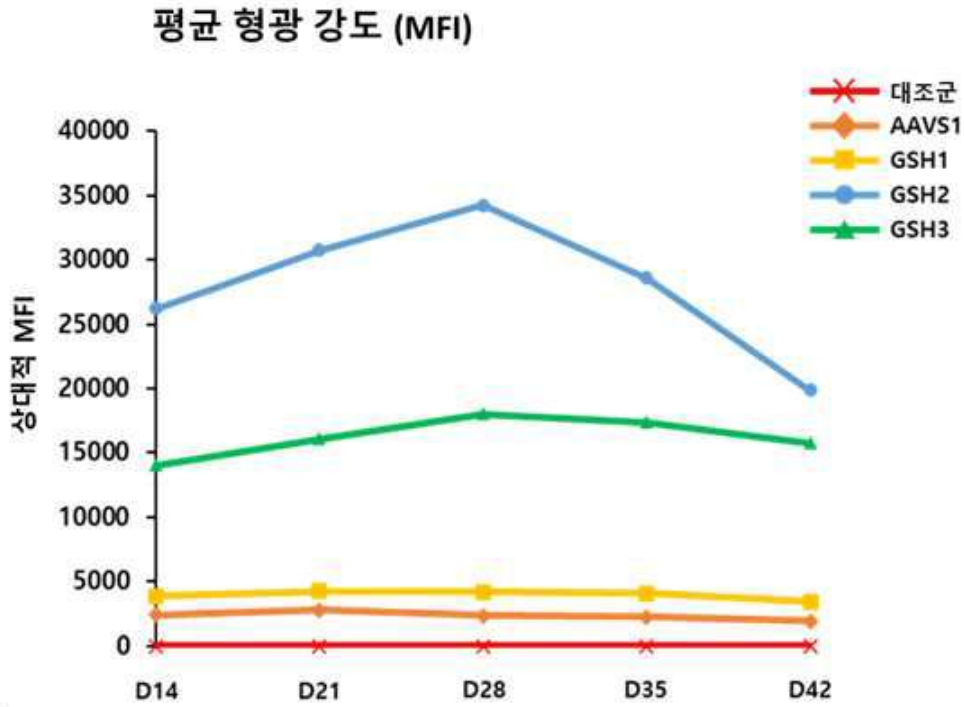
d. GSH2 녹-인 확인



e. GSH3 녹-인 확인

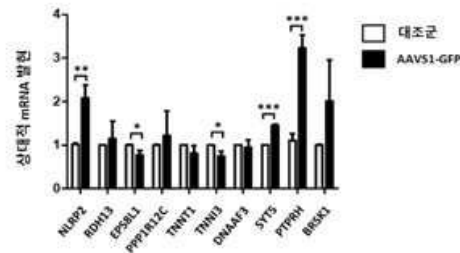
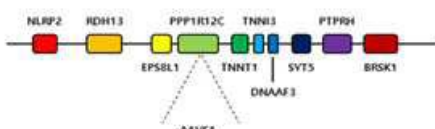


도면6

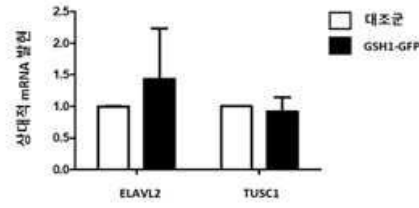
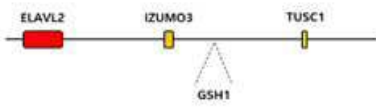


도면7

a. AAVS1

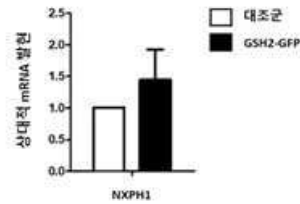
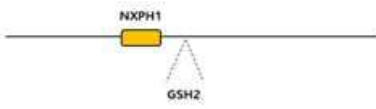


b. GSH1

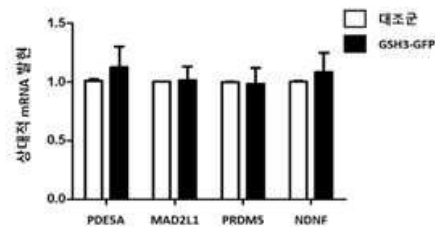
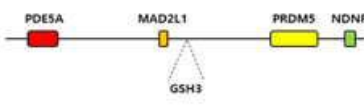


\*IZUMO3 - 검출되지 않음

c. GSH2

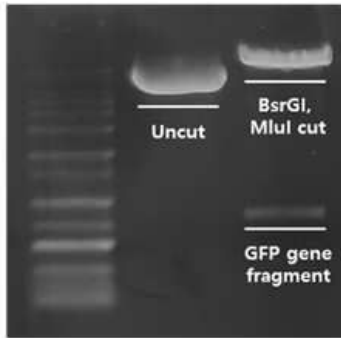


d. GSH3

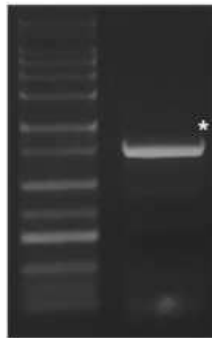


도면8

a. 벡터 분해



b. SHH 유전자 절편



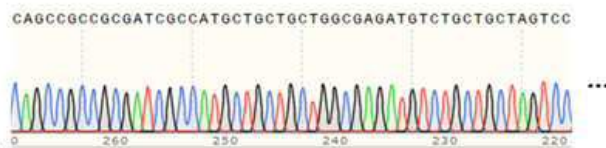
c. 결찰 (깁슨 어셈블리)



d. 확인 (PCR)

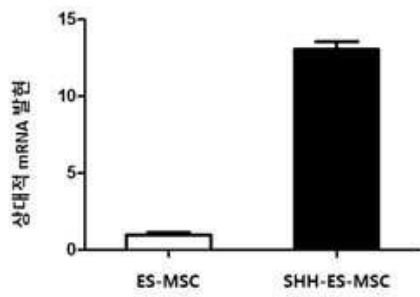


e. 시퀀싱

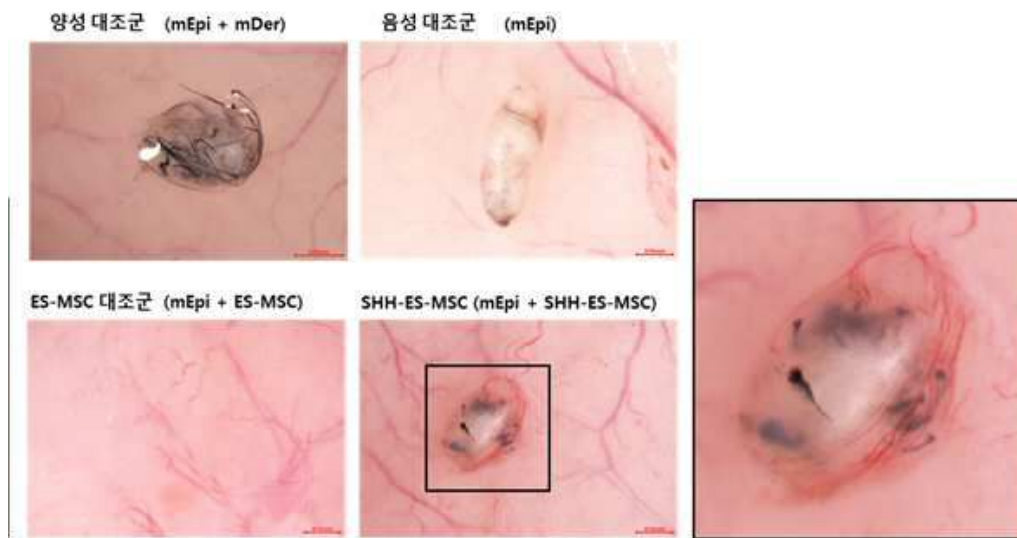


도면9

a. SHH mRNA 발현



b. 패치 어세이



서 열 목 록 (첨부)



아이콘을 클릭하시면 서열목록 파일이 열립니다.

본 공보 PDF는 첨부파일을 가지고 있습니다. Acrobat Reader PDF뷰어를 제공하지 않는 브라우저(크롬, 파이어폭스, 사파리 등)의 경우 첨부파일 열기가 제한되어 있으므로 Acrobat Reader PDF뷰어 설치 후 공보 PDF를 다운로드 받아 해당 뷰어에서 조회해주시기 바랍니다.